

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

**DATUM** 30 oktober 2012  
**KENMERK** CGM/121030-01  
**ONDERWERP** Aanbieding rapport 'Gene therapy clinical trials: what about the environment?'

Geachte heer Atsma,

Gentherapie biedt perspectieven voor de behandeling van ziekten die moeilijk te genezen zijn, zoals kanker en verschillende erfelijke aandoeningen. Deze therapieën zijn gericht op het inbrengen van genetisch materiaal in het menselijke lichaam voor de productie van een therapeutisch eiwit of het vernietigen van schadelijke cellen.

Experimentele gentherapiestudies worden al meer dan twintig jaar uitgevoerd. Het merendeel van deze studies vindt plaats in Noord-Amerika. Hoewel het redelijk inzichtelijk is welke experimenten hier plaatsvinden, is het niet altijd even duidelijk hoe de milieurisicoanalyse wordt uitgevoerd. Het Bureau GGO en de COGEM hebben opdracht gegeven om de klinische gentherapiestudies en de daarbij uitgevoerde milieurisicoanalyse in Noord-Amerika in kaart te brengen. Tevens zijn de aanvraagprocedures onder de loep genomen. De gegevens zijn vervolgens vergeleken met de Nederlandse situatie, teneinde lering te trekken uit de verschillende benaderingen.

Hierbij bied ik u het resulterende onderzoeksrapport '*Gene therapy clinicals trials: what about the environment? A comparison between the Netherlands and North America*' aan. Het onderzoek is uitgevoerd door dr. P. Rüdelsheim en dr. ir. G. Smets van Perseus.

### **Bevindingen van het onderzoek**

#### *Regelgeving*

Klinisch gentherapieonderzoek bestaat, net als ander geneesmiddelenonderzoek, uit vier verschillende fasen. Tijdens de eerste fase (fase I) worden met name de veiligheidsaspecten onderzocht. Tijdens fase II wordt de effectiviteit van het therapeuticum onderzocht en in fase III wordt beoordeeld of het nieuwe middel een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van de standaard behandeling. Als het medicijn voldoende resultaat heeft opgeleverd, kan er een vergunning worden aangevraagd voor markttoelating. Vervolgens wordt tijdens fase IV onderzoek gekeken of er mogelijk nog zeldzame bijwerkingen optreden.

Zowel in Europa als in Noord-Amerika vallen genterapiestudies onder de bestaande wetgeving voor klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik of biomedisch onderzoek. Deze wetgeving is ingesteld ter bescherming van proefpersonen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. In Nederland is dit de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

Naast de bestaande wetgeving voor klinische proeven met geneesmiddelen bestaat er in Europa specifieke wetgeving met betrekking tot werkzaamheden met ggo's. Dit betreft Richtlijn 2001/18/EG voor de doelbewuste introductie in het milieu (IM) en Richtlijn 2009/41/EG voor ingeperkt gebruik (IG). Hoewel de ggo-regelgeving Europees geregeld is, bestaan er verschillen in interpretatie tussen de EU lidstaten. In Nederland wordt een genterapiestudie gezien als doelbewuste introductie in het milieu. Sommige andere lidstaten zijn van mening dat een genterapiestudie ingeperkt gebruik is terwijl weer andere lidstaten sommige genterapiestudies als ingeperkt gebruik beschouwen en andere als introductie in het milieu.

In Noord-Amerika bestaat er geen specifieke regelgeving met betrekking tot klinische genterapiestudies. Hier beschouwt men de milieurisico's van een klinische genterapiestudie fase I en II over het algemeen verwaarloosbaar klein. Dit is vooral gebaseerd op het feit dat er maar een beperkt aantal patiënten en ziekenhuizen bij de studie betrokken zijn waardoor de blootstelling van de bevolking aan het ggo gelimiteerd is. Alleen in specifieke gevallen wordt een uitgebreide milieurisicoanalyse noodzakelijk geacht. Bijvoorbeeld wanneer de patiënt thuis behandeld wordt en de kans groot is dat het ggo in het milieu terechtkomt.

