



## Innspill til genteknologiutvalget med fokus på GMO legemidler

LMI takker for muligheten til å gi innspill til genteknologiutvalgets mandat. LMI er en bransjeforening for legemiddelindustrien i Norge, og vi jobber blant annet for å øke forskningsinvesteringer fra helsenæringen i Norge og for at det skal være attraktivt å gjennomføre kliniske studier på mennesker i Norge. Vi ser at en større andel av de kliniske studiene i fremtiden vil være genterapistudier eller utvikling av avanserte terapier der genmodifiserte vektorer og genmodifiserte celler inngår. Som en naturlig konsekvens av dette vil det også fremover komme stadig flere behandlinger på markedet som faller inn under GMO klassifiseringen. Dette høringsinnspillet fokuserer på bestemmelser som er relevante for legemiddelområdet.

Forrige offentlige utredning om genteknologi og genmodifiserte organsimer i Norge kom for 20 år siden og en oppdatering og justering av regelverket er på høy tid. Den teknologiske utviklingen innenfor dette området har vært stor og det er ingen grunn til å anta at den vil bli mindre i tiden fremover. Det bør derfor vurderes om utvalgets mandat også burde inkludere utvikling av retningslinjer for hvordan man skal ha en mer dynamisk justering av reguleringer og rammer for området fremover.

Legemidler basert på GMO er under utvikling innenfor mange terapeutiske områder, kanskje spesielt innenfor vaksiner, onkologi og sjeldne sykdommer. I Norge er det per november 2021 kun en håndfull produkter som er implementert i helsetjenesten, men basert på utviklingstrender vil vi forvente å se langt flere produkter tatt i bruk i nær fremtid. Globalt har feltet en rivende fremgang, med flere hundre terapier i pipeline. Samtidig ser vi at Europa taper terreng i forhold til USA og andre deler av verden når det gjelder å tiltrekke seg kliniske studier generelt og studier med avanserte terapier spesielt<sup>1</sup>. En del av forklaringen på det siste er regelverket for GMO-legemidler i EU/EØS som kompliserer og forlenger søknadsprosessene om kliniske studier for disse legemidlene (Europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/18/EF om utsetting av genmodifiserte organismer i miljøet m.m. (utsetningsdirektivet). 2021 og 2022 blir det implementert nye forordninger knyttet til kliniske studier for hhv medisinsk teknisk utstyr og legemidler med hensikt å forenkle regelverket og øke Europas attraktivitet som region for utvikling av nye teknologier til bruk i pasientbehandling. GMO legemidler er i første omgang ikke dekket av disse endringene. Det er heller ikke noe samspill mellom den nye forordningen og det gjeldende GMO regelverket. Nylig ble det derfor publisert en artikkel med gjennomgang av status og en sterk oppfordring til nasjonale myndigheter i Europeiske land om en pragmatisk og forenklet tilnærming til godkjenning av kliniske studier med GMO komponenter<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> [https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/10/Trends-in-Clinical-Trials-2019-Final\\_Digital.pdf](https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/10/Trends-in-Clinical-Trials-2019-Final_Digital.pdf)

<sup>2</sup> "Clinical trials with investigational medicinal products consisting of or containing genetically modified organisms: implementation of Clinical Trials Regulation EU 536/2014", Lambot et al. Cell & Gene Therapy Insights 2021; 7(9), 1093–1106

Status i dag er at pasienter i Europa generelt og i Norge spesielt i liten grad har tilgang til disse, ofte banebrytende innovasjonene. Dette er pasienter ofte uten relevante behandlingstilbud idag, for sjeldne sykdommer er det estimert at 80% av tilfellene har et genetisk opphav og bare 5% av disse har behandlingsmuligheter per idag. Dette er for eksempel som pasienter med ALS og Duchennes muskeldystrofi, sykdommer hvor pasientene blir gradvis dårligere over tid og hvor forverringene er irreversible. Tidlig tilgang til innovative legemidler via kliniske studier vil for disse pasientgruppene derfor være kritisk viktig. Det er ganske stort nasjonalt handlingsrom for tilpasning av regulering for kliniske studier med GMO-legemidler, og vi oppfordrer innstendig om at vi bruker det handlingsrommet vi har til disposisjon.

