

Til Bioteknologirådet

Oslo, 29.05.2018

Legemiddelverkets innspill til Genteknologiloven

Legemiddelverket takker for muligheten til å kommentere på Bioteknologirådets anbefalingene om framtidig regulering av genmodifiserte organismer. Vi har valgt å gi innspill til de områder som er av betydning for Legemiddelverkets virksomhetsområde.

Legemidler som vil kunne omfattes av framtidig regulering av genmodifiserte organismer

Bruk av genmodifiserte organismer som legemidler, eller til bruk i tilvirkning av legemidler for mennesker omfatter blant annet;

- Genmodifiserte humane celler for behandling av blant annet immunsvikt, B-tallasemi, og kreft.
- Genmodifisert virus til bruk i genterapi
- Genmodifisert virus og bakterier benyttet i terapeutiske kreftvaksiner eller som forebyggende vaksiner mot infeksjøs sykdommer.
- Genmodifiserte bakterier brukt til å modifisere tarmflora, eller for å levere terapeutiske agens in vivo.
- Genmodifiserte bakteriofager brukt som antibiotika
- Genmodifiserte Planter som produserer vaksine antigener eller antistoffer.

Videre utvikles det ulike former for RNA eller DNA basert terapeutika, samt medisinske produkter der en benytter sinkfingernukleaser, TALEN eller CRISPR/CAS baserte genredigeringsverktøy.

Med enkelte unntak, slik som terapier for sjeldne sykdommer, er tilsvarende produktspekter også under utvikling innen veterinærmedisin.

Av de overnevnte kategorier forventer vi særlig mange nye celle baserte genterapier for kreftbehandling basert på såkalt CAR-T teknologi (CAR = Chimeric Antigen Receptor), samt genterapier for sjeldne sykdommer der en benytter Adeno Assosiert Virus (AAV) til å frakte nye gener inn i pasientens målceller in vivo.

Generelle kommentarer

Overordnet mener Legemiddelverket at en ny genteknologilov også må være hensiktsmessig hva angår legemidler basert på genmodifiserte organismer.

I Bioteknologirådets anbefalinger er humanmedisinske problemstillinger nå utelatt. En diskusjon rundt disse bør inkluderes videre i arbeidet med ny genteknologilov. Som ansvarlig myndighet på feltet vil Legemiddelverket gjerne bidra i denne prosessen.

Genterapifeltet er i rivende utvikling med en rekke nye produkter i ulike faser av utprøving. I Europa er til dels nokså rigide nasjonale GMO-regelverk med ulike krav til dokumentasjon i hvert enkelt land til hinder for utviklere av slike terapier. Mange utviklere unngår derfor å legge kliniske studier til Europa, Norge inkludert. Som konsekvens forsinkes pasienters tilgang til nye innovative terapier. Dette fører også til at kliniske forskingsmiljøer i Europa kan bli hengende etter i den internasjonale utviklingen til fordel for særlig USA og Asia. Effekten av dette på kort og lang sikt bør ikke undervurderes. Eksempelvis var det i USA i 2016, 97 kliniske utprøvinger med «CAR-T» terapi mot kreft. Det tilsvarende tallet i Europa var 14.

Problemet er anerkjent av aktørene i feltet, legemiddelmyndighetene inkludert. Etter initiativ fra EU-kommisjonen og det Europeiske Legemiddelverkets Komité for Avanserte terapier, arbeider man nå mot en mer samordnet og pragmatisk tilnærming innad i EU mht risikovurdering av legemidler der genmodifiserte organismer inngår. Som en del av «GMO-Inter Play» initiativet har man diskutert muligheten for å unnta enkelte produkter fra GMO-regelverket i sin helhet ved å ikke definere disse som GMO. Videre forsøker man å harmonisere hvilke risiko som bør antas for ulike produkt-kategorier, som for eksempel genmodifiserte humane celler, genterapi eller genetiske vaksiner basert på DNA-plasmider, ulike virale vektorer osv. Legemiddelverket mener at Norge bør være en pådriver for en pragmatisk tilnærming på dette feltet, slik at ikke unødvendige hindringer forsinkes utviklingen av nye terapier for sykdom der det i dag finnes et stort udekket behov.

Spørsmål reist av Bioteknologirådet for offentlig debatt;

1. Hvordan bør organismer som omfattes av loven reguleres?

Et flertall av Bioteknologirådets medlemmer foreslår å regulere Genmodifiserte organismer basert på 3 ulike risiko nivå.

For Nivå 1; Endringer som kan oppstå naturlig, eller som kan oppnås med konvensjonelle metoder, gjelder meldeplikt. For nivå 2; andre genetiske endringer innen arten, er det foreslått forenklede krav til konsekvensutredning. For Nivå 3, Genetiske endringer som krysser artsbarrierer eller involverer syntetiske (ikke naturlige forekommende) DNA-sekvenser er det foreslått at dagens krav til konsekvensutredning skal være gjeldende.

Legemiddelverket støtter intensjonen i forslaget. Det er behov for et mer forutsigbart rammeverk for genmodifiserte organismer der en detaljnivået i risikovurderingsprosessen tilpasses antatt risiko for produktet.

Imidlertid mener Legemiddelverket at den foreslåtte inndelingen er upresis. For legemidler basert på genmodifiserte organismer kan vi heller ikke se at inndelingen slik den er foreslått, er relevant.

