

Helsedirektoratet
Pb. 220 Skøyen, 0213 Oslo

Miljødirektoratet
Pb. 5672 Torgarden, 7485 Trondheim

Kopi: Statens Legemiddelverk, Helse- og omsorgsdepartementet, Klima- og miljødepartementet og Vitenskapskomiteen for mat og miljø, REK vest - Regional komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

Vår ref.: 2019/2

Deres ref. (HDir): 18/39136-5
Deres ref. (MDir): 2018/12980

Dato: 22.02.2019

Søknad om klinisk utprøving av GMO-legemiddel FLT190, uttalelse etter bioteknologiloven og genteknologiloven

Bioteknologirådet uttaler seg her om søknad om klinisk utprøving av legemiddelet FLT190 etter bestemmelser om godkjenning av genterapi i bioteknologiloven. Bioteknologirådet uttaler seg også om samme søknad etter bestemmelser om bærekraft, samfunnsnytte og etikk i genteknologiloven.

1. Bakgrunn

Selskapet Freeline Therapeutics Ltd. har søkt om klinisk utprøving til pasienter av legemiddelet FLT190 som inneholder genmodifiserte organismer (GMO). Søknaden gjelder en fase 1/2-studie av FLT190 for pasienter med Fabrys sykdom. Fabrys sykdom er en sjelden, arvelig tilstand som skyldes en mutasjon (genfeil) i genet som koder for enzymet alfa-galactosidase A (α -GLA). Mutasjonen fører til fravær eller nedsatt aktivitet av enzymet α -GLA, som gir avleiring av visse fettstoffer i ulike celletyper. Pasienter med Fabrys kan ha symptomer fra ulike organsystemer, blant annet hud, øyne og nervesystem. Pasienter med Fabrys sykdom behandles vanligvis med infusjoner med enzymerstatning som gis hver 14. dag.

GMO-legemiddelet FLT190 består av en adeno-assosiert virus-vektor (AAV) som brukes for å overføre et humant friskt α -GLA-gen til pasienten. α -GLA-genet skal uttrykkes i leverceller og gi produksjon av enzymet α -GLA. Viruset er genmodifisert slik at det ikke kan formere seg.

Søknaden ble oversendt Bioteknologirådet den 14.01.2019 fra Helsedirektoratet med anmodning om uttalelse etter bioteknologiloven. Blant annet skal rådet vurdere om vilkåret om at sykdommen må være alvorlig er oppfylt. Alvorlighet, som utredet av en rekke prioriteringsutvalg, kan vurderes ut fra ulike kriterier: risiko for død eller funksjonstap, graden av fysisk og psykisk funksjonstap og smerter samt fysisk eller psykisk ubehag.

Omfattende bakgrunnsdokumentasjon fra søker ble lagt ved som grunnlag. Søknaden er vurdert av Regional komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) Vest og Statens Legemiddelverk (SLV), som begge har stilt en del spørsmål til søker. Helsedirektoratet hadde ikke mottatt tilbakemelding fra søker ved oversendelse av dokumenter til rådet.

Bioteknologirådet skal også avgi uttalelse i saker etter genteknologiloven, jr. § 26, og rådet har et særlig ansvar for å vurdere samfunnsmessige og etiske forhold. Bioteknologirådet viser til Miljødirektoratets utlysning av offentlig høring om saken (datert 10.01.2019) med frist 21.01.2019¹, og uttaler seg her, på eget initiativ, om aspekter ved søknaden knyttet til bærekraft, samfunnsnytte og etikk. Miljødirektoratet har vurdert søknaden til å medføre utsetting i forskningsøyemed etter genteknologiloven, § 9.

Dokumentasjonen som er lagt til grunn for vurdering etter genteknologiloven er offentlig tilgjengelig dokument Summary Notification Information Format FLT190, som er utarbeidet av søker for utsetting av GMO, i henhold til Artikkel II i Europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/18/EF om utsetting av genmodifiserte organismer i miljøet.

