

## Alerts bedömning

**Metod och målgrupp:** Genterapi syftar till att överföra en gen till relevanta målceller för att rätta till eller förbättra funktionen hos felande gener. Genterapi kan också komma att användas för att reducera eller eliminera sjukdomsalstrande proteiner, eller proteiner som förekommer i onormalt stora mängder, som vid exempelvis cancer. Den första kontrollerade överföringen av en främmande gen till människa skedde 1989, och ledde till kliniska genterapiförsök året därpå. Sedan dess har drygt 600 kliniska försök registrerats. Då metoden fortfarande är experimentell är det inte möjligt att avgränsa målgruppen för behandling. De flesta experimentella kliniska studierna har genomförts, eller pågår, inom cancerområdet. Övriga potentiella indikationer för genterapi är vissa genetiska sjukdomar (exempelvis ärftliga immunbristsjukdomar, hemofili, Gauchers sjukdom, cystisk fibros och vissa former av anemi), svåra infektionssjukdomar (HIV) samt autoimmuna och degenerativa neurologiska sjukdomar. På senare tid har försök att behandla hjärt-kärlsjukdomar inletts.

**Patientnytta:** Genterapi är en experimentell metod. Det har publicerats en stor mängd små studier i tidig utvecklingsfas av genterapi vid ett flertal sjukdomar som skulle kunna bli aktuella för genterapi. Frågeställningar och resultatmått i dessa studier är varierande. Lovande resultat såväl som ett fåtal allvarliga biverkningar har rapporterats. Svårigheten har i de flesta studierna bestått i en otillräcklig genöverföring till relevanta målceller.

**Ekonomiska aspekter:** Flertalet genterapimetoder är dyra, men kostnaderna varierar beroende på sjukdom och använd teknik. Om genterapi skulle bli framgångsrik skulle besparingen för samhället kunna bli betydande även vid mycket ovanliga sjukdomar.

**Kunskapsläge:** Enligt Alerts bedömning finns det i dagsläget ringa\* kunskap om metodens effekter och risker. Det finns ingen\* kunskap om kostnader och kostnadseffektivitet vid behandling med genterapi.

Metoden är i dag att betrakta som huvudsakligen experimentell och saknar definierade kliniska tillämpningar. Det är för tidigt att förutsäga både nyttan och eventuella risker för de patienter som genomgår genterapi. Effektivitet och möjliga komplikationer kommer att variera kraftigt beroende på den aktuella sjukdomens natur och vilken överföringsmetod som används.

\*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

## Metoden

Genterapi syftar till att överföra en gen till relevanta målceller för att rätta till eller förbättra funktionen hos felande gener. Genterapi kan också komma att användas för att reducera eller eliminera sjukdomsalstrande proteiner, eller proteiner som förekommer i onormalt stora mängder (som vid exempelvis cancer).

För överföring av gener används vektorer (bärare). Många av de bästa vektorerna är virala. Virala vektorer använder komponenter från virus för att dra nytta av de effektiva mekanismer som virus har utvecklat för att ta sig in i värdceller. De bär då på en terapeutisk gen, men saknar en eller flera virusgener för att undvika de komplikationer som kan uppkomma när virusgener förekommer. De flesta virusvektorer saknar förmåga att reproducera sig och kan inte heller sprida sig när de överfört sitt material till målcellen. Vissa virusvektorer kan överföra gener permanent genom att integrera sin arvs massa i målcellens DNA. Andra virusvektorer integrerar inte sin arvs massa i kromosomalt DNA. Särskilt hos celler som genomgår delning tenderar sådan arvs massa att försvinna.

Det finns också icke-virala vektorer. De är i allmänhet mindre effektiva när det gäller att överföra gener till celler, särskilt när man söker åstadkomma en permanent överföring. Man har emellertid nyligen lyckats utveckla mer effektiva metoder för temporärt genuttryck.

