

Bakgrundsinformation till Gentekniknämndens yttrande gällande: Ansökan om att få genomföra en klinisk fas 2b prövning av en genterapi (AAVCAGsCD59) för behandling av geografisk atrofi

Sjukdomen

Gula fläcken, makula, är det område mitt på näthinnan där det finns flest synceller och förändringar här kan leda till stor negativ påverkan på synen. Åldersförändringar i gula fläcken kallas för åldersrelaterad makuladegeneration och är den vanligaste orsaken till synnedsättning hos personer över 60 år i västvärlden. Sjukdomen delas in i en torr och en våt form, där den torra är vanligare och ger mildare symtom. Det finns idag ingen behandling för den torra formen som även kallas atrofisk eftersom den innebär att synceller långsamt förtvinar (atrofi). Om större delen av näthinnan drabbas kan även den torra formen i ett sent stadie leda till grav synnedsättning vilket kallas geografisk atrofi. Då har även en ärrvävnad bildats över gula fläcken som påminner om en karta, därav namnet.

En stor del av ansvaret för att syncellerna förtvinar vid torr makuladegeneration har tillskrivits en del av immunförsvaret som kallas för komplementsystemet. Detta system har bland annat en funktion som punkterar celler vilket är användbart när kroppen vill bli av med till exempel en sjukdomsalstrande bakterie. Hos patienter med makuladegeneration leder en ansamling av metabola restprodukter i näthinnan som inte städas undan till att en inflammatorisk miljö där bland annat komplementsystemet aktiveras.

Genterapin

I den aktuella genterapin tillförs patienters synceller proteinet CD59 som har en hämmande effekt på komplementsystemet. Man hoppas därför kunna stävja processen där syncellerna bryts ned. Den virusvektor som används för att föra in genen som kodar för CD59 är ett adeno-associerat virus som modifierats genetiskt så att det inte kan replikera (försöka sig). Det har gjorts genom att byta ut två gener som viruset behöver vid replikering (*rep* och *cap*) mot genen som kodar för CD59. Det finns en minimal möjlighet att viruset via rekombination återfår förmågan att replikera, men då krävs en trippelinfektion i samma värdcell av en vildtyp (icke-modifierad typ) av ett adenoassocierat virus, ett så kallat hjälparvirus. Vid en sådan osannolik händelse så är adeno-associerade virus inte kända att ge några sjukdomssymtom hos människor. Genen CD59 ger heller inte viruset någon selektiv fördel, tvärtom gör avsaknaden av *rep* och *cap* att viruset inte tar sig vidare till fler celler eller organismer.

I den aktuella fas 2b prövningen planeras 300 patienter att ingå från tolv olika europeiska länder. I Sverige planeras genterapin ges vid Linköpings universitetssjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset och vid St. Eriks ögonsjukhus i Stockholm. Genterapin ges via injektion till ett öga av sjukvårds- och säkerhetsutbildad personal i en klinisk miljö.

/Mia Olsson

Yttrande från Gentekniknämnden

Datum: 2023-03-15

Dnr: 4.1.1-2023-016

Mottagare

Läkemedelsverket, Enheten för effekt och säkerhet

Att: Dariush Mokhtari

Ert datum: 2023-03-13

Ert Dnr: 5.1.1-2023-20033

Ansökan om att få genomföra en klinisk fas 2b prövning av en genterapi (AAVCAGsCD59) för behandling av geografisk atrofi

Yttrande

Nämnden bedömer risken för att den virusvektor som planeras att användas i den kliniska prövningen skulle påverka miljön negativt är försumbar. Nämnden har inga invändningar mot att den kliniska prövningen genomförs.

Bakgrund

Företaget *Janssen Research and Development* har ansökt om att få genomföra en klinisk 2b prövning av en genterapi för behandling av geografisk atrofi hos patienter med åldersrelaterad makuladegeneration. Sjukdomen karakteriseras av att synceller förtvinar med grav synnedläggning till följd. I genterapin används ett rekombinant adeno-associerat virus serotyp 2 till att föra in genen som kodar för proteinet CD59 i synceller. CD59 dämpar de delar av immunsystemet som gör att syncellerna förtvinar. Behandlingen injiceras i ögat och planeras ges till totalt 300 patienter i tolv europeiska länder.

Övervägande

Enligt direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön är en organism varje biologisk enhet som kan föröka sig eller överföra genetiskt material. Den virusvektor som används har modifierats så att den inte kan replikera (föröka sig) och spridas vidare i miljön.

Etisk bedömning

Gentekniknämnden anser att det är viktigt att nya behandlingar för patienter med geografisk atrofi till följd av makuladegeneration utvecklas. Risken för att virusvektorn ska sprida sig och påverka miljön negativt är försumbar. I ansökan beskrivs hur prövningen kommer att genomföras av sjukvårds- och säkerhetsutbildad personal i en kontrollerad klinisk miljö. Vidare beskrivs åtgärder för att säkerställa säker transport, förvaring och hantering av avfall. Gentekniknämnden, utifrån sitt uppdrag, ser därför inga oacceptabla risker med den kliniska prövningen.

Postadress

c/o Vetenskapsrådet, Box 1035
11 64 Stockholm

Webb/E-post:

www.genteknik.se
genteknik@genteknik.se

Telefonnummer:

08-546 44 081

Beslut i detta ärende har fattats av ledamöterna Stefan Reimer, Céline Holmberg, Malin Larsson, Johan Hultberg, Josef Fransson, Magnus Oscarsson, Madeleine Hayenhjelm, Christina Dixelius, Stefan Jansson, Martin Weih, Maria Björkman, Lars Åhrlund-Richter och tjänstgörande ersättare Birger Lahti och Jenny Lundström. Medverkade på mötet gjorde också ersättare Tomas Kronståhl, Marie-Louise Hänel Sandström, Staffan Eklöf, Sven-Ove Hansson, Jens Sundström, Ortrud Jäck och från kansliet Annelie Carlsbecker och Mia Olsson.

.....
Stefan Reimer, ordförande

.....
Mia Olsson, föredragande