

SØKNAD OM KLINISK LEGEMIDDELUTPRØVING I STUDIEN GLIB 201-E-00

GENTERAPI

I et brev fra Statens helsetilsyn datert 22.9.95 blir Bioteknologinemnda bedt om en uttalelse angående nevnte søknad fra Rikshospitalet/Sandoz Pharma AS.

Søknaden

Dette er den første søknaden om genterapi i Norge. Legemiddelfirmaet Sandoz Pharma AS og Rikshospitalet, Nevrokirurgisk avd. v/overlege Henry Hirschberg har søkt Sosial- og helsedepartementet om å gjennomføre en klinisk legemiddelutprøving av den vektor-produserende cellelinjen PA317/G1Tk1SvNa.7 (SDZ GLI 328) i kombinasjon med det antivirale legemidlet Cymevene (gancyklovir) ved behandling av hjernesvulster (glioblastoma multiforme). Prosjektet inngår som en del av en multisenterstudie med 12 deltakerland. Hensikten med prosjektet er 1) å bestemme sikkerheten av behandlingen med SDZ GLI 328 og 2) om behandlingen har noen antitumor-effekt.

Bakgrunn

Glioblastoma multiforme er den mest ondartede type hjernesvulst og en dødelig sykdom. Konvensjonell behandling er i dag kirurgi, fulgt av strålebehandling og kjemoterapi. Det er vanlig at svulsten/svulstene kommer tilbake etter et års tid.

Det er gjennomført prekliniske studier med vektoren og gangcyklovir i cellekultur- og dyreforsøk. Behandlingen hemmet generelt celleproliferasjon *in vitro* og ga antitumor-effekt *in vivo*. De eksperimentelle svulstene er imidlertid av en annen karakter enn en

Ved National Institute of Health (NIH) er det tidligere gjennomført forsøk med genterapi hvor pasienter med hjernesvulst deltok. Blant 13 pasienter ble det påvist en antitumor-effekt hos syv pasienter. Fire pasienter var fortsatt i live januar 1995, henholdsvis 9, 13, 15 og 23 måneder etter behandling. I desember 1995 var to pasienter fortsatt i live, 23 og 33 måneder etter behandling, men en pasient var i tilbakefall. Denne behandlingen har derfor ikke gitt noen nevneverdig økning i pasientens levetid. Pasientene ble behandlet med G1TkSvNa.53 vektor, og cellene med vektor ble ført inn og deponert direkte inn i svulsten med sonder. Fra søknaden fremgår at en meget liten del av kreftcellene ble infosert med virus og dermed kunne uttrykke det tilføret genet for tymidinkinase. Det er forøvrig et gjennomgående problem med virusvektorer i genterapi at effektiviteten i overføringen er lave.

I overnevnte studie vil 10-15 pasienter med glioblastoma multiforme oppstått etterat radisjonell behandling har vært prøvd, først få fjernet svulsten delvis ved åpen kirurgi før behandlingen med celler som inneholder vektoren G1Tk1SvNa.7. Denne vektoren er en forbedret versjon av G1Tk1SvNa.53 og man forventer en høyere infektivitet. Det foreliggende forsøk skiller seg fra det tidligere forsøk ved NIH på disse to punkter: ny og forbedret cellelinje og direkte tilførsel av virusinfiserte celler i tumorens ytterkant.

Bioteknologinemndas vurderinger

Sentrale problemstillinger som er fremhevet i prosjektet er sikkerheten ved behandling av vektor-produserende celler/gangcyklovir og bestemmelse av antitumor-effekt.

Sikkerhet

Med en økende aktivitet innen genterapi er det viktig med tilfredsstillende sikkerhetstiltak. Tidligere forsøk ved NIH har vist at sikkerheten ved bruk av cellelinjene og gangcyklovir er tilfredsstillende, selv om de fleste av pasientene hadde forskjellige former for bivirkninger. Det er å forvente at deponering etter kirurgisk fjerning av tumoren er sikrere for pasientene enn flere innføringen av celler ved hjelp av sonder. Denne siste metoden gir risiko for blødninger.

