

Yttrande

Datum
2014-09-03
Ert datum
2014-08-06

Vårt dnr
061/2014-4.1.1.
Ert dnr
5.1-2014-62599

Sidnr
1(3)

Läkemedelsverket
Enheten för farmaci och bioteknologi
Att: Axel Ståhlbom
e-post: registrator@mpa.se

Ansökan om att få genomföra klinisk prövning med ett genetiskt modifierat herpes simplex virus-1

Yttrande

Vid en sammanvägning av potentiella risker och vinster för människor och miljö, i de aspekter nämnden har att bedöma, anser nämnden att prövningen är etiskt godtagbar.

Bakgrund

Företaget Amgen har ansökt om att få genomföra en klinisk prövning av Talimogene laherparepvec, ett genetiskt modifierat herpes simplex virus-1. Ansökan har lämnats in enlighet med direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön.

Syftet med denna prövning (fas 1b/2) är att undersöka om behandling med Talimogene laherparepvec i kombination med en mer beprövad behandling med en immunstimulerande antikropp (MK3475) är säker och om den kan förbättra den kliniska effekten då patienter behandlas med enbart MK-3475.

Talimogene laherparepvec har konstruerats genom att två gener i herpesviruset avlägsnats och två kopior av en gen tillförts. Syftet är att virus ska föröka sig endast i tumörceller och där orsaka celldöd utan att virus sprids till friska celler. Samtidigt ska immunsystemet stimuleras att reagera mot tumörantigen, kroppsfrämmande ämnen som tumören producerar.

Proteinet ICP34.5 gör normalt att viruset kan föröka sig i celler som inte delar sig. Genom att avlägsna virusets två kopior av genen för detta protein förhindras viruset att effektivt föröka sig i icke-delande celler. Eftersom tumörceller delar sig snabbt sker en effektiv förökning av virus i dessa celler.

Den gen som tillförts producerar ett humant protein (hGM-CSF) som stimulerar bildandet av dendritceller i tumörområdet. Dendritceller är en typ av antigen-presenterande celler som fungerar som budbärare. De tar upp och bär med sig främmande ämnen (antigen) från till exempel cancerceller och visar upp dem på sin cellyta där de kan läsas av T-celler. Detta leder till en aktivering och ökning av T-cellerna vars uppgift är att attackera celler som uttrycker detta antigen.

Proteinet ICP47 hämmar en del av denna process vilket gör att herpesvirus normalt kan undgå immunattack och överleva under lång tid. Genen har därför av-

lägsnats från det modifierade viruset. Att det inte bildas något ICP47-protein innebär också att det produceras mer av ett annat av virusets proteiner, US11. Det gör att det modifierade viruset förökar sig mer effektivt i cancercellerna.

Behandlingen kommer att testas på patienter med avancerade former av malignt melanom (en allvarlig form av hudcancer med hög dödlighet) med regional spridning till närmaste lymfkörtlar respektive fjärrspridning till andra delar av kroppen. Försöket planeras att omfatta 110 försökspersoner, varav cirka elva personer i Sverige.

Talimogene kommer att injiceras i synliga tumörer. Inne i cancercellerna förökar sig viruset och hGM-CSF produceras. När det bildats tillräckligt många viruspartiklar sprängs cancercellerna och nya virus frigörs tillsammans med hGM-CSF-proteinet och tumörspecifika antigen. Dendritcellerna fångar upp antigenen och visar upp dem för T-cellerna. T-cellerna är därmed programmerade att se cancer-celler som ett hot och söker upp och förstör dem i hela kroppen.

Talimogene är alltså tänkt att bekämpa cancer-celler på två sätt. Dels direkt i området för injektionen, dels genom att hjälpa immunförsvaret att känna igen och förstöra cancer-celler.

Överväganden

Herpesviruset är väl kartlagt och kunskapen är stor om dess spridning och effekter på människor och miljö. De gener som avlägsnats i det modifierade viruset får till följd att risken för spridning och tillväxt utanför tumörvävnaden minimeras. Det modifierade virusets förmåga att orsaka sjukdom antas kraftigt reducerad och är mottagligt för anti-virala läkemedel. De erfarenheter man redan har från nio kliniska prövningar på hittills över 400 personer ger stöd för detta.

Man känner inte till att herpesviruset under naturliga förhållanden infekterar någon annan organism än människan och viruset är beroende av sin värdorganism för att föröka sig. Risken för att viruset vid en eventuell spridning ska få negativa effekter på andra organismer än människan torde därför vara försumbar. Cirka 70 procent av befolkningen har redan haft herpesinfektion och har normalt motståndskraft mot ny infektion. De individer som är känsliga det vill säga foster, nyfödda och personer med nedsatt immunförsvaret kommer att särskilt skyddas. I ansökan redovisas även detaljerade skyddsrutiner för personal och nära anhöriga till försökspersonerna.

Malignt melanom är en svår sjukdom som ökat kraftigt i många befolkningar. När tumören redan metastaserat är behandlingsmetoderna få och överlevnaden kort. Det finns därför ett stort behov av nya behandlingsmetoder mot denna sjukdom.

Etisk bedömning

Vid en sammanvägning av potentiella risker och vinster för människor och miljö, i de aspekter nämnden har att bedöma, anser nämnden att prövningen är etiskt godtagbar.

Vad gäller den kliniska prövningens vetenskapliga upplägg och relevans samt risker och vinster för de ingående försökspersonerna kommer detta att särskilt bedömas av en regional etikprövningsnämnd och Läkemedelsverket.

Beslut i detta ärende har efter föredragning av kanslichefen Marie Nyman fattats av ledamöterna Birgitta Eilemar, Fredrik von Arnold, Pyy Niemi, Staffan Danielsson, Marianne Berg, Anna Tunlid, Lotta Rydhmer, Sten Stymne och Gisela Dahlquist samt tjänstgörande ersättarna Betty Malmberg, Tina Ehn, Markus Wiechel och Anna Qvarnström. Vid ärendets slutliga handläggning utan att delta i avgörandet deltog även ersättarna Per Wallgren och Gunnar Johanson samt tjänstemännen Birgit Postol och Jenny Carlsson.

Birgitta Eilemar

Marie Nyman