Bioteknologirådet

Helse- og omsorgsdepartementet

Postboks 8011 Dep

0030 Oslo

Vår ref.: 2016/ 53 Deres ref.: Dato: 21.10.2016

Midlertidig genuttrykk i immun-/genterapi

Immunterapi er lovende behandling for mange sykdommer. Spesielt på kreftfeltet gjøres det kliniske studier med gode resultater. Et slikt eksempel er kreftvaksiner, der genetisk materiale (DNA/RNA) fra kreftceller brukes til å stimulere pasientens immunforsvar.[1] Radiumhospitalet har spesialisert seg på kreftvaksiner der genetisk materiale isoleres fra pasientens kreftceller og brukes til å stimulerer immuncellene til pasienten. På den måten lærer immuncellene hvordan de skal angripe kreftcellene. Under disse formene for immunterapi eksponeres pasientens immunceller i laboratoriet for genetisk materiale i noen dager, før cellene settes tilbake i pasienten igjen.

I dag reguleres disse formene for immunterapi, hvor det gjøres forbigående behandling med genetisk materiale, som genterapi, og må godkjennes særskilt. Denne reguleringen skiller seg fra reguleringen i EU som ikke anser midlertidig behandling med RNA som genterapi. Denne forskjellen kan føre til forsinkelser i oppstart av kliniske studier og at kliniske studier ikke gjøres i Norge.

Rammene for denne uttalelsen: Bioteknologirådet uttalelser seg i denne omgang om immunterapi hvor det benyttes midlertidig, ikke-integrerende DNA- eller RNA-basert genmateriale.

Bioteknologiloven er for tiden under evaluering av Helse- og omsorgsdepartementet, og en stortingsmelding forventes tidlig på nyåret. Både Bioteknologirådet og Helsedirektoratet har gitt innspill. Helsedirektoratet peker på i sin anbefaling at det er flere lover som regulerer genterapi, både bioteknologiloven, legemiddelloven[2] og helseforskningsloven[3]. Genterapi omfattes også av forskrift om klinisk utprøvning av legemidler[4]. Direktoratet mener at ved en revisjon av bioteknologiloven bør departementet vurdere om legemiddel- og helseforskningslovgivningen samlet er tilstrekkelig for å regulere genterapi.[5] Direktoratet anbefaler at genterapi, i sin helhet, tas ut av bioteknologiloven.

---

[1] Begrepet "vaksine" brukes her om en metode som aktiverer immunforsvaret til pasienter *etter* at de har fått kreft. De «kreftvaksinene» som omtales her er ikke aktuelle å gi til personer før de får kreft/sykdom, slik som er vanlig med vaksiner f.eks. i barnevaksineprogrammet.
[2] Lov av 4. desember 1992 nr. 123 om legemidler m.v.
[3] Lov av 20. juni 2008 nr. 44 om medisinsk og helsefaglig forskning.
[4] Forskrift av 30. oktober nr. 1321 om klinisk utprøvning av legemidler til mennesker.
[5] Helsedirektoratet, Evaluering av bioteknologiloven 2015

Postadresse:	Besøksadresse:	Telefon:	E-post:	Internett:
Stortingsgata 10	Stortingsgata	24 15 60 20	post@bioteknologiradet.	www.bioteknologiradet.no
0161 OSLO				

I sitt innspill til departementet sa Bioteknologirådet at genterapi hører naturlig hjemme under bioteknologiloven, ettersom det omfatter endring av vårt genetiske materiale ved hjelp av genteknologi. Bioteknologirådet drøftet ikke i sin uttalelse nyere former for genterapi, hvor immunceller hentes ut fra pasienten og kortvarig stimuleres med nukleinsyrer.

