

Todelt oppdrag: Vurdering av bruk av to søknadskjema for kliniske studier med spesifikke GMO-legemidler

Miljødirektoratet viser til samhandlingsavtalen inngått mellom Miljødirektoratet og Vitenskapskomitéen for mat og miljø (VKM) 31.01.2019, samt belastningsfullmakt for oppdrag til VKM på risikovurdering i 2021. Miljødirektoratet ber med dette VKM om å gjøre seg kjent med to søknadskjema, og opparbeide seg grunnlag for en fremtidig effektiv sak til sak vurdering. Oppdraget er planlagt todelte etter enighet med VKM.

Bakgrunn for saken

Miljødirektoratet deltar i GMO-interplay som er en samarbeidsgruppe ledet av EU Kommisjonen for å harmonisere praksis under GMO- og legemiddelregelverk. VKM har tidligere vurdert dokumenter utarbeidet i GMO interplay, inkludert ett søknadskjema for kliniske studier.

Det er utarbeidet flere søknadskjema for kliniske studier med GMO-legemidler enn de Norge per i dag har tilsluttet seg, og Miljødirektoratet anser at det er i tråd med harmonisering av praksis i EU å tilslutte seg flere søknadskjema, samt at dette anses forenklende for søker.

De tre dokumentene det her gjelder er ett "good practice"-dokument som gir veiledning til søknader om kliniske studier med adeno-assosierte virusvektorer (AAV-vektorer) og ett tilhørende søknadskjema, samt et andre søknadskjema for kliniske studier med virusvektorer. Alle tre dokumenter er avgrenset til GMO-legemidler til human bruk. Dette søknadskjemaet gjelder for virusvektorer generelt, og ikke en spesifikk type virusvektor, og skal ikke brukes dersom det finnes et spesifikt tilgjengelig søknadskjema, slik som for AAV-vektorer. Miljødirektoratets anser derfor at det spesifikke søknadskjemaet for AAV-vektorer vil bli mer brukt av søkere enn skjemaet som gjelder for virusvektorer generelt.

Oppdraget er todelte;

- Del 1 gjelder søknadskjema for AAV-vektorer med tilhørende good practice dokument

- Del 2 gjelder søknadskjemaet som er generelt for virusvektorer.

Miljødirektoratet ber VKM om å foreta vurdering av søknadskjemaene i form av å besvare konkrete spørsmål, som listes opp under i henholdsvis "Oppdrag del 1" og "Oppdrag del 2". Direktoratet presiserer at alle vurderinger VKM har foretatt for å besvare spørsmålene skal skriftliggjøres, slik at det kommer tydelig fram at dette er VKMs vurderinger.

Oppdrag del 1: Søknadsskjema AAV-vektorer

1.1 Etter VKMs vurdering, vil opplysninger som fremkommer i skjema med vedlegg være tilstrekkelig til at VKM kan vurdere helse- og miljørisiko av GMOen brukt i det kliniske studiet?

VKM kan gjerne besvare dette spørsmålet todelt, i form av en tabell som viser at alle deler av søknadsskjemaet er vurdert, og med en påfølgende konklusjon som skriftliggjør på hvilket grunnlag har VKM gjort denne vurderingen, og at de momenter i vurderingen som er tillagt mest vekt av VKM kommer tydelig frem.

1.2 Søknadsskjemaet kommer med en ferdig utfylt miljørisikovurdering (ERA) som kan finnes i det tilhørende good practice dokumentet. Denne ferdig utfylte ERAen kan søker benytte seg av dersom søker kan dokumentere (1) fravær av dannelse av replikasjonskompetent virus og at (2) det innsatte transgenet i AAV-vektoren ikke er skadelig. Ved slik dokumentasjon legges det til grunn at miljørisiko vil anses som neglisjerbar for det omsøkte GMO-legemidlet i studieoppsettet. Etter VKMs vurdering, er det tilstrekkelig med ferdigskrevet ERA for AAV-vektorer til bruk i humane kliniske studier når disse kriteriene er oppfylt?

Direktoratet ber VKM å inkludere i sin vurdering, om visse typer studieoppsett kan kreve risikovurderinger fra søker som går utover en ferdigskrevet ERA, altså om en ferdigskrevet ERA ikke vil være å anse som tilstrekkelig. F.eks. studieoppsett som innebærer et stort antall testpersoner, og/eller der studien vil være en lengre periode, og som dermed potensielt kan øke risikoen for mulig spredning av GMO-en til miljøet.

1.3 VKM har tidligere vurdert søknadskjema for humane celler modifisert med retro/lentivirus- eller AAV-vektorer, hvor også dette søknadskjemaet kom med en tilhørende ferdig utfylt ERA.



Direktoratet ber VKM vurdere om det eventuelt er andre faktorer som bør tillegges vekt for AAV-vektorer sammenlignet med for humane genmodifiserte celler, og at dette skriftliggjøres i VKMs vurdering.

