



Helse- og omsorgsdepartementet  
Postboks 8011 Dep  
0030 Oslo

Vår ref.: 2015/82

Deres ref.: 14/1780

Dato: 15.12.2015

## Genterapi

### Evaluering av bioteknologiloven kapittel 6

I forbindelse med evalueringen av bioteknologiloven uttaler Bioteknologirådet seg her om bioteknologiloven kapittel 6 om genterapi. Genmodifisering av arvestoffet i kjønnsceller, embryo og befruktede egg behandles i en separat uttalelse.

### Sammendrag av Bioteknologirådets tilråding

- Regulering av genterapi hører naturlig inn under bioteknologiloven, ettersom det omfatter endring av vårt genetiske materiale ved hjelp av genteknologi.
- Bioteknologirådet mener at genterapi bør forbeholdes medisinske formål.
- Lovens definisjon av genterapi er hensiktsmessig. Det bør vurderes om det skal spesifiseres et unntak for DNA-vaksiner.
- Det bør vurderes om bioteknologilovens virkeområde i § 1-2 skal endres, siden genterapi strekker seg utover det som kan regnes som humanmedisinsk bruk av bioteknologi.
- Vilkåret om alvorlig sykdom for genterapi bør utgå. Genterapi bør vurderes etter de samme nytte/risiko-kriteriene som konvensjonell medisinsk behandling.
- Bioteknologirådet mener at risikoen for utilsiktede endringer i kjønnsceller bør være en del av den generelle nytte/risiko-vurderingen for genterapien, og at man kan vurdere lagring av kjønnsceller før behandlingen dersom man ikke kan se bort fra en slik risiko.
- Flertallet i Bioteknologirådet (13 av 15 medlemmer) mener at genterapier med markedsføringstillatelse fra European Medicines Agency (EMA) skal anses som godkjent i Norge, men at myndighetene skal ha mulighet til å gjøre en nasjonal vurdering dersom spesielle hensyn tilsier det.
- Et enstemmig Bioteknologiråd mener § 6-4 kan utgå fra bioteknologiloven siden skriftlig samtykke fra foreldrene kreves for kliniske studier og legemiddelutprøving i

både helseforskningsloven og legemiddeloven. For etablerte genterapeutiske behandlinger med markedsføringstillatelse bør muntlig samtykke være tilstrekkelig ved bruk, slik som for andre godkjente legemidler.

## Bakgrunn

Genterapi innebærer å gjøre endringer i vårt genetiske materiale for å behandle sykdom eller påvirke biologiske funksjoner. Det er i all hovedsak fremdeles på et eksperimentelt stadium, og har ennå ikke blitt etablert behandling for noen sykdommer, men forventes å gi nye muligheter ved behandling av en rekke sykdommer i fremtiden.

Genterapi ble vedtatt som eget kapittel i bioteknologiloven på et tidspunkt hvor metodene var preget av stor vitenskapelig usikkerhet og risiko for uønskede medisinske effekter. Det fantes heller ikke tilsvarende regelverk på EU-nivå, noe som senere er blitt vedtatt.

Genterapi defineres ulikt i EU-regelverket og i bioteknologiloven. Ved evalueringen av bioteknologiloven må det derfor trekkes inn at loven ikke må komme i strid med de forpliktelser som Norge har som følge av regelverk innlemmet i EØS-avtalen.

Bioteknologirådet går for sin del ikke nærmere inn på dette.

Fordi genterapi ligger i skjæringspunktet mellom forskning og behandling, er genterapi også regulert gjennom både helseforskningsloven og legemiddeloven. Et sentralt spørsmål er derfor hvorvidt genterapi fortsatt bør reguleres i bioteknologiloven, eller om det er tilstrekkelig dekket andre steder.

Dagens bioteknologilov slår fast at genterapi kun kan brukes til helbredelse eller forebygging av alvorlige sykdommer. Likevel omfatter definisjonen av genterapi slik den er formulert i bioteknologiloven kapittel 6, også bruk av metoden generelt til å påvirke biologiske funksjoner. Det er viktig å sikre et lovverk som tar høyde for alle eventualiteter og tillater å styre utviklingen over tid, samtidig som det ikke skaper unødvendige hindringer for teknologi og medisin.

Genterapi er omtalt i kapittel 6 i bioteknologiloven:

### § 6-1. Definisjon

Med genterapi menes i denne loven overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner.

### § 6-2. Vilkår for genterapi

Genterapi kan bare benyttes for behandling av alvorlig sykdom eller for å hindre at slik sykdom oppstår.

Genterapi på foster og befruktete egg og genterapi som kan medføre genetiske endringer i kjønnsceller, er forbudt.

### § 6-3. Godkjenning av genterapi

Behandlingsformer som faller inn under § 6-2 første ledd, skal godkjennes av departementet. Departementet kan gi forskrifter om saksbehandlingen.

Før departementet avgjør om godkjenning skal gis, skal søknaden forelegges Bioteknologirådet.

### § 6-4. Samtykke

Før genterapi igangsettes må den som skal behandles, gi skriftlig samtykke. Før det igangsettes genterapi på barn under 16 år, skal det gis skriftlig samtykke fra foreldrene eller andre med foreldreansvar.

