



Direktoratet for naturforvaltning  
Postboks 5672 Sluppen  
7485 Trondheim

Deres ref. 2009/16716 ART-BI-BRH

Vår ref.

Dato: 03.06.2010

## Anbefaling vedrørende regulering av DNA-vaksinerte dyr

Vi viser til henvendelsen fra Direktoratet for naturforvaltning (DN) av 08.03.2010 vedrørende regulering av DNA-vaksinerer. DN har fått i oppdrag fra Miljøverndepartementet (MD) å foreta en vurdering av hvorvidt et DNA-vaksinert dyr skal defineres som en genmodifisert organisme (GMO).

DN ber i denne anledning Bioteknologinemnda om en vurdering av biologiske spørsmål knyttet til sannsynligheten for integrasjon i det vaksinerte dyrets DNA, persistens av ikke-integrert DNA i dyret og miljøet samt opptak av DNA fra vaksinen av andre organismer enn det vaksinerte. DN ber også Bioteknologinemnda om en vurdering av hvordan genteknologilovens hensyn best kan ivaretas dersom et DNA-vaksinert dyr ikke automatisk skal defineres som en genmodifisert organisme.

Bioteknologinemnda vil i denne uttalelsen ta utgangspunkt i vår anbefaling «Regulering av DNA-vaksiner og genterapi til dyr» til MD av 26.02.2003 og gi en oppdatert anbefaling. Vi viser til diskusjonsnotatet fra mars 2003 som vi laget i tilknytning til behandling av saken i nemnda, samt til artikler vi har publisert i de prestisjefylte internasjonale tidsskriftene Nature Biotechnology og Vaccine som omtaler nemndas anbefaling<sup>1</sup>.

I tillegg til biologiske forhold, vil vi trekke frem noen andre forhold som påvirker hvordan Norge kan vurdere DNA-vaksinerte dyr.

### Nemndas anbefaling fra 2003

Hovedpunktene i anbefaling fra 2003 var som følger:

*«Bioteknologinemnda ønsker at begrepet "genmodifisert organisme" ikke skal utvannes og går derfor inn for at anvendelse av DNA-vaksiner og genterapi på dyr som hovedregel ikke skal regnes som genmodifisering. Nemnda ønsker imidlertid å beholde muligheten for at det kan utøves skjønn i en sak-til-sak-vurdering og vil derfor anbefale at det ikke stilles et absolutt krav til arvbarhet for at dyret skal kunne kalles genmodifisert. Hvis det kan sannsynliggjøres enten 1) at det tilsatte*

<sup>1</sup> Foss G.S. and Rogne S. (2003) Gene medication or genetic modification? The devil is in the details. Nature Biotechnology 21(11), 1280-1.

Foss G.S. and Rogne S. (2007) When gene medication is also genetic modification—Regulating DNA treatment. Vaccine 25(30):5613-8.

genmaterialet vil komme til å gå i arv, 2) at genmaterialet, hvis det skulle bli integrert og gå i arv, kan innebære risiko for helse eller miljø, 3) at genmaterialet, gjennom rekombinasjon, kan gi organismer med nye, uheldige egenskaper eller 4) at genmaterialet vil gi organismen egenskaper som kan vekke allmenne etiske reaksjoner, anbefaler nemnda at det åpnes for å definere organismen som genmodifisert, med tilhørende utløsning av merkekrav.

*Med disse kriteriene vil de fleste DNA-vaksineplasmider ikke gjøre dyr genmodifisert, mens en del former for genterapi vil dekkes av kriteriene. Samtidig blir DNA-behandling slik det inngår i fremstillingen av en genmodifisert organisme, ikke unntatt fra de regler som gjelder i dag.»*

Videre anbefalte nemnda:

*«Hvis Norge spesifiserer at de samme regler skal gjelde for DNA-behandlede dyr uten samtidig å kalle dem for genmodifiserte organismer, kan dette oppfattes som en særregulering. Nemnda anbefaler derfor at reguleringen utformes slik at kravet om en risikovurdering kan knyttes til behovet for å kunne vurdere om behandlingen gjør dyret genmodifisert eller ikke, slik at risikovurderingen er dekket av gjeldende internasjonale regler.»*

