

## Oppdrag til VKM om vurdering av veiledningsdokumenter utarbeidet i GMO-interplay

Miljødirektoratet viser til løpende oppdrag om risikovurdering av GMO-legemidler og gir med dette en bestilling til VKM om en faglig vurdering av tre dokumenter utarbeidet under GMO-interplay (samarbeidsgrupper ledet av Kommisjonen for å harmonisere praksis under GMO- og legemiddelregelverk). Dokumentene det gjelder er ett "good practice"-dokument som gir veiledning til søknader om kliniske studier for humane genmodifiserte celler, ett tilhørende søknadsskjema, samt ett dokument om onkolytiske virus og shedding.

Norge har tidligere gitt tilslutning til tidligere versjoner av de to førstnevnte dokumentene (fra 2018). Disse to dokumentene er videre utviklet av GMO-interplay gruppen og nå kan søknadsskjemaet også brukes til å søke om slike studier med humane celler modifisert adeno-assosierte virusvektorer (AAVs), i tillegg til retro/lentivirus-vektorer som skjemaet gjaldt tidligere. Dokumentet om onkolytiske virus er nylig utviklet av GMO-interplay gruppen og har ikke vært oppe til vurdering tidligere. Dette dokumentet har ingen notis om hva dokumentet er ment som, noe vi mener er en mangel ved dokumentet, men forstår det ment som en veiledning til søkere, og legger dette til grunn for oppdraget til VKM.

Direktoratet, sammen med andre kompetente myndigheter for GMO, har fått spørsmål om vurdering av tilslutning for alle tre dokumentene, med frist for Norge å svare per e-post 4. desember. Da det er nødvendig med tid til avklaringer i etterkant av VKMs vurdering, ber Miljødirektoratet om 1. utkast til svar på spørsmål 1-4 innen torsdag 12. november og endelig svar på alle spørsmål innen fredag 20. november.

Gitt oppdragets korte frist ber Miljødirektoratet om at VKMs vurdering gjøres i form av å svare på følgende liste med spesifikke spørsmål (med løpende kontakt om spørsmål underveis);

1. Skjemaet kan nå også brukes til søknader om kliniske studier med humane celler modifisert med adeno-assosierte virusvektorer (AAVs). Etter VKMs vurdering, er det noen forskjell i miljørisiko forbundet med AAVs sammenlignet med retro/lentivirus-vektorer? Vi ber VKM om å begrunne svaret med vitenskapelige referanser.
2. På bakgrunn av svaret fra spørsmål 1, ser VKM noen faglige argumenter for at det ikke er hensiktsmessig å inkludere AAVs i skjemaet? Vi ber om at VKM begrunner svaret og omtaler hvilke vurderinger VKM her har gjort.
3. I skjemaet stilles det ikke krav til å dokumentere neglisjerbare nivå av gjenværende infeksjøs virusvektor-partikler (*residual infectious retro/lentiviral vector particles*) i det ferdige produktet for AAVs. Hva er den faglige bakgrunnen for dette?



4. Gi en faglig vurdering av formel for reduksjonsratio " $\text{reduction ratio} = (R1W \times R2I \times 2FT)/Ci$ " som beskrevet i "good practice"-dokumentet.
5. Anser VKM at VKM at dokumentet om onkolytiske virus vil være til hjelp til søkere ifm søknad om et GMO-legemiddel som består av eller inneholder et onkolytisk virus, og hvilke elementer søker skal vurdere med tanke på eventuell shedding av slike virus? Vi ber om at VKM begrunner svaret og omtaler hvilke vurderinger VKM her har gjort.
6. Etter VKMs vurdering, er det andre aspekter ved dokumentene som bør tillegges vekt i vurderingen av dokumentene, som ikke dekkes av spørsmålene 1-5?

#### Dokumenter oppe til vurdering i 2020, vedlagt i e-post

1. [Good practice](#); Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified by means of viral vectors (heter nå "good practice", ikke "best")
2. [Common application form](#); Common Application form for clinical research with human cells genetically modified by means of viral vectors
3. Considerations for the evaluation of Shedding