## Genterapiens utvikling

På 1990-tallet begynte for alvor forsøkene på å behandle sykdom gjennom å endre vårt genetiske materiale. I flere tilfeller lyktes man å kurere alvorlig syke pasienter.<sup>1</sup> Men genterapi viste seg å være teknisk vanskelig, noe som medførte at noen av pasientene fikk alvorlige bivirkninger, og to av dem døde. Dette førte til at utviklingen på feltet stoppet opp for en stund. Men for mange med livstruende sykdommer uten andre behandlingstilbud har genterapi vært eneste utsikt til bedring, og risikoen for alvorlige bivirkninger har sunket betraktelig siden denne tidlige fasen.

Mange tror den neste innovasjonsbølgen innen biologiske legemidler vil komme innen såkalte avanserte terapier som genterapi. Med stadig bedre teknologi for genomsekvensering og økt kunnskap om molekylæregenetikk kan vi i større grad kartlegge hvilke genvarianter som gir opphav til sykdom. Nye og mer presise metoder for genmodifisering, slik som CRISPR-teknologien, vil også effektivisere utviklingen frem mot potensielle terapier og øke sikkerheten i kliniske studier. Vi vil trolig også få ulike metoder tilpasset ulike sykdomstilstander. Dette kan inkludere alt fra svært kompleks persontilpasset genterapi med egne genmodifiserte stamceller for behandling av sjelden arvelig sykdom i den ene enden av spekteret, til hyllevareprodukter som f.eks. neseppray med RNA-basert genterapi mot forkjølelse i den andre enden.

## Genterapi i Norge

Den første søknaden om genterapi i Norge er fra 1995.<sup>2</sup> Da søkte Rikshospitalet og legemiddelfirmaet Sandoz Pharma AS om å gjennomføre klinisk utprøving med genterapi

---

<sup>1</sup> Cavazzano-Calvo et al. (2000) Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease. Science.

<sup>2</sup> Søknad om klinisk legemiddelutprøving i studien GLIB 201-E-00. [www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2010/07/1995.09.22-genterapi.pdf](http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2010/07/1995.09.22-genterapi.pdf)

på pasienter med hjernesvulst. Bioteknologinemnda anbefalte å avslå søknaden fordi forventet effekt var lav, studiedesignen var utilfredsstillende og behandlingen ville medføre store plager for pasienten.

Frem til tidlig 2000-tallet ble ytterligere tre søknader forelagt nemnda, og samtlige ble godkjent. Disse gjaldt alle ulike former for genterapi mot kreft. De siste årene har det foreligget få søknader om utprøving av nye genterapeutiske metoder. En ny form for genterapi på immunceller for klinisk utprøving på pasienter med noen typer blodkreft ble i år anbefalt godkjent av Bioteknologirådet.

I dag foregår all klinisk utprøving av genterapi i Norge på Avdeling for celleterapi ved Institutt for kreftforskning, Oslo universitetssykehus – Radiumhospitalet. De fleste kliniske forsøkene er innen kreftforskning (Radiumhospitalet har bygget opp et laboratorium som har spesialisert seg hovedsakelig på terapier med RNA som hemmer kreftutvikling). Teknologien krever både ekspertise og avansert utstyr, og de produserer terapier etter internasjonale standarder, også på oppdrag fra utenlandske forskningsmiljøer.

## Ulike typer genterapi

Det finnes to hovedtyper genterapi:

- Somatisk genterapi (i kroppsceller): Den genetiske endringen vil kun skje i pasientens celler, og vil ikke gå i arv med mindre det utilsiktet går over i kjønncellene. Genterapien kan gi stabile endringer (DNA integreres i cellens genom) som potensielt kan være til stede i cellene resten av livet, eller midlertidige endringer (DNA/RNA integreres ikke i genomet).
- Genterapi i kjønnceller / tidlig embryo: Cellene (egg/sæd/tidlig embryo) vil få tilført genmateriale som integreres i genomet. Endringene vil være varige og overføres til kommende generasjoner.

Forskjell i arvelighet til kommende generasjoner gjør dette til et vesentlig skille. Klinisk utprøving av genterapi i Norge foregår kun på somatiske celler, ettersom genterapi som gir arvelige endringer, er forbudt ifølge bioteknologiloven § 6-2.

I denne uttalelsen vil Bioteknologirådet ta for seg somatisk genterapi, mens målrettet genmodifisering av kjønnceller, embryo og befruktete egg behandles separat i en egen uttalelse.