*«Det bør også åpnes for å vurdere om dyr som har fått DNA-vaksiner og genterapi i form av levende genmodifiserte virus eller bakterier møter kriteriene for en genmodifisert organisme. Dette for å unngå at genmodifiserte virus brukes i stedet for plasmid der plasmider innebærer en mindre miljørisiko.»*

*«Bioteknologinemndas flertall mener det er viktig å lovfeste en risikovurdering knyttet til legemidler basert på nukleinsyrer og at vurderingen bør gjøres av de samme som i dag vurderer utsettinger av GMO.»*

*«Kravene til konsekvensutredning i søknad om DNA-behandling kan bygge på de retningslinjer som er utviklet for DNA-vaksiner og genterapi av EMEA, WHO og FDA og den konsekvensutredningen som gjelder for utsetting av genmodifiserte organismer.»*

Nemndas mindretall mente at Norge, av hensyn til norsk næringsliv og dets konkurransedyktighet, burde avvente og følge EUs praksis for regulering av dyr behandlet med EMEA-godkjente DNA-vaksiner og genterapiprodukter.

*Konklusjonen oppsummert ble:*

*«Fordi DNA-behandling kan gi et bredt spekter av mulige konsekvenser, ønsker Bioteknologinemnda, med unntak av to medlemmer, at DNA-behandling reguleres i henhold til prinsippene nedfelt i genteknologiloven. Nemndsmedlemmene Grethe Evensen og Christina Abildgaard (heretter kalt mindretallet) finner det imidlertid naturlig at Norge følger den reguleringspraksis som blir valgt innen EU når det gjelder DNA-vaksiner og genterapi som legemidler (se nedenfor).»*

#### Bioteknologinemndas kommentar

Bioteknologinemnda har tatt utgangspunkt i nemndas anbefaling fra 2003 og vurdert hvordan denne kan oppdateres etter dagens situasjon.

## **Utvikling av nye DNA-vaksiner**

Bioteknologinemnda arrangerte i 2008 konferansen «*Genetic Vaccines – Benefits and Challenges*» der vi belyste utvikling og regulering av DNA-vaksiner og genmodifiserte virusvaksiner til dyr og

mennesker. Konferansen ble finansiert med en egen bevilgning fra ELSA-programmet i Norges forskningsråd. Vi har oppsummert konferansen i en egen artikkel i Genialt 1/2009 og presentasjonene ligger på nemndas hjemmeside. Siden nemndas anbefaling i 2003 er det godkjent DNA-vaksiner til dyr både for å beskytte mot infeksjonssykdommer og for kreftbehandling. Godkjente DNA-vaksiner er i bruk blant annet til laks i Canada og til hester i USA. Det er også godkjent en DNA-vaksine til behandling av melanomkreft hos hund. Videre er det gjennomført en rekke forsøk med DNA-vaksiner til mennesker, både for å forebygge og behandle infeksjonssykdommer som HIV og hepatitt og som del av kreftbehandling. Hovedårsaken til at ikke flere DNA-vaksiner er godkjent, er at de ikke har vært effektive nok sammenliknet med tilgjengelige vaksiner. Det arbeides derfor med ulike metoder for å gjøre dem mer effektive.

Bioteknologinemnda er kjent med at Novartis ønsker å gjøre feltforsøk med en DNA-vaksine for laks i Norge. Novartis hadde foredrag på nemndas vaksinekonferanse om DNA-vaksinen som gis til laks i Canada. Nemnda har også på nemndsmøter fått redegjørelse av Intervet Norbio (september 2009) og Novartis (desember 2009) der vi spesielt har diskutert behovet for og mulig utvikling av veterinære DNA-vaksiner til bruk i Norge, spesielt til oppdrettsfisk.

## **Rammene for denne uttalelsen**

Nemndas vurdering fra 2003 omfattet både DNA-vaksiner og genterapi. Begrepet DNA-vaksiner brukte vi om tilsiktet overføring av genmateriale i den hensikt å påvirke immunsystemet, mens vi brukte begrepet genterapi om tilførsel av genkonstruksjoner med en annen hensikt enn å påvirke immunsystemet. Videre brukte vi benevnelsen DNA-behandling når overføringen skjedde uten bruk av mikroorganismer. Dette var for å skille det fra behandling med genmodifiserte virusvaksiner og andre mikroorganismer, som reguleres som egne organismer etter regelverket.

