

Genterapi kommer nu inom många medicinska specialiteter

CI Edvard Smith, professor, överläkare
● edvard.smith@ki.se

Pontus Blomberg, docent, verksamhetschef; båda institutonen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet; Karolinska centrum för cellterapi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

I en artikel i Läkartidningen för drygt 3 år sedan [1] visade vi på att genterapi blivit etablerad i kliniken och på riktigt något att räkna med. Utvecklingen därefter har gått fort. I januari 2019 gjordes följande förutsägelse av kommissionärerna Scott Gottlieb och Peter Marks vid amerikanska läkemedelsverket FDA (Food And Drug Administration): »Runt 2025 förutsäger vi att FDA kommer att godkänna 10 till 20 cell- och genterapiprodukter om året, baserat på en uppskattning av vad som för närvarande finns i pipeline och den kliniska framgången för dessa produkter.« Även om många av behandlingarna är avsedda för sällsynta sjukdomar medför det ändå att ett stort antal specialiteter kommer att påverkas, och inom vissa områden, såsom hemofili, kan det komma att innebära en revolution.

Klassificering av och godkända genterapiläkemedel

Vad är då genterapi? Det finns inte någon allmänt accepterad definition, men Figur 1 visar olika former av genterapi. Nukleinsyror och oligonukleotider kan överföras på flera sätt. För vissa genterapier används olika bärare av arvsmassan, som virus eller celler, medan andra kan ha en formulering med till exempel lipider och bilda nanopartiklar, och vissa i stället ges »nakna« precis som de är. De olika beståndsdelarna skiljer sig väsentligt åt i storlek. En genmodifierad hepatocyt väger till exempel 350 miljarder gånger mer än en 20 baser lång oligonukleotid med lika fördelning av de fyra kvävebaserna adenin, cytosin, guanin och tymin.




Genterapi kan delas in i olika kategorier beroende på vilket genetiskt material som används, såsom 1) gener, 2) mRNA (budbärar-RNA) och 3) oligonukleotider [2]. Själva behandlingen kan bestå av dessa eller av celler som har modifierats genetiskt. Vi kommer här inte att diskutera mRNA eftersom sådan genterapi ännu enbart är rent experimentell. Tillförsel av mRNA i form av vaccin är däremot högst aktuell, inte minst för covid-19, där kliniska prövningar pågår och preparat redan godkänts i många länder.



Såsom framgår av Fakta 1 klassificeras de flesta formerna av genterapi inom EU som läkemedel för avancerad terapi, ATMP (advanced therapy medicinal product), medan oligonukleotider i stället räknas som kemikalier. Figur 1b visar hur komplexa vissa läkemedel är.

Behandling med mitokondrier kan räknas som en form av genterapi, vilket ytterligare visar på bredden. Sådan behandling kan användas vid svåra sjukdomar orsakade av mutationer i maternellt nedärvt mitokondrie-DNA [3, 4]. Här överförs antingen kärnspolen till ett befruktat ägg, eller prokärnorna till ett obefruktat ägg. Den kliniska utvecklingen av mitokondrieterapi har framför allt ägt rum i Storbritannien.

Jämfört med vår senaste sammanställning 2017 [1] av kända registrerade genterapiläkemedel, varav ett upphört att säljas sedan länge (Vittravene) och två nyligen

FIGUR 1. Olika former av genterapi

A	Genterapi	Formulering	Typ av formulering
	Gen 	Oftast	Virus eller cell
	mRNA 	Oftast	Lipider
	Oligonukleotid 	Varierar	Lipider

B	
Cellterapi kombinerad med olika former av genterapi	
Nytt arvsanlag 	Gensaxen inaktiverar arvsanlag
CAR 	Endogen T-cellsreceptor kan inte längre bildas
T-lymfocyt	

► A. Olika former och formuleringar (bärare). B. I det illustrerade exemplet har en T-lymfocyt, som isolerats från en patient, dels utrustats med en ny, artificiell receptor, en så kallad chimärisk antigenreceptor (CAR), samtidigt som en gensax (Crispr/Cas9) inaktiverat cellens egen T-cellsreceptor, något som kan förbättra behandlingseffekten. För en detaljerad beskrivning av gensaxen och principen för CAR-behandling, se [1].

avregistrerats (Glybera och Zalmoxis), har antalet mer än fördubblats och spänner över ett antal olika indikationer (Tabell 1). Flera av de nya läkemedlen tillhandahålls i Sverige och har omskrivits i Läkartidningen [5-7].

