

Direktoratet for medisinske produkter
Postboks 240 Skøyen
0213 Oslo

Kopi: Miljødirektoratet

Vår ref.: 2025/19

Deres ref.: 25/02181

Dato: 27.06.2025

Vurdering av bærekraft, samfunnsnytte og etisk forvarlighet ved utsetting i forskningsøyemed av GMO-legemiddel TdT-3

Bioteknologirådet mottok den 17. juni 2025 en anmodning fra Direktoratet for medisinske produkter om å gjøre en vurdering av genteknologilovens krav til samfunnsnytte, bærekraftig utvikling og etisk forvarlighet i forbindelse med utsetting i forskningsøyemed av GMO-legemiddel TdT-3.

Oppsummering av Bioteknologirådets anbefaling

Bioteknologirådet anser at en ny behandling for akutt leukemi eller lymfoblastisk lymfom, og de omsøkte påkrevde foregående fase I/II studier, vil være samfunnsnyttig, fremme bærekraftig utvikling og være etisk forsvarlig etter genteknologilovens krav, når vurdert av VKM, REK-KULMU og godkjent av legemiddelmyndigheter.

Bakgrunn

Oslo Universitetssykehus har søkt om utsetting i forskningsøyemed i forbindelse med klinisk fase I/II utprøving av T-celleterapien TdT-3. Utprøvingen er planlagt å omfatte 15 pasienter i Norge med akutt leukemi eller lymfoblastisk lymfom.

Klinisk utprøving av legemidler til mennesker er primært regulert av felles europeisk regelverk, (forordning 536/2014). Legemiddelet YTB323 er imidlertid basert på pasientens egne genmodifiserte celler og er derfor klassifisert som et såkalt GMO-legemiddel. For slike legemidler kreves også godkjenning i henhold til genteknologiloven. Klinisk utprøving av GMO-legemidlet regnes som utsetting av genmodifisert organisme i forsøksøyemed i henhold til genteknologilovens § 9a. Det innebærer i Norge særskilte ekstra krav til godkjenning som inkluderer vurdering av kriteriene bærekraft, samfunnsnytte og etikk (BSE-kriteriene).

Om legemiddelet og studien

TdT-3 er en T-celleterapi-behandling for akutt leukemi eller lymfoblastisk lymfom, utviklet fra pasientens egne T-celler. Behandlingen fungerer etter et lignende prinsipp som CAR-T behandlinger som Bioteknologirådet tidligere har uttalt seg om. I motsetning til CAR-T terapier som baserer seg på en syntetisk kimær antigenreseptor (CAR) mot proteiner uttrykt på kreftcellenes overflate, benytter TdT-3 en modifisert versjon av en naturlig forekommende T-cellereseptor (TCR) og retter seg mot små deler av et protein (peptider) fra innsiden av kreftcellene, som vises frem på såkalte vevstypeantigener (HLA) på celleoverflaten.

Studien er en fase I/II klinisk studie planlagt gjennomført med 15 pasienter ≥ 1 år, i Norge. Studien er forventet å foregå over 5 år. Pasientene skal behandles ved Oslo Universitetssykehus HF, ved Barneavdeling for kreft- og blodsykdommer og Avdeling for blodsykdommer. Studiens hovedmål er å teste sikkerhet, gjennomførbarhet, farmakokinetikk, farmakodynamikk og biodistribusjon av GMO-en i kroppen. Sekundære mål er å bestemme foreløpig effekt og utforske biomarkører og toksisitet av behandlingen.

Behandlingen tar utgangspunkt i at umodne T- og B-celler, og visse kreftceller utviklet fra umodne lymfocytter, uttrykker enzymet Terminalt deoxynucleotidyl transferase (TdT). Kreftceller som uttrykker HLA klasse I-molekylet HLA-A*02:01, kan presentere et TdT peptid for autologe CD8+ T-celler med en bestemt T-celle-reseptor.

Legemiddelet TdT-3 er basert på pasientens egne immunceller, T-celler, som genmodifiseres for å uttrykke T-celle-reseptoren som gjenkjenner TdT-peptid på overflaten. Prosessen innebærer at T-celler isolert fra pasientens blod fryses og transporteres til Nationalt Center for Cancer Immunoterapi (CCIT-DK) i Danmark der cellene, ved hjelp av virusvektor, endres genetisk og oppformerer. Når ønsket antall T-celler er oppnådd, fryses de ned og transporteres tilbake til Norge hvor de blir tint opp og tilbakeført til pasientens intravenøst. Målet er at de genetisk endrede T-cellene effektivt gjenkjenner og ødelegger kreftceller med TdT-peptidet i kombinasjon med HLA klasse I-molekylet HLA-A*02:01 på overflaten.

Virusvektoren som benyttes er en selv-inaktiverende (SIN) gamma-retroviral vektor. Vektoren er modifisert med et gen som koder for T-cellereseptor (TCR), og elementer nødvendig for integrasjon av genetisk materiale i vertscellens genom, og at reseptoren kan uttrykkes på T-cellenes overflate.

Vitenskapskomiteen for mat og miljø har vurdert miljørisiko knyttet til utsettingen (den kliniske utprøvingen). VKM konkluderer med at søker har fremlagt tilstrekkelig dokumentasjon på at miljørisiko ved bruk av GMO-en er neglisjerbar, bortsett fra at lokalitet for testing for replikasjonskompetente virus ikke er oppgitt. Bioteknologirådet legger til grunn at slik testing en del av kvalitetsvurderingen av legemiddelet og ivaretas av DMP. Studien er under vurdering hos DMP og REK KULMU.

Bioteknologirådets anbefaling

Til grunn for Bioteknologirådets vurdering ligger *Common application form for clinical research with human cells genetically modified* og *Summary Notification Information Format* utarbeidet av søker i henhold til artikkel 11 i Europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/18/EF for utsetting av genmodifiserte organismer, samt VKM sin vurdering knyttet til utsettingen.

Bioteknologirådet anser ikke at søknaden inkluderer tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne gjøre en fullstendig BSE-vurdering slik genteknologiloven og tilhørende konsekvensutredningsforskrift legger opp til. Genteknologilovens krav og KU-forskriftens kontrollspørsmål knyttet til utsetting av genmodifiserte organismer er i liten grad relevant/tilpasset søknader om klinisk utprøving av GMO-legemidler. Bioteknologirådet anser det derfor ikke som hensiktsmessig å be søker om ytterligere dokumentasjon på hvordan legemiddelet, og utprøvingen, bidrar til samfunnsnytte, fremmer bærekraftig utvikling og etisk forsvarlighet.

Bioteknologirådet vurderer prinsipielt at en ny behandling for pasienter med akutt leukemi eller lymfoblastisk lymfom, og de omsøkte påkrevde foregående studier, vil være samfunnsnyttig, og bidra til bærekraftig utvikling av helsetjenester. At helsevesenet i Norge gjennomfører slike studier er viktig da det bidrar til kompetansebygging relevant for at nye behandlingsformer blir tilgjengelig for norske pasienter.

Basert på informasjon som er gitt finner Bioteknologirådet at den kliniske utprøvingen av GMO-legemiddel TdT-3 er etisk forsvarlig etter genteknologilovens krav, når godkjent av VKM, REK-KULMU og legemiddelmyndigheter.

Med vennlig hilsen

Marianne Aasen
Leder

Petter Frost
Direktør

Saksbehandler: Stine Hufthammer Indrelid