

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Milieu  
dhr. J.J. Atsma  
Postbus 30945  
2500 GX Den Haag

**DATUM** 12 januari 2011  
**KENMERK** CGM/110112-02  
**ONDERWERP** Aanbieding onderzoeksrapport 'Niet-humane oncolytische virussen''

Geachte heer Atsma,

Hierbij bied ik u aan het onderzoeksrapport 'Replication-competent non-human viruses for use in clinical gene therapy: an inventory study' (CGM 2010-10). Om voorbereid te zijn op toekomstige klinische studies met genetisch gemodificeerde, niet-humane virussen heeft de COGEM een onderzoek laten uitvoeren naar de niet-humane virussen die op dit moment als potentieel middel voor de behandeling van kanker in de belangstelling staan. In het rapport zijn zevenentwintig verschillende replicatie-competente, niet-humane virussoorten in kaart gebracht en wordt een overzicht gegeven van de mogelijke milieurisico's die aan het klinische gebruik van al dan niet genetisch gemodificeerde niet-humane virussen verbonden kunnen zijn. Tevens is een lijst met aandachtspunten voor het uitvoeren van een milieurisicoanalyse opgenomen ten behoeve van de vergunningverlener en aanvrager.

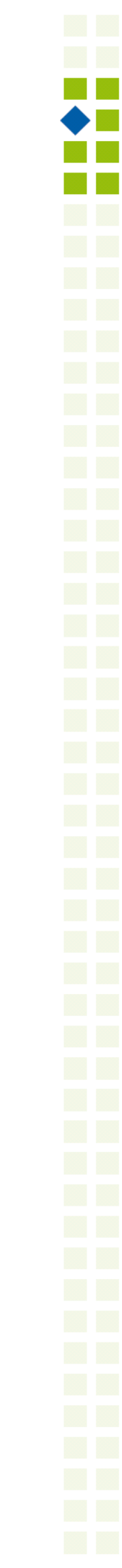
Voor genetisch gemodificeerde virussen is er uitgebreide regelgeving van kracht om de mogelijke milieurisico's van het klinische gebruik van gg-virussen in kaart te brengen en zo nodig te minimaliseren. De COGEM is van mening dat de reeks in het rapport genoemde aandachtspunten een goed handvat biedt voor de milieurisicobeoordeling die nodig is voor het klinische gebruik van genetisch gemodificeerde, replicatie-competente, niet-humane virussen.

In het rapport wordt geconstateerd dat het onduidelijk is onder welke regelgeving het klinische gebruik van niet genetisch gemodificeerde niet-humane virussen valt. De COGEM wijst erop dat voor de niet-genetisch gemodificeerde, niet-humane virussen mogelijk geen milieurisicoanalyse uitgevoerd hoeft te worden, terwijl risico's voor het milieu en de volksgezondheid voortkomend uit therapeutisch gebruik van deze virussen niet uitgesloten kunnen worden.

Om de veiligheid voor mens en milieu te kunnen blijven waarborgen en de voortgang van het onderzoek naar deze vorm van kankertherapie ook in Nederland te faciliteren, signaleert de COGEM het belang om de milieurisico's in kaart te brengen voor aanvang van een klinische studie met niet-genetisch gemodificeerde, niet-humane virussen.

### **Achtergrond**

Virussen worden al meer dan vijftig jaar getest als oncolytische agentia. Door de opkomst van de genterapie staat deze benadering opnieuw in de belangstelling. Naast het construeren van diverse genetisch gemodificeerde, replicatie-competente, humane virussen wordt in toenemende mate



preklinisch en klinisch onderzoek gedaan naar het gebruik van al dan niet genetisch gemodificeerde, replicatie-competente, niet-humane virussen. Binnen de COGEM heerst de verwachting dat ook in Nederland het klinisch onderzoek naar genetisch gemodificeerde, replicatie-competente, niet-humane virussen zijn intrede zal doen.