Behandling av cancer med CAR-T-celler

Immunterapi med genetiskt modifierade så kallade CAR (chimärisk antigenreceptor)-T-celler har på senare år blivit en realitet vid behandling av reciderande, svårbehandlade lymfom och leukemier hos barn och

HUVUDBUDSKAP

- Under de senaste åren har utvecklingen av genterapi gått fort, och allt fler preparat når patienter och för många olika indikationer.
- Antalet marknadsgodkända genterapiläkemedel har mer än fördubblats, och inom vissa sjukdomsgrupper kommer troligen en avsevärd andel av patienterna att kunna behandlas framgångsrikt; till exempel gäller detta för hemofili.
- Införandet kommer att ställa stora krav på svensk sjukvård eftersom priset på dessa läkemedel är mycket högt. Samtidigt kan de nya terapierna på sikt komma att sänka de totala sjukvårdskostnaderna.
- Mycket forskning har skett inom genredigering, och flera kliniska prövningar har påbörjats för bland annat hemoglobinopatier.

vuxna [8]. Den dominerande terapin bygger på att patienten erhåller T-lymfocyter efter att de förändrats genetiskt ex vivo så att de binder till CD19-receptorn på B-lymfocyter. Globalt har tusentals patienter behandlats. Sammanfattningsvis har behandlingen varit effektiv, och studier har rapporterat remission hos över 50 procent av de behandlade. Dock återfaller 30–50 procent av patienterna i sin sjukdom, de flesta inom ett år [9].

Även om preparaten är effektiva är de behäftade med flera nackdelar. Det är inte ovanligt med biverkningar i form av allvarlig cytokinstorm och neurotoxicitet. En annan begränsning med CAR-T-teknologin är att den hittills endast visat sig effektiv vid behandling av icke-solida tumörer. Stora forskningsinsatser görs därför för att bredda teknologin till andra indikationer.

Vidare är de CAR-T-baserade produkter som i dag finns på marknaden samtliga av autolog typ, vilket innebär att patienten får tillbaka sina egna T-lymfocyter efter att de tillvaratagits och sedan modifierats med virala vektorer och expanderats. Metoden är därför komplicerad och lämpar sig inte för storskalig framställning, vilket försvårar möjligheten att behandla större patientgrupper på ett kostnadseffektivt sätt. De preparat som finns tillgängliga i dag kostar drygt 3 miljoner och tillhandahålls av kostnadsskal inte i vissa regioner. Det arbetas intensivt med ovanstående frågor och utmaningar för att få fram mer effektiva, säkrare och billigare preparat.

I Sverige har nätverket SWECARNET etablerats för kliniker, forskare och företag som arbetar med utveckling av CAR-T-cellsbehandlingar. I januari 2021 hade drygt 50 patienter i Sverige behandlats med CAR-T-celler inom ramen för kliniska prövningar (43 patienter) och med marknadsgodkända preparat (12 patienter).

Hemofili

Ett område där det ännu inte finns någon godkänd genterapibehandling är hemofili. Däremot har mycket forskning bedrivits kring genterapi för blödersjuka, initialt för brist på faktor IX (hemofili B) men under senare år även för den vanligare formen, faktor VIII-brist (hemofili A). Ett antal företag är aktiva, och det är nog bara en tidsfråga innan genterapi erhåller marknadsgodkännande, även om nya krav från FDA gör att det kommer att dröja. Företaget Biomarin har en läkemedelskandidat för brist på faktor VIII, valoktokogeroxaparovok, som klassats som genombrottsterapi (breakthrough therapy) av FDA och som säräkemedel av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA. Kliniska prövningar för vuxna med hemofili pågår i flera länder, däribland Sverige. Även om det finns andra typer av blödersjuka utgör brist på faktor VIII och faktor IX de klassiska formerna, och det är troligt att hemofili kommer att bli det första sjukdomsområde där genterapi på ett avsevärt sätt kan förändra förutsättningsarna och livssituationen för behandlade patienter.

Den vektor (bärare) som helt dominerar inom detta terapiområde är modifierat adenoassocierat virus (AAV) [10]. Genterapi utvecklades initialt med vektorer baserade på retrovirus, följt av adenovirus, AAV och senare lentivirus. AAV har under den senaste 5-årsperioden tagit över som den ledande vektorn vid genterapi in vivo då vektorn injiceras direkt in i patienten.

Vid blödersjuka infunderas vektorn, innehållande arvsmassa för antingen faktor VIII eller IX, intravenöst.