Bioteknologirådets tilrådning:
Et samlet Bioteknologiråd mener det er viktig å ha gode vilkår for immun-/genterapiterapi i Norge. Regulering av genterapi hører naturlig inn under bioteknologiloven, ettersom det omfatter endring av vårt genetiske materiale ved hjelp av genteknologi. Bioteknologirådet mener derfor at midlertidig stimulering med DNA eller RNA fremdeles skal reguleres av bioteknologiloven, men at de kliniske forsøkene kan unntas krav om godkjenning. Dette gjelder behandlinger med nukleinsyrer både i og utenfor kroppen til pasienten.

1. Bakgrunn

1.1. Genterapi

Genterapi er overføring av genetisk materiale for å kunne behandle sykdom. De første kliniske forsøkene på mennesker kom på starten av 1990-tallet, og siden den gang har det blitt utført over 2000 kliniske forsøk på mennesker verden over. Bare to preparater har fått godkjenning; det ene i Kina i 2002 og det andre i EU i 2012. Genterapi er fremdeles en eksperimentell behandling, og foregår i dag innenfor rammen av forsking og kliniske studier. I Norge er Oslo universitetssykehus HF ved Seksjon for celleterapi på Radiumhospitalet den eneste virksomheten som har godkjenning for gjennomføring av kliniske genterapistudier.

Det er flere prinsipper for genterapi avhengig av hvilke metoder som benyttes:

- Genterapien kan gi permanente eller midlertidige endringer. Behandlinger som endrer sekvensen i cellens eget arvestoff («integrerende») vil være til stede i pasientens celler resten av deres levetid. Dersom det tilførte genetiske materialet ikke endrer cellens arvestoff («ikke integrerende») eller ikke kopieres ved celledeling, vil det gradvis tynnes ut, slik at effekten kun vil være midlertidig.

- Overføring i eller utenfor kroppen: Overføring av genetisk materiale kan skje ved injeksjon direkte i pasienten/organet som er berørt, eller man kan isolere celler fra pasienten og overføre det genetiske materiale på laboratoriet.

- Det genetiske materialet som overføres er RNA eller DNA: Arvestoffet består av DNA, og når informasjonen i DNA skal overføres til proteiner lages RNA. RNA blir ikke kopiert ved celledeling som DNA og kan heller ikke integreres i pasientens arvestoff.

1.2. Immunterapi

I dag er kirurgi, cellegift, stråling og målrettede medisiner rettet mot kreftsvulstene de tradisjonelle behandlingene mot kreft. Et fellestrekk ved de tradisjonelle behandlingsformene er at de angriper selve kreftcellene.

Immunforsvaret er kroppens forsvarsverk mot inntrengere og fremmede organismer som virus og bakterier. Derimot fungerer ikke immunforsvaret like effektivt mot kreft, men de siste

årene har det kommet en ny metode, immunterapi, som er et samlebegrep for flere metoder for kreftbehandling der kroppens immunforsvar stimuleres til å drepe kreftcellene.

Det er stor entusiasme for immunterapi både i Norge og internasjonalt. Så langt gir resultatene forhåpning om at immunterapi kan gi mange pasienter flere gode leveår, og for noen at de blir helt kreftfrie. I Norge er immunterapi godkjent og tatt i bruk i blant annet behandling av føflekkreft, og godkjent (men ikke tatt i bruk) for behandling av ikke-småcellet lungekreft. Immunterapi er kostbart, og det pågår forhandlinger mellom myndigheter og legemiddelfirmaer slik at flere kan få tilgang til den nye behandlingen.

1.3. Hvordan kan immunsystemet gjenkjenne kreftceller?

I utviklingen fra en normal celle til en kreftcelle oppstår det flere mutasjoner. Mutasjonene gir ofte opphav til unormale proteiner. Deler av alle proteiner (peptider) en celle produserer blir presentert på celleoverflaten i spesielle reseptorer (kalt HLA). Unormale proteiner gir unormale peptider og spesialiserte immunceller kan gjenkjenne disse unormale peptidene som fremmede, og dermed skille mellom kreftceller (som presenterer unormale peptider) og normale celler (som presenterer peptider immunforsvaret har lært å kjenne igjen).