De niet-humane virussen bieden het voordeel dat de meeste mensen niet eerder in aanraking zijn gekomen met deze virussen en geen afweerreactie hebben ontwikkeld tegen deze virussen. Hierdoor is de kans aanzienlijk kleiner dat de effectiviteit van de therapie wordt beperkt door een snelle afweerreactie. Bovendien zijn de meeste niet-humane virussen niet geassocieerd met ziekte in de mens. Daarentegen is de kans reëel dat bij introductie in het milieu het betreffende niet-humane virus een nadelig effect heeft op de oorspronkelijke niet-humane gastheer. Tevens dringt de vraag zich op of de niet-humane virussen zich door het therapeutisch gebruik zouden kunnen aanpassen aan de mens. Kankerpatiënten hebben veelal een verminderde afweer, waardoor het therapeutische virus zich langer kan vermenigvuldigen en de kans op aanpassingen toeneemt. Dit kan uiteindelijk leiden tot nieuwe risico's voor mens en milieu, die in de milieurisico meegenomen dienen te worden.

Om inzicht te krijgen in de niet-humane virussen die op dit moment op basis van hun oncolytisch vermogen onderwerp zijn van wetenschappelijk onderzoek en de mogelijke milieurisico's die aan het toekomstige klinische gebruik van genetisch gemodificeerde, replicatie-competente, niet-humane virussen verbonden kunnen zijn, heeft de COGEM een onderzoek laten uitvoeren. Dit onderzoek is uitgevoerd door dr. D. Koppers-Lalic en prof. dr. R.C. Hoeben van het Leids Universitair Medisch Centrum.

### **Opzet en bevindingen van het onderzoek**

De onderzoekers hebben een inventarisatie uitgevoerd naar de niet-humane virussen die therapeutisch worden gebruikt in mensen, of hiervoor worden ontwikkeld. Daarbij is de studie beperkt tot die niet-humane virussen die in staat zijn zich te vermenigvuldigen in niet-gemodificeerde cellen van de natuurlijke gastheer. De replicatiedefectieve virussen die afhankelijk zijn van specifieke helperfuncties, zijn niet in deze studie opgenomen gezien de biologische inperking die deze afhankelijkheid oplevert. Op basis van informatie uit wetenschappelijke publicaties, congresverslagen, websites van bedrijven en na consultatie van een aantal nationale en internationale experts zijn er zevenentwintig niet-humane virussen geïdentificeerd die worden ontwikkeld als oncolytisch middel voor klinische toepassing.

In het rapport wordt voor ieder virus een uitvoerig overzicht gegeven van de virologische eigenschappen als pathogenese, epidemiologie en gastheerbereik. Tevens wordt aandacht besteed aan de eigenschappen van deze virussen in mensen of artificiële humane systemen. Daarnaast wordt de huidige status gegeven van het onderzoek naar de klinische toepassing van deze virussen als oncolytisch agens en wordt informatie verschaft met betrekking tot aspecten die van invloed zijn op het uiteindelijke milieurisico van deze virussen.

De onderzoekers geven aan dat een volledige beoordeling van de mogelijke milieurisico's niet mogelijk is, aangezien dit mede afhangt van de specifieke klinische toepassing. In het rapport is daarom aan ieder niet-humaan virus een relatief milieurisico toegekend. De mogelijke score die de onderzoekers bij hun beoordeling van het relatieve milieurisico hebben gehanteerd, varieert van 'verwaarloosbaar' tot 'zeer hoog'. Deze beoordeling is gebaseerd op verschillende factoren, waaronder de replicatiecapaciteit van het virus in humane cellen, de kans op shedding van het virus en horizontale overdracht en ook op de mogelijke gevolgen voor de natuurlijke gastheer. In deze analyse worden drie virussen aangemerkt als virussen met een hoog relatief milieurisico. Dit zijn het *Maraba*

virus, het *Seneca valley virus* en het *Moloney murine leukemia virus*. Het oordeel van de onderzoekers over deze virussen is met name ingegeven door een gebrek aan informatie over een aantal essentiële factoren. Daarentegen is het milieurisico van een tweetal virussen aangemerkt als verwaarloosbaar klein. Het betreft het *Canarypox virus* en het *Autographa californica multiple nucleopolyhedrovirus*. De relatieve milieurisico's van de overige virussen zijn door de uitvoerders aangemerkt als laag of gemiddeld.