Direktoratet har nå bedt nemnda om å vurdering knyttet til DNA-vaksiner. Disse lages hovedsakelig i den hensikt å beskytte mot infeksjoner. De kan også lages for å gi immunrespons mot andre proteiner, for eksempel som ledd i en kreftbehandling. Når målet er å skape en immunrespons, er det tjenelig om det tilsatte plasmidet er tilstede og produserer protein i kort tid. Genkonstruksjonen er derfor som regel laget med hensyn på at den ikke skal replikere, dvs. oppformerer, og ikke integrere, dvs. innsettes i arvematerialet. Nemnda uttaler seg derfor i denne omgangen kun om DNA-vaksiner som utvikles med tanke på å skulle følge de internasjonale retningslinjene for ikke-replikerende og ikke-integrerende DNA-vaksiner.

DN ber Bioteknologinemnda om en vurdering av biologiske spørsmål knyttet til sannsynligheten for integrasjon i det vaksinerte dyrets DNA, persistens av ikke-integrert DNA i dyret og miljøet samt opptak av DNA fra vaksinen av andre organismer enn det vaksinerte.

De konkrete biologiske forhold må vurderes for hver unike konstruksjon. Nemnda har derfor ikke gått inn i konkrete vurderinger av sannsynligheter for ikke-intendert replikasjon eller integrasjon, men vil henviser til at det er utarbeidet internasjonale retningslinjer og krav på dette området (se f.eks. FDA i USA og EMA i EU). Siden hverken replikasjon, integrasjon eller spredning i dyret og til andre organismer biologisk sett kan utelukkes, er dette spørsmål som eksplisitt bør etterspørres og områder der ulike retningslinjer har satt krav og grenseverdier. Retningslinjer skal fungere sammen med en søknadsprosedyre der det vurderes om retningslinjene er fulgt og om de er relevante her.

Nemnda har derfor tatt for seg ulike stadier i utviklingen av nye vaksiner og uttalt seg om hvordan en vurdering av ikke-intendert miljørisiko i tråd med senere valgte retningslinjer kan sikres. Nemnda gir gjerne senere innspill til konkrete punkter i retningslinjer dersom miljømyndighetene ønsker det.

## **Genteknologilovens hensyn dersom dyret ikke blir GMO**

Direktoratet ber også Bioteknologinemnda om en vurdering av hvordan genteknologilovens hensyn best kan ivaretas dersom et DNA-vaksinert dyr ikke automatisk skal defineres som en genmodifisert organisme.

Nemnda har forstått det slik at tolkningen fra 2001 av DNA-vaksinerte dyr som genmodifiserte organismer har bidratt til å begrense forskning og utvikling av DNA-vaksiner for det norske markedet uten at det har bidratt til å nå målet om en bærekraftig utvikling. Gode sykdomsforebyggende vaksiner til dyr i matproduksjon kan i seg selv være samfunnsnyttig, være bedre dyreetisk sett sammenliknet med sykdom og kan bidra til å begrense smittepresset fra produksjonsdyr mot ville dyr.

### Bioteknologinemndas kommentar

Et overordnet hensyn for Bioteknologinemnda er å legge til rette for utvikling av DNA-vaksiner som en mulig vaksineteknologi for sykdomsbekjempelse på linje med andre tilgjengelige teknologier. Når nå godkjente genmodifiserte virusvaksiner er i bruk i Norge uten at vaksinene eller de vaksinerte dyrene i praksis omfattes av genteknologiloven, og DNA-vaksiner godkjennes for bruk i enkelte andre land, ser nemnda det som viktig at DN revurderes sitt syn på dyr DNA-vaksinerte og ikke automatisk anser dem som GMO.