FAKTA 1. Läkemedel som ingår i begreppet ATMP (advanced therapy medicinal product) – läkemedel för avancerad terapi

- Genterapi (inklusive genetiskt modifierade celler) förutom behandling med oligonukleotider, som klassificeras som kemikalier.
- Cellterapi där en cell manipulerats genom exempelvis odling eller används för ett nytt syfte, till exempel en blodstamcell som bildar muskelceller (så kallad icke homolog användning).
- Vävnadstekniska produkter, till exempel transplantation med odlade celler vid brännskador.
- Extracellulära vesikler som innehåller terapeutisk arvsmassa och DNA-vacciner mot kroppsegna komponenter såsom cancerceller samt kombinationsläkemedel som innehåller ATMP.

Från blodet tas vektorn därefter upp av leverceller, vilka sedan börjar producera koagulationsfaktorer. Ibland känner immunsystemet igen terapeutiska vektorer som främmande och en inflammation uppstår i levern. Vanligen sker behandling med steroider för att förhindra att terapieffekten drastiskt minskar, vilket annars sker.

Ett annat problem utgörs av att vissa individer bär på antikroppar mot särskilda AAV-serotyper, och förekomst av sådana antikroppar har hittills förhindrat behandling och kan hos icke-immuniserade påverka möjligheten för upprepade behandlingar. Nyligen har en metod tagits fram för att bryta ner AAV-specifika antikroppar innan behandlingen genomförs [11]. Om detta visar sig fungera kliniskt behöver man inte utveckla vektorer med andra serotyper för dem som bär på antikroppar, vilket skulle förenkla tillförsel och sänka kostnader. En öppen fråga är under hur många år behandlingseffekten kommer att bestå. Produktionen av koagulationsfaktorer efter AAV-terapi avtar med tiden, så det är möjligt att behandlingen kommer att behöva upprepas.

Genredigering

Principen för genredigering beskrevs i vår artikel från 2017 [1]. Här pågår ett intensivt forsknings- och utvecklingsarbete världen över. Ett mycket lovande genredigeringsverktyg är »gensaxen« (Crispr/Cas9), vars upptäckt belönades med Nobelpris 2020. Ännu har inga behandlingar godkänts vare sig i USA eller Europa, men för beta-hemoglobinopati har man nått långt genom att redigera arvsmassa i hematopoetiska stamceller. Det gäller både för talassemi och sicklecellanemi [12].

Flera företag är aktiva, såsom Allergan and Editas Medicine, Intellia Therapeutics och Vertex Pharmaceuticals, vilka alla har pågående kliniska prövningar, inklusive för transtyretinamyloidos (Skelleftesjukan), den första sjukdom där systemisk genredigering använts (andra behandlingar har varit ex vivo). Experimentella studier talar för att det kommer att bli möjligt att genredigera till exempel hepatocyter. Det innebär att genredigering inte bara kan komma att bli ett alternativ till RNA-interferens (siRNA) och antisense-terapi (Fakta 1), utan även för behandling av hemofili, där man med gensaxen »öppnar« genomet på ett lämpligt ställe och »klistrar in« ett modifierat arvsanlag för en koagulationsfaktor. Till skillnad från de behandlingar som nu utvecklas med virus som bärare, där det är osäkert hur långvarig effekten är, kan man betrakta genredigering som permanent, det vill säga effekten av en behandling vid ett tillfälle förväntas kvarstå hela livet.

