

Svar fra VKM på oppdrag om vurdering av søknadskjema og veiledningsdokumenter utarbeidet i GMO-interplay: del I

### **Vurdering av EUs generelle søknadskjema og tilhørende veiledningsdokument for humane genmodifiserte celler:**

Common Application form for clinical research with human cells genetically modified by means of viral vectors (version 4, December 2020)

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 (version 4, December 2020)

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 søknadskjemaet 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.

### **Vurdering av EUs generelle opplysningsdokument om onkolytiske virus:**

Oncolytic viruses: Considerations for the evaluation of Shedding (Version 1, December 2020)

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.

### **Spørsmål fra MDir:**

- 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.*

(Det presiseres at i svaret fra VKM brukes forkortelsen AAV for Adeno-assosierte virus. For Adeno-assosierte virus vektor skrives dette enten helt ut eller forkortes som AAVs, slik denne forkortelsen er brukt i spørsmålene og i dokumenter fra EU («Good practice ...»))

### **Generelt**

Eventuelle effekter på miljøet som følge av bruk av virusvektorer til genmodifisering av humane celler skyldes utilsiktet infeksjon eller overføring av genetisk materiale til mottagelige arter. Ved risikoanalyser av slike vektorer legges det derfor vekt på å vurdere sannsynligheten for at infeksiøse vektorer kan spres til miljøet og eventuelle konsekvenser av slik spredning.

### **Kort om Adeno-assosierte virus**

Adeno-assosierte virus (AAV) er små ikosaederformede partikler uten viruskapsle med et 4,7 kb enkelttrådet DNA-genom. De tilhører familien *Parvoviridae*, genus *Dependoparvovirus*. Ved naturlig infeksjon kan AAV bare formere seg effektivt dersom vertscellen samtidig er infisert av et annet virus, et såkalt hjelpevirus, som vanligvis tilhører virusfamiliene *Adenoviridae* eller *Herpesviridae*. Virusreplikasjon foregår i cellekjernen, og AAV kan integreres i arvematerialet til cellen og gi latent infeksjon ved fravær av hjelpevirus (Dhungel et al. 2020).

AAV ble først oppdaget i 1965 (Atchison et al. 1965) da man ved elektronmikroskopi av rensede 100 nm store adenovirus ofte også fant små virus på 20 nm. De små virusene som alltid ble funnet sammen med adenovirus fikk derfor navnet Adeno-assosierte virus. AAV er altså et parvovirus som parasitterer på adenovirus (eller andre hjelpevirus), og i naturen alltid finnes sammen med disse virusene. AAV forekommer globalt; det er mange forskjellige typer AAV og de kan smitte mange dyrearter, inkludert mennesket. Kunnskapen om naturlig infeksjon med AAV er begrenset, men man antar at AAV kan infisere mange ulike celletyper og smitte via luftveier, mage-tarmkanal og reproduksjonskanalen (Hüser et al. 2017). De er ikke kjent for å være sykdomsfremkallende (Daya & Berns 2008).

### **Kort om Adeno-assosierte virus vektorer**

En viktig grunn til at AAV er attraktive å bruke som utgangspunkt for å konstruere vektorer i genterapi er at AAV ikke er assosiert med sykdom (Wang et al. 2019).

I AAV vektorer (AAVs) er det bare de terminale endene (inverted terminal repeats, ITR) som er blitt beholdt av det opprinnelige AAV genomet. ITR utgjør ca 145 baser i hver ende av et genom på opprinnelig ca. 4,7 kilobaser (Yan et al. 2005). I AAVs er virusgenomet mellom de to ITR blitt erstattet med det genet man ønsker å transduere («transgenet») og tilhørende reguleringssekvenser for effektiv transkripsjon. Dette pakkes inn i AAV partikler i celler som uttrykker de nødvendige AAV- og hjelpevirus-genene. AAVs som inneholder det aktuelle transgenet kan brukes til infeksjon av humane celler. Kloningskapasiteten til AAVs er begrenset da viruspartiklene kan ikke pakke noe mer enn 4,8 kb enkelttrådet DNA. AAVs kan ikke inneholde både gener som kreves for virusreplikasjon og dannelse av nye partikler og samtidig transgenet, da dette overskrider hva viruspartiklene kan pakke av DNA.