Den påtenket studien vil derfor ikke kunne frembringe kunnskap vedrørende sikkerhet av bruk av museceller/gangcyklovir utover det man allerede vet fra NHI-studien.

Antitumor-effekt

De kliniske resultatene fra lignende studie ved NIH viser en beskjeden økning i overlevelse hos pasienter med glioblastoma multiforme. Det er tvilsomt om denne studien vil bringe oss noe videre med bruk av en vektor med lav transduksjon på en svulsttype som er meget infiltrativ selv om svulsten delvis fjernes før behandlingen.

Den lave infektiviteten er et alvorlig problem. Det henvises til en beskjeden økning i forhold til den tidligere cellinjen. Selv med denne økningen er man i en-prosentområdet. Det synes for lavt.

Undersøkelsen er såvidt vi kan forstå lagt opp slik at det ikke er mulig å si noe om effekten av behandlingen, fordi det ikke gjøres noe randomisert/dobbelt blind-forsøk. De som plukkes ut på basis av at det kan gjøres en reoperasjon hos dem, vil i seg selv være et "positivt" utvalg som kan forventes å leve lenger enn gjennomsnittet, fordi svulstens lokalisasjon og vekstform tillater reoperasjon. Reoperasjon i seg selv har en moderat gunstig effekt på overlevelse. Om det i tillegg blir en positiv effekt av genterapi kan man vanskelig få bedømt med det nåværende oppsett. Det hadde vært mulig å teste dette ved å ha en kontrollgruppe som bare ble operert. For denne pasientgruppen vil reoperasjon gi forlenget liv, det er derfor etisk forsvarlig å inkludere en kontrollgruppe i studien.

Konklusjon

Det er spådd at genterapi innen 10-15 år vil bli en vanlig behandlingsform mot en rekke sykdommer, og det er en økende forskningsaktivitet innen feltet. Genterapi er imidlertid teknisk vanskelig, og ingen løsninger fungerer tilfredsstillende i dag. Generelt har behandlingen så langt gitt skuffende resultater for pasientene. Det er særlig tilførsel av og utrykking av tilstrekkelige mengder nytt genmateriale som har vært problematiske. Bioteknologinemnda vil peke på de omfattende forskningsprosjekter som søker å finne frem til alternativer til bruk av virus som vektorer.

Når det gjelder glioblastom er overlevelsen ved konvensjonell behandling 3,5% etter fem år, dvs. statistisk vil en av 30 pasienter leve lengre enn fem år. En av 15 pasienter i live etter 33 måneder er derfor ikke signifikant forskjellig. Studien er videre såvidt BN kan forstå lagt opp slik at det ikke er mulig å si noe om effekten av behandlingen.

Bioteknologinemnda har vurdert særskilt den informasjon man planlegger overfor de pasienter som eventuelt skal delta i et slikt prosjekt og kan om ønskelig komme med sine innspill på dette området.

Ved en samlet vurdering vil flertallet i Bioteknologinemnda (15) ikke tilrå at denne kliniske studien gjennomføres. Flertallets begrunnelse er at selve utforming av det kliniske forsøket som ikke kan gi et entydig svar på om denne form for behandling av glioblastome multiforme er et bedre alternativ, i tillegg mer flertallet at infektiviteten er for lav. Flertallet vil understreke at Bioteknologinemnda samlet har uttalt seg positiv om somatisk genterapi og at kompetanse på dette området også bygges opp i Norge.

Mindretallet i Bioteknologinemnda (5) vil anbefale at Norge deltar i denne kliniske utprøvingen. Mindretallet ser de samme innvendingen med hensyn til infektivitet og manglende kontrollgrupper, men mener det er viktig at man starter klinisk utprøving og at fagmiljøene kan følge med i utviklingen. Man kan ikke vite effekten av den nye cellelinjen på humane tumorceller før man har gjennomført en klinisk studie.