

For første gang er et genterapiprodukt godkjent for bruk i Europa. Sendrektig og omstendelig behandlingsprosess av reguleringsmyndighetene må ta sin del av ansvaret for at det tok så lang tid

Genterapi – et etterlengtet gjennombrudd

Genterapi venter på gjennombruddet var tittelen på et innlegg i Tidsskriftet i 2000 (1). Status og anbefalinger for genterapi i norsk medisin ble presentert allerede i 2001 (2). Men ikke før nå – mer enn ti år senere – er det første kommersielle genterapiproduktet godkjent for det europeiske markedet (3, 4). Glybera er utviklet for å behandle pasienter med lipoproteinlipasemangel. De som har denne meget sjeldne arvelige sykdommen, tåler ikke fett i maten. Det dannes store lipoproteinkomplekser i blodet, noe som blant annet fører til pankreatitter. Glybera inneholder lipoproteinlipasegenet i en adenovirusassosiert virusvektor og skal injiseres én gang på ca. 50 steder i lår og legger. Genet inkorporeres i muskelcellene, som skal bli i stand til å produsere lipoproteinlipase.

Genterapi er overføring av genetisk materiale til en pasient for å helbrede sykdom. Terapien kan bestå i å kompensere for feil i et gen ved å tilføre en funksjonell genkopi. Det terapeutiske genet overføres til pasientens celler via en vektor, som regel et virus, men andre vektorer, for eksempel liposomer, kan også brukes. Ved in vivo-behandling injiserer man genetisk materiale direkte i vevet. Ved ex vivo-behandling høstes stamceller fra pasienten og den genetiske defekten korrigeres før cellene føres tilbake.

Genterapi virker i prinsippet enkelt. Det var derfor store forventninger til slik terapi for alvorlige arvelige sykdommer da kliniske studier startet tidlig i 1990-årene. Cystisk fibrose, den vanligste alvorlige recessivt arvelige sykdommen i den kaukasoide befolkning, skulle ligge godt til rette for genterapi. Sykdommen affiserer først og fremst lungene. Genet assosiert med cystisk fibrose (*CFTR*) var kjent, og en viral vektor med det terapeutiske genet skulle kunne opptas i lungevev ved inhalasjon. Men denne behandlingen viste seg å by på de fleste av de problemer som etter hvert har oppstått ved genterapi, ikke minst immunologiske reaksjoner på de virale vektorene. Selv etter 20 års forskning er genterapi for cystisk fibrose ikke en etablert behandling.

Flere uheldige hendelser førte til en forsinkelse av genterapiutviklingen. I 1999 døde en 18 år gammel gutt under utprøving av genterapi for ornitintranskarboksyilasemangel etter at han fikk en kraftig immunrespons mot adenovirusvektoren. I 2002 fikk flere gutter en leukemilignende tilstand under utprøving av genterapi for den X-bundne arvelige sykdommen alvorlig kombinert immunsvikt (severe combined immunodeficiency, X-SCID). Standardbehandling er beinmargstransplantasjon. Uten en forlikelig genterapi, på tross av de nevnte komplikasjoner, likevel et godt alternativ, ikke minst fordi det nå er utviklet bedre vektorer.

Genterapi har vist lovende resultater ved flere andre arvelige sykdommer. Hemofili B skyldes mangel på koagulasjonsfaktor IX, og behandling med tilført faktor IX er svært dyr. En liten økning i plasmanivået kan være nok til at pasientene kan klare seg uten tilførsel av faktor IX. I en studie med seks pasienter ble faktor IX-aktivitet påvist hos samtlige etter intravenøs injeksjon av en virusvektor med det normale faktor IX-genet (5). Også ved arvelige retinopatiser, for eksempel Lebers kongenitale amaurose, har forsøk med injeksjon av genterapiprodukt i retina vist lovende resultater (6).

De første forsøk med genterapi gjaldt sjeldne, alvorlige monogent arvelige sykdommer hvor det ikke finnes kurativ behandling. Nå gjøres det utprøving med genterapi også for hyppigere sykdommer,

og i dag gjelder de fleste kliniske forsøk med genterapi kreftbehandling (7). Genterapi er i Norge regulert av bioteknologiloven og bare tillatt for behandling av alvorlig sykdom eller for å hindre at slik sykdom oppstår. Avgrensning av hva som skal betraktes som alvorlig sykdom er vanskelig. Loven er under revisjon, og det diskuteres om også mindre alvorlige sykdommer skal kunne vurderes for genterapi. Risikoen forbundet med genterapi er avtakende, og kjemoterapi og andre konvensjonelle behandlinger er også forbundet med risiko.

Veien frem til godkjenning av Glybera var lang og omstendelig (8). Firmaet som utviklet legemidlet, leverte den første søknaden om markedsføringstillatelse til det europeiske legemiddelverket i januar 2010. Etter flere runder med avslåtte søknader og noe politisk press ble Glybera endelig godkjent av EU-kommisjonen. I mellomtiden var firmaet gått konkurs. Selv om Glybera kanskje blir en medisinsk suksess for pasientene, ble det ingen suksess for utviklerne.

En av grunnene til at søknaden ble avslått, var at de kliniske forsøkene bare omfattet 27 pasienter. Imidlertid er de fleste monogent arvelige sykdommer svært sjeldne, og større studier er derfor vanskelig å gjennomføre. Lipoproteinlipasemangel rammer bare ett til to individer per million og er et eksempel på en «orphan disease», en sykdom som er så sjelden at det ikke er lønnsomt å utvikle legemidler mot den. For disse sjeldne tilstandene er det foreslått å opprette et internasjonalt konsortium for genterapi (9).

Den omstendelige prosessen rundt godkjenningen av Glybera har ført til et ønske om økt klarhet og åpenhet i reguleringen av genterapiprodukter (10). Dette vil kunne stimulere til videre utvikling – til nytte for pasientene og alle som er involvert i utviklingen av genterapi.

Karen Helene Ørstavik
k.h.orstavik@medisin.uio.no

Karen Helene Ørstavik (f. 1937) er spesialist i medisinsk genetik. Hun har vært overlege ved Avdeling for medisinsk genetik, Seksjon for klinisk genetik, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og er professor emerita ved Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Sundar T. Genterapi venter på gjennombruddet. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 137.
2. Lyngstadaas A, Smeland EB. Genterapi – status og anbefalinger for norsk medisin. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 343–8.
3. Moldestad O. Genterapi godkjent. Genialt 2012; 5: 12.
4. Ylä-Herttua S. Endgame: Glybera finally recommended for approval as the first gene therapy drug in the European Union. Mol Ther 2012; 20: 1831–2.
5. Holtermann MK. Genterapi til pasienter med hemofili B. Tidsskr Nor Lægeforen 2012; 132: 1071.
6. Colella P, Auricchio A. Gene therapy of inherited retinopathies: a long and successful road from viral vectors to patients. Hum Gene Ther 2012; 23: 796–807.
7. Lam P, Khan G, Stripecke R et al. The innovative evolution of cancer gene and cellular therapies. Cancer Gene Ther 2013; 20: 141–9.
8. Moldestad O. Lang vei til godkjenning. Genialt 2012; 5: 13.
9. Tremblay JP, Xiao X, Aartsma-Rus A et al. Translating the genomics revolution: the need for an international gene therapy consortium for monogenic diseases. Mol Ther 2013; 21: 266–8.
10. Ylä-Herttua S. The need for increased clarity and transparency in the regulatory pathway for gene medicines in the European Union. Mol Ther 2012; 20: 471–2.