Volgens de onderzoekers zijn er geen grote verschillen tussen Noord-Amerika en Europa wat betreft de gegevens die verzameld moeten worden voor de milieurisicoanalyse.

#### *Procedures*

Naast de verschillen in regelgeving bestaan er ook procedurele verschillen tussen de landen. In Nederland wordt een aanvraag voor klinisch genterapieonderzoek centraal in behandeling genomen door het Loket genterapie. Het Loket neemt de aanvragen, wijzigingen, meldingen en verslagen in ontvangst, stroomlijnt waar mogelijk de behandeling, en communiceert de besluiten met de onderzoeker. Bij het Loket zijn Bureau GGO, de CCMO en de COGEM betrokken. De CCMO toetst het onderzoeksvoorstel volgens de criteria van de WMO. Deze procedure kent een termijn van 90 dagen. De COGEM beoordeelt de studies op mogelijke risico's voor mens en milieu en adviseert hierover aan Bureau GGO en het ministerie van I&M. Het ministerie geeft de ggo-vergunning af. Deze procedure heeft een termijn van 120 dagen.

In de VS en Canada wordt een aanvraag regionaal en/of lokaal beoordeeld. Omdat in deze landen een uitgebreide risicoanalyse niet altijd noodzakelijk wordt geacht, zijn er twee procedures te onderscheiden: een korte procedure en een verlengde procedure.

De korte procedure wordt gevolgd wanneer de beoordelaars vertrouwd zijn met de toepassing. Bijvoorbeeld als het om een bekende vector gaat waar veel ervaring mee is. De beoordelingsprocedure kan dan binnen 15 dagen afgerond zijn. Indien er binnen de beoordelende instantie vragen zijn met betrekking tot de veiligheid of ethische aspecten van de therapie komt de verlengde procedure in

beeld. In dat geval wordt er een openbare vergadering belegd waarin de aanvraag in meer detail wordt besproken. Factoren die hieraan kunnen bijdragen is het gebruik van een virulent organisme of organismen met een grotere overlevingskans in het milieu. De procedure kan dan uitlopen tot 140 dagen.

In Canada wordt doorgaans binnen 30 dagen na indiening van de aanvraag een uitspraak gedaan. Als deze termijn overschreden wordt, mag de aanvrager volgens de wet met de studie beginnen. De procedure is langer wanneer er een zogenaamde 'new substance notification' nodig is. Dit houdt in dat nog niet eerder beoordeelde stoffen of organismen worden gecontroleerd op directe en indirecte effecten op de menselijke gezondheid en het milieu. In deze gevallen kan de totale proceduredtijd oplopen tot 120 dagen.

### **Signalering**

De COGEM signaleert dat er in Amerika een tweedeling bestaat in de aanvraagprocedure voor een klinische genterapiestudie. Voor een klinische studie fase I of II is in de meeste gevallen geen milieurisicoanalyse vereist, omdat men de milieurisico's, vanwege de beperkte opzet van de studies, over het algemeen als verwaarloosbaar klein beschouwt. De aanvraagprocedure is daardoor korter vergeleken met de procedure in Europa en Nederland. Alleen als er vragen zijn met betrekking tot de veiligheid of ethische aspecten van de therapie of wanneer de studies groter van opzet worden (fase III en IV), wordt een uitgebreide risicoanalyse noodzakelijk geacht. De milieurisicoanalyse komt in deze gevallen in grote lijnen overeen met de Nederlandse situatie.

Bijna vijftien procent van alle klinische genterapiestudies wereldwijd betreft een fase I of II studie en vierenzestig procent van alle studies vindt plaats in de VS. De COGEM signaleert dat het Amerikaanse systeem door de relatief eenvoudige procedure door het bedrijfsleven en de uitvoerders van genterapiestudies als beduidend minder belastend wordt ervaren. De COGEM merkt op dat het Amerikaanse systeem, waarbij een commissie ad-hoc besluit of een verlengde procedure noodzakelijk is, niet in het Nederlandse wettelijke kader en het vergunningverleningsstelsel lijkt te passen. Het aanmerken van een bepaalde categorie studies voor een vereenvoudigde procedure lijkt wel mogelijk.