Ved utvikling av en DNA-vaksine som skal være ikke-replikerende og ikke-integrerende, vil en miljørisikovurdering som tar utgangspunkt i dokumentasjon som støtter dette, være sentralt. Helserisiko for dem som skal sette vaksinen, dem som omgås dyrene og dem som eventuelt skal spise dyreproduktene, må også vurderes.

Nemnda har med dette ikke uttalt seg om overføring av genmateriale med andre hensikter som eksempelvis genterapi. Nemnda ønsker å få uttale seg om prinsipielt nye anvendelser. Vi ser at EU vektlegger sosioøkonomiske aspekter, og at andre verdier som bærekraftig utvikling er på agendaen i forbindelse med at de samme landene har undertegnet Cartagena-protokollen. Vi ønsker derfor å fremheve følgende:

*Samfunnsnytte:* Først og fremst legges det til rette for samfunnsnytte ved nettopp å endre tolkning og åpne for bruk av DNA-vaksiner. Det er et overordnet hensyn, spesielt siden det allerede er åpnet for å bruke genmodifiserte virusvaksiner. Det er uheldig at DNA-vaksinerte dyr så lenge er vurdert annerledes enn virusvaksinerte dyr. Vi har forstått det slik at dette allerede har hemmet vaksineutvikling i Norge i mange år og mener det er viktig at tolkningen nå blir endret.

*Bærekraft:* Best mulig vaksiner for dyr vil kunne bidra til bærekraftig utvikling av norsk oppdrettsnæring og produksjonsdyr og bidra til at sykdomsorganismer holdes i sjakk. Det vil også kunne være aktuelt å ta i bruk vaksiner for andre dyr som vil kunne bidra til å hemme sykdomsutvikling blant ville dyr i Norge.

*Etikk:* Det vil spesielt være gunstig dyreetisk med utvikling av nye vaksiner som kan beskytte mot alvorlige sykdommer hos dyrene.

Hvilke vaksiner som skal tas i bruk i Norge og hvilken teknologi som skal brukes, bør ikke være styrt av at dyrene vil bli kalt GMO. Dette er uheldig og kan sies å bidra negativt til dyreetikk, samfunnsnytte og bærekraft.

## **EU-godkjente legemidler også godkjent i Norge**

Stortinget behandlet i desember 2009 EØS-komiteens beslutning om å innlemme i EØS-avtalen EUs direktiver om legemidler til mennesker og dyr (legemiddelpakken), samt tilhørende rettsakter. Det ble i EØS-forhandlingene ikke tatt noen forbehold for vurdering av veterinære medisinske produkter etter genteknologilovens bestemmelser. Veterinære vaksiner som får markedsføringsgodkjennelse i EU, vil derfor være ha markedsføringsgodkjennelse også i Norge. Dette gjelder både DNA-vaksiner og genmodifiserte virusvaksiner.

Genmodifiserte virusvaksiner er allerede i bruk i Norge. Vaksinen ProteqFlu gis jevnlig til hester for å beskytte dem mot influensa. Disse hestene blir i praksis ikke behandlet som genmodifiserte etter genteknologiloven.

### Bioteknologinemndas kommentar

Bioteknologinemnda mener at genmodifiserte virusvaksiner som er godkjent i EU og i bruk i Norge ikke bør føre til at dyret betraktes som en GMO. Det bør heller legges til rette for at DNA-vaksiner som får markedsføringstillatelse i EU, kan vurderes og tas i bruk på linje med godkjente genmodifiserte virusvaksiner.

## **Vurdering av bruken av et legemiddel**

Selv om et legemiddel har fått markedsføringsgodkjennelse, kan det tenkes restriksjoner på bruken av det i Norge. Et eksempel kan være begrensninger i bruk av enkelte veterinære vaksiner dersom man ønsker å følge forekomsten av infeksjonssykdom.

Omvendt vil det også noen ganger kunne gis unntak fra godkjenningsplikten for bruk av noen veterinære legemidler.

### Bioteknologinemndas kommentar

Dersom DNA-vaksiner er tenkt tatt i bruk med unntak for markedsføringsgodkjennelse, bør det gjennomføres en miljørisikovurdering for bruken av genkonstruksjonen i tråd med reglene for legemiddelutprøving.