AAVs DNA finnes hovedsakelig som ekstrakromosomalt DNA («episom») i transduerte celler og integreres i vertscellens arvemateriale kun i liten grad da vektoren mangler de virusgener som disponerer for integreringen. Ved celledeling går dette episomale DNA tapt (Wang et al. 2019).

AAV er et «defekt» virus som er avhengig av hjelpevirus for å kunne replikere. Skal en AAVs formere seg i en celle må det foreligge en trippel infeksjon av cellen; det vil si at cellen må infiseres med AAVs og villtype AAV og hjelpevirus. Sannsynligheten for dette skal skje er svært liten. Miljørisikoen regnes som større for en replikasjonskompetent vektor enn for en replikasjonsdefekt vektor (van den Akker et al, 2013).

AAVs er effektive vektorer. De har evne til å transduere både delende og ikke-delende celler, og til å opprettholde langvarig transgen ekspresjon (Brommel et al. 2020). Siden AAVs mangler viruskapsel vil man kunne forvente at de kan være stabile i miljøet over lang tid (Howard & Harvey 2017), en egenskap som er vanlig for virusfamilien *Parvoviridae* som AAV tilhører.

### **Adeno-assosierte virus vektorer versus retro/lentivirus-vektorer**

Adeno-assosierte virusvektorer og retro/lentivirus-vektorer har flere ulike egenskaper som bør vurderes i forhold til miljørisiko. I henhold til dokumentet «Good practice...» vil retroviral vektor i denne sammenheng bety vektorer med utgangspunkt i murine gamma-retrovirus, og lentivirus vektorer er avledet fra HIV.

I motsetning til AAVs kan retro/lentivirusvektorer i større grad integreres vertscellens genom (Marcucci et al. 2018). De er kappekleddede virus og vil være mindre bestandige i miljøet enn AAVs.

AAVs binder til karbohydrater (ofte glykoproteiner) på overflaten av målcellene og som regel være utviklet for optimal binding til den aktuelle celletypen som skal transdueres. Denne vektoren vil derfor som regel binde dårligere til andre celletyper. Retro/lentivirus vektorer er vanligvis pseudotypet med Viral stomatitt virus-glycoprotein (VSV-G). VSV-G binder fosfolipider som finnes på alle celletyper og det er derfor liten spesifisitet i virus-målcelle interaksjonen. Dette sikrer optimalt opptak i målceller, men øker også risiko for opptak i andre celletyper.

Verdens helseorganisasjon (WHO) klassifiserer smittsomme agens i fire risikogrupper (RG) på grunnlag av alvorlighetsgrad av sykdom, evne til å spre seg og tilgjengeligheten av profylakse eller effektiv behandling. Agens som neppe vil forårsake sykdom er klassifisert i RG 1, mens agens som kan gi alvorlige sykdommer med høyt overføringspotensial og tilgjengelig behandling er i RG 4. AAVs klassifiseres i RG1, mens retro/lentivirusvektorer klassifiseres i RG2 (Baldo et al. 2013).

Basert på forskjellene beskrevet over, hvor det legges spesiell vekt på de betingelsene som må foreligge for at AAVs skal kunne formere seg i celler, vurderes miljørisiko for AAVs til å være lavere enn for retro/lentivirusvektorer.

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.*

Det er ulikheter mellom AAVs og retro/lentivirusvektorer som for eksempel: retro/lentivirusvektorer vil være mindre bestandige i miljøet enn AAVs; AAVs er ikke infeksjøs i seg selv i den forstand at de trenger infeksjon med andre virus for å fullføre replikasjon og dannelse av nye viruspartikler.