En av behandlingsmetodene for å stimulere immunforsvaret er å gi pasienter ekstra immunceller, som kan kjempe mot kreftcellene. I forkant av denne behandlingen kan immuncellene trenes opp til å kjenne igjen kreftceller som fremmede, slik at de går direkte til angrep når de kommer inn i kroppen til en pasient. Opptrening av immunceller i laboratoriet kan gjøres på ulike måter, og det skjer mye forskning på å videreutvikle denne teknologien.

1.4. Vaksiner med dendrittiske celler

Et eksempel på immunterapi som gjøres i Norge er utvikling av kreftvaksiner hvor spesielle immunceller som kalles dendrittiske celler tilføres RNA slik at cellen lager overflatepeptider som immunsystemet vil angripe. Radiumhospitalet har utviklet teknikker for å generere store mengder dendrittiske celler fra pasientens egne blodceller, som de dyrker utenfor kroppen.

Siden 2002 har disse studiene vist lovende resultater i behandling av en rekke sykdommer som vi per i dag ikke har tilstrekkelig verktøy for å behandle. Et eksempel er klinisk studie på pasienter med gliom, en hjernesvulst som uten unntak er dødelig, og hvor gjennomsnittlig overlevelse er ca. ett år. I denne studien ble det benyttet mRNA isolert fra svulstens stamceller. Behandlingen førte til at gjennomsnittlig overlevelse økte nesten tre ganger; fra 236 til 694 dager.[6]

2. Terapi basert på overføring av RNA

I tillegg til overføring av mRNA, er det flere type RNA-molekyler som det forskes mye på i utvikling av medisiner. Et eksempel er små interferende RNA-molekyler (siRNA) som effektivt kan skru ned aktiviteten til gener. Det er vist at siRNA kan benyttes til å begrense uttrykket av

[6] Vik-Mo EO et al., Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. Cancer Immunol Immunother. 2013 Sep;62(9):1499-509.

sykdomsgener. Disse molekylene kan produseres i laboratoriet på bakgrunn av det genet som skal kontrolleres. siRNA har et stort terapeutisk potensiale til behandling av sykdommer som kan kureres ved å hemme et eller flere gener, for eksempel kreft. Det er flere kliniske fase-1 og -2 kreftstudier hvor siRNA benyttes, med gode resultater for behandling av flere kreftformer.[7]

Et annet eksempel på behandling med siRNA er for barn med den alvorligste formen for spinal muskelatrofi (SMA). SMA er en arvelig, nevrologisk sykdom med svakhet av tverrstripet muskulatur som viktigste kjennetegn. Sykdommen skyldes en feil på SMN1-genet på kromosom 5. I den alvorligste formen for SMA settes diagnosen før tre måneders alder, og barna dør tidlig. Flere kliniske forsøk som pågår med siRNA har gode resultater, og FDA (US Food and drug administration) og EU har gitt tre fase-3 studier fast drug designation (raskere saksbehandling) siden resultatene er lovende og pasientene er terminale. Det farmasøytiske selskapet Biogen står bak en av studiene som startet i 2014 og som nylig ble avsluttet. 120 pasienter var inkludert. Alle pasientene er fremdeles i live (data fra mai 2016) og flere har fått forbedret muskelaktivitet.[8]

Et annet eksempel på en type RNA som kan brukes i legemidler er microRNA (miRNA), som spiller en rolle i den kompliserte reguleringen av hvilke gener som skal være aktive i de ulike vevene i kroppen. Forskning har vist at endret uttrykk av miRNA spiller en viktig rolle i sykdommer som kreft, sykelig overvekt, demens med flere.