De onderzoekers merken op dat het onduidelijk is onder welke regelgeving het klinisch onderzoek met niet-genetisch gemodificeerde, niet-humane virussen valt. Hierdoor is het ook niet duidelijk of en op welke wijze een milieurisicoanalyse uitgevoerd dient te worden. Zowel voor de veiligheid van mens en milieu als voor toekomstig onderzoek op dit gebied, achten zij het van groot belang dat hierover spoedig duidelijkheid komt. Om voor het klinische gebruik van niet-humane virussen tot een gedegen milieurisicoanalyse te komen, is er door de uitvoerders een lijst met aandachtspunten opgesteld die in de milieurisicoanalyse aan bod zouden moeten komen (zie figuur 1).

**Figuur 1:** Aandachtspunten bij milieurisicoanalyse voor klinisch gebruik van niet-humane virussen

**Virologische en biologische parameters:**

- Is het virus replicatiecompetent in humane cellen?
- Resulteert een infectie van humane tumorcellen in de productie van nieuwe infectieuze virusdeeltjes?
- Resulteert een infectie van normale (niet-tumor) humane cellen in de productie van nieuwe infectieuze virusdeeltjes?
- Komt het virus in mensen in de bloedbaan terecht (viremie)?
- Is de replicatie van het virus in mensen dusdanig beperkt dat er sprake is van (een bepaalde mate van) biologische inperking?
- Is het therapeutische virus een verzwakte variant van een in de natuur voorkomend virus?
- Is het mogelijk dat het therapeutische virus interfereert met andere virussen, die aanwezig kunnen zijn in de behandelde patiënt (door bijvoorbeeld recombinatie, (re)activatie of immunosuppressie) met nadelige gevolgen voor de gezondheid of verspreiding?
- Zijn mensen al eerder blootgesteld aan het virus en wat waren daarvan de gevolgen (zoals ziekte, chronische/latente infectie)?

**Parameters met betrekking tot het therapeutisch gebruik:**

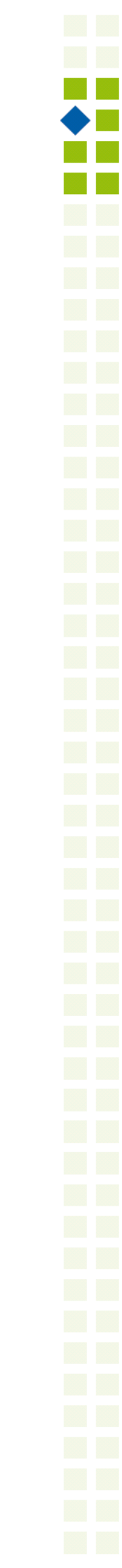
- Kan het virus na voorgenomen therapeutisch gebruik door de patiënt uitgescheiden worden?
- Kan het uitgescheiden virus op andere vatbare gastheren overgedragen worden en die infecteren?
- Kan het virus zich dusdanig aanpassen dat het zich buiten de behandelde patiënt onder de humane of een niet-humane populatie kan gaan verspreiden?

**Parameters met betrekking tot potentiële gevolgen**

- Wat zouden voor een mens de gevolgen kunnen zijn van onbedoelde blootstelling aan het virus (zoals ziekte, verspreiding in de populatie)?
- Wat zouden voor een niet-humane vatbare gastheer de biologische/ecologische gevolgen kunnen zijn van een onbedoelde blootstelling aan het virus?
- Wat zouden voor een niet-humane vatbare gastheer de economische gevolgen kunnen zijn van een onbedoelde blootstelling aan het virus?

**Mogelijkheden voor risicomanagement**

- Zijn er voor de profylactische behandeling van mensen vaccins beschikbaar?
- Zijn er voor de profylactische behandeling van de natuurlijke gastheer vaccins beschikbaar?
- Zijn er effectieve antivirale middelen voor handen voor de behandeling van met dit virus geïnfecteerde mensen?



Daarnaast hebben de uitvoerders ook een flowdiagram gemaakt, die als leidraad kan dienen om te inventariseren aan welke aspecten van een specifieke studie met een niet-humaan virus in de milieurisicoanalyse aandacht moet worden besteed.

