



Novo Nordisk Pharmatech A/S
Københavnsvej 216
4600 Køge

Pesticider og Biocider
J.nr. 2020-55947
Ref. SEKHA
Den 9. februar 2021

**Miljøstyrelsens afgørelse om godkendelse af faciliteter til
produktion med genetisk modificeret *Escherichia coli* BL21 til
fremstilling af trypsin på Novo Nordisk Pharmatech A/S,
Københavnsvej 216, 4600 Køge**

Miljøstyrelsen godkender hermed lokale 0.22, fryserum 0.55 samt reaktor 400 AT001 til produktion af trypsin med genetisk modificeret *Escherichia coli* (*E. coli*) BL21.

Miljøstyrelsens afgørelse og vilkår for drift

Denne afgørelse meddeles ifølge § 8, stk. 1, i lov om miljø og genteknologi¹, og vedrører alene forhold, der er omfattet af godkendelse efter denne lov. Der er således ikke taget stilling til andre relevante tilladelser i henhold til miljøbeskyttelsesloven eller anden lovgivning.

Afgørelsen meddeles på følgende vilkår:

1. Produktionsområdet, til fremstilling af trypsin ved brug af genetisk modificeret *E. coli* BL21, ligger hos Novo Nordisk Pharmatech A/S.
2. Den samlede godkendelse af genetisk modificeret *E. coli* BL21 og produktionen klassificeres i "klasse 1", jf. bilag 2 i bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer.
3. Anvendelse, indretning og drift
 - 3.1. Produktionen skal foregå i overensstemmelse med de i ansøgningen opførte oplysninger og procedurer.
 - 3.2. Til produktionen må kun anvendes den genetisk modificerede produktionsstamme, der er beskrevet i ansøgningen, eller som fremgår af senere anmeldelser.
 - 3.3. Inaktivering af biomasse indeholdende GMO skal ske ved opløsning i urea, til en koncentration på 6,5M, ved omrøring i minimum 3 timer.

¹ Bekendtgørelse nr. 9 af 4. januar 2017 af lov om miljø og genteknologi

- 3.4. Fast affald, der kan indeholde levende genetisk modificerede produktionsorganismer, pakkes forsvarligt og sendes til inaktivering hos egnet affaldsmottager.
4. Sikkerhedsforanstaltninger
- 4.1. Produktionen og apparaturet skal indrettes, anvendes og vedligeholdes på en hensigtsmæssig måde, så spild og udslip forebygges.
- 4.2. Ved udslip af genetisk modificerede produktionsorganismer til det ydre miljø, skal virksomheden kontakte beredskabsmyndigheden.
5. Tilsyn
- 5.1. Tilsynsmyndigheden fører tilsyn med, at virksomheden overholder vilkårene i denne afgørelse og med, at produktionen foregår på en hensigtsmæssig måde.
- 5.2. Tilsynsmyndigheden kan bestemme, at der skal udføres kontrolmålinger for indholdet af produktionsorganismer i fast affald og flydende affald. Udgifterne hertil afholdes af virksomheden.
6. Virksomhedens egenkontrol
- 6.1. Virksomheden skal føre journal over driftsuheld. Optegnelser i journalen skal være tilgængelig for tilsynsmyndigheden i 5 år.
- 6.2. Tilsynsmyndigheden er Miljøstyrelsen.
7. Tidsbegrænsning
- 7.1. Godkendelsen gælder i 8 år fra dato for afgørelsen.

Klagevejledning

Denne afgørelse kan påklages til Miljø- og Fødevareklagenævnet, jf. § 34 i lov om miljø og genteknologi.