## **Ivareta risikovurdering ved søknad om markedsføringsgodkjennelse i EU**

De tre første punktene i nemndas anbefaling omhandlet hvorvidt det kunne sannsynliggjøres 1) at det tilsatte genmaterialet vil komme til å gå i arv, 2) at genmaterialet, hvis det skulle bli integrert og gå i arv, kan innebære risiko for helse eller miljø, og 3) at genmaterialet, gjennom rekombinasjon, kan gi organismer med nye, uheldige egenskaper.

Dette er forhold som etter gjeldende retningslinjer for godkjenning av legemidler i EU inngår i miljørisikovurderingen. Det europeiske legemiddelverket (European Medicines Agency, EMA) har

en veileder for DNA-vaksiner som er ikke-replikerende i eukaryote celler for veterinær bruk.<sup>2</sup> Veilederen er fra 2001 og skal oppdateres ved behov. Ennå er ingen DNA-vaksiner godkjent i EU.

Dersom en DNA-vaksine blir godkjent i EU, vil den ha vært gjennom sentral godkjenningprosedyre. I sin anbefaling fra 2003 la nemnda vekt på at risikovurderingen ble knyttet til legemidler basert på nukleinsyrer bør gjøres av de samme som i dag vurderer utsettinger av GMO. Nemnda foreslo at en måte å organisere dette på, var å foreta en vurdering av om behandling med produktet vil føre til genmodifisering. Et alternativ kan imidlertid være at det etableres en avtale mellom Legemiddelverket og DN som sørger for at DN kan komme med innspill til miljørisikovurderingen for søknader om markedsføringsgodkjennelse av DNA-vaksiner i EU. Dette vil være slik de nå inkluderes i søknader om legemidler som består av genmodifiserte organismer.

#### Bioteknologinemndas kommentar

Bioteknologinemnda anbefaler at det formaliseres et samarbeid mellom DN og Legemiddelverket slik at DN kan gi innspill til miljørisikovurderingen av DNA-vaksiner og andre ikke-levende genbaserte produkter på samme måte som DN nå gir innspill til søknader om medisinske produkter som består av GMO-er.

Dersom et slikt samarbeid kan ivareta DN's innspill på samme måte som for genmodifiserte virusvaksiner, mener nemnda at DNA-vaksiner som senere får markedsføringsgodkjennelse i EU kan behandles på samme måte om genmodifiserte virusvaksiner blir i dag. Det vil si at dyr som får EU-godkjente DNA-vaksiner ikke vil være å betrakte som genmodifiserte.

## **Nasjonale legemiddelutprøvinger**

Der det ikke foreligger hverken et godkjent legemiddel eller en søknad om dette, kan det være aktuelt å gjøre legemiddelutprøvinger av DNA-vaksiner til dyr i Norge. Disse skal vurderes av Legemiddelverket, som tidlig utarbeidet retningslinjer for legemiddelutprøving av DNA-vaksiner for fisk. De fleste legemiddelutprøvinger på dyr vil foregå som feltforsøk og dermed innebære utsetting av dyrene i miljøet, mens noen kan tenkes å foregå i tilnærmet innesluttede omgivelser.

#### Bioteknologinemndas kommentar

Bioteknologinemnda mener at legemiddelutprøvinger av i utgangspunktet ikke-replikerende, ikke-integrerende DNA-vaksiner som skal foregå som feltforsøk i naturen, kan gjennomføres uten at dyret samtidig betraktes som genmodifisert. Det bør sannsynliggjøres på forhånd at genkonstruksjonen vil være i tråd med retningslinjene for ikke-replikerende og ikke-integrerende DNA-vaksiner, og dette kan gjøres ved en kombinasjon av eksempelvis dokumentasjon på dyreforsøk med genkonstruksjonen og ved analyseresultater fra sammenliknbare genkonstruksjoner i tidligere utprøvinger. Det må gjøres en selvstendig miljørisikovurdering av spredning av genkonstruksjonen til miljøet. DN bør ha en formell rolle i miljørisikovurderingen ved legemiddelutprøving av DNA-vaksiner til dyr.