En särskild fråga rör möjligheten att redigera arvs-

TABELL 1. Godkända genterapiläkemedel

Varunamn (generiskt namn)	Typ av läkemedel	Indikation	Marknadsgodkännande
● Vitravene (fomivirsen)	Oligonukleotid	Retinal cytomegalovirusinfektion	1998/FDA ³ , 1999/EMA ⁴
● Gencicine (rAd-p53)	Human gen i ADV ¹ -vektor	Cancer	2003/SFDA ⁵
● Macugen (pegaptanib)	Oligonukleotid	Åldersrelaterad makuladegeneration	2004/FDA
● Oncorine (rAd5-H101)	Human gen i ADV-vektor	Cancer	2005/CFDA
● Rexin-G (Mx-dnG1)	Human gen i retrovirusvektor	Cancer	2007/FFDA ⁶ , 2010/FDA
● Glybera (alipogen-tiparvovek)	Human gen i AAV ² -vektor	Lipoproteinlipasbrist	2012/EMA
● Neovaculgen (PI-VEGF165)	Human gen i plasmid	Perifer arteriell sjukdom	2012/FSSH ⁷
● Kynamro (mipomersen)	Oligonukleotid	Familjär hyperkolesterolemi	2013/FDA
● Spinraza (nusinersen)	Oligonukleotid	Spinal muskeltrofi	2016/FDA, 2017/EMA ⁸
● Strimvelis (GSK-2696273)	Genmodifierade celler	SCID-X1	2016/EMA
● Zalmoxis (allogena T-celler med LNGFR och HSV-TK)	Genmodifierade celler	Graft versus host-sjukdom	2016/EMA
● Exondys 51 (eteplirsen)	Oligonukleotid	Duchennes muskeldystrofi	2016/FDA
● Imlygic (talimogen-laherparepvek)	Onkolytiskt virus	Melanom	2015/EMA ⁸ , FDA
● Defitelio (defibrotid)	Oligonukleotid	Veno-ocklusiv sjukdom	2016/EMA ⁸ , FDA
● Yescarta (axikabtagen-ciloleucel)	Genmodifierade celler	Lymfom	2017/FDA, 2018/EMA ⁸
● Luxturna (voretigen-neparvovek)	Human gen i AAV-vektor	Retinal dystrofi	2017/FDA, 2018/EMA
● Kymriah (tisagenlecleucel)	Genmodifierade celler	Leukemi och lymfom	2017/FDA, 2018/EMA ⁸
● Invossa (tissue gene-C)	Genmodifierade celler	Artros	2017/MFDS ⁹
● Onpattro (patisiran)	Oligonukleotid	Transtyretinamyloidos	2018/EMA ⁸ , FDA
● Tegsedi (inotersen)	Oligonukleotid	Transtyretinamyloidos	2018/EMA ⁸ , FDA
● Zynteglo (autologa CD34-positiva celler med beta-A-T87Q-globingen)	Genmodifierade celler	Beta-talassemi	2019/EMA ¹⁰
● Waylivra (volanesorsen)	Oligonukleotid	Familjär kylomikronemi	2019/EMA ⁸
● Zolgensma (onasemnogen-abeparvovek-xioi)	Human gen i AAV-vektor	Spinal muskeldystrofi	2019/FDA, 2020/EMA
● Collategen (beperminogen perplasmid)	Human gen i plasmid	Perifer arteriell sjukdom	2019/PMDA ¹¹
● Givlaari (givosiran)	Oligonukleotid	Akut hepatisk porfyri	2019/FDA, 2020/EMA
● Vyondys 53 (golodirsen)	Oligonukleotid	Duchennes muskeldystrofi	2019/FDA
● Oxlumio (lumasiran)	Oligonukleotid	Hyperoxaluri	2020/FDA
● Viltepso (viltolarsen)	Oligonukleotid	Duchennes muskeldystrofi	2020/FDA
● Leqvio (inclisiran)	Oligonukleotid	Primär hyperkolesterolemi	2020/EMA ⁸
● Libmeldy (OTL-200)	Genmodifierade celler	Metakromatisk leukodystrofi	2020/EMA
● Tecartus (brexukabtagen-autoleucel)	Genmodifierade celler	Mantelcellslymfom	2020/EMA ⁸ , FDA
● Breyanzi (lisokabtagen-maraleucel)	Genmodifierade celler	Diffust storcelligt B-cellslymfom	2021/FDA
● Abecma (idekabtagen-vikleucel)	Genmodifierade celler	Multipelt myelom	2021/FDA
● Amondys 45 (casimersen)	Oligonukleotid	Duchennes muskeldystrofi	2021/FDA

1) Adenovirus. 2) Adenoassocierat virus. 3) Food and Drug Administration, USA. 4) European Medicines Agency, EU. 5) State Food and Drug Administration, Kina. 6) Food and Drug Administration, Filippinerna. 7) Federal Service for Surveillance in Healthcare, Ryssland. 8) Tillhandahålls i Sverige, enligt FASS. 9) Ministry of Food and Drug Safety, Sydkorea. 10) Zynteglo är under utredning för möjlig biverkan. 11) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan.

anlagen hos ett mänskligt embryo. Detta var ren science fiction för 8 år sedan, men som tidigare beskrivits i Läkartidningen har detta redan prövats av en kinesisk forskare som saknade vederbörliga tillstånd och därför blev dömd till fängelse [13]. Osäkerheten kring behandling av embryon är mycket stor, och den 3 september 2020 meddelade en amerikansk-brittisk expertpanel att det fanns avsevärda tekniska invändningar mot att genomföra sådana försök på människa eftersom det fortfarande saknas tillräckligt med underlag.