## Prinsippet for genterapi

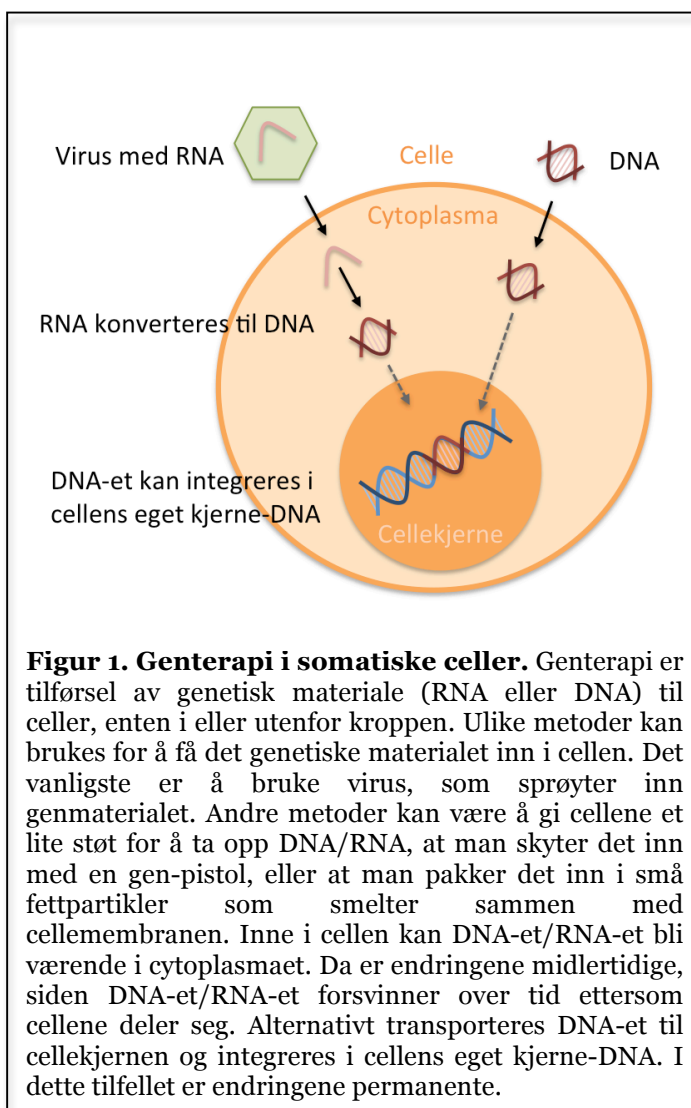
Genterapi innebærer at genetisk materiale tilføres en pasient for å helbrede sykdom som skyldes genfeil. Hvis sykdommen skyldes feil i ett enkelt gen som gjør at det ikke produseres funksjonelt protein fra genet, tilføres et nytt, friskt gen som kan produsere det manglende

proteinet. I andre tilfeller kan sykdom skyldes at et gen er overaktivt og/eller produserer genprodukter som er giftige for cellene. I slike tilfeller kan genterapi brukes til å hindre at cellene lager skadelige mengder av proteinet. En tredje mulighet er å tilføre gener som gir cellen sykdomsbekjempende egenskaper. Et eksempel er gener som gjør at immunceller gjenkjenner og dreper kreftceller.

Genoverføringen kan gjøres direkte i pasienten, enten ved intravenøs injeksjon eller i vevet som skal behandles. Alternativt kan det gjøres indirekte ved at det hentes ut celler fra pasienten, og genoverføringen skjer i laboratoriet før cellene føres tilbake.

DNA og RNA er store molekyler som ikke kan krysse cellemembranen. En teknologisk utfordring ved genterapi har derfor vært å få nye gener inn i cellene på en effektiv måte. For at genmaterialet skal komme inn i cellene for å korrigere det ødelagte genet, må det transporteres inn ved hjelp av en såkalt vektor. Disse vektorene er enten virale eller ikke-virale, hvor førstnevnte er hyppigst brukt (i omtrent 70 prosent av pågående kliniske genterapistudier per juli 2015).<sup>3</sup> Virale vektorer er virus som er forandret slik at genene som vanligvis forårsaker sykdom ved virusinfeksjon, er tatt ut og erstattet med det genet man vil bruke til behandling av sykdommen. Virusene har da fremdeles evne til å infisere celler og tilføre det friske genet, uten å forårsake sykdom.

Ulike virale vektorer har ulike egenskaper. Noen integrerer DNA i arvestoffet permanent, mens andre transporterer DNA/RNA til cellekjernen uten at det integreres. Bruken av ikke-integrerende genmateriale øker stadig i omfang og er assosiert med en lavere risiko for bivirkninger enn ved integrering i genomet. Integrerende vektorer brukes i cellyper som deler seg raskt, mens ikke-integrerende vektorer brukes i celler som deler seg sakte eller



**Figur 1. Genterapi i somatiske celler.** Genterapi er tilførsel av genetisk materiale (RNA eller DNA) til celler, enten i eller utenfor kroppen. Ulike metoder kan brukes for å få det genetiske materialet inn i cellen. Det vanligste er å bruke virus, som sprøyter inn genmaterialet. Andre metoder kan være å gi cellene et lite støt for å ta opp DNA/RNA, at man skyter det inn med en gen-pistol, eller at man pakker det inn i små fettpartikler som smelter sammen med cellemembranen. Inne i cellen kan DNA-et/RNA-et bli værende i cytoplasmaet. Da er endringene midlertidige, siden DNA-et/RNA-et forsvinner over tid ettersom cellene deler seg. Alternativt transporterer DNA-et til cellekjernen og integreres i cellens eget kjerne-DNA. I dette tilfellet er endringene permanente.

<sup>3</sup> Gene Therapy Clinical Trials Worldwide, Journal of Gene Medicine (2015). [www.abedia.com/wiley/vectors.php](http://www.abedia.com/wiley/vectors.php)

som ikke deler seg. I tillegg finnes virus som integreres på ett bestemt sted i arvestoffet, og dermed minimerer risikoen for utilsiktede effekter. Valg av virus avhenger av vevs- og sykdomstype i tillegg til den spesifikke genfeilen.

## **Genterapi – mulige bivirkninger**

Siden kliniske genterapiutprøvinger startet på slutten av nittitallet, er det registrert to dødsfall som er direkte relatert til medikamentet, i totalt 1500 studier (tall fra 2011).<sup>4</sup> Dette skiller seg ikke fra kliniske studier på annen medisinsk behandling, hvor dødsfall også forekommer.

Mange av bivirkningene som er rapportert, er relatert til viruset som overfører det genetiske materialet. Det kan oppstå komplikasjoner under behandling, som immunreaksjoner mot den virale vektoren. Dette kan redusere effekten av terapien og/eller framkalle alvorlig (noen ganger livstruende) sykdom hos pasienten.