1.4 Man kan se for seg at søknadskjemaet også kan brukes til AAV-vektorer konstruert med teknikker som f.eks. CRISPR. Etter VKMs vurdering, kan søknadskjemaet brukes til dette formålet? I en slik vurdering, hva vil VKM legge vekt på, og om søknadskjemaet skal kunne brukes til dette, må søker i så fall legge ved noen ekstra informasjon?

Direktoratet ber VKM inkludere i sin vurdering det faktum hva søker må dokumentere for kunne benytte seg av ferdig utfylt ERA (se spørsmål 2).

1.5 Etter VKMs vurdering, er det andre aspekter ved dokumentene som bør tillegges vekt i vurderingen av dokumentene, som ikke dekkes av spørsmålene 1.1 - 1.4?

Oppdrag del 2: Søknadsskjema virusvektorer

2.1 Etter VKMs vurdering, vil opplysninger som fremkommer i skjema med vedlegg være tilstrekkelig til at VKM kan vurdere helse- og miljørisiko av GMOen brukt i det kliniske studiet?

VKM kan gjerne besvare dette spørsmålet todelt, i form av en tabell som viser at alle deler av søknadsskjemaet er vurdert, og med en påfølgende konklusjon som skriftliggjør på hvilket grunnlag har VKM gjort denne vurderingen, og at de momenter i vurderingen som er tillagt mest vekt av VKM kommer tydelig frem.

2.2 Dette søknadsskjemaet for virusvektorer kommer ikke med en ferdigskrevet ERA, men inneholder punkter om miljørisikovurdering i en egen del (5) som søker skal fylle ut. Etter VKMs vurdering, vil informasjonen fra en korrekt utfylt del 5 av skjemaet være tilstrekkelig for at VKM vil kunne vurdere søkers egen vurdering av miljørisiko?

Direktoratet ser at spørsmål 2.1 og 2.2 kan være overlappende til en viss grad, men ber VKM i svaret på spørsmål 2.2 fokusere på søknadsskjemaets punkter om selve miljørisikovurderingen, del (section) 5 i søknadsskjemaet.

2.3 Etter VKMs vurdering, er det andre aspekter ved søknadsskjemaet som bør tillegges vekt i vurderingen, som ikke dekkes av spørsmålene 2.1 – 2.2?

Juridisk bakgrunn:

Norsk regelverk:

- Genteknologiloven
 - Genteknologiloven har fem kriterier; helse – og miljørisiko, bærekraft, samfunnsnytte, og etikk. For GMO som omsøkes til omsetning, er det fastsatte saksbehandlingsrutiner, og det er Mattilsynet som har ansvar for å vurdere helserisiko. I saker hvor kun Miljødirektoratet er oppdragsgiver, som for GMO-legemidler, skal oppdrag fra Miljødirektoratet til VKM belyse både helse- og miljørisiko, i tråd med genteknologilovens kriterier. Dette oppdraget angår vurdering av GMO-legemidler til human bruk, og vurdering av helserisiko skal da innbefatte helsen til personer i miljøet utenom pasienten eller testpersonen som mottar behandlingen.
- Forskrift om konsekvensutredning etter genteknologiloven (KU-forskriften)

Regelverk i EU:

- Directive 2001/18/EC on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms (refereres til som "deliberate release framework" i dokumentene til vurdering)
- Directive 2009/41/EC on the contained use of genetically modified micro-organisms (refereres til som "contained use framework" i dokumentene til vurdering)

Dokumentene til vurdering

1. [Good practice dokument kliniske studier AAV-vektorer](#)
(Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors)
2. [Tilhørende søknadskjema AAV-vektorer](#)
(Common application form for investigational medicinal products for human use that contain or consist of AAV vectors)
3. [Søknadskjema generelt for virusvektorer](#) (ikke noe tilhørende good practice dokument)
(Common application form for viral vectors contained in investigational medicinal products for human use)

Betingelser:

VKM's vurdering vil bestå av svar på en rekke spørsmål gitt av Miljødirektoratet, og skal besvares på norsk. I tillegg leveres det et sammendrag på engelsk.



Publisering av rapporten gjøres i dialog med Miljødirektoratet. Vi viser for øvrig til samhandlingsavtalen mellom Miljødirektoratet og VKM.

Frist for levering er todelt i tråd med oppdraget;

Frist del 1 AAV-vektorer **1.oktober 2021**

Frist del 2 virusvektorer generelt **10.desember 2021**

Kontaktpersoner i Miljødirektoratet:

Silje Veie Veiseth og Ingvild Riisberg, seniorrådgivere, begge i Seksjon for fremmede arter og internasjonal handel

Janne Bohnhorst Øvrebø, seksjonsleder, Seksjon for fremmede arter og internasjonal handel.