Genterapimetoderna kan delas upp i ex vivo-terapi (behandling utanför kroppen, där celler från samma art eller från den egna kroppen behandlas med virusvektorer och sedan återförs till patienten) och in vivo-terapi (vektorerna injiceras direkt i patienten). Flera olika tillvägagångssätt med olika virala och icke-virala vektorer, antingen ex- eller in vivo, har testats i kliniska studier.

Genterapins möjligheter och begränsningar handlar inte bara om utvecklingen av virala vektorer utan också om tekniker och kunskaper inom cellbiologin, såsom förmågan att odla målceller på lämpligt sätt utan att skada deras biologiska potential. Det krävs också att klinisk metodologi finns tillgänglig för lämplig transplantationsteknologi vid ex vivo-terapi, eller för att injicera virus i lämpliga målceller. Benmärgstransplantation är t ex en väl etablerad medicinsk procedur till skillnad från överföring av leverceller. Vid blodsjukdomar har varianter av redan existerande teknologi använts, medan det för exempelvis leversjukdomar kommer att krävas ny teknologi för genöverföring.

Produktion av vektorer för kliniskt bruk sker i, av Läkemedelsverket, särskilt auktoriserade laboratorier där man arbetar enligt de principer som gäller vid läkemedelsframställning. Något som är unikt för de genterapeutika som överförs med virusvektorer är att de måste analyseras med avseende på förekomsten av infektiösa viruspartiklar.

## Målgrupp

Då metoden ännu är experimentell är det inte möjligt att avgränsa målgrupp för behandling. Metoden utvecklades ursprungligen för att möjliggöra behandling av genetiska sjukdomar. Troliga kandidater för genterapi är ett flertal relativt ovanliga, men allvarliga och svårbehandlade genetiska sjukdomar, t ex hemofili, Gauchers sjukdom, cystisk fibros, ärftliga immunbristsjukdomar och vissa former av anemi. Som exempel kan nämnas att det i Sverige finns 200 patienter med en så pass allvarlig form av hemofili att de kan anses vara i behov av genterapi, ungefär 40 patienter med Gauchers sjukdom, och omkring 7 patienter med Diamond-Blackfan anemi. Gruppen genetiska sjukdomar omfattar fler än 5 000 stycken, men alla sjukdomsgener är ännu inte identifierade.

De flesta pågående experimentella kliniska genterapistudier sker dock inom cancerområdet. Genom att kombinera cytostatikabehandling med genterapi har man här uppnått lovande resultat [t ex 5]. Lovande resultat har även uppnåtts i de under de senaste åren inledda försöken att behandla hjärt-kärlsjukdomar genom att stimulera nybildning av blodkärl. Skulle dessa försök bli framgångsrika så finns ett stort patientunderlag för genterapi. Andra tänkbara områden är svåra infektionssjukdomar (nästan uteslutande HIV), autoimmuna sjukdomar och degenerativa neurologiska sjukdomar. Även DNA-vaccination är ett växande forskningsområde. Detta är dock framför allt inriktat på vaccination mot infektionssjukdomar.

## Relation till andra metoder

Det finns i dag ingen särskild klinisk tillämpning tillgänglig för jämförande utvärdering. Framgångsrikt genomförd genterapi har potentialen att kunna leda till kvarstående bot. De flesta former av konventionell läkemedelsterapi vid genetiska sjukdomar kräver kontinuerlig behandling under patientens hela livslängd. En potentiellt konkurrerande ny terapi är användandet av stamceller. Resultaten från sådana studier är ännu mycket begränsade, om man bortser från blodsjukdomar där benmärgstransplantation är en väl etablerad metod.

## Patientnytta

Enligt European Society of Gene Therapy (ESGT) pågick i september 2001 mer än 600 kliniska studier av genterapi i världen. Dessa involverade mer än 3 500 patienter och berörde cancer (63 procent), genetiska sjukdomar (13 procent), hjärt-kärlsjukdomar (8 procent) respektive infektionssjukdomar (6 procent) [9]. Av drygt 600 studieprotokoll år 2002 var mer än 98 procent fas I- och II-studier [8].