Også det nye genproduktet (proteinet som kodes fra genet) vil kunne oppfattes som fremmed av immunsystemet. Immunsystemet vil da kunne lage antistoffer som fjerner eller reduserer effekten av genproduktet. I tillegg kan cellene som lager genproduktet, bli angrepet og drept fordi de blir oppfattet som fremmede. For å minske problemer med immunresponser blir pasienter som får genterapi, gjerne behandlet med immundempende medisiner over lang tid. Dette er medisiner som i seg selv kan ha alvorlige bivirkninger.

Det har vært rapportert om tilfeller av kreftutvikling som resultat av at virus-DNA har integrert seg på steder i cellens genom hvor det feilaktig aktiverer eller deaktiverer gener som er viktig for celledeling. Det arbeides derfor med å utvikle metodene, og slike hendelser blir stadig sjeldnere. I tilfeller der DNA/RNA ikke integreres i genomet, slik som de fleste behandlingene som utføres på Radiumhospitalet i dag, oppstår ikke slike problemer.

## **Klinisk utprøving og kommersiell utvikling av genterapi**

På verdensbasis har det blitt gjennomført over 2000 kliniske forsøk med genterapi på mennesker.<sup>5</sup> De fleste er i en tidlig fase (fase I og II) hvor effekt og bivirkninger av terapien enda er under kartlegging, mens i underkant av hundre studier er i avsluttende faser hvor tidligere dokumentert effekt og toleranse utprøves i større pasientgrupper (fase III og IV). De fleste av studiene er genterapi mot kreft. Kreft er et globalt og vanlig helseproblem som utgjør både en stor behandlingskostnad for samfunnet og et stort marked for kommersielle aktører, og er derfor et spesielt satsingsområde. Andre lovende resultater fra eksperimentell

---

<sup>4</sup> Helsedirektoratet (2011): Evaluering av bioteknologiloven: Status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven.

<sup>5</sup> Gene therapy clinical trials worldwide. [www.abedia.com/wiley/](http://www.abedia.com/wiley/)

genterapi er mot sykdommer som Alzheimer, Parkinson,<sup>6</sup> hemofili,<sup>7</sup> cystisk fibrose,<sup>8</sup> og Duchennes muskeldystrofi,<sup>9</sup> arvelige immunsviktsykdommer,<sup>10</sup> alvorlig øyesykdom<sup>11</sup> og HIV-infeksjon<sup>12</sup>.

Flere kommersielle genterapier er for tiden under utvikling. I 2012 ble Glybera, en behandling for en sykdom som forårsaker opphopning av fett i blodet, den første genterapien som ble godkjent i Europa.<sup>13</sup> Høye kostnader og usikker effekt har ført til at Glybera ikke har vært noen kommersiell suksess, men godkjenningen regnes likevel som en milepæl. Det forventes at det vil komme flere nye søknader om markedsføringstillatelse for genterapi de nærmeste årene. Selv om prognosene er usikre, synes det klart at feltet er i sterk vekst.

## Definisjonen av genterapi

Bioteknologiloven § 6-1 definerer genterapi som overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner. Genetisk materiale omfatter både DNA og RNA.

### § 6-1. Definisjon

Med genterapi menes i denne loven overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner.

Et sentralt spørsmål er hvordan definisjonen av genterapi i § 6-1 skal forstås i lys av lovens § 1-2, som begrenser lovens virkeområde til «humanmedisinsk bruk av bioteknologi».

### § 1-2. Lovens virkeområde

Loven gjelder humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. og omfatter assistert befruktning, forskning på befruktete egg og kloning, fosterdiagnostikk, genetiske undersøkelser av fødte og genterapi m.m.

Lovens definisjon av genterapi som «overføring av genetisk materiale til humane celler for medisinske formål eller for å påvirke biologiske funksjoner» omfatter også bruksområder

---

<sup>6</sup> Nobre RJ, Almeida LP (2011) Gene therapy for Parkinson's and Alzheimer's diseases: from the bench to clinical trials. *Curr Pharm Des*.

<sup>7</sup> Amit C et al. (2014) Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX Gene Therapy in Hemophilia B. *The New England Journal of Medicine*.

<sup>8</sup> Alton E et al. (2015) Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*.

<sup>9</sup> Fairclough RJ, Wood MJ, Davies KE (2013) Therapy for Duchenne muscular dystrophy: renewed optimism from genetic approaches. *Nature*.

<sup>10</sup> Cicalese MP, Aiuti A (2015) Clinical applications of gene therapy for primary immunodeficiencies. *Hum Gene Ther*.

<sup>11</sup> Boye SE et al. (2013) A Comprehensive Review of Retinal Gene Therapy. *Molecular Therapy*.

<sup>12</sup> Tebas P et al. (2014) Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *New England Journal of Medicine*.

<sup>13</sup> [www.uniquire.com/news/167/182/](http://www.uniquire.com/news/167/182/)

som kan falle utenfor det vi forbinder med tradisjonell medisinsk bruk, slik som gendoping i idrett og endring av menneskers egenskaper, eller bruk for å hindre at normalt funksjonstap oppstår som ved aldring. Dette indikerer at bioteknologilovens virkeområde er for smalt definert til å regulere alle former for genterapi.

