

**Innspill til Miljødirektoratets høring vedrørende
søknad om utsetting i forskningsøyemed av GMO-
legemidlet JNJ-68284528 til utprøving på pasienter.**

**Av
GenØk-Senter for biosikkerhet
Tromsø**

24. September 2021

Sammendrag

Miljødirektoratet har sendt på høring *Søknad om utsetting i forskningsøyemed under genteknologiloven av GMO-legemiddel JNJ-68284528 til klinisk utprøving på pasienter*¹.

Bruken av dette legemidlet karakteriseres som genterapi og er til behandling av beinmargskreft. Søknaden medfører utsetting i forskningsøyemed etter genteknologiloven, Lov av 2.april 1993 nr.38, lov om fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer m.m, §9.

Søknaden gjelder en fase 3-studie av legemidlet som omtales som JNJ-68284528 og som består av pasientens egne immunceller (T-celler) som er genmodifiserte ved bruk av lentiviral-vektor. Denne genmodifiseringen får pasientenes T – celler til å uttrykke en spesifikk, kimær antigen reseptor (CAR) som gjenkjenner kreftcellene og angriper disse.

Dette GMO-legemidlet gis etter en forbehandling med kjemoterapi. Flere land er involvert i studien, hvorav 6 pasienter skal inkluderes i Norge.

GenØks hovedpunkter til Miljødirektoratet er:

- GMO-legemidler som bruker pasientens eget immunsystem til å gjenkjenne og angripe kreftceller vil potensielt kunne være et viktig verktøy i kampen mot ulike typer kreft.
- T-celler genmodifisert med lentiviral-vektor vil trolig ikke utgjøre en trussel mot miljøet i dette kliniske forsøket (utsettingen). Dette er ut ifra at utsettingen foregår i en klinisk setting (sykehus) med få pasienter, og utslipp til miljøet vil etter stor sannsynlighet ikke forekomme. Bakgrunnen for denne vurderingen er at T-celler er vist å ha veldig lav overlevelseshastighet utenfor pasienten. I tillegg vil ikke store mengder T-celler kunne skilles ut via urin eller feces.
- Sekvensen av lentiviral vektor før og etter at genet for den spesifikke reseptoren er satt inn, er ikke tilgjengelig i "Summary notification". Søker nevner ikke noe om sannsynligheten for at aktive virus i pasienten vil kunne ta opp gener fra den lentivirale vektoren, heller ikke noe om potensialet for spredning av disse genene utenfor den kliniske settingen.
- Søker av fase 3 studiet ser ut til å ha gjort en god risikovurdering i forhold til fokus på personell som skal jobbe med pasientene og pasientene som mottar dette GMO-legemidlet. Det er viktig med tilstrekkelig beskyttelse og opplæring i tilfelle uhell.
- Vurdering av GMO-vaksiner og GMO-legemidler fokuserer i stor grad på uventede effekter som kan oppstå i den organismen som inntar dette, og i mindre grad på potensialet for spredning til miljøet rundt. I den sammenheng er det viktig å ha en føre-var tilnærming for å unngå eventuelle skadelige effekter. Det er derfor også viktig å ha på plass preventive virkemidler eller strategier for å forhindre en slik spredning. Disse tingene virker til å være tilstrekkelig ivarettatt i denne søknaden.
- Det antas at pasienter som deltar i dette studiet samtykker i og får forståelse av hvilket GMO-legemiddel dette er og at den endringen som er gjort av pasientens egne T-celler er permanent og vil være der så lenge T-cellene deler seg.

¹ <https://www.miljodirektoratet.no/hoeringer/2021/august-2021/iqvia-rds-poland-soker-om-klinisk-utproving-av-gmo-legemiddel-jnj-68284528/>

- GenØk viser også til sitt innspill vedrørende Klima og Miljødepartements tre forslag til endringer av genteknologiloven (Juli 2020). Vi mener at det bør utarbeides nye og mer tilpassede retningslinjer for vurdering av kriteriene samfunnsnytte, bærekraft og etikk som er mer tilpasset kliniske studier av denne typen.

GenØks vurdering

Genteknologiloven (GTL) regulerer framstilling og bruk av GMO. Formålet med loven er å sikre at framstilling og bruk av GMO skjer på en etisk og samfunnsmessig forsvarlig måte, i tråd med prinsippet om bærekraftig utvikling og uten fare for helse og miljø.

GMO legemidlet JNJ-68284528

GMO legemidlet JNJ-68284528 er en form for genterapi som består av T-celler som er genmodifiserte ved hjelp av lentivirus. Lentivirus-vektoren som brukes er ikke-replikerende og uttrykker en kimær (bygd opp av sekvenser fra ulike kilder) antigen reseptor. Vektoren presenteres for pasientens T-celler og integreres stabilt i disse. Transgenet, som i dette tilfellet uttrykker en reseptor, blir dermed integrert i vertens genom og vil da overføres til nye T-celler etter hvert som disse deler seg. T-cellene vil pga dette være i stand til å angripe pasientens egne kreftceller via denne reseptoren som da vil gjenkjenne og binde til disse via et spesielt overflate-antigen som kalles "B-cell maturation antigen" (BCMA) etter at de er genmodifiserte.

Lentivirus vektoren

Lentivirale-vektorer har blitt brukt i over 10 år for overføring av genetisk materiale til modne T-celler. Disse vektorene har så langt vist seg å være blant de mest effektive for overføring av genetisk materiale til celler.

