

Statens legemiddelverk

Postboks 240 Skøyen

0213 Oslo

Kopi: Miljødirektoratet, Helse- og omsorgsdepartementet

Vår ref.: 2023/13

Deres ref.: 23/00314

Dato: 6/3-2023

Høringsvar: Høring om klinisk utprøving av GMO-legemiddel ONCOS-102, søknad om utsetning i forskningsøyemed etter genteknologiloven.

Bioteknologirådet viser til offentlig høring publisert på Statens legemiddelverk hjemmeside 21.02.2023 vedrørende søknad om utsetning i forskningsøyemed av GMO-legemiddelet ONCOS-102, med høringsfrist 07.03.23.

Bioteknologirådet har også tidligere uttalt seg om samme legemiddel i forbindelse med søknad om klinisk utprøving i en fase-1 studie[1]. Den nye søknaden gjelder videre utprøving i en fase-2 studie.

Dette er første høring om utsetting av GMO legemiddel etter at myndighet til å behandle slike søknader ble overført fra Klima- og miljødepartementet til Helse og omsorgsdepartementet. Bioteknologirådet skal uttale seg ved slike søknader etter bestemmelser knyttet til bærekraft, samfunnsnytte og etikk i genteknologiloven. For å sikre dette bes det om at slike høringer i fremtiden aktivt sendes Bioteknologirådet.

1. Oppsummering av Bioteknologirådets anbefaling

Bioteknologirådet anser at genteknologilovens krav knyttet til utsetting av genmodifiserte organismer i liten grad er relevant/tilpasset søknader om klinisk utprøving av GMO-legemidler i mennesker. Det foreligger for denne type legemidler typisk ikke tilstrekkelig relevant informasjon til å kunne gjøre en grundig vurdering av bærekraft, samfunnsnytte og etikk etter genteknologilovens krav til utsetting av GMO i naturen. Bioteknologirådet vurderte ONCOS-102 etter genteknologilovens krav i 2019 [1], i forbindelse med en fase 1 studie, og ser ikke at det er kommet til nye momenter i saken. Bioteknologirådet anser at klinisk utprøving av en ny behandling for pasienter med melanom vil være samfunnsnyttig og ser det som usannsynlig at klinisk utprøving av legemiddelet ONCOS-102 vil medføre samfunnsmessige ulemper, etiske ulemper, eller bidra negativt til bærekraftig utvikling etter genteknologilovens krav.

2. Bakgrunn

Statens legemiddelverk har mottatt en søknad fra selskapet Targovax ASA om klinisk utprøving av legemiddelet ONCOS-102 til bruk i mennesker. Legemiddelverket vurderer at søknaden medfører utsetting i forskningsøyemed [2] etter Lov av 2.april 1993 nr. 38, lov om fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer m.m., § 9 (Genteknologiloven)[3].

2.1 Om legemiddelet og studien

Søknaden gjelder en multinasjonal fase 2-studie av legemiddelet ONCOS-102, som er til behandling av pasienter med melanom som ikke lenger responderer på anti-PD1 behandling [4]. Det er planlagt at 3 pasienter skal delta i Norge. Disse pasientene vil motta behandlingen ved Radiumhospitalet.

Legemiddelet ONCOS-102 består av et genmodifisert adenovirus, basert på serotype 5. Viruset er onkolytisk, og kan ødelegge (lysere) kreftceller. Virusvektor har også fått satt inn et gen for human granulocyt–makrofag koloni stimulerende faktor (GM-CSF), som er et potent immunstimulerende signalmolekyl. Innsatt DNA oversettes til protein i vertscellen ved hjelp av vertscellens eget translasjonsmaskineri. GM-CSF uttrykt i kreftcellene rekrutterer pasientens immunceller til tumorstedet slik at pasientens immunforsvar kan angripe og ødelegge kreftcellene.

Adenovirusvektoren er replikasjonskompetent, men en 24 basepar lang delesjon i et virusgen som er viktig for adenovirusreplikasjon begrenser virusvektorens evne til replikasjon til kreftceller som mangler Rb-p16 signalvei og har E2F transkripsjonsfaktor tilgjengelig. Adenovirus er også i stand til å rekombinere med kromosomalt DNA, slik at vektorsekvenser i enkelte tilfeller kan bli en del av vertscellens genom. Vanligvis vil imidlertid vektorens DNA forbli liggende utenfor vertscellegenomet, og elimineres når cellen deler seg eller dør.