En annen problemstilling er at forholdet mellom EUs regelverk for genterapi og bioteknologiloven er uklart. Normalt er det slik at bestemmelser nedfelt i særlover går foran bestemmelser nedfelt i generelle lover. Ettersom bioteknologiloven tar opp genterapi (og noen få andre utvalgte biologiske teknologier) spesielt, har det vært vanlig at bestemmelser nedfelt her går foran bestemmelser i andre norske lover. Men EU-direktiver som er innlemmet i EØS-avtalen, legger føringer for hvordan genterapi kan reguleres i Norge.

EU har en annen definisjon på genterapi i et vedlegg til direktiv 2009/120/EF § 2.1, som endret vedlegg til direktiv 2001/83/EF. Dette direktivet er gjennomført i norsk rett i legemiddelforskriften § 3-4 tredje ledd. Definisjonen lyder slik:

Ved lægemiddel til genterapi forstås et biologisk lægemiddel, der har følgende egenskaper:

(a) det inneholder et virksomt stof, der inneholder eller består af en rekombinant nukleinsyre, der anvendes i eller gives til mennesker med henblik på at regulere, reparere, erstatte, tilføje eller fjerne en gensekvens.

(b) dets terapeutiske, profylaktiske eller diagnostiske virkning er direkte knyttet til den rekombinante nukleinsyresekvens, som det inneholder, eller produktet af denne sekvens' genetiske ekspression.

Lægemidler til genterapi omfatter ikke vacciner mod infektionssygdomme.

At bioteknologiloven og legemiddelloven/EU-reguleringen opererer med ulik definisjon av genterapi, kan være uheldig og skape rettslig uklarhet. For de som arbeider på feltet, vil det trolig være ønske om en harmonisering.

Det er samtidig klart at genterapidefinisjonen som benyttes i EU-regelverket, har svakheter. Den utelukker en del teknikker som de vitenskapelige miljøene selv anser som genterapi, noe som er problematisk. For eksempel er ikke alt genetisk materiale rekombinant. I tillegg finnes det aktive substanser som kan regulere en genetisk sekvens *uten* å tilføre genetisk materiale til en celle, slik den konvensjonelle forståelsen av genterapi innebærer.

Dersom en framtidig bioteknologilov vil benytte en annen definisjon av genterapi enn i EU, vil det være viktig å komme fram til en oppdatert og mest mulig dekkende definisjon. En slik definisjon må så langt som mulig gi rom for teknologiske framskritt og reflektere hva ledende forskningsmiljøer i dag betrakter som genterapi. Den bør også være tilstrekkelig pragmatisk til at den kan gi et visst rom for skjønn.

Et av punktene som har blitt fremhevet i denne sammenhengen, er at mange vanlig brukte vaksiner, som MMR-vaksinen mot meslinger, kuma og røde hunder, faller under



bioteknologilovens definisjon av genterapi, siden den bringer DNA inn i cellene. I EU er slike vaksiner unntatt fra reglene for genterapi. Det eksisterer ikke noe egentlig vitenskapelig rasjonale for dette unntaket, som ble gjort fordi vaksiner generelt sett ble ansett som viktig for folkehelse. Det kan vurderes hvorvidt et tilsvarende unntak bør skrives inn i bioteknologiloven, dersom genterapi fortsatt skal reguleres særskilt.

Det er riktignok også på europeisk nivå problemstillinger knyttet til klassifisering av DNA-vaksiner. Utprøving av slike vaksiner er et voksende felt innen bl.a. kreftmedisin, hvor kreftspesifikt DNA tas opp av immunceller som deretter går til angrep på kreftcellene. Avhengig av vaksinens egenskaper klassifiseres disse av EMA som enten genterapi, celleterapi eller vevsterapi. Dette understreker de vanskelige grenseoppgangene for hva som skal/bør defineres som genterapi.

### **Bioteknologirådets tilråding**

Bioteknologirådet mener det er fornuftig at også genterapeutiske bruksområder som ikke er rent medisinsk begrunnet, reguleres i bioteknologiloven. Definisjonen av genterapi strekker seg utover det som kan regnes som humanmedisinsk bruk av bioteknologi, og det kan derfor være hensiktsmessig å se nærmere på avgrensingen av virkeområdet i § 1-2.

Bioteknologirådet mener at bioteknologilovens definisjon av genterapi, slik den er i dag, er hensiktsmessig. Selv om det prinsipielt er ønskelig med en harmonisering med EUs lovverk, er ikke EUs nåværende definisjon av genterapi dekkende nok.

Det bør vurderes om det skal spesifiseres et unntak for DNA-vaksiner i lovens bestemmelser, siden et slikt unntak likevel praktiseres.

### **Vilkår for genterapi – alvorlig sykdom**

Bioteknologiloven begrenser genterapi til behandling av alvorlig sykdom eller til bruk for å hindre at alvorlig sykdom oppstår. Det er beskrevet i § 2 første ledd:

Genterapi kan bare benyttes for behandling av alvorlig sykdom eller for å hindre at slik sykdom oppstår.

Dette åpner imidlertid opp for en vanskelig avgrensing av hva som skal regnes som alvorlig sykdom. Forskjellige vurderinger vil ligge til grunn for vurderingen av denne definisjonen, og ikke minst kan det være ulike syn mellom pasienter, behandlere og lovmakere. Kreftbehandling,<sup>14</sup> behandling av ereksjonssvikt<sup>15</sup> og influensa er områder der genterapi

---

<sup>14</sup> Helsedirektoratet (2011) Evaluering av bioteknologiloven: Status og utvikling på fagområdene som reguleres av loven.