Lentivirus vektoren som benyttes her (LCAR2SIN_KAN) er ikke-replikerende og selv-inaktiverende. Det er derfor lite sannsynlig at det kan produseres infeksjøs virus som kan spres til miljøet ved bruk av det modifiserte GMO legemidlet JNJ-68284528.

Den lentivirale vektoren er basert på HIV-1 viruset (VSV-G pseudotype, og bærer av Env, Gag/Pol og Rev gener). Men, fordi den lentivirale vektoren er ikke-replikerende, er det ikke ventet at det kan bidra til spredning av sykdommer likt vill type HIV-1.

Det bemerkes at søker, i den oppsummerte søknaden som er tilgjengelig, ikke nevner noe om potensialet for at replikasjons kompetente virus i pasienten (resipienten) kan interagere og ta opp gener fra LCAR2SIN_KAN lentivirus vektoren, slik at gener på den måten kan spres ut i miljø via pasienten (urin, feces, tårer, etc).

Siden det ikke er tilgang til sekvens av konstrukt eller lentiviral vektor, er det ikke mulig å analysere den lentivirale vektoren videre.

I andre genterapi studier har det blitt observert såkalt B-celle aplasi som skjer når anti-CD19 CAR T-celler skader normale B-lymfocytter som uttrykker CD19. Dette gjør at pasienter kan utvikle høy risiko for infeksjon (noe som kan behandles)².

I søknaden for JNJ-68284528 GMO legemidlet, nevnes ikke muligheten for dette.

Søker nevner likevel at pasientene som skal behandles med denne typen GMO-legemiddel, vil befinne seg i et autorisert sykehus og skal overvåkes regelmessig. Dette er viktig i forhold til eventuell risiko for blant annet B-celle relaterte interaksjoner og infeksjon som følger av behandlingen.

Tidligere kliniske forsøk med dette GMO-legemidlet

Dette GMO-legemidlet har vært gjennom tidligere kliniske forsøk der blant annet dose og effektivitet av legemidlet har vært evaluert. Deler av dette studiet er fremdeles ikke ferdigstilt³.

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03548207>

Disse forsøkene har likevel vist at dette legemidlet har en akseptabel trygghet og effektivitet i den pasienttypen det brukes i og kan være en mulig tilleggsbehandling for pasienter med beinmargskreft.

Potensialet for spredning i miljø

Risikovurdering av GMO-vaksiner og GMO-legemidler fokuserer i stor grad på uventede effekter som kan oppstå i den organismen som inntar dette, og i mindre grad på potensialet for spredning til miljøet rundt. I den sammenheng er det viktig å ha en føre-var tilnærming for å unngå eventuelle skadelige effekter i miljøet. Derfor er det også viktig å ha på plass preventive virkemidler og/eller strategier for å forhindre en slik spredning til miljøet.

I denne søknaden er det ikke ventet at de genmodifiserte T-cellene vil kunne overleve utenfor pasienten selv. De vil heller ikke kunne spres i særlig grad via urin eller feces. Disse to punktene tatt i betraktning, i tillegg til at pasientene vil få behandling i et lukket system (sykehuset), anser vi det som en lav risiko for spredning i miljøet.

Bærekraft, samfunnsnytte og etikk

GenØk-senter for biosikkerhet har i et tidligere innspill til Klima og Miljødepartementets forslag til endring av genteknologiloven, der endringene som ble foreslått gjaldt genteknologilovens virkeområde og krav til godkjenning ved utsetting (Juli 2020), vurdert at det ved klinisk utprøving av GMO-legemidler bør utarbeides nye og mer tilpassede retningslinjer for vurdering av samfunnsnytte, bærekraft og etikk under klinisk utprøving av GMO legemidler.

Kriteriene som knyttes til bærekraft, samfunnsnytte og etisk forsvarlighet, og hvordan samfunnet forstår og vekter disse er noe som kan og vil endres over tid. De tre vurderingskriteriene omtales ofte som «non-safety»-kriterier da de ikke knyttes til klassiske vurderinger av biosikkerhet.

Norge har, som ett av svært få land, inkludert disse kriteriene som supplement til risiko-kriterier for helse og miljø med kriterier som muliggjør normativ legitimitet. Det innebærer at kriteriene skal sørge for at regulering møter befolkningens etiske, politiske og religiøse meninger (Zetterberg og Björnberg 2017; Myskja og Myhr 2020). Produkter fremstilt med genmodifisering bør reguleres etter dette for å ivareta tilliten i befolkningen ved eventuell bruk av produktene.

Vi anser kriteriene bærekraft, samfunnsnytte og etikk som viktige elementer i en vurdering av GMO-legemidler og at det bør utarbeides nye og mer tilpassede retningslinjer da dagens etablerte retningslinjer ikke er tilpasset dette.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon fra søker for å kunne vurdere disse kriteriene i henhold til det som konsekvensutredningen etter genteknologien krever.

Referanser

Myskja, B., & Myhr, A. I. (2020). Non-safety Assessments of Genome-Edited Organisms: Should They be Included in Regulation. Science and Engineering Ethics. Tilgjengelig via <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11948-020-00222-4.pdf>

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

Zetterberg, C. & Björnberg, K. E. (2017). Time for a New EU Regulatory Framework for GM Crops? *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 30, 325-347. Tilgjengelig via <https://link.springer.com/article/10.1007/s10806-017-9664-9>