Het ministerie van I&M bereidt momenteel een vereenvoudigde vergunningverleningsprocedure voor genterapiestudies met naakt DNA voor. Het uitgangspunt van deze procedure is dat verspreiding van het naakte DNA en eventuele ontstane ggo's wordt voorkomen. Hierdoor zijn de milieurisico's verwaarloosbaar klein en staat de uitkomst van de milieurisicoanalyse vast<sup>1</sup>. De COGEM signaleert dat in Nederland mogelijk ook andere genterapiestudies in aanmerking kunnen komen voor een vereenvoudigde procedure gezien de beperkte milieurisico's. Dit betreft bijvoorbeeld studies waarbij gebruik wordt gemaakt van helpvirus-vrije retrovirale vectoren die buiten het lichaam in contact worden gebracht met lichaamscellen van de patiënt en opnieuw aan de patiënt worden toegediend (ex-vivo genoverdracht protocol). Ook studies waarbij adenovirussen en adeno-associated virale vectoren direct in het lichaam worden geïnjecteerd (in-vivo genoverdracht protocol) komen hiervoor mogelijk in aanmerking. Met de genoemde vectorsystemen is wereldwijd ruime ervaring (bijna 50% van alle

---

<sup>1</sup> COGEM advies (2012). Vereenvoudiging procedure voor verlening vergunningen van klinische studies met naakt DNA (CGM/120927-01)

klinische studies zijn gebaseerd op deze systemen<sup>2</sup>). Gezien de beperkte mate van uitscheiding van het ggo en de hieraan verbonden blootstelling van derden zijn de risico's van deze studies waarschijnlijk zeer beperkt.

De proceduretermijn voor de beoordeling van de milieurisicoanalyse kent in Nederland een wettelijke termijn van 120 dagen. Deze termijn begint op het moment dat de aanvraag binnenkomt en eindigt op het moment dat de beschikking in de Staatscourant gepubliceerd wordt. In deze termijn is een periode van zes weken (42 dagen) gereserveerd waarin het publiek de mogelijkheid krijgt om bedenkingen in te dienen tegen de voorgenomen vergunningverlening. Na 120 dagen wordt de beschikking getekend en nogmaals 42 dagen ter inzage voorgelegd aan het publiek. Indien er geen bezwaren zijn wordt de beschikking na deze termijn van kracht.

De COGEM signaleert dat bij genterapiestudies die onder de vereenvoudigde procedure vallen die door uw ministerie wordt voorbereid, de uitkomst van de milieurisicoanalyse bij voorbaat vaststaat. De publieke inspraakperiode kan door de bevolking worden gebruikt om eventuele milieubezwaren of schade aan derden naar voren te brengen. Echter, bij afwezigheid van risico's bij genterapiestudies vallend onder de vereenvoudigde procedure is publieke inspraak overbodig. Het behouden van de inspraakperiode kan zelfs averechts werken, omdat de schijn van inspraak wordt gewekt terwijl er binnen het wettelijke kader niets met de ingebrachte bezwaren en bedenkingen wordt gedaan. Afschaffing van de publieke inspraakperiode heeft als bijkomend voordeel dat de vergunningverleningprocedure kan worden ingekort zonder dat de veiligheid voor het milieu in het geding is. Dit vermindert de administratieve belasting voor het ministerie en is een stimulans voor het werkveld, omdat er eerder gestart kan worden met een studie.

De COGEM geeft u in overweging om bovenstaande punten mee te nemen bij de vereenvoudiging van de regelgeving.

Met vriendelijke groet,



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

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau GGO  
Dr. I. van der Leij, Ministerie van IenM

Bijlage: rapport 'Gene therapy clinical trial: what about the environment? A comparison between the Netherlands and North America'

---

<sup>2</sup> <http://www.abedia.com/wiley/vectors.php>