<sup>15</sup> Melman A, Davies K (2010) Gene therapy for erectile dysfunction: what is the future? *Current urology reports* 11: 421-426.

prøves ut. Kreft er en livstruende sykdom. Ereksjonssvikt er ikke livstruende, men kan redusere livskvalitet i flere tiår, lede til emosjonelle vansker og psykisk sykdom og negativt påvirke forholdet til en partner.<sup>16</sup> Influensa vil i de fleste tilfeller kunne regnes som en forbigående sykdom, men er svært alvorlig for svekkede personer.

Et spørsmål er om bruken av genterapi kan tillates for mindre alvorlige sykdommer dersom risikoen forbundet med behandlingen er lav. Når man vurderer bruken av genterapi, bør man også vurdere risikoen og bivirkningene forbundet med andre alternative behandlinger. Et argument for å beholde vilkåret om alvorlig sykdom for bruk av genterapi er at dette kan være med på å hindre en glidning mot bruken av metoden til ikke-medisinsk behandling.

EU-regelverket setter ingen krav om alvorlig sykdom som vilkår for godkjenning av genterapi. Godkjenning av klinisk utprøving og eventuell senere markedsføringsgodkjenning av produktet er alltid basert på en nytte/risiko-vurdering. Dette er uavhengig av type medisinsk produkt (kjemisk, biologisk eller avansert terapi) og medisinsk indikasjon. Det samme gjelder for helseforskningsloven og legemiddeloven, der verken forskning på mennesker eller legemidler tillates dersom risiko ikke står i forhold til påregnelige fordeler. Forskjellen er at man aksepterer større risiko ved alvorlig sykdom fordi det veies opp av potensielt større nytte. Dersom forholdet nytte/risiko blir vurdert positivt, godkjennes preparatet for den indikasjonen/indikasjonsområdet det er søkt om. Dersom en framtidig bioteknologilov skal opprettholde kravet om alvorlig sykdom som kriterium for godkjenning, vil det bryte med prinsippene som ellers gjelder for godkjenning av legemidler. Det må i så fall begrunnes med at genterapi anses å ha en særstilling når det gjelder nytte/risiko sammenlignet med andre behandlingsmetoder.

### **Bioteknologirådets tilråding**

Bioteknologirådet mener at vilkåret om alvorlig sykdom for genterapi bør utgå. Genterapi bør vurderes etter de samme nytte/risiko-kriteriene som konvensjonell medisinsk behandling.

### **Genterapi som utilsiktet påvirker kjønnsceller**

Kjønnsceller, det vil si celler som viderefører arvestoff til kommende generasjoner, har en spesiell stilling i regulering av bioteknologi. Det er beskrevet i bioteknologiloven § 2 andre ledd:

Genterapi på foster og befruktete egg og genterapi som *kan* medføre genetiske endringer i kjønnsceller, er forbudt [vår utheving].

---

<sup>16</sup> Porst H et al. (2010) Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. The journal of sexual medicine 7: 414–444.

Målrettet genterapi som medfører genetiske endringer som går i arv, er et etisk kontroversielt tema. Men i denne paragrafen trer et forbud i kraft hvis genterapien *kan* (dvs. lav sannsynlighet) medføre genetiske endringer i kjønnsceller, inkludert utilsiktede endringer. Problemstillingen er i teorien alltid aktuell når genterapi gjøres direkte i pasienten, siden det vil være en mulighet for at noe genetisk materiale ender opp i annet vev i kroppen enn det som var tilsiktet. Det har likevel aldri blitt dokumentert tilfeller av utilsiktet genetisk endring av kjønnsceller i kliniske forsøk, og risikoen anses som minimal.

Dersom det ved enkelte typer genterapi skulle vise seg at man ikke kan se bort fra risikoen for utilsiktet endring av kjønnsceller, vil en mulig medisinsk tilnærming kunne være tilbud om lagring av kjønnsceller (vev fra testikler og eggstokker) før behandlingen påbegynnes.<sup>17</sup> Dette er standard praksis ved konvensjonelle behandlinger som kan forårsake endringer i arvematerialet eller lede til sterilitet.

### **Bioteknologirådets tilråding**

Bioteknologirådet mener at risikoen for utilsiktede endringer i kjønnsceller bør være en del av den generelle nytte/risiko-vurderingen for genterapien. Dersom man ikke kan se bort fra risikoen, bør lagring av kjønnsceller (vev fra testikler og eggstokker) være en del av nytte/risiko-vurderingen før behandlingen påbegynnes.

## **Godkjenning av genterapi**

### § 6-3. Godkjenning av genterapi

Behandlingsformer som faller inn under § 6-2 første ledd, skal godkjennes av departementet. Departementet kan gi forskrifter om saksbehandlingen. Før departementet avgjør om godkjenning skal gis, skal søknaden forelegges Bioteknologirådet.

Det felles europeiske samarbeidet gjør at stadig flere avgjørelser om legemidler tas på sentralt plan i European Medicines Agency (EMA). Mange av disse avgjørelsene blir også gjeldende på nasjonalt plan i Norge. Bioteknologiloven krever likevel at alle søknader om genterapi som har blitt innvilget markedsføringstillatelse i EU, skal ha en nasjonal godkjenning fra Helse- og omsorgsdepartementet. I tillegg skal søknaden behandles av Legemiddelverket og Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og også fremlegges for Bioteknologirådet. I denne sammenhengen kan det reises spørsmål om det er ønskelig eller hensiktsmessig å opprettholde den nasjonale godkjenningsordningen. Disse produktene har vært grundig utredet med hensyn til kvalitet,

---

<sup>17</sup> Bagchi A, Critser JK (2008) Cryopreservation and vitrification : recent advances in fertility preservation technologies; Holoch P, Wald M (2011) Current options for preservation of fertility in the male. *Fertility and Sterility* 96: 286–290; Shufaro Y, Schenker JG (2010) Cryopreservation of human genetic material. *1205*: 220–224.

sikkerhet og effekt. Det vil være både uhensiktsmessig og trolig praktisk umulig å gjøre en grundig sekundær utredning i Norge.