Försäljning av genterapiläkemedel

För att ge en ungefärlig uppskattning av omfattningen av den globala försäljningen av genterapiläkemedel har vi tagit fram siffror för några produkter. Gilead

har rapporterat försäljning av sin CAR-T-terapi, Yescarta, för 456 miljoner US-dollar under 2019 jämfört med 264 miljoner året före, medan Novartis Kymriah under 2019 kom upp i knappt hälften. Det har rapporterats att Novartis fram till slutet av 2019 behandlat runt 1 800 individer, men misslyckats med att framställa en produkt för ca 10 procent av patienterna.

Vad gäller oligonukleotider ses även här en kraftigt ökad försäljning globalt. Ionis Pharmaceuticals har rapporterat att 8 400 patienter med spinal muskeltrofi hade erhållit Spinraza fram till mitten av 2019, motsvarande en nettoförsäljning om över en miljard US-dollar under första halvåret 2019. Tegsedi, för behandling av Skellestesjukan, sålde för 17 miljoner US-dollar under första halvåret 2019, med en 40-pro-

centig ökning under andra kvartalet jämfört med det första.

Godkännande av genterapiläkemedel i Sverige

Liksom andra mediciner i EU måste genterapiläkemedel först godkännas av EU-kommissionen efter utvärdering av EMA. Sveriges regioner har sedan 2015 en samverkansmodell, med en gemensam process för nationellt ordnat införande av nya läkemedel. Syftet är att uppnå en jämlik och kostnadseffektiv användning av nya läkemedel i Sverige [14]. Vilka läkemedel som ska omfattas av nationell samverkan bestäms av NT-rådet (rådet för nya terapier), som också ger rekommendationer kring användningen. Samarbetet gäller främst läkemedel som används inom slutenvården. ATMP, som för närvarande uteslutande utgörs av slutenvårdsläkemedel, omfattas generellt av nationell samverkan och hanteras i den regiongemensamma processen.

De läkemedel som utses till nationell samverkan genomgår en hälsoekonomisk värdering gällande om kostnaden för läkemedlet motsvarar samhällets betalningsvilja. Ett exempel är Biomaras faktor VIII-terapi, valoktokogen-roxaparvovek, där siffran upp till 3 miljoner US-dollar har nämnts för en behandling [14]. Samtidigt är den årliga kostnaden för faktorpreparat mycket hög. Som underlag till sin bedömning beställer NT-rådet en hälsoekonomisk värdering av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Målsättningen är att den hälsoekonomiska rapporten ska kunna levereras inom några få månader efter att läkemedlet fått marknadsföringsgodkännande.

En betydande utmaning för såväl AMTP som oligonukleotider är den ofta mycket höga kliniska och hälsoekonomiska osäkerheten, vilket gör bedömning och prioritering svåra. De höga kostnaderna innebär en risk för betydande undanträngningseffekter, och det är angeläget med en rimlig prissättning för nya terapier. En viktig parameter är om en behandling sker vid ett tillfälle eller behöver upprepas.

Implementering och stöd för utvecklingen av genterapi

Implementering av genterapi i svensk sjukvård står fortfarande inför en rad stora utmaningar, och parallellt med bedömning av nytta av och kostnadseffektivitet för ATMP behöver praktiska aspekter för införandet finnas på plats i sjukvården. Det kan handla om högspecialiserad vård med behov av tillstånd, kvalificering av kliniker och klinisk kompetens samt att ha lämplig infrastruktur på plats för att kunna hantera dessa nya läkemedel. Ett exempel är CAR-T-celler, där

de tillverkande läkemedelsbolagen infört kvalificering av behandlande sjukhus. Då terapierna dessutom ofta är avsedda för små patientgrupper kan regionerna behöva samordna var i landet patienter ska behandlas.

För att driva området framåt i Sverige och för att konceptet ska kunna nå sin fulla potential har en rad initiativ tagits. Sedan 2017 bedrivs ett omfattande arbete inom de Vinnovafinansierade CAMP (Center for Advanced Medical Products) samt Swelife-ATMP, som har samlat Sveriges regioner, svensk akademi samt små och stora företag inom området [15]. I dessa satsningar är arbetet fokuserat på framställning, kvalitetskontroll och logistik av ATMP såväl som på affärsmodeller, regulatoriska frågor, hälsoekonomi, etik med mera. Nyligen har plattformen Oligonova för forskning och utveckling av oligonukleotidbaserade läkemedel bildats. Parallellt etableras ett nätverkssamarbete mellan Astra Zeneca och Scilifelabs läkemedelsutvecklingsplattform och forskare vid Karolinska institutet, Göteborgs samt Uppsala universitet med flera lärosäten och andra företag.