2. Om nasjonal regulering av GMO-legemidler

Legemidler reguleres av legemiddeloven. For kliniske utprøvinger gjelder også bestemmelser for helseforskning. Legemiddelet vurderes etter legemiddeloven for helserisiko og miljørisiko. Når legemiddelet inneholder GMO, kommer også andre regelverk inn i bildet. Der en behandling innebærer overføring av genetisk materiale til humane celler, gjelder bestemmelser for genterapi (§ 6-3) i bioteknologiloven. GMO-legemidler skal også vurderes etter genteknologiloven. Før behandlingen gis til en pasient gjelder genteknologilovens bestemmelser om innesluttet bruk. Der GMO er tilstede i pasienten etter at behandlingen er gitt, kan det regnes som utsetting av GMO. Miljødirektoratet avgjør om søknaden også skal vurderes etter reglene for utsetting.

I henhold til helseforskningsforskriftens § 1-13 skal søknader om klinisk utprøving av legemidler med GMO som favner utsetting, på forhånd være godkjent etter genteknologiloven. Dette kravet gjelder ikke søknader om markedsføringstillatelse for GMO-legemidler, etter en praksisendring som norske myndigheter ble enige om i 2009. Unntaket går imidlertid ikke, så vidt rådet kjenner til, frem av gjeldende lovttekster, forskrifter, retningslinjer eller andre dokumenter.

Bioteknologirådets rolle er fastsatt i bioteknologiloven og genteknologiloven.

2.1. Om vurderingskriteriene bærekraft, samfunnsnytte og etikk i genteknologiloven

Etter genteknologiloven er det krav om godkjenning før utsetting kan finne sted. Søknaden skal vurderes i forhold til helse- og miljørisiko, samt aspekter knyttet til bærekraft, samfunnsnytte og etikk. Søknader om utsetting skal inneholde en konsekvensutredning, og kravene til innhold i en konsekvensutredning er gitt i konsekvensutredningsforskriften til genteknologiloven. Forskriften omhandler også aspekter rundt bærekraft, samfunnsnytte og etikk. Både positive og negative virkninger for bærekraftig utvikling og samfunnsmessige forhold skal vurderes, i tillegg til etisk forsvarlighet. Produktets egenskaper, fremstilling og bruk skal være gjenstand for vurdering.

¹ <http://www.miljodirektoratet.no/no/Horinger/GMO/Soker-om-klinisk-utproving-av-GMO-legemiddel-FLT190-201812980/>

Generelt om vurdering av bærekraft, samfunnsnytte og etikk i genteknologiloven:

- Samfunnsnyttan av en GMO skal vurderes i Norge/nære naboland og i nær framtid. Fordeler/ulemper for søker, produsent og forbrukere, i tillegg til at følger for tredjepart skal vurderes. Eksempler på forhold som tas med i vurdering av samfunnsnytte, er om/i hvilken grad produktet bidrar til å løse et samfunnsproblem, og om det bidrar til næringsutvikling og verdiskaping. Hvordan fordeler og ulemper fordeler seg mellom ulike grupper i samfunnet, og er også et eksempel på en vurdering som gjøres.
- Ved vurdering av en GMOs bidrag til bærekraft, gjøres dette globalt og i et mer langsiktig perspektiv. Forhold i produksjonslandet og spørsmål som er viktige i et nord/sør-perspektiv har tidligere blitt vurdert. Aktuelle problemstillinger er fordeling av goder og byrder mellom generasjoner, mellom fattig og rik, matsikkerhet, levekår og lønnsomhet i produksjonsområdet, dyrehelse og dyrevelferd, eiendomsrett til såfrø, plantesorter og dyr, sameksistens, og valgfrihet for forbrukerne.
- Vurderingskriteriet etisk forsvarlighet kan gjelde etiske normer og verdier knyttet til mennesket, som hvorvidt ny teknologi/nytt produkt er i tråd med det allmenne verdisynet i befolkningen og tar hensyn til urbefolkninger og svakerestilte grupper i samfunnet. Miljøetiske forhold skal også vurderes, herunder dyrs velferd og integritet, og verdien av artsadskillelse.