Klage til nævnet indgives skriftligt til Miljøstyrelsen ved anvendelse af digital selvbetjening, jf. § 21 i lov om Miljø- og Fødevareklagenævnet²

Der kan dog foreligge nogle særlige omstændigheder, hvor nævnet ikke kan afvise en klage, som ikke er indgivet ved digital selvbetjening, jf. § 21, stk. 2 – 4 i lov om Miljø- og Fødevareklagenævnet:

- Nævnet kan undlade at afvise en klage, som ikke er indgivet ved digital selvbetjening, hvis der foreligger særlige forhold, der gør, at klager ikke må forventes at kunne anvende digital selvbetjening.
- En klage kan ikke afvises, hvis en afvisning vil være i strid med internationale eller EU-retlige forpligtelser om ret til at klage over trufne afgørelser.
- Nævnet kan undlade at afvise en klage, der ikke er indgivet ved digital selvbetjening, hvis der ud fra en samlet økonomisk vurdering er klare økonomiske fordele for nævnet og 1. instans ved at behandle klagen.

² Se lov nr. 1715 af 27. december 2016 om Miljø- og Fødevareklagenævnet.

Efterfølgende kommunikation om klagesagen skal ske ved anvendelse af digital selvbetjening.

Klagefristen er 4 uger fra den dag, afgørelsen af meddelt, jf. § 31 i lov om miljø og genteknologi. Ved annoncering regnes klagefristen fra annonceringsdatoen. Hvis klagefristen udløber på en lørdag, søndag eller helligdag, forlænges klagefristen til den følgende hverdag. Afgørelsen bekendtgøres ved elektronisk annoncering den 9. februar 2021.

En klage anses for indgivet, når den er tilgængelig for myndigheden.

Virksomheden kan, under iagttagelse af de fastsatte vilkår, udnytte godkendelsen fra datoen for afgørelsen. Klagemyndigheden kan dog i sin afgørelse i en eventuel klagesag ændre disse vilkår, eller fastsætte andre vilkår i lyset af behandlingen af klagesagen.

Retsbeskyttelse

Virksomhedens retsbeskyttelse, efter § 17 i lov om miljø og genteknologi medfører, at godkendelsesmyndigheden indtil 4 år efter afgørelsen er truffet, kun kan give påbud eller forbud, hvis:

- der er fremkommet nye oplysninger om de genetisk modificerede cellers skadelige virkning, eller
- de genetisk modificerede celler medfører uønskede virkninger på miljø, natur eller sundhed, der ikke kunne forudses, da godkendelsen blev givet, eller
- påvirkningen af miljø, natur eller sundhed i øvrigt går ud over det, som blev lagt til grund ved godkendelsen.

Produktionsområdets indretning og drift

Miljøstyrelsen har truffet denne afgørelse på baggrund af virksomhedens beskrivelse af indretning og produktion i det godkendte område.

Virksomheden skal forudgående underrette godkendelsesmyndigheden om væsentlige ændringer i områdets indretning og drift, samt udvidelser af produktionen i forhold til de oplysninger, der fremgår af den fremsendte ansøgning. Godkendelsesmyndigheden tager derefter stilling til, om ændringen eller tilføjelsen kræver fornyet godkendelse, jf. § 15, stk. 2, i bekendtgørelse af lov om miljø og genteknologi.

Redegørelse for sagen

Novo Nordisk Pharmatech A/S har med ansøgning af den 2. oktober 2020 anmodet Miljøstyrelsen om godkendelse af produktion med genetisk modificeret *E. coli* BL21 til fremstilling af trypsin hos virksomheden på Københavnsvej 216, 4600 Køge, lokale 0.22 og 0.55 samt reaktor 400 AT001. Miljøstyrelsen har foretaget en besigtigelse af anlægget den 7. december 2020 og efterfølgende modtaget ekstra oplysninger om produktionen.

Produktet der anvendes og modtages fra ekstern partner indeholder kun muligvis meget små mængder af GMO, da råvaren ved ekstern part har gennemgået en homogenisering, der springer cellerne.

Første trin i produktionen hos Novo Nordisk Pharmatech A/S er en behandling med urea, der sikrer, at der ikke er levende produktionsorganismer i den væske der videresendes til de næste procestrin. Dette er eftervist i test, der er lavet af den eksterne partner.

Virksomhedens oplysninger

Formål med produktionen

Formålet med produktionen er at producere enzymet trypsin til farmaceutisk brug.