Legemiddelet injiseres direkte i tumor, og virusvektoren har fått endret sin ytre proteinkappe (kapsid) slik at vektor vil binde seg via en reseptor, som i høy grad uttrykkes på tumorceller. Dette sikrer at virusvektor fortrinnsvis binder seg til kreftceller og ikke normale celler. Virusvektor har også fått fjernet virale gener som naturlig gjør adenovirus i stand til å unnslippe vertens immunsystem.

2.2 Om nasjonal regulering av GMO-legemidler

Klinisk utprøving av GMO-legemidler krever tillatelse etter både legemiddeloven og genteknologiloven. Statens legemiddelverk, underlagt Helse- og omsorgsdepartementet er ansvarlig for vurdering og godkjenning GMO-legemidler etter legemiddeloven.

Der GMO er til stede i pasienten etter behandling er gitt, og pasienten kan forlate behandlingsfasiliteten regnes det som utsetting av GMO. Dette innebærer krav om godkjenning etter Genteknologiloven § 10, første ledd.

Alle søknader om utsetting av GMO, som altså også omfatter klinisk utprøving av GMO-legemidler, skal vurderes for forhold knyttet til helse- og miljørisiko, etter krav i vedlegg 2 i konsekvensutredningsforskriften [5]. Genteknologilovens norske tilleggskrav gjør at GMOer for utsetting, som altså også omfatter kliniske studier med GMO-legemidler, også skal vurderes for etisk forsvarlighet, samfunnsnytteverdi, og innvirkning på bærekraftig utvikling etter konsekvensutredningsforskriftens vedlegg 4.

I Kongelig resolusjon av den 3. september 2021 ble det besluttet at myndighet til behandling og godkjenning av søknader om klinisk utprøving av GMO-legemidler etter genteknologiloven, som tidligere lå under Klima- og miljødepartementet, fra 15. nov. 2021, skulle overføres til Statens legemiddelverk. Myndighetsoverføring ble gjort for å forenkle søknadsprosessen for søker, og for å øke muligheten for at kliniske studier med nye GMO-legemidler blir tilgjengelige for pasienter.

Legemiddelverket skal likevel fortsatt i alle saker innhente uttalelse fra Miljødirektoratet [6]. Bioteknologirådet er, som delaktør innen miljømyndighetenes vurdering, ansvarlig for å vurdere bærekraft, samfunnsnytte og etikk etter genteknologiloven.

Bioteknologirådet har flere ganger tidligere påpekt at verken genteknologilovens eller konsekvensutrednings-forskriftens bestemmelser om bærekraft, samfunnsnytte og etikk er relevant/egnet ved vurdering av GMO-legemidler i mennesker [1, 7-11] og har bemerket at forskriftsendringen som ble gjort i 2021, ikke innebærer operative endringer som kunne fjernet en aktør (Bioteknologirådet) og forenklet søknadsprosessen [11]. Bioteknologirådet er fremdeles en del av miljømyndighetenes vurdering av GMO-legemidler etter legemiddeloven og gir derfor her sin vurdering av søknad om utsetning i forskningsøyemed av GMO-legemiddel ONCOS-102 etter genteknologiloven.

3. Bioteknologirådets uttalelse

Bioteknologirådet skal avgi uttalelser i saker etter genteknologiloven, og har et særlig ansvar for å vurdere bærekraft, samfunnsnytte og etikk etter loven.

Til grunn for Bioteknologirådets vurdering ligger offentlig tilgjengelig dokument: «Summary Notification Information Format» utarbeidet av søker i henhold til artikkel 11 i Europaparlaments- og rådskonklusjon 2001/18/EF for utsetting av genmodifiserte organismer [4].

Selskapet Targovax Oy (Targovax ASA) søkte i 2018 om å gjennomføre klinisk utprøving i en fase-1 studie av det samme legemiddelet (ONCOS-102) for samme indikasjon som det nå søkes om, behandling av langtkommen melanom (føflekkreft) som ikke lenger responderer på immunterapi (PD-1-hemmer). Bioteknologirådet uttalte seg da om søknaden etter genteknologilovens bestemmelser om bærekraft, samfunnsnytte og etikk [1].