### **Conclusies van de COGEM**

Uit het rapport blijkt dat er op grote schaal onderzoek gedaan wordt naar het gebruik van niet-humane virussen als potentieel middel in de behandeling van kanker. Hoewel het onderzoek in een aantal gevallen nog beperkt is tot de preklinische fase, worden zeven verschillende virussen inmiddels getest in klinische studies. Een van deze virussen, het zogenaamde *Newcastle disease virus* wordt zelfs al als behandeling aangeboden in het Medisch Centrum Cologne in Duitsland. Op dit moment wordt er in Nederland nog geen klinische onderzoek gedaan naar het oncolytische potentieel van niet-humane virussen. Het lijkt echter een kwestie van tijd voordat de klinische toepassing van niet-humane virussen ook in Nederlandse ziekenhuizen zijn intrede zal doen.


In het rapport worden drie virussen aangeduid als virus met een hoog relatief milieurisico. Met twee van de virussen zijn al klinische studies uitgevoerd of worden deze binnenkort gestart. De COGEM is van mening dat op dit moment belangrijke informatie over deze virussen ontbreekt om de veiligheid van mens en milieu te kunnen waarborgen. Daarbij merkt zij op dat het niet duidelijk is onder welke regelgeving een klinische studie met niet-genetisch gemodificeerde, niet-humane virussen valt. Daardoor is het haar onbekend of een milieurisicoanalyse voor aanvang van een dergelijke klinische studie uitgevoerd dient te worden.

### **Signalering**

De COGEM is van mening dat door het therapeutische gebruik van al dan niet-genetisch gemodificeerde, niet-humane virussen in mensen mogelijk risico's kunnen ontstaan voor mens en milieu. De COGEM acht het derhalve van belang dat de overheid goed geïnformeerd is over het therapeutisch gebruik van niet-humane virussen en de daaraan verbonden milieurisico's. De in het rapport genoemde aandachtspunten (zie figuur 1) bieden een goed handvat om de milieurisico's van genetisch gemodificeerde replicatie-competente niet-humane virussen in kaart te brengen en te beoordelen.

De COGEM wijst erop dat de onderzoekers constateren dat het binnen het onderzoeksveld onduidelijk is onder welke regelgeving het gebruik van niet-genetisch gemodificeerde, niet-humane virussen valt en of en op welke wijze een milieurisicoanalyse voor klinische toepassing van deze virussen uitgevoerd dient te worden. Zij signaleert dat bij toekomstig klinisch gebruik van niet-genetisch gemodificeerde, niet-humane virussen op dit moment een bijzondere situatie kan ontstaan. Aan de ene kant geldt een moratorium op xenotransplantatie, dat mede is ingegeven door de mogelijkheid van verspreiding van niet-humane virussen onder de bevolking. Aan de andere kant kan een directe therapeutische toepassing van niet-humane virussen plaatsvinden, waarbij een gedegen milieurisicoanalyse zoals die bijvoorbeeld geldt voor genetisch gemodificeerde virussen mogelijk niet vereist is.

Gezien de huidige ontwikkelingen binnen dit onderzoeksveld verwacht de COGEM dat binnenkort het klinische onderzoek met niet-humane virussen ook in Nederland zal worden gestart. Zij signaleert evenwel dat de procedure, die onderzoekers moeten volgen voordat een klinische studie met niet-genetisch gemodificeerde, niet-humane virussen gestart kan worden op dit moment niet duidelijk is. De COGEM signaleert voor klinische toepassingen van niet-genetisch gemodificeerde, niet-humane



virussen een milieurisicoanalyse van belang is om de veiligheid van mens en milieu te kunnen waarborgen. Ook in dit geval biedt volgens de COGEM de in het rapport opgestelde lijst met aandachtspunten een uitstekend handvat om een dergelijk milieurisicoanalyse uit te voeren.

Hoogachtend,



Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman  
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. M.L.L.E. Veldhuijzen van Zanten-Hyllner, staatssecretaris VWS  
Drs. H.P. de Wijs  
Dr. I. van der Leij