Sedan år 2000 har ett stort antal kliniska genterapistudier publicerats. Tabell 1 är en summarisk sammanfattning av indikationer och klinisk utvecklingsfas i dessa studier.

**Tabell 1. Summarisk sammanfattning av publicerade kliniska genterapistudier sedan år 2000.**

Sjukdom	Klinisk utvecklingsfas
<i>Genetiska sjukdomar</i>	
Cystisk fibros	Fas I*–II*
Hemofili (A och B)	Fas I
<i>Cancersjukdomar</i>	
Livmodercancer	Fas I–II
Bröst- och livmodercancer associerad med HER-2/neu	Fas I
Prostatacancer	Fas I–II
Kolorektal cancer	Fas I
Hjärntumörer	Fas I–III
Lungcancer	Fas II
Levercancer	Fas II
Bukspottkörtelcancer	Fas I–II
Huvud- och halscancer	Fas I
Urinblåsecancer	Fas I
Multipelt myelom	Fas I
Malignt melanom	Fas I–II
Solida tumörer av varierande ursprung	Fas I
<i>Kärlsjukdom</i>	
Kärlkramp i hjärtats kranskärl	Fas II
Kärlkramp i benen	Fas II
<i>Övrigt</i>	
HIV	Fas II
Artrit	Fas I
ALS	Fas I–II

**Fas I:** De första prövningarna på människa, vanligen friska försökspersoner. Förekomsten av biverkningar studeras vid olika doser. Om möjligt bedöms också de önskade effekterna.

**Fas II:** Orienterade prövningar på patienter, framför allt för att fastställa vilka dosnivåer som ger önskad effekt och vilka biverkningar som förekommer vid dessa doser.

**Fas III:** Jämförande studier för att verifiera den effektivitet hos diagnostiska, terapeutiska eller profylaktiska produkter eller tekniker som fastställts i fas II-studier. Vid dessa prövningar övervakas patienterna noga av läkare för att eventuella biverkningar av långtidsbruk skall kunna påvisas. Studierna utförs på patientgrupper som är tillräckligt stora för att kliniskt signifikanta effekter skall kunna identifieras och pågår under cirka 3 år.

Från Frankrike rapporterades år 2000 resultat vid 10 månaders uppföljning av genterapi för två barn med en könsbunden form av svår kombinerad immunbrist (XSCID-1) [2]. Barnen uppvisade då inga sjukdomstecken och kunde vistas i hemmet. I början av år 2002 hade ytterligare tre barn behandlats och resultat upp till 2,5 år efter genterapi rapporterades [3]. Mot slutet av året hade sammanlagt 11 barn med XSCID-1 behandlats, varav 9 hade utvecklat normal T- och B-cellsfunktion och inte längre var i behov av behandling av något slag [1]. Två av dessa barn har dock utvecklat en form av leukemi [4,6,9]. Detta har lett till att behandling med genterapi vid SCID tills vidare har avbrutits på flera håll.

## Komplikationer och biverkningar

Riskerna vid genterapi är ännu ofullständigt kända eftersom den kliniska erfarenheten är begränsad, men vissa komplikationer har inträffat vid såväl försök på människa som vid djurexperiment och det existerar dessutom många potentiella risker. De huvudsakliga riskerna som observerats vid djurförsök har varit av immunologisk karaktär. Djuren har utvecklat antikroppar mot den överförda genen eller mot virala proteiner från de vektorer som använts vid överföringen (gäller särskilt adenovirus).