I 2020 ble det gjennomført en høring ifht endringer i genteknologiloven. LMI sine kommentarer den gang var

- Vi støtter departementets forslag om at genteknologiloven § 2 endres. Bestemmelsen omhandler lovens saklige virkeområde. Departementet foreslår at bestemmelsen endres ved at det tas inn en bestemmelse om at loven ikke gjelder for GMO-legemidler som tillates omsatt etter lov 4. desember 1992 nr. 132 om legemidler mv.

Forslaget omfatter ikke kliniske studier med et GMO-legemiddel som har markedsføringstillatelse etter legemiddeloven, men der de kliniske studiene gjelder nye indikasjoner (andre sykdomstilstander).

I slike tilfeller skal det iht. praksis i EU vurderes om ny søknad etter utsetningsdirektivet er nødvendig som ledd i godkjenningen av den kliniske studien. I denne vurderingen skal miljømyndighetene be søker vurdere og svare på om miljørisikoen i de nye kliniske studiene av GMO-legemidlet, skiller seg fra det som allerede har vært behandlet i forbindelse med omsetningssøknaden.

I disse tilfellene har legemiddelmyndighetene allerede vurdert miljørisikoen ved det gitte preparatet som er i omsetning, og er selvfølgelig den mest kompetente myndighet til å vurdere miljørisiko i henhold til utsetningsdirektivet ved det gitte preparatet i en klinisk utprøving for en indikasjonsutvidelse. LMI mener derfor, som begrunnet med detaljert under, at ved oppstart av kliniske studier på nye indikasjoner for et legemiddel med markedsføringstillatelse vurderes miljørisiko kun av fagmyndigheten på legemidler, Statens legemiddelverk.

- Vi støtter departementets forslag om at kliniske studier med GMO-legemidler skal unntas krav om vurdering av samfunnsnytte, bærekraft og etikk, og at det tas inn et syvende ledd i loven § 10 som beskriver dette.
- Vi støtter departementets vurdering om å kunne tilpasse oss utviklingen i EU, og forslag om en adgang til å gjøre unntak i forskrift fra lovens saklige virkeområde. Det sagt, må forvaltningen av GMO legemidler forvaltes av legemiddelmyndighetene som har fagkompetansen på området.

Det bør komme på plass et rammeverk / forpliktende retningslinjer for å sikre at vurdering av søknader om kliniske studier med GMO-legemidler skjer innen gitte tidsfrister og med koordinerte løp. Norge bør tilslutte seg europeiske «Good practice»-ordninger (intensjonsavtaler for forenklet vurdering) for alle GMO-legemidler der kunnskapsgrunnlaget tilsier at en slik forenklet vurdering er hensiktsmessig. Slike intensjonsavtaler bør i seg selv

være tilstrekkelig grunnlag for unntak fra krav om utsettingstillatelse eller en forenklet risikovurdering ved klassifisering som utsetting.

Det bør gjennom forskrift legges opp til et fleksibelt/dynamisk regelverk som tillater at det løpende kan gjøres generelle unntak for nye kategorier av GMO-legemidler etter hvert som kunnskapsgrunnlaget utvikler seg. Miljørisiko ved legemidler er tilstede og skal tas på alvor men er meget lav ved nye GMO-legemidler. Hvis det hadde vært stor miljørisiko knyttet til et gitt produkt, ville det ikke passert legemyndighetenes krav til pasientsikkerhet i kliniske studier, og aldri kommet videre i et utviklingsløp. Nåværende praksis med case-by-case vurderinger av miljøaspektet ved Klima og Miljødirektoratet er et unødvendig ledd spesielt for legemidler som alt har markedsføringstillatelse (MT) for en indikasjon og har gjennomgått full miljøvurdering i forbindelse med tildeling av MT. Utenfor Europa gjøres det ikke miljørisiko vurdering av GMO-legemidler og dette bidrar til at Europa sakker akterut som region for utprøving av disse legemidlene.

LMI mener videre at det bør gjøres følgende unntak:

- Alle kliniske studier med genmodifiserte humane celler (CAR-T o.l.) unntas på generell basis. Dette vil gi mer forutsigbarhet, og er i tråd med en europeisk intensjonsavtale om forenklet miljørisikovurdering som Norge har tilsluttet seg.
- Norge bør snarest slutte seg til avtale om forenklet miljørisikovurdering også for ved klinisk utprøving med vektorer basert på adeno- assosiert virus (AAV). Dette er GMO-legemidler med dokumentert neglisjerbar risiko for spredning til miljøet og bør unntas krav om utsettingstillatelse (klassifiseres som innesluttet).
- Kliniske studier med GMO-legemidler som allerede har markedsføringstillatelse bør unntas krav om utsettingstillatelse på generell basis. Hvorvidt miljørisikoen er endret i en studie sammenlignet med kriteriene for markedsføringstillatelsen, for eksempel på grunn av spesielle studieforhold, bør vurderes av Legemiddelmyndighetene.
- For kliniske studier på nye GMO-legemidler bør behovet for vurdering av miljørisiko utover det som er beskrevet fra utvikler sin side være opp til kompetent fagmyndighet på legemidler, Legemiddelverket. Det er Legemiddelverket som har størst innsikt i studieprogram og tilhørende informasjon og best kan gjøre denne vurderingen. Dette vil gi en mer oversiktlig prosess som vil bidra til å øke vår vertskapsattraktivitet for kliniske studier.
- Alle kliniske studier med GMO-legemidler, både de som klassifiseres som innesluttet bruk og utsetting, bør unntas krav om offentlig høring. En løsning kan være å gjøre som i Danmark for klinisk studier alltid vurderes som innesluttet bruk.

LMI mener at Legemiddelverket, som kompetent fagmyndighet for avanserte terapier må få forvaltningsansvaret til å vurdere miljørisiko for GMO-legemidler også ved kliniske studier. Legemiddelverket er allerede ansvarlig for slik vurdering ved godkjenning for klinisk bruk. LMI mener at ny forvaltningspraksis for kliniske studier med GMO-legemidler reguleres i ny forskrift til genteknologiloven. Ved behov kan Legemiddelverket så bringe inn ytterligere kompetanse fra VKM, Mdir eller andre fagmiljøer.

Disse anbefalingene er stadig relevante ifht genteknologiutvalgets arbeid. Endringene i genteknologiloven gjennomført høsten 2021 må videreføres og ytterligere forsterkes ifht å forenkles

og tydeliggjøre regelverket og overføring av ansvar til fagmyndighet på legemiddelområdet. Vi mener at legemiddelverket har kompetanse til vurdere de aspekter som er relevante både i forhold til et pasientperspektiv og miljøperspektiv. Legemiddelverket er allerede ansvarlig for miljørisikovurdering ved markedsføringstillatelse og besitter allerede nødvendig fagkompetansen. Miljødirektoratet benytter i dag Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM) til å utføre utredninger knyttet til GMO-legemidler og miljørisiko. En hensiktsmessig prosess vil derfor etter LMIs syn, være at Legemiddelverket ved behov interagerer med VKM direkte.

Som Kreftforeningen mener vi at alle kliniske studier med GMO-legemidler bør unntas krav om offentlig høring. Ingen andre legemidler er gjenstand for offentlig høring, og det bør heller ikke GMO-legemidler være. Relevante vurderingskriterier knyttet til godkjenning etter genteknologiloven er utelukkende relatert til risiko, og slike vurderinger bør utføres av kompetente myndigheter på området. Offentlige høringer blir et forsinkende ledd ifht godkjenning av kliniske studier og det reduserer vår mulighet til å tiltrekke oss studier innenfor dette området. Vi anbefaler derfor å legge inn et nytt ledd i §13 som spesifikt sier at GMO-legemidler er unntatt offentlig høring.

Økt samarbeid og et enklere og mer pragmatisk regelverk er essensielt skal Norge kunne tiltrekke seg denne typen studier fremover. I land som Sverige og Tyskland er det legemiddelmyndighetene som vurderer miljørisikoen ved søknad om en klinisk studie for GMO-legemidler, også for indikasjonsutvidelse av allerede markedsført preparat. Slik bør det også praktiseres i Norge.

## **Konklusjon**

Gjennom en endringsprosess av genteknologiloven, har Norge nå en mulighet til å få en oversiktlig og kompetent forvaltning av regelverket for GMO-legemidler, som er harmonisert med kvalitets og sikkerhetsvurderingene av legemidler for øvrig, som er faglig forankret, og som vil bidra til økt attraktivitet for kliniske studier til Norge. For å muliggjøre dette må forvaltningsansvaret for vurderinger relatert til kliniske studier med GMO-legemidler overføres til legemiddelmyndighetene permanent. Disse endringene vil øke vår vertskapsattraktivitet for kliniske studier og kan medføre raskere tilgang til utprøvende behandling for pasienter som har stort medisinsk behov, og der ingen alternativ behandling eksisterer.

På vegne av LMI

Hege Edvardsen, PhD

Seniorrådgiver Forskning og utvikling.