3. Immunterapi basert på overføring av DNA

Det er flere fase-2 og -3 studier hvor det brukes overføring av DNA i kreftvaksiner. I disse studiene koder DNA for en eller flere tumorkreftspesifikke gener, som gjør at immunforsvaret kan læres opp til å gjenkjenne kreftcellene. Flere av studiene viser at vaksiner basert på DNA kan gi lang og god beskyttelse siden DNA er mer stabilt enn RNA, og gir få bivirkninger.[9]

4. Bioteknologilovens regulering av genterapi

I følge bioteknologiloven defineres overføring av genetisk materiale som genterapi, og reguleres i § 6-1 og §6-2:

> **§ 6-1.*Definisjon***
>
> Med genterapi menes i denne loven overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner.
>
> **§ 6-3.*Godkjenning av genterapi***
>
> Behandlingsformer som faller inn under § 6-2 første ledd, skal godkjennes av departementet.

[7] Zukerman og Davis, *Nature Reviews Drug Discovery, 14, 843-856 (2015)*
[8] http://smanewstoday.com/2016/05/05/sma-clinical-trials-updated-may-2016/
[9] Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Pappa A, Chlichlia K. DNA vaccines to attack cancer: Strategies for improving immunogenicity and efficacy. Pharmacol Ther. 2016 May 24. pii: S0163-7258(16)30075-4.

Departementet kan gi forskrifter om saksbehandlingen.

Før departementet avgjør om godkjenning skal gis, skal søknaden forelegges Bioteknologirådet.

0 Endret ved lov 9 mai 2014 nr. 15 (ikr. 1 juni 2014 iflg. res. 9 mai 2014 nr. 622)

Dette innebærer at enhver ny utprøvende behandling skal godkjennes særskilt. I lovens forarbeider fra 2002-2003 fremheves det alle at nukleinsyrer (genetisk materiale) bør anses som genterapi grunnet usikkerhet knyttet til risiko og effekt ved behandling.[10]

I tillegg til bioteknologiloven er det flere lover som regulerer genterapi, både bioteknologiloven, legemiddelloven[11] og helseforskningsloven[12]. Genterapi omfattes også av forskrift om klinisk utprøvning av legemidler[13].

I de aller fleste tilfeller vil genterapi være klinisk utprøvning av legemidler og medisinsk forskning. All medisinsk forskning skal godkjennes av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), som vurderer prosjektets risiko og etiske forsvarlighet. REK skal i tillegg vurdere designet på forskningsprosjektet og innholdet i informasjonen som gis til pasientene. Videre skal Statens legemiddelverk (SLV) godkjenne studien. For å foreta en klinisk utprøvning som omfatter immunterapi må søker altså ha tre godkjenninger: REK, SLV og Helsedirektoratet.

Bioteknologirådet har behandlet søknader om mRNA-basert genterapi på dendrittceller, første gang i 2001. Konklusjonen var at det ikke forelå noen særskilte risikofaktorer, spesielt siden det ikke er noen reell risiko for varige genetiske endringer i cellene. De anbefalte derfor godkjenning av studien. Senere har rådet henvist til denne konklusjonen ved nye søknader som baserer seg på samme behandlingsprinsipp for ulike kreftformer, siden det ikke forventes noen ytterligere risikomomenter.

Sentrale fagpersoner på Radiumhospitalet forteller at den omfattende godkjenningsprosessen som kreves fører til forsinkelser ved oppstart av nye behandlinger/studier av RNA-baserte kreftvaksiner. Det kan også medføre at nye studier ikke igangsettes i Norge. Dette er uheldig for pasientene, og gjør at terskelen for igangsetting/planlegging av nye studier heves. I tillegg sinker det i sin tur innovasjon, både på fremtidige terapeutiske metoder og fremtidige produkter.