En flaskhals som hämmar fältets utveckling i dag är en bristande tillgång på genterapivektorer. Det här utgör ett globalt problem som beror på en begränsad produktionskapacitet. För att tillgodose detta behov gör det Sverigebaserade företaget Cobra Biologics en storsatsning på sin anläggning i Matfors utanför Sundsvall. Anläggningen genomgår en omfattande expansion och kommer att ha kapacitet att storskaligt tillverka genterapivektorer och plasmider för framställning av AAV-vektorer. Andra exempel på nationella satsningar är AAV-Nova (också Vinnovafinansierat), som syftar till att utveckla en ny AAV-baserad plattform för bioproduktion av genterapiläkemedel. Även kompetenscentrumet Adbiopro (Centre for Advanced Bioproduction) arbetar med framtagande av en AAV-baserad process för genterapi.

Genterapi var för bara ett par decennier sedan en ren utopi. Genom forskning inom en rad områden, såsom utveckling av virusvektorer, ny kemi för oligonukleotider, genredigering och detaljerad kunskap om sjukdomsmekanismer, har sådana mediciner nu blivit en mångfasetterad verklighet. Vår bedömning är att genterapi under det närmaste decenniet kommer att införas för ett stort antal sjukdomar, ibland till och med som en dominerande behandlingsform. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Sofie Alverlind, Sveriges Kommuner och regioner, har bidragit med information gällande processen för införande av genterapiläkemedel i kliniken.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:20182*

REFERENSER

1. Smith CIE, Blomberg P. Genterapi - från idé till verklighet. *Läkartidningen. 2017;114:EWYL.*
2. Smith CIE, Zain R. Oligonucleotide therapies - state of the art. *Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019;59:605-30.*
3. Chinnery PF. Mitochondrial replacement in the clinic. *N Engl J Med. 2020;382(19):1855-7.*
4. Wilbe Ramsay K, Hanson C, Asplund K. Mitokondribyte - potentiell terapimetod med etiska implikationer. *Läkartidningen. 2014;111:CTIH.*
5. Trysell K. Mer stöd för genterapi vid svår form av sjukdomen spinal muskeltrof. *Läkartidningen. 2018;115:E3RT.*
6. Ohlin E. Ny genterapi kan forskivas vid Skelleftefjukan. *Läkartidningen. 2019;116:FWAW.*
7. Sardh E, Harper P. Lovande resultat för ny behandling mot akut porfyri. *Läkartidningen. 2019;116:FMLL.*
8. Vitale C, Strati P. CAR T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: clinical trials and real-world experiences. *Front Oncol. Epub 27 maj 2020. doi: 10.3389/fonc.2020.00849.*
9. Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(6):372-85.*
10. Li C, Samulski RJ. Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet. 2020;21(4):255-72.*
11. Leborgne C, Barbin E, Alexander J, et al. IgG-cleaving endopeptidase enables in vivo gene therapy in the presence of anti-AAV neutralizing antibodies. *Nat Med. 2020;26(7):1096-101.*
12. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini M, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med. 2021;384(3):252-60.*
13. Ohlin E. Forskaren bakom «crispr-bebisar» dömd till fängelse. *Läkartidningen. 2020;117:FX3E.*
14. Philippidis A. BioMarin defends up-to-\$3M list price of hemophilia A gene therapy. *Hum Gene Ther. 2020;31(15-16):791-3.*
15. Scheding S, Main H, Blomberg P. Bringing advanced therapies to the clinic: the Swedish National ATMP Consortium (CAMP/Swelife ATMP). *Cell Gene Ther Insights. 2020;6(7):947-53.*

SUMMARY

Gene therapy now enters many clinical disciplines

During the last three years the development of gene therapy has been rapid. The number of gene therapies on the market has more than doubled and within certain disease areas, such as hemophilia, a large proportion of patients will likely be successfully treated. The implementation will be demanding for the Swedish health care system, owing to the very high cost of these drugs, but total costs may be reduced, especially if a single treatment is sufficient. New disruptive technologies such as gene editing are being applied in clinical trials in disease areas such as hemoglobinopathies.