Konsekvensutredningsforskriften inneholder kontrollspørsmål som kan brukes i vurderingen av søknaden. Bioteknologirådet har også tidligere utarbeidet to veiledere på hvordan vurdering av bærekraft kan utføres. Dette er imidlertid for genmodifiserte planter, henholdsvis insektresistente og sprøytemiddelresistente planter.² Bioteknologirådet har også relativt nylig ferdigstilt en operasjonalisering av vurderingskriteriet samfunnsnytte.³ Veilederne er utarbeidet på oppdrag fra Miljødirektoratet.

Som det fremgår over er hverken genteknologilovens eller konsekvensutredningsforskriftens bestemmelser om bærekraft, samfunnsnytte og etikk særlig egnet til å vurdere et legemiddel som også er GMO.

3. Uttalelse fra Bioteknologirådet etter genteknologiloven

Formålet med genteknologiloven er å sikre at GMO utvikles og brukes på en etisk og samfunnsmessig forsvarlig måte, i samsvar med prinsippet om en bærekraftig utvikling og uten helse- og miljømessige skadevirkninger. Bioteknologirådet mener at disse vurderingskriteriene skal ivaretas på en god måte der det er hensiktsmessig. Regelverket for GMO i Norge, og også flere andre steder i verden, ble imidlertid ikke utformet med tanke på GMO-legemidler, og regelverket er dermed ikke tilpasset slike legemidler. Tidligere saker som har vært behandlet under genteknologiloven har som regel omfattet genmodifiserte planter til mat- eller fôrproduksjon, eller planter til dekorasjon.

Det er ikke kjent for Bioteknologirådet at det tidligere har blitt gjort vurderinger av samfunnsnytte, bærekraft og etikk etter genteknologiloven for GMO-legemidler som er benyttet i kliniske utprøvinger.

Ved vurdering av søknad om klinisk utprøving av FLT190 er det tydelig at veiledninger og kontrollspørsmål for å belyse samfunnsnytte, bærekraft og etikk ikke er tilpasset GMO-legemidler.

² http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2011/06/rapport_baerekraft_110627_web.pdf

http://www.bion.no/filarkiv/2013/12/Berekraftrapport_web.pdf

³ http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2018/02/2018-02-26-Rapport_Samfunnsnytte.pdf

De fleste aspekter som trekkes frem er lite relevante for denne type GMO-er. Det foreligger heller ikke tilstrekkelig med informasjon til å kunne gjøre en god vurdering. Bioteknologirådet anser det som lite formålstjenlig å arbeide for å innhente ny informasjon fra søker i denne saken. Andre instanser vil gjøre relevante vurderinger knyttet til tilgrensende temaer. For eksempel gjør Vitenskapskomiteen for mat og miljø risikovurderinger knyttet til miljø for søknader om kliniske studier når genteknologiloven kommer til anvendelse og Regional komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) vurderer etiske aspekter knyttet til pasienten.

3.1. Bioteknologirådets anbefalinger

Bioteknologirådet kan ikke se at det i tilgjengelig dokumentasjon fra søker foreligger tilstrekkelig med informasjon til å kunne gjøre en god vurdering av kriteriene bærekraft, samfunnsnytte og etikk ved søknaden, som genteknologiloven og tilhørende konsekvensutredningsforskrift legger opp til. Rådet vil imidlertid understreke at kliniske utprøvinger i seg selv kan regnes som samfunnsnyttige, selv om det er vanskelig å si noe om nytten av den konkrete behandlingen før den har vært prøvet.