Dekontaminering etter administrering og inaktivering av restprodukter / avfallsbehandling må ta hensyn til at AAVs er mer bestandige i miljøet.

VKM mener at det er faglig hensiktsmessig å inkludere AAVs i skjemaet. Miljørisikoen vurderes for AAVs til å være lavere enn for retro/lentivirusvektorer. Sentralt for denne vurderingen er AAVs formerer seg i en celle kun når det foreligger en trippel infeksjon av cellen.

Det kan være viktig å vurdere miljørisiko individuelt for virusvektorer innenfor de to gruppene utover hvilken av de to gruppene, AAVs eller retro/lentivirusvektorer, vektoren tilhører. En eventuell vurdering av miljørisiko bør også se på effekt av transgenet, tropisme, dose og administrasjon.

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?*

AAVs er ikke infeksjøs alene. Man kan derfor ikke måle «gjenværende infeksjøs virusvektor-partikler.» AAVs-genomet kan ikke samtidig inneholde transgenet og gener som er nødvendige for virusreplikasjon og dannelse av nye partikler, da det er mer enn hva viruspartiklene kan pakke av DNA. Skal et transgent AAVs formere seg i en celle må det foreligge en trippel infeksjon av cellen; det transgene AAVs, villtype AAV og hjelpevirus.

Selv om lenti/retrovirusvektorer designes replikasjonsdefekte, kan rekombinasjonshendelser teoretisk gi replikasjonskompetente retro/lentivirus. For retro/lentivirus vektorer sjekker man derfor vektorproduktet for replikasjonskompetent virus. En omfattende undersøkelse av hvor 308 pasienter ble fulgt etter behandling fant ingen indikasjoner på forekomst av replikasjonskompetente virus (Marcucci et al. 2018).

4. *Gi en faglig vurdering av formel for reduksjonsratio "reduction ratio = (R1W x R2I x 2FT)/Ci" som beskrevet i "good practice"-dokumentet.*

Denne formelen brukes til å estimere nivået av resterende viruspartikler etter at cellene er transdusert og renses for bruk i klinikken. Når cellene transduseres tilsettes typisk 1000-1000000 viruspartikler pr celle som skal genmodifiseres ( $MOI 10^3 - 10^6$ ). Cellene inkuberes med virus opptil en uke før virus vaskes bort ved sentrifugering av cellene.

Formelen består av følgende ledd:  $(R1W \times R2I \times 2FT)/Ci$

R1 = reduksjonsgraden ved en sentrifugering (den er typisk 20 som betyr at 5% av virus er igjen etter en sentrifugering (1/20))

W = antall sentrifugeringer (vask) av cellene (typisk 2-3 sentrifugeringer).

R2 = reduksjonsgraden ved sentrifugering i inaktiverende medium (buffer tilsatt trypsin eller serum). Disse mediene inneholder proteolytisk aktivitet som vil ødelegge frie viruspartikler (denne faktoren er typisk 200).

I = antall sentrifugeringer med inaktiverende medium

F = antall halvinger pr døgn for virusmengden i mediet under transduksjon (hvis viruset har en halveringstid på 12 timer blir  $F=2$ )

T = antall døgn for transduksjon cellene (typisk en uke).

$C_i$  = virustiter i celsesuspensjonen ved start (typisk  $1 \times 10^{10}$  / ml)

Et regneeksempel: Celler er blitt transdusert med  $1 \times 10^{10}$  virus / ml. Cellene er blitt inkubert i en uke og viruset har en halveringstid på et døgn i mediet. Etter en uke blir cellene sentrifugert 3 ganger i vanlig medium og 1 gang i inaktiverende medium:

$$RR = 20^3 \times 200 \times 2^7 / 1 \times 10^{10} = 8000 \times 40000 \times 128 / 10000000000 = 48$$

Antall viruspartikler er derfor blitt redusert med en faktor ( $2 \times 10^8$ ) som har bragt virustiteret ned på under  $10^2$  / ml, noe som vil være langt under de fleste deteksjonsmetoder for rester av infeksjøs virus.