Foruten produkter med sentral markedsføringstillatelse diskutert ovenfor, vil bruken av genterapi i stor grad være klinisk utprøving. Enkelte typer bruk kan også falle innunder sykehusunntaket eller bruk for «compassionate use».<sup>18</sup> I dag er ansvaret for godkjenning som faller inn under disse områdene, delegert til legemiddelmyndighetene.

Ved utprøving på pasienter gjøres det en vurdering av foreliggende dokumentasjon med særlig fokus på pasientsikkerhet. Søknaden skal dessuten vurderes av en regional etisk komite.

Sykehusunntaket innebærer en forenklet regulatorisk prosess der søkeren kan starte behandling med mindre legemiddelmyndighetene sier eksplisitt nei. Hensikten er å unngå unødvendig byråkrati og gjøre prosessen enkel for behandler og pasient.

«Compassionate use» er en ordning produsenter kan benytte for å tilby pasienter eksperimentell behandling eller legemidler uten markedsføringstillatelse eller når andre alternativer er uttømt. Her er ofte tid en viktig faktor, siden dette som oftest gjelder svært syke pasienter der behandleren ønsker å ta i bruk utprøvende behandling som en siste utvei.

### **Bioteknologirådets tilråding**

Et flertall i Bioteknologirådet, de tretten medlemmene *Inge Lorange Backer, Kristin Halvorsen, Gunnar Heiene, Arne Holst-Jensen, Torolf Holst-Larsen, Bernadette Kumar, Raino Malnes, Terje Mesel, Bjørn Myskja, Benedicte Paus, Bente Sandvig, Sonja Sjøli og Dag Inge Våge*, mener at genterapier med markedsføringstillatelse fra EMA skal anses som godkjent i Norge, men at myndighetene skal ha mulighet til å gjøre en nasjonal vurdering dersom spesielle hensyn tilsier det.

Et mindretall i Bioteknologirådet, de to medlemmene *Petter Frost og Nils Vagstad*, mener at alle genterapier med markedsføringstillatelse fra EMA skal anses som godkjent i Norge. Produktene har vært grundig utredet med hensyn til kvalitet, sikkerhet og effekt. Det vil være både uhensiktsmessig og trolig praktisk umulig å gjøre en grundig sekundær utredning i Norge.

### **Samtykke: Utprøvende genterapi på barn**

Det er strenge regler for å gjennomføre kliniske forsøk på barn, og derfor gjøres det ganske lite slik forskning. Det er naturlig å ha spesiell beskyttelse for barn, både fordi de ikke er i stand til å gi juridisk gyldige samtykker, og fordi kliniske forsøk på barn for mange oppleves

---

<sup>18</sup> [www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/Klinisk-utproving/Compassionate-use/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Klinisk-utproving/Compassionate-use/Sider/default.aspx)

som problematisk. Men også barn kan bli syke og trenge medisiner, og bioteknologiloven åpner for bruk av genterapi på barn:

#### § 6-4. Samtykke

*Før genterapi igangsettes må den som skal behandles, gi skriftlig samtykke. Før det igangsettes genterapi på barn under 16 år, skal det gis skriftlig samtykke fra foreldrene eller andre med foreldreansvar [vår utheving].*

I dag er all bruk av genterapi i Norge klinisk utprøving. Et spørsmål er da om vi trenger bioteknologiloven § 6-4, ettersom samtykke fra foreldrene også reguleres i forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker § 2-8 (Klinisk utprøving på personer under 18 år) og i helseforskningsloven.

Før bruk av etablerte medisinske behandlinger på barn under 16 år kreves muntlig samtykke fra foreldrene (lov om pasient- og brukerrettigheter kapittel 4). Et spørsmål er da om genterapi, selv ved etablert behandling, bør stå i en særstilling i forhold til andre medisinske behandlinger av barn, slik at skriftlig samtykke skal være påkrevet.

#### **Bioteknologirådets tilråding**

Et enstemmig Bioteknologiråd mener § 6-4 kan utgå fra bioteknologiloven fordi skriftlig samtykke fra foreldrene kreves ved kliniske studier i både helseforskningsloven og legemiddeloven. Hvis genterapi blir en etablert behandling i fremtiden, vil muntlig samtykke fra foreldrene være nok ved bruk på barn under 16 år.

#### **Regulering av genterapi i bioteknologiloven**

Genterapi reguleres både i helseforskningsloven (som gjelder for all klinisk forskning og utprøvende behandling, selv om den ikke har egne bestemmelser for genterapi), og i legemiddeloven (som implementerer EU-direktivene). Imidlertid dekker ingen av disse lovene ikke-medisinsk bruk av genterapi.

Det har blitt stilt spørsmål om regulering av genterapi i flere ulike lovverk fører til unødvendig mye byråkrati og lang saksbehandlingstid. Det kan i så fall føre til at legemiddelselskaper velger å gjøre studiene i andre land med kortere saksbehandlingstid, noe som vil ramme norske pasienter som kan være aktuelle for studiene. Bioteknologirådet vil organisere sitt arbeid for å tilrettelegge for rask saksbehandling.