## **Dyreforsøk som innebærer utsetting**

Det kan også være aktuelt med forsøk med DNA-vaksiner til dyr som settes ut i naturen, uten at det er snakk om legemiddelutprøvinger. Dette kan for eksempel være dyreforsøk der DNA-vaksiner blir

---

<sup>2</sup> Note for guidance: «DNA vaccines non-amplifiable in eukaryotic cells for veterinary use»  
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/000798en.pdf>

gitt til større dyr som ledd i utvikling av DNA-vaksiner til mennesker. Det er for eksempel gitt DNA-vaksiner til inngjerdede sauer på UMB på Ås. Dyreforsøk skal meldes til Forsøksdyrutvalget, som også kan uttale seg om prinsipielle saker. Med melding og ikke godkjenning er det imidlertid ikke kontroll i forkant med dyreforsøkene.

#### Bioteknologinemndas kommentar

Bioteknologinemnda vil anbefale at forsøk med DNA-vaksiner til dyr som ikke tilfredsstillere reglene for innesluttet bruk slik de er for GMO, bør gis en miljørisikovurdering som er i tråd med vurderingene ved legemiddelutprøvinger, der DN får en formell rolle.

## **Dyrevelferdsloven**

Nemnda anbefalte som det fjerde av de fire punktene for vurdering av DNA-behandlede dyr at man gjør en spesiell vurdering etter genteknologiloven dersom genmaterialet vil gi organismen egenskaper som kan vekke allmenne etiske reaksjoner.

I januar 2010 ble dyrevernsloven erstattet av dyrevelferdsloven som da trådte i kraft. Det er her videreført bestemmelser både for medisinsk behandling av dyr og for avl, herunder ved bruk av genteknologiske metoder:

*«Medisinsk og kirurgisk behandling skal utføres på en dyrevelferdsmessig forsvarlig måte og ivareta dyrets funksjonsevne og livskvalitet.» (§ 9)*

*«Avl skal fremme egenskaper som gir robuste dyr med god funksjon og helse.*

*Det skal ikke drives avl, herunder ved bruk av genteknologiske metoder, som:*

- a) endrer arveanlegg slik at de påvirker dyrs fysiske eller mentale funksjoner negativt, eller som viderefører slike arveanlegg,*
- b) reduserer dyrs mulighet til å utøve naturlig atferd, eller*
- c) vekker allmenne etiske reaksjoner.*

*Dyr med arveanlegg som nevnt i andre ledd, skal ikke brukes i videre avl.» (§ 25)*

#### Bioteknologinemndas kommentar

Bioteknologinemnda mener at hensynet til at genmaterialet ved en DNA-vaksine vil gi dyret egenskaper som kan vekke allmenne etiske reaksjoner, vil være ivaretatt av dyrevelferdsloven.

Dersom en vaksine basert på rekombinant DNA ikke skal benyttes mot infeksjonssykdommer eller i kreftbehandling, men skal benyttes for å endre dyrets naturlige egenskaper, for eksempel begrense forplantningsevnen, mener nemnda at det er en prinsipiell ny behandling. Nemnda ønsker da å få anledning til å uttale seg til om dette selv om dyret ikke nødvendigvis vil betegnes GMO.

## **Oppsummering**

Nemnda har her bare uttalt seg om DNA-vaksiner ikke er ment å integrere eller replikere i dyret. Dette gjelder særlig DNA-vaksiner mot infeksjøs agens og kreftceller. Nemnda ønsker å muliggjøre utviklingen av DNA-vaksiner som kan være samfunnsnyttige i Norge og samtidig ikke utvanne GMO-begrepet. Forutsetningen som nemnda imidlertid har lagt til grunn, er at det vil være mulig å etablere en formell rolle for DN i den miljørisikovurderingen som i de fleste av sakene vil ligge hos Legemiddelverket.

Nemnda kommer gjerne med innspill senere til prosedyrene for saksbehandling og til detaljerte retningslinjer.

Ved prinsipielt nye problemstillinger og anvendelser av DNA-vaksiner, ønsker nemnda å få anledning til å uttale seg.

Vennlig hilsen

Lars Ødegård  
Leder

Sissel Rogne  
direktør

Saksbehandler: seniorrådgiver Grethe S. Foss