Bioteknologirådet har gjort en egen vurdering av den nye søknaden som gjelder en fase-2 studie. Bioteknologirådet ser ikke at det er kommet til nye momenter i saken som gjør at vurderingen av etiske forsvarlighet, samfunnsnytte og bidrag til bærekraftig utvikling i fase-2 studien det nå søkes om blir vesentlig forskjellig fra vurderingen som ble gjort i 2019.


Veiledninger og kontrollspørsmål i konsekvensutredningsforskriften for å belyse samfunnsnytte, bærekraft og etikk er ikke tilpasset GMO-legemidler og de fleste aspekter som trekkes frem her er lite relevante for å vurdere GMO legemidler i mennesker. Ved vurdering av søknad om klinisk utprøving av ONCOS-102 anser Bioteknologirådet ikke at det foreligger relevant informasjon til å kunne gjøre en grundig vurdering av bærekraft, samfunnsnytte og etikk, slik genteknologiloven og tilhørende konsekvensutredningsforskrift legger opp til. Bioteknologirådet anser likevel ikke at det for GMO legemiddel som ONCOS-102 er hensiktsmessig å be søker om ytterligere dokumentasjon relevant for samfunnsnytte, bærekraft og etikk etter genteknologilovens krav. En ny behandling for melanom, og de påkrevde foregående kliniske studier, vil være samfunnsnyttig. Hvor stor nytte akkurat denne behandlingen vil ha for samfunnet er imidlertid vanskelig å vurdere før resultatene av fase-2 studien foreligger, der nettopp effekt og sikkerhet er en del av studiet.

Bioteknologirådet anser det som usannsynlig at godkjenning av søknad om utsetning i forskningsøyemed for klinisk utprøving av legemiddelet ONCOS-102 vil medføre samfunnsmessige ulemper, etiske ulemper, eller bidra negativt til bærekraftig utvikling etter genteknologilovens krav.

Med vennlig hilsen



Ole Frithjof Norheim
leder



Petter Frost
direktør

Saksbehandler: Stine Hufthammer Indrelid

Referanser

1. Bioteknologirådet, Søknad om klinisk utprøving av GMO-legemiddel ONCOS-102 uttalelse etter bioteknologiloven og genteknologiloven 2019.
2. Statens Legemiddelverk, *Høyring - klinisk utprøving av GMO-legemiddel ONCOS-102*. 21.02.2023: <https://legemiddelverket.no/nyheter/hoyring-klinisk-utproving-av-gmo-legemiddel-oncos-102>.
3. Klima- og miljødepartementet, Lov om framstilling og bruk av genmodifiserte organismer m.m. (Genteknologiloven). LOV-1993-04-02-38.

4. Targovax Oy, Summary notification information format for the release of genetically modified organisms other than higher plants in accordance with article 11 of directive 2001/18/EC for ONCOS-102.
5. Klima- og miljødepartementet, Forskrift om konsekvensutredning etter genteknologiloven.
6. Klima- og miljødepartementet, Høringsnotat-overføring av myndighet til å behandle søknader om klinisk utprøving av GMO-legemidler. 2021.
7. Bioteknologirådet, Søknad om klinisk utprøving av GMO-legemiddel AG017, uttalelse etter genteknologilovens bestemmelser om bærekraft, samfunnsnytte og etikk. 2019.
8. Bioteknologirådet, Søknad om klinisk utprøving av GMO-legemiddel HB-101, uttalelse etter genteknologiloven og bioteknologiloven. 2019.
9. Bioteknologirådet, Søknad om klinisk utprøving av GMO-legemiddel FLT190, uttalelse etter bioteknologiloven og genteknologiloven. 2019.
10. Bioteknologirådet, Høring i forbindelse med søknad om utsetting i forskningsøyemed under genteknologiloven av GMO-legemiddel JNJ-68284528 til klinisk utprøving på pasienter. 2021.
11. Bioteknologirådet, Høringssvar om overføring av myndighet til å behandle søknader om klinisk utprøving av GMO-legemidler. 2021.