#### **Bioteknologirådets tilråding**

Endring av vårt genetiske materiale gjennom genterapi hører naturlig inn under bioteknologilovens virkeområde. Genterapi kan gripe direkte inn i menneskers genmateriale på en irreversibel måte, og det er usikkert hvilke biologiske og medisinske

konsekvenser dette kan ha. Bioteknologiloven bør derfor også regulere ikke-medisinsk bruk av genterapi.

## Endring av menneskets egenskaper

Genterapi kan også benyttes til andre formål enn behandling av sykdom, slik som å endre fysiske, kognitive eller emosjonelle egenskaper.<sup>19</sup> Mens noen venter i spenning på denne typen muligheter, er andre skeptiske til en slik utvikling. De mener at viktige sosiale verdier vil bli truet hvis bioteknologisk endring av mennesker blir tilgjengelig.<sup>20</sup> Dette har derfor vært et av de bruksområdene for genterapi som har skapt mest etisk og politisk debatt.<sup>21</sup>

Selv om det foreløpig utelukkende gjøres forsøk med genterapi mot alvorlige sykdommer,<sup>22</sup> er det stor interesse blant enkelte for å ta i bruk genterapi til andre formål. Særlig gjelder dette et økende marked innen anti-aldningsindustrien, og innen idrett er ytelsesfremmende midler i omfattende bruk, deriblant gendoping. Et eksempel er genterapi med erythropoietin-genet (EPO-genet), som øker oksygenopptaket. Teknologien finnes og kan tas i bruk dersom noen er villig til å ta risikoen som følger med. Noen undersøkelser viser at opptil halvparten av alle eliteutøvere er villig til å risikere sin egen helse for å oppnå et konkurransefortrinn.<sup>23</sup>

Den grunnleggende utfordringen i utformingen av etiske retningslinjer for genterapi er å finne et relevant, klart og robust skille mellom terapi og ikke-medisinsk endring av egenskaper. Når går for eksempel behandling av veksthormonmangel hos kortvokste over til å bli forbedring av menneskelig fysisk yteevne? Hvor går grensen mellom egenskap og sykdom?

Noen er prinsipielle tilhengere av metoder som kan forbedre menneskelige egenskaper, forutsatt at de aktuelle metodene er effektive, spesifikke og sikre.<sup>24</sup> Andre ser dette som etisk problematisk fordi det truer den åpne fremtiden til det kommende barnet, og viktige sosiale verdier som ubetinget kjærlighet til egne barn og aksept av annerledeshet.<sup>25</sup> Dersom

---

<sup>19</sup> Allhoff F (2005) Germ-line genetic enhancement and Rawlsian primary goods. *Kennedy Institute of Ethics journal* 15: 39–56; Savulescu J (2007) In defence of Procreative Beneficence. *Journal of medical ethics* 33: 284–288.

<sup>20</sup> Fukuyama F (2002) *Our Posthuman Future: Consequences of the Biotechnology Revolution*. Farrar, Straus and Giroux; Kass LR (2003) Ageless bodies, happy souls: biotechnology and the pursuit of perfection. *New Atlantis (Washington, DC)*: 9–28.

<sup>21</sup> Kimmelman J (2008) The ethics of human gene transfer. *Nature reviews Genetics* 9: 239–244.

<sup>22</sup> [www.abedia.com/wiley/](http://www.abedia.com/wiley/)

<sup>23</sup> Neuberger EWI, Jurkiewicz M, Moser DA, Simon P (2012) Detection of EPO gene doping in blood. *Drug testing and analysis*; Connor JM, Mazanov J (2009) Would you dope? A general population test of the Goldman dilemma. *British journal of sports medicine* 43: 871–872.

<sup>24</sup> Harris J (1993) Is gene therapy a form of eugenics? *Bioethics* 7: 178–187; Allhoff F (2005) Germ-line genetic enhancement and Rawlsian primary goods. *Kennedy Institute of Ethics journal* 15: 39–56.; Powell R, Buchanan A (2011) Breaking evolution's chains: the prospect of deliberate genetic modification in humans. *The Journal of medicine and philosophy* 36: 6–27.

<sup>25</sup> Sandel M (2004) *The Case Against Perfection: What's wrong with designer children, bionic athletes, and genetic engineering*. *The Atlantic Monthly*; Kass LR (2003) Ageless bodies, happy souls: biotechnology and the pursuit of perfection. *New Atlantis (Washington, DC)*: 9–28.

målsettingen er god – å forbedre menneskelige prestasjoner innen forskjellige områder – mener noen at for eksempel trening og utdanning er etisk bedre måter å oppnå forbedring på. Blant annet er personen mer delaktig og ansvarlig for sin egen forbedring og sitt eget liv.<sup>26</sup>

Noen er også bekymret for at en privatisert og uregulert tilgang til genetiske forbedringsmetoder skal øke allerede eksisterende sosiale forskjeller avhengig av ressurstilgang.

### **Bioteknologirådets tilråding**

Bioteknologirådet mener at genterapi bør forbeholdes medisinske formål.

Med vennlig hilsen

Kristin Halvorsen  
leder

Audrun Utskarpen  
fungerende direktør

Saksbehandlere: Sigrid Bratlie Thoresen og Elisabeth Larsen, seniorrådgivere

---

<sup>26</sup> Parens E (1995) The Goodness of Fragility : On the Prospect of Genetic Technologies Aimed at the Enhancement of Human Capacities. Kennedy Institute of Ethics Journal 5: 141–153.