I en mycket uppmärksam studie avled en 18-årig man, med ärftlig leversjukdom, av en kraftig inflammatorisk reaktion efter genterapi med hög dos av viruspartiklar [7]. Det finns också en potentiell risk att vektorer integreras i DNA på sådana ställen där de kan ha en ogynnsam effekt; exempelvis i en onkogen (en gen som ger upphov till cancer) som aktiveras, eller att en gen som hämmar tumörtillväxt skadas (så kallad insertionell onkogenes). Nyligen har två barn, som behandlats för XSCID-1, utvecklat en tumörliknande sjukdom, som kan synas vara orsakad av behandlingen [4,6]. En terapigen har här integrerats i närheten av en känd tumörigen. Eftersom det rör sig om enstaka fall kan graden av risk inte bedömas. Barn med denna form av immunbrist löper en 20–30-procentig risk att dö vid en konventionell allogen benmärgstransplantation när endast obesläktade benmärgsgivare finns att tillgå. I djurexperiment har risken för insertionell onkogenes varit låg, men exakt hur stor den är känner man inte till, eftersom det skulle krävas experiment på tusentals eller tiotusentals djur för att fastställa den. Som jämförelse kan nämnas att många etablerade terapiformer vid tumörsjukdom sker med läkemedel som påverkar arvsmassan och leder till bestående förändringar.

Andra risker rör en utveckling av icke önskvärda smittämnen vid framställning av virusvektorer. Komplikationer som härrör från vektorproduktionen kan väsentligen förhindras genom rigorösa tester av förberedelserna. Sådan analys krävs av Läkemedelsverket.

## Kostnader och kostnadseffektivitet

Flertalet genterapimetoder är i dag dyra. DNA-vaccination utgör ett undantag eftersom man här inte använder virala vektorer och tillförsel sker på samma sätt som för konventionella vacciner. Kostnaderna varierar beroende på vilken sjukdom och teknik som används.

Genterapi av hematopoetiska stamceller förväntas i dag kosta lika mycket som benmärgstransplantation, exklusive kostnaden för att framställa och testa vektorn. Kostnaden för vektorproduktionen beräknas uppgå till mellan 1 och 1,5 miljoner kronor för att behandla ett tiotal patienter.

Den höga kostnaden per patient har varit ett hinder för att utveckla genterapi. På grund av att genterapi ofta inriktas mot ovanliga sjukdomar har läkemedelsföretagen visat ett begränsat intresse eftersom de föredrar att fokusera på vanliga sjukdomar där utvecklingskostnaden per potentiell patient blir lägre.

Även när det rör sig om få patienter skulle besparingen för samhället kunna bli betydande om genterapi skulle bli framgångsrik. Gauchers sjukdom behandlas t ex med enzymsättning till en kostnad av cirka 60 miljoner kronor per år för cirka 30 patienter. Eftersom patienterna kräver en livslång behandling blir den totala kostnaden hög. Vid en genomsnittlig behandlingstid på 50 år, med dagens kostnad för läkemedlet och 3 procents diskonteringsränta, blir livstidskostnaden 52 miljoner kronor per patient. Grovt räknat skulle en engångskostnad för en behandling understigande denna summa innebära besparingar för sjukvården. Till detta kommer givetvis en rad andra humanitära och samhällsekonomiska konsekvenser.

## Sjukvårdens struktur och organisation

Det finns i dag en adekvat struktur för att påbörja kliniska genterapistudier med människor. Enheter för vektorproduktion finns på Huddinge Sjukhus och vid Uppsala Universitet. På båda dessa ställen samt vid Universitetssjukhuset i Lund och på Karolinska Sjukhuset finns laboratorier med kapacitet att överföra genetiskt material till patienter.

## Etiska aspekter

Somatisk genterapi (gentransplantation) jämförs juridiskt med organtransplantation och liknar i princip traditionell läkemedelsbehandling vad riskvärdering beträffar. Vid kliniska prövningar skiljer sig inte den grundläggande etiska bedömningen från den som gäller för andra terapiformer. All information om den genöverförande vektorn (läkemedlet), det medicinska tillvägagångssättet och de kliniska procedurerna måste värderas. Vidare måste alternativa behandlingar beaktas för att kunna värdera risken för patienter som ingår i studier. Liksom vid all läkemedelsbehandling är det viktigt att man i Sverige följer den diskussion som pågår i USA och inom EU för att utarbeta lämpliga riktlinjer för genterapi. Läkemedelsverket har utvärderat ett mindre antal ansökningar om att genomföra kliniska studier i Sverige.