Oplysninger om produktionsfaciliteten

GMO håndteringen foregår i to lokaler, samt i en reaktor, der er en del af et lukket system. Fryserum 0.55 hvor GMO-råvaren opbevares. Gulvafløbet i lokalet er afspærret. Råvaren opbevares i tildelte GMO-bure, hvori det transporteres til GMO-rum 0.22. I GMO-rum 0.22 bliver råvaren tøet op. Råvaren er i store lukkede poser, der er lukkede med ventiler. Disse poser bliver herefter påsat et overføringssystem, der pumper råvaren fra GMO-rum 0.22 til reaktor i fabrik F11. Processen foregår i et lukket system. Der er ikke noget afløb i rum 0.22 og udsugning sker via HEPA-filter. Der sker kun håndtering af GMO ved indpumpning til det lukkede produktionssystem.

Produktionen opdeles i følgende trin:

1. Råvaren blandes med urea
2. Oprensning af trypsin
3. Fyldning af emballage med trypsin

Efter 1. step er eventuelle GMO rester i råvaren inaktiveret.

Luft

GMO-materiale vil altid være opløst eller opslæmmet i væske, hvis det ikke er frossent. Den eneste mulighed for luftemission af GMO er derfor via aerosoler. Der forventes ikke at være levende GMO i afkastluften fra fabrikken, da det modtagne produkt kun muligvis indeholder små mængder af GMO. Udsugning fra GMO-rummet blandes i udsugningssystemet med udsugningen fra fabrikslokalerne og HEPA-filtreres, inden det ledes ud over tag.

Spildevand

Efter indpumpning af råvaren fra GMO-rummet til reaktoren, cippes rørstrengen med 1M NaOH, der efterfølgende neutraliseres med salpetersyre og vand. CIP-væskerne ledes til kloak for processpildevand.

Afløb

Der er ikke afløb i lokale 0.22. Afløbet i lokale 0.55 er afspærret. Hvis der sker et uheld i andre dele af fabrikken, løber afløbene til eget opsamlingsanlæg, hvor det er muligt at tilbageholde biomasse og pH justere inden udledning til offentlig kloak, der sikrer inaktivering.

Affald

Fast affald, i form af tømt emballage og brugt engangsudstyr, pakkes forsvarligt og sendes til forbrænding hos egnet affaldsmodtager.

Spild

Spild vil blive opsamlet med opsugende materiale, der bortskaffes som klinisk risikoaffald. Det af spildet berørte område vil blive rengjort med en Rodalon/BKC-opløsning eller en 70% ethanol-opløsning.

Sikkerhedsrutiner

Den GMO-holdige råvare vil kun blive håndteret i flydende tilstand i GMO-rummet. I GMO-rummet er der ikke gulvafløb.

Den GMO-holdige råvare bliver kun transporteret og opbevaret i frossen tilstand. Fryseren råvaren opbevares i, er temperaturovervåget, og vil give alarm hvis temperaturen bliver for høj. Skulle råvaren alligevel tø op under opbevaring, opbevares den i tætsluttende beholdere. Hvis en beholder hvor den GMO-holdige råvare opbevares skulle være beskadiget, og der sker en optøning, er der yderligere foranstaltninger, da disse opbevares over en opsamlingsbakke.

GMO råvaren transporteres kun mellem de nævnte lokaler igennem rum F11. I F11 er der afløb. Hvis der skulle ske spild til afløb i F11, ledes dette direkte til virksomhedens egen proceskloak, hvor det er muligt at pH-justere og herved inaktivere eventuel GMO.

Virksomhedens oplysninger om donor, vært og produktionsorganisme

Recipientorganismen

Recipientorganismen er *E. coli* BL21.

Donororganismen

Det indsatte gen er syntetisk fremstillet.

Den indsatte gensekvens

Det indsatte gen koder for proteinet trypsinogen, den inaktive preform af trypsin.

Vektoren

Den anvendte vektor er baseret på pUC19, der oprindeligt er isoleret fra *E. coli*.