I de tilfeller hvor virus vektorer brukes til å transdusere humane celler ex vivo før tilbakeføring til pasienten vil derfor et så lavt nivå av resterende viruspartikler kunne sies å ha neglisjerbare konsekvenser (hazards) for miljø. Dette er basert på både lav mengde og manglende evne til å etablere ny infeksjon uten andre virus til stede (se over). Siden sannsynligheten for at denne metoden vil etterlate et høyt nivå av virus vektor i preparatet (likelihood of occurrence) må sies å være lav, vil den resulterende risiko for miljøet vurderes til å være neglisjerbar (Anliker et al., 2010; CHMP 2007)

Eksempel om bruken av rr ratio utregning kan finnes i markedsføringstillatelsessaken, Libmeldy, som var sendt til EMA.

## Referanser

Anliker, B., Longhurst, S., Buchholz, C. J. (2010). Environmental risk assessment for medicinal products containing genetically modified organisms. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 53: 52-57. DOI 10.1007/s00103-009-0986-2

Atchison, R. W., Casto, B. C. & Hammon, W. M. (1965). Adenovirus-associated defective virus particles. *Science*, 149 (3685): 754-755.

Baldo, A., van den Akker, E., E Bergmans, H., Lim, F. & Pauwels, K. (2013). General considerations on the biosafety of virus-derived vectors used in gene therapy and vaccination. *Current gene therapy*, 13 (6): 385-394.

Brommel, C. M., Cooney, A. L. & Sinn, P. L. (2020). Adeno-Associated Virus-Based Gene Therapy for Lifelong Correction of Genetic Disease. *Human Gene Therapy*, 31 (17-18): 985-995.

Daya, S. & Berns, K. I. (2008). Gene therapy using adeno-associated virus vectors. *Clinical microbiology reviews*, 21 (4): 583-593.

Dhungel, B. P., Bailey, C. G. & Rasko, J. E. J. (2020). Journey to the Center of the Cell: Tracing the Path of AAV Transduction. *Trends in Molecular Medicine*.

Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) (2007). Guideline on environmental risk assessment for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms (GMOs). EMA.

Howard, D. B. & Harvey, B. K. (2017). Assaying the stability and inactivation of AAV serotype 1 vectors. *Human gene therapy methods*, 28 (1): 39-48.

Hüser, D., Khalid, D., Lutter, T., Hammer, E.-M., Weger, S., Heßler, M., Kalus, U., Tauchmann, Y., Hensel-Wiegel, K. & Lassner, D. (2017). High prevalence of infectious adeno-associated virus (AAV) in human peripheral blood mononuclear cells indicative of T lymphocytes as sites of AAV persistence. *Journal of virology*, 91 (4).

Marcucci, K. T., Jadowsky, J. K., Hwang, W.-T., Suhoski-Davis, M., Gonzalez, V. E., Kulikovskaya, I., Gupta, M., Lacey, S. F., Plesa, G. & Chew, A. (2018). Retroviral and lentiviral safety analysis of gene-modified T cell products and infused HIV and oncology patients. *Molecular therapy*, 26 (1): 269-279.

Wang, D., Tai, P. W. L. & Gao, G. (2019). Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nature reviews Drug discovery*, 18 (5): 358-378.

Yan, Z., Zak, R., Zhang, Y. & Engelhardt, J. F. (2005). Inverted terminal repeat sequences are important for intermolecular recombination and circularization of adeno-associated virus genomes. *Journal of virology*, 79 (1): 364-379.

5. Anser VKM at dokumentet om onkolytiske virus vil være til hjelp for 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.