## Pågående forskning

Enligt en sammanställning år 2002 som presenteras på tidskriften *The Journal of Gene Medicine*'s hemsida, fanns 636 kliniska genterapistudier registrerade. Av dessa genomfördes mer än 80 procent i USA och drygt 15 procent i Europa. Sammanlagt har cirka 3 500 patienter inkluderats i dessa studier som berör cancer (63 procent), genetiska sjukdomar (13 procent), hjärt-kärlsjukdomar (8 procent) respektive infektionssjukdomar (6 procent) [9].

Resultat från den första placebokontrollerade randomiserade genterapistudien vid kranskärlssjukdom, EUROINJECT ONE, har presenterats vid hjärtspecialistmötet i Chicago under våren 2003. Studien är en fas II-III multicenterstudie och omfattar 80 patienter med svår kärlkramp från Sverige, Danmark, Österrike och Polen. Studieresultaten har ännu inte publicerats i vetenskaplig tidskrift.

Den första kliniska genöverföringen i Sverige skedde vid Huddinge Sjukhus 1995. Huddinge Sjukhus och Lunds universitet har redan etablerat genterapicentra för att utveckla och stödja genterapiforskningen. De flesta svenska universitet har etablerat någon form av forskning inom området, innefattande följande områden:

- utveckling av vektorer
- genöverföring till hematopoetiska celler
- genöverföring till centrala nervsystemet
- utveckling av genterapi mot cancer.

Ett nationellt program för genterapiforskning utlystes under 1999. Totalt har 60 miljoner kronor fördelats under en femårsperiod.

## Sakkunniga

Stefan Karlsson, Professor, Avdelningen för Molekylärmedicin och Genterapi, Lunds universitet.  
Edvard Smith, Professor, Kliniskt Forskningscentrum, Karolinska Institutet, Stockholm.

## Granskare

Johan Richter, Docent, Avdelningen för Molekylärmedicin och Genterapi, Lunds universitet.

## **Sökväg**

För den summariska sammanfattningen av studier i tabell på sid 3 gjordes i mars 2003 litteratursökning i databasen Medline med sökorden "gene therapy"[MeSH]. Sökningen avgränsades till clinical trials, humanstudier och studier publicerade sedan januari år 2000.

## Referenser

### Allmän referenslitteratur till tidigare version av rapporten

- Anderson WF. Human gene therapy. Nature 1998;392(6679 Suppl):25-30. Review.
- Brenner M. Gene marking. Hum Gene Ther 1996;7(16):1927-36. Review.
- Health Council of the Netherlands. Gene therapy. No 1997/12E. Rijswijk, 1997.
- Verma IM, Somia N. Gene therapy -- promises, problems and prospects. Nature 1997;389(6648):239-42.

### Nya referenser vid uppdatering 2003-05-19

1. Buckley RH. Gene therapy for SCID--a complication after remarkable progress. Lancet 2002;360(9341):1185-6.
2. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science 2000;288(5466):669-72.
3. Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, Bouneaud C, Hue C, De Villarty JP et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. N Engl J Med 2002;346(16):1185-93.
4. Hacein-Bey-Abina, von Kalle C, Schmidt M, Le Deist F, Wulffraat N, McIntyre E et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2003;348(3):255-6.
5. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, Arseneau J, Tannock IF, Romel L et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. Nat Med 2000;6(8):879-85.
6. Marshall E. Gene therapy. Second child in French trial is found to have leukemia. Science 2003;299(5605):320.
7. Smith CI. Genterapin kanske på väg att infria förväntningarna. Dock ännu inte en riskfri behandlingsmetod. Läkartidningen 2001;98(9):924-6.
8. <http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/>
9. <http://www.esgt.org/>