5. Europeisk regulering av genterapi

Terapier hvor det inngår midlertidig behandling utenfor kroppen med RNA defineres ikke som genterapi av European medicines agency (EMA). Slik behandling reguleres i stedet som celleterapi. Kriteriet er at RNA-et brytes raskt ned og ikke er tilstede i pasientens celler når de settes tilbake i kroppen. Kliniske forsøk med immunterapi med midlertidig uttrykk av RNA er derfor enklere å initiere i andre europeiske land sammenlignet med Norge.

[10] Ot.prp. nr. 64 (2002-2003)
[11] Lov av 4. desember 1992 nr. 123 om legemidler m.v.
[12] Lov av 20. juni 2008 nr. 44 om medisinsk og helsefaglig forskning.
[13] Forskrift av 30. oktober nr. 1321 om klinisk utprøvning av legemidler til mennesker.

I tillegg har EU en annen definisjon av genterapi enn Norge, definert i et vedlegg til direktiv 2009/120/EF§ 2.1, som endret vedlegg til direktiv 2001/83/EF. Der defineres genterapi som et biologisk legemiddel som inneholder rekombinant nukleinsyre. Definisjonen lyder slik:

> Ved lægemiddel til genterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaber:
>
> (a) det indeholder et virksomt stof, der indeholder eller består af en rekombinant nukleinsyre, der anvendes i eller gives til mennesker med henblik på at regulere, reparere, erstatte, tilføje eller fjerne en gensekvens.
>
> (b) dets terapeutiske, profylaktiske eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvens, som det indeholder, eller produktet af denne sekvens' genetiske ekspression.
>
> Lægemidler til genterapi omfatter ikke vacciner mod infektionssygdomme.

Rekombinant forstås i denne sammenheng som nukleinsyrer som er laget på laboratoriet, og ikke nukleinsyrer som isoleres fra pasienten. Derfor unntas behandlinger hvor det brukes nukleinsyrer fra pasienten i genterapilovgivningen i EU.

6. Bivirkninger ved midlertidig genutrykk i immunterapi

Genterapi omfatter et vidt spekter av metoder til genoverføring, med tilsvarende variasjon i graden av kjent risiko. Siden 2003 har det blitt gjennomført et stort antall kliniske studier, og det har forekommet få alvorlige hendelser under genterapeutisk behandling.[14] Spesielt ved forbigående behandling av ikke-integrerende nukleinsyrer er risikoprofilen lav når cellene behandles utenfor kroppen. Risiko ved genterapi er hovedsakelig forbundet med uheldig integrering som har ført til kreft. Ved metoder som baserer seg på overføring av RNA-molekyler, er ikke dette en risiko da RNA ikke integreres i arvestoffet og elimineres raskt gjennom uttynning ved celledeling.

7. Bioteknologirådets tilrådning

Et samlet Bioteknologiråd mener det er viktig å ha gode vilkår for immun-/genterapiterapi i Norge. Regulering av genterapi hører naturlig inn under bioteknologiloven, ettersom det omfatter endring av vårt genetiske materiale ved hjelp av genteknologi. Bioteknologirådet mener derfor at midlertidig stimulering med DNA eller RNA fremdeles skal reguleres av bioteknologiloven, men at de kliniske forsøkene kan unntas krav om godkjenning. Dette gjelder behandlinger både i og utenfor kroppen til pasienten.

[14] I den tidlige fase av genterapi på slutten av 1990-tallet var det tre dødsfall som fikk mye medieoppmerksomhet. Jesse Gelsinger døde som følge av behandling han fikk i et genterapistudie for en leversykdom. Det viste seg i ettertid at det var feil i studieprotokollen som førte til at han døde. Det var også to barn med immunsvikt som døde som følge av leukemi ved at vektoren som ble brukt ble integrert i et gen som kontrollerer cellevekst. Risikoen for alvorlige bivirkninger har sunket betraktelig siden denne tidlige fasen.

Med vennlig hilsen

Kristin Halvorsen
leder

Ole Johan Borge
direktør

Saksbehandler: Elisabeth Larsen, seniorrådgiver