***Kortfattet, generelt om onkolytiske virus versus miljørisiko.***

Onkolytiske virus kan brukes i klinisk behandling av kreft, gjerne i kombinasjon med andre behandlingsformer. De replikerer lettere i kreftceller enn i normale celler og kan ødelegge kreftceller uten å skade normalt vev (Fukuhara et al., 2016).

Onkolytiske virus er som regel genetisk modifiserte, men de kan også være naturlig forekommende og lite sykdomsfremkallende virus. Eksempler på onkolytiske virus inkluderer virus som taksonomisk tilhører familiene adenovirus, herpesvirus, poxvirus, paramyxovirus og reovirus (Martin and Bell, 2018). Disse virusfamiliene har ulike egenskaper. En sammenligning av egenskapene av det onkolytiske viruset med villtypen (ikke-modifisert) virus, vil hjelpe til med å identifisere mulige uønskede effekter på miljøet.

Det er en rekke faktorer som kan være viktige ved vurdering av om et onkolytisk virus kan utgjøre en risiko for miljøet. Her kan nevnes egenskaper som for eksempel mulig evne til selvstendig replikasjon og produksjon av infeksjøs virus, infeksjon av andre dyrearter, overlevelse i miljøet og egenskaper relatert til innsatte gener i vektoren (Baldo et al., 2013).

Spredning av et onkolytisk virus i miljøet er ikke nødvendigvis en risiko i seg selv, men det kan gi en mulighet for at risiko kan oppstå. Et usikkerhetsmoment er hvis replikasjonskompetente onkolytiske virus spres til celler i pasienter eller miljøet der et tilsvarende villtypevirus kan være til stede. Teoretisk kan dette gi opphav til nye virus ved rekombinasjon med andre egenskaper. Vektorer som ikke kan replikere og produsere infeksjøs virus har redusert sannsynlighet for rekombinasjon med villtype virus.

Onkolytiske virus vil skilles ut fra behandlede pasienter. Utskillelsevei, -mengde og -varighet vil avhenge av hvordan legemiddel administreres, dose, biodistribusjon i pasienter og om det finnes tilgjengelig behandling mot virusinfeksjonen (Husain et al., 2015).

***Spesifikt om dokumentet «Oncolytic viruses: Considerations for the evaluation of Shedding»***

Dokumentet «*Oncolytic viruses: Considerations for the evaluation of Shedding*» består av seks avsnitt: 1) Kort introduksjon til onkolytiske virus; 2) Generelle prinsipper rundt dokumentasjon; 3) Bruk av data fra ikke-kliniske studier (dyreforsøk); 4) Data fra kliniske studier (prøvetaking og varighet); 5) Analyse og metode for å måle virus som skilles ut; 6) Risikoreduserende tiltak.

Eventuelle tidligere erfaringer og dokumentasjon relatert til utskillelse med samme onkolytiske virus (for eksempel hvis man bare endrer behandlingsindikasjon eller innsatt gen) tillegges stor vekt og man kan slippe å utføre ikke-kliniske studier. Ved manglende dokumentasjon om virusutskillelse skal man gå ut fra at utskillelse forekommer og iverksette risikoreduserende tiltak. Behovet for og hvor omfattende slike tiltak bør være vurderes ut fra faktorer som kan påvirke utskillelse og konsekvens av utskillelse. Faktorer kan være villtypevirusets virulens, det onkolytiske virusets tropisme og -stabilitet, tilgang til behandling, mottakelige dyrearter og overlevelsessevne i miljøet.

For kliniske studier i mennesker gir dokumentet vurderinger om hvilke type prøver man bør ta, og hvor ofte og hvor lenge prøvetakingen bør pågå. Dette skal vurderes ut fra eventuelt kjent utskillelsmønster av villtypevirus, hvilke celletyper det onkolytiske viruset replikerer i,

administrasjonsvei av legemiddelet og hvor tumor er lokalisert. Elementer som her trekkes fram er eventuell kjent persistens av villtypevirus, om det onkolytiske viruset er replikasjonskompetent og pasientens immunstatus.