Eksempelvis vil det for vurdering av risiko for en vaksine basert på modifiserte levende virus eller bakterier være irrelevant om modifikasjonen kan, eller har oppstå «naturlig» eller ved bruk av målrettet teknikker. Det er de iboende egenskaper ved organismen slik den framstår etter at modifikasjonene er introdusert som er avgjørende.

Likeledes kan det synes som om immunterapi basert på humane genmodifiserte T-celler (CAR-T), vil falle under risiko nivå 3. CAR-T celler inneholder en kimær antigenreseptor og dermed genetiske endringer som ikke finnes i naturen. Flere CAR-T produkter inkluderer også genetiske sekvenser som krysser artsbarrierer. Dessuten er disse de kimære sekvensene integrerte i cellens genom og dermed permanente. Det er imidlertid generell enighet om at disse produkter utgjør en neglisjerbar/

tilnærmet ikke eksisterende miljørisiko. En miljørisikovurdering i henhold til foreslåtte nivåvurdering vil for denne type legemiddel derfor være kontraproduktiv. Legemiddelverket ser det som formålstjenlig at denne typen produkter i sin helhet holdes utenfor GMO regelverket.

For legemidler som vil omfattes av genteknologiloven ønsker Legemiddelverket en pragmatisk tilnærming der det først gjøres en vurdering basert på de spesifikke produktets egenskaper. Ut ifra en slik nivåvurdering bestemmes på hvilket nivå videre risiko vurdering skal gjøres.

Legemiddelverket mener at en slik første vurdering kan gjøres av Legemiddelverket selv. Legemiddelverket er representert i EMAs ekspertkomiteer der de følger legemiddel fra tidlig utviklingsstadier, og vil derfor være godt kjent med karakteristika ved det enkelte produkt. Det er også slik at utredning av miljørisiko for humane medisinske produkter som faller inn under GMO regelverket i EU gjøres av Legemiddelverket.

Et mindretall av Bioteknologirådets medlemmer, har foreslått Nivådeling av risikovurdering basert på en innledende vurdering av «offentlig moral». Legemiddelverket støtter ikke et slikt forslag. Se videre kommentarer under punkt 4.

Et annet mindretall mener vi bør beholde dagens system, der det prinsipielt stilles samme krav til godkjenning for alle organismer som omfattes av loven. Legemiddelverket ønsker ikke å beholde dagens system. Som nevnt ovenfor i vår generelle betraktninger, finner Legemiddelverket dagens lovverk og praktiseringen av dette ikke tjener miljø, pasienter eller samfunnet generelt.

2. Hva bør reguleres i genteknologiloven?

Legemiddelverket ønsker ikke utale seg om hva som bør reguleres i genteknologiloven generelt, men har enkelte betraktninger rundt legemidler omfattes av gjeldende regelverk.

Ut fra teoretisk betraktninger understøttet av data samlet over flere tiår, foreligger det ingen grunn til å anta større risiko for organismer modifisert ved genetisk manipulering, enn for organismer modifisert ved konvensjonelle teknikker. Dette gjelder også for organismer benyttet som legemidler eller som inngår i legemiddelproduksjon.

Legemiddelverket ønsker at det for humanmedisinske produkter /produktkategorier som i dag faller innenfor GMO regelverket og der risiko er kjent og tilstrekkelig lav, bør vurderes om disse skal unntas genteknologiloven i sin helhet.

3. Hvilke krav skal stilles til merking og sporbarhet?

Legemiddelverket mener at krav til merking og sporbarhet må baseres på sikkerhet/risiko knyttet til det enkelte produkt, uavhengig av metoder som ligger til grunn for framstilling av produktet.

4. Hvordan skal bidrag til samfunnsnytt, bærekraft og etikk vektas?

Legemiddelverket er positiv til at vurdering av bidrag til samfunnsnytt, bærekraft og etikk vektlegges i avgjørelser om å ta i bruk ny teknologi generelt. Legemiddelverket kan imidlertid ikke se hvorfor produkter basert på genteknologi bør ha særskilte krav til mht disse faktorene.

På legemiddelområdet pågår det en forløpende offentlig diskusjon rundt spørsmålet om hvordan samfunnet best skal utnytte begrensede ressurser og hvorvidt bruk av ny kostbar legemiddelteknologi går på bekostning av mindre privilegerte pasientgrupper. Dette gjelder uavhengig av hvilken teknologi som ligger til grunn for legemidlene er basert på genteknologi eller ikke.

For enkeltprodukter mener Legemiddelverket at å kategorisere risikonivå basert på samfunnsnytte, bærekraft eller offentlig moral ikke er hensiktsmessig. Risikonivå er ikke knyttet til slike faktorer, men til egenskaper ved selve produktet. Derfor bør ikke overnevnte faktorer påvirke nivået av risikovurdering.

På legemiddelområdet vil en slik sammenblanding kunne forsinke utviklingen av nye og innovative legemidler og dermed frata pasienter behandlingsmuligheter, uten å bidra til en bedre vurdering av miljørisiko for produktet.

Krav om vurdering av etisk forsvarlighet ved godkjenning enkeltprodukter vil også være i konflikt med Direktive 2001/18, Artikkel 29, som adskiller etiske vurderinger av generell natur, fra godkjenningsprosessen for enkeltprodukter.

Med vennlig hilsen

Legemiddelverket



Audun Hågå,
Direktør



Rune Kjekken,
Fagdirektør