Bioteknologirådet anser ikke at det er sannsynlig at godkjenning av GMO-legemiddelet FLT190 vil medføre samfunnsmessige og etiske ulemper, eller bidra negativt til en bærekraftig utvikling. Rådet anbefaler derfor at det ikke legges ned forbud mot godkjenning av legemiddelet etter genteknologilovens bestemmelser om utsetting. Rådet legger til grunn at Statens Legemiddelverk og REK godkjenner søknaden, samt at Vitenskapskomiteen for mat og miljø vurderer helse- og miljørisiko som lav eller neglisjerbar.

Bioteknologirådet mener for øvrig at det er behov for avklaring av lovregulering av GMO-legemidler i Norge, og viser til rådets uttalelse av 13.08.2018⁴ der dette påpekes. Rådet viser også til sin uttalelse av 04.12.2018 der rådet tar til orde for en oppmykning av regelverket for utsetting av GMO, og at uttalelsen om søknad om klinisk utprøving av FLT190 bør sees i sammenheng med denne.

4. Uttalelse fra Bioteknologirådet etter bioteknologiloven

Ett av vilkårene for godkjenning av genterapi etter bioteknologiloven er at det kun skal brukes til å behandle alvorlig sykdom, eller hindre at slik sykdom oppstår.

Pasienter med Fabrys sykdom er en heterogen sykdomsgruppe, og alvorlighetsgraden vil variere. I studien er det menn med klassisk Fabry som inkluderes, og i første del kun pasienter som allerede går på symptomlindrende behandling (som erstatter eller forbedrer enzym-aktiviteten). Tross behandling får likevel en betydelig andel av pasienter i denne gruppen alvorlige komplikasjoner som nyresvikt og hjerteflimmer.

Bioteknologirådet mener vilkår for godkjenning etter bioteknologiloven er oppfylt, inkludert vilkåret om alvorlighet. Rådet vil imidlertid kommentere enkelte etiske forhold ved studien som er knyttet til bruk av genterapi spesielt.

Av særlig betydning er forholdet mellom nytte og risiko med tanke på fremtidige muligheter for behandling. Når en virusvektor brukes i behandlingen, vil kroppen danne immunitet mot viruset. Dette kan gjøre enhver fremtidig behandling med samme virusvektor virkningsløs fordi kroppen nøytraliserer viruset før det friske genet er levert til cellene. Pasientene har dermed ikke anledning til

⁴ <http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2018/08/20180813-Regulering-av-GMO-legemidler-behov-for-avklaring.pdf>

å få en høyere dose av samme genterapi dersom de ikke oppnår tilstrekkelig effekt i første omgang, eller noen annen genterapi som benytter samme vektor.


Problemstillingen er relevant for alle pasientene i studien, men er spesielt aktuell for pasienter i den første kohorten, som av sikkerhetsmessige årsaker skal starte på lav dose og ikke kan forventes å få full terapeutisk effekt, heller ikke om behandlingen viser seg å være effektiv i høyere doser. Dette opplyses om i samtykkeskjema. Bioteknologirådet mener disse etiske forholdene bør tas i betraktning når det skal vurderes hvilken dose som skal gis i kohortene. Rådet mener også det er vesentlig at pasientene forstår de fulle implikasjonene av begrensningene for fremtidig behandling, og anbefaler at dette klargjøres enda tydeligere i samtykkeskjemaet og drøftes særskilt i samtaler med pasienten.

Bioteknologirådet ønsker å gjøre REK og andre relevante forvaltningsorganer oppmerksomme på denne problemstillingen, som vil gjelde alle genterapier der det benyttes vektorer som fremkaller immunitet hos pasientene. Det er videre viktig at det finnes tilstrekkelig kompetanse i forvaltningen til å gjøre hensiktsmessige vurderinger av etiske og sikkerhetsmessige forhold knyttet til bio- og genteknologi.

Med vennlig hilsen



Bjørn Myskja
nestleder



Ole Johan Borge
direktør

Saksbehandlere: seniorrådgiverne Sigrid Bratlie og Hilde Mellegård