Prøvetaking skal ikke avsluttes før man har gjentatte negative prøver, og man bør tilstrebe å ta prøvene slik at man klarer å fange opp virusreplikasjon i tumorcellene. Her hadde det vært nyttig om dokumentet hadde beskrevet noen konkrete eksempler. Ved mulighet for forsinket/langvarig utskillelse på grunn av latent infeksjon av det onkolytiske viruset, må man vurdere risikoreduserende tiltak som tar høyde for dette.

I dokumentet nevnes det at data fra dyreforsøk ikke alltid kan ekstrapoleres til mennesker og derfor ikke nødvendigvis kan brukes som dokumentasjon. Det kan være flere årsaker til dette; onkolytiske virus inkluderer virus fra mange forskjellige virusfamilier og disse har ulike egenskaper angående mottagelige arter, utskillelsmåte- og -varighet, noe som bidrar til at dyreforsøk ikke alltid gir overførbar dokumentasjon. En dyremodell for en virusinfeksjon skal etterligne verts-interaksjoner i mennesket, og for bruk i EMA sammenheng gi en god forståelse av virusutskillelse.

Søker må ha analysemetoder for å kunne detektere onkolytiske virus som skilles ut. Det anbefales qPCR for deteksjon av virus RNA/DNA på grunn av metodens enkelhet og sensitivitet. Siden qPCR ikke skiller mellom infeksjøs virus eller rester av ikke-infeksjøs virus, anbefales det i tillegg å bruke metoder som vurderer smittsomhet av virus. Aktuelle metoder for å vurdere smittsomhet er ikke nevnt.

Til slutt i dokumentet nevnes risikoreduserende tiltak som skal hindre eksponering av helsepersonell og andre som er i nærkontakt med pasienter, med spesiell vekt på sårbare grupper. Det er laget en nyttig tabell over eksempler på risikovurderende tiltak som kan vurderes for de enkelte utskillelsmåter/måter.

### **Konklusjon**

VKM anser at dokumentet om onkolytiske virus vil være til hjelp til søkere ved søknad om et GMO-legemiddel som består av eller inneholder et onkolytisk virus. Temaet er såpass bredt og variasjonen av egenskaper hos onkolytiske virus kan være såpass stor at dokumentet neppe vil dekke alle problemstillinger som kan dukke opp.

Ulike elementer søker skal vurdere ved utskillelse av slike virus er omtalt ovenfor.

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?

Formålet med dokumentet om onkolytiske virus er noe uklart og bør beskrives bedre. Det bør spesifiseres hvilke grupper dokumentet er tenkt være en veiledning for. Er dokumentet utelukkende ment å være til hjelp for de som søker om utvikling/bruk av GMO legemidler, eller er det også ment å



være til hjelp for de som skal evaluere eventuelle miljøeffekter av GMO legemidler? Noe mer omtale av de spesifikke punkter supplert med konkrete eksempler kunne vært nyttig.

### Referanser

- BALDO, A., VAN DEN AKKER, E., E BERGMANS, H., LIM, F. & PAUWELS, K. 2013. General considerations on the biosafety of virus-derived vectors used in gene therapy and vaccination. *Current gene therapy*, 13, 385-394.
- FUKUHARA, H., INO, Y. & TODO, T. 2016. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn. *Cancer science*, 107, 1373-1379.
- HUSAIN, S. R., HAN, J., AU, P., SHANNON, K. & PURI, R. K. 2015. Gene therapy for cancer: regulatory considerations for approval. *Cancer gene therapy*, 22, 554-563.
- MARTIN, N. T. & BELL, J. C. 2018. Oncolytic virus combination therapy: killing one bird with two stones. *Molecular Therapy*, 26, 1414-1422.

### 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