

**Yttrande**

Datum  
2015-01-21  
Ert datum  
2015-01-15

Vårt dnr  
004/2015-4.1.1.  
Ert dnr  
5.1-2015-1733

Sidnr  
1(2)

Läkemedelsverket  
Axel Ståhlbom  
Enheten för farmaci och bioteknologi  
e-post: [registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se)

## **Ansökan om att få genomföra klinisk prövning med ett genetiskt modifierat adenoassocierat virus som bär på den humana genen för koagulationsfaktor IX**

### **Yttrande**

Baserat på de underlag nämnden tagit del av anser vi att risken för att det genmodifierade viruset ska sprida sig och påverka miljön i det närmaste är försumbar. Vi har därför inga invändningar mot att den kliniska prövningen genomförs.

### **Bakgrund**

Företaget uniQure B.V. har ansökt om att få genomföra en klinisk prövning av produkten AAV5-hFIX. Syftet är att utvärdera en behandling av medelsvår till svår hemofili B.

Eftersom ansökan innefattar genetiskt modifierade organismer ska en miljöriskbedömning göras i enlighet med direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön. Nämnden är här obligatorisk remissinstans. Andra instanser bedömer försökets upplägg och potentiella risker för försökspersonerna.

Blödarsjuka innebär en medfödd brist på eller total avsaknad av ett protein som får blodet att levra sig. Det finns flera former av blödarsjuka. De vanligaste är hemofili A, hemofili B och von Willebrands sjukdom.

Hemofili B beror på en mutation i genen för koagulationsfaktor IX, ett protein som är nödvändigt för att blodet ska levra sig. Sjukdomens svårighetsgrad varierar och delas in i mild, medelsvår och svår form.

Svår och medelsvår hemofili B kännetecknas av smärtsamma blödningar i fram för allt leder och muskler. Blödningarna kan uppstå spontant eller efter en mindre skada. Om blödningarna inte förebyggs orsakar de så småningom bestående skador på ledkapsel, ledbrosk och ben. Det kan i sin tur leda till minskad rörlighet, stelhet och kronisk smärta.

Vid flertalet fall av svår och medelsvår hemofili B injiceras koagulationsfaktor IX i förebyggande syfte cirka två gånger per vecka från ett års ålder.

AAV5-hFIX består av ett modifierat så kallat adenoassocierat virus och den humana genen för koagulationsfaktor IX. Viruset fungerar som en bärare av genen för koagulationsfaktorn.

I Sverige är försöken tänkt att utföras vid Skånes universitetssjukhus. AAV5-hFIX kommer att injiceras intravenöst i försökspersonerna. Den kliniska prövningen planeras att omfatta 10 försökspersoner, varav 2-4 personer i Sverige.

### **Överväganden**

Adenoassocierat virus kan i sin naturliga form infektera människor, men orsakar inte sjukdom. För att viruset ska kunna föröka sig måste det finnas ett hjälparvirus närvarande. Utan ett hjälparvirus ligger det adenoassocierade viruset vilande utanför kromosomerna eller integrerat i de infekterade cellernas arvsmassa.

Viruset bär normalt på två gener. I AAV5-hFIX saknas dessa gener. Det gör att det modifierade viruset inte kan föröka sig eller integreras i de infekterade cellernas arvsmassa. Det gäller även i de fall ett hjälparvirus är närvarande.

En liknande behandling har testats på människor. Fyra av de sex försökspersonerna kunde upphöra med den förebyggande behandlingen utan att spontana blödningar uppstod. Två personer behövde fortsatt injektioner med koaguleringsfaktor IX, men med längre intervall mellan behandlingarna.

AAV5-hFIX har med goda resultat testats på apor.

Ett läkemedel som tagits fram av uniQure B.V. blev 2012 den första genterapi-behandlingen som godkändes inom EU. Det består av ett adenoassocierat virus och en gen för enzymet lipoproteinlipas. Läkemedlet heter Glybera och används för att behandla personer med brist på enzymet.

### **Etisk bedömning**

Nämnden anser att risken för att det genmodifierade viruset ska sprida sig och påverka miljön är i det närmaste försumbar. I ansökan beskrivs dessutom rutiner för att förhindra en eventuell spridning. Nämnden ser därför inga oacceptabla risker med försöken.

AAV5-hFIX är tänkt som en mer bestående behandling där koagulationsfaktor IX kontinuerligt produceras under en längre period. Nämnden anser att det är viktigt att nya behandlingar som underlättar för patienter med hemofili B utvecklas.

Beslut i detta ärende har efter föredragning av kanslichefen Marie Nyman fattats av ledamöterna Birgitta Eilemar, Stefan Johansson, Marianne Pettersson, Josef Fransson, Emma Nohrén, Kristina Yngwe, Nooshi Dadgostar, Annika Eclund, Lars Tysklind, Stellan Welin, Lotta Rydhmer, Jens Sundström, Rishi Bhalerao, Tina D'Hertefeldt och Anna Tunlid samt tjänstgörande ersättaren Betty Malmberg. Vid ärendets slutliga handläggning utan att delta i avgörandet deltog även ersättarna Anders Forsberg, Kew Nordqvist, Daniel Bäckström, Bengt Eliasson, Sven Ove Hansson, Mariette Andersson, Åsa Strand och Laura Parducci samt tjänstemännen Birgit Postol och Jenny Carlsson.

Birgitta Eilemar

Marie Nyman