Horizontal "gene transfer" af indsat genetisk materiale

Værtstammen bærer hverken konjugative plasmider eller transducerende fager. Dermed kan en aktiv overførsel af genetisk information til andre stammer ikke forventes. Ydermere indeholder produktionsstammen ikke gener for antibiotikaresistens markører, der kan overføres til andre organismer.

Produktionsorganismen

Den endelige produktionsorganisme er en *E. coli* BL21, hvor der er indsat et syntetisk gen kodende for trypsinogen.

Resume af virksomhedens risikovurdering

E. coli BL21 er velkarakteriseret og anvendt gennem mange år i industrien. Den aktuelle værststamme er genmodificeret, så der ikke er nogen risiko for sygdomsoverførelse. *E. coli* BL21 kan kun kortvarigt overleve og med begrænset vækst i den menneskelige tarm. Infektionssygdomme med en *E. coli* BL21-stamme forekommer normalt ikke og ingen tilfælde er beskrevet. Carcinogen virkning som sygdomsfremkaldende mekanisme er ikke beskrevet. Værststammen er ikke patogen for hverken planter, dyr eller mennesker.

De traditionelt anvendte *E. coli* BL21 stammer klarer sig ringe i deres primære habitat, og er dårlige til at kolonisere human tarm i forhold til vildtypestammer. Årsagerne er, at organisme og gæringsmedie er optimeret til at give størst muligt fremstilling af det ønskede produktgen. Denne optimering til at fremstille et specifikt produkt medvirker til, at organismens konkurrenceevne uden for kulturvæsken er hæmmet. Desuden er der langt mindre gunstige vækstforhold uden for kulturvæsken.

Både værst- og donororganismerne er non-patogene, og de genetiske modificeringer overfører ikke patogener eller toksiske egenskaber til den modificerede organisme. Det vurderes derfor, at den genetisk modificerede organisme, selv i værste tænkelige tilfælde af genkombinationer, ikke giver anledning til yderligere sundhedsrisici, eller at organismen medfører negative virkninger for dyr, planter eller mikroorganismer.

Overlevelse og formering af den transformerede organisme skønnes ikke at være bedre end for vildtyper af samme art, idet de nye genprodukter indebærer en ekstra belastning uden at tilføre særlige vækstfordele.

De amerikanske NIH guidelines for Research involving Recombinant DNA molecules og BG Chemie, 1997 vurderer *E. coli* BL21 som værst/vektorsystem som værende en klasse 1 organisme.

Virksomhedens klassifikation af produktionen

Novo Nordisk Pharmatech A/S vurderer, at den genetisk modificerede *E. coli* BL21 kan håndteres som GMO klasse 1 arbejde, jf. bekendtgørelse 910 af 11. september 2008 om genteknologi og arbejdsmiljø, idet klasse 1 er "arbejde, som ikke indebærer nogen risiko eller kun en ubetydelig risiko, dvs. arbejde, hvor klasse 1-indeslutning er tilstrækkelig til at beskytte menneskers sundhed og miljøet". *E. coli* BL21-stammen har ingen patogener potentialer. Dette medfører, at stammen har vanskeligt ved at overleve uden for produktionsmiljøet.

Beskrivelse af indeslutningsforanstaltninger og andre beskyttelsesforanstaltninger

Processen hvor der er GMO i, foregår i et lukket anlæg, og selve processen er elektronisk overvåget. I tilfælde af udslip kan udslippet dekontamineres med enten 70% ethanol, 1-2% Rodalon blanding eller med stærk base (>0.1 M til 1 M NaOH).

Når den eventuelt GMO-holdige råvare skal indføres i produktionsanlægget, sker dette direkte fra emballagen via engangslanger. Dette foregår i dertil indrettet rum

uden gulvafløb. Herefter håndteres GMO'en i et lukket system, indtil den er inaktiveret.

Den beskrevne GMO skal ikke dyrkes i produktionen. Det vurderes at GMO'en vil have svært ved at formere sig i produktionsanlægget, da den pga. genmodifikationen og byrden fra produkt dannelsen, kræver særlige medier og vækstforhold, der ikke er tilstede.

Råvaren modtages på virksomheden i tætsluttende beholdere og i frossen tilstand. Denne opbevares i frostrum i et område dedikeret til GMO-klasse 1. Her opbevares råvaren i en opsamlingsbakke. Der er alarm på fryseren, der går i gang hvis temperaturen bliver for høj.

Når råvaren skal anvendes, transporteres den i tætsluttende beholdere og i frossen tilstand gennem fabriks hallen ind i GMO-rummet.

Råvaren tøs op ved stuetemperatur i GMO-rummet. Når råvaren er optøet, pumpes den via engangsslang og lukket rørsystem ind i en reaktor.

Alt åben håndtering af GMO-holdigt materiale finder sted i GMO-rummet, ellers befinder det sig i lukkede beholdere eller i lukket procesanlæg. Udsugning fra GMO-rummet blandes i udsugningssystemet med udsugningen fra fabrikslokale og HEPA-filtres, inden det ledes ud over tag.

E. coli kolonierne kan visuelt genkendes ved vækst på agar plader, der indeholder specifik næringssubstrat. PCR kan anvendes til at detektere indsatte sekvenser.

Miljøstyrelsens verificering af virksomhedens vurdering og klassifikation

Miljøstyrelsen finder, at virksomhedens ansøgningsmateriale af 2. oktober 2020 samt senere fremsendt ekstra materiale, indeholder tilstrækkelige oplysninger til, at styrelsen kan færdigbehandle sagen efter §§ 3 og 5 i bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer.

Ansøgningen indeholder oplysninger om produktionsområdets indretning og drift, herunder indeslutningsforanstaltninger, samt beskrivelse af den genetisk modificerede produktionsstamme.

Virksomheden har endvidere udført en miljø-, natur- og sundhedsmæssig risikovurdering af produktionsaktiviteten i overensstemmelse med § 3, stk. 1. i bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer. Vurderingen er udført efter bekendtgørelsens fastsatte procedurer for udarbejdelse af en risikovurdering, og omfatter en samlet vurdering i forhold til produktionsaktivitetens omfang, karakter og det ydre miljø, jf. bekendtgørelsens bilag 3 om principper for risikovurdering.

De fremsendte oplysninger beskriver produktionsforhold, indeslutningsforanstaltninger og bortskaffelse af fast og flydende affald.

Miljøstyrelsen har vurderet de enkelte trin i fremstillingsprocessen, herunder de indeslutningsforanstaltninger, virksomheden har etableret. Styrelsen vurderer, at virksomheden har udarbejdet procedurer og sikkerhedsanordninger, der begrænser risikoen for spild og udslip af de genetisk modificerede produktionsorganismer.

Miljøstyrelsen konkluderer, at produktionsaktiviteten vil følge de generelle principper for god mikrobiologisk produktionspraksis, og at indretningen og driften er i overensstemmelse med de indeslutnings- og beskyttelsesforanstaltninger, der er fastsat for produktionsaktiviteter i "klasse 1", jf. bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer bilag 4 om generelle principper og relevante indeslutnings- og beskyttelsesforanstaltninger.

Virksomheden har, ud fra risikovurderingen samt kriterierne for klassifikation af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer i bekendtgørelsens bilag 2 og 3, klassificeret produktionen i klasse 1.

Miljøstyrelsen kan verificere, at udarbejdelsen af risikovurderingen er i overensstemmelse med bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer bilag 2 og 3, og finder, at risikovurderingen fører til en korrekt klassifikation af aktiviteten.

Med venlig hilsen



Selina Kruuse Hansen
AC-Tekniker
+45 20 86 42 87
sekha@mst.dk

Kopi til:
Sundhedsstyrelsen
Danmarks Sportsfiskerforbund
Danmarks Fiskeriforening
Forbrugerrådet
Arbejderbevægelsens Erhvervsråd
Danmarks Naturfredningsforening
Køge Kommune
Arbejdstilsynet