

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Mevrouw W.J. Mansveld
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 16 december 2014
KENMERK CGM/141216-01
ONDERWERP Signalering bij onderzoeksrapport 'GM vaccines: from bench to bedside'

Geachte mevrouw Mansveld,

Hierbij bied ik u het onderzoeksrapport '*GM vaccines: from bench to bedside*' aan waarin een inventarisatie is gemaakt van de ontwikkeling van genetisch gemodificeerde (gg-) vaccins. In deze brief gaat de COGEM nader in op de resultaten van het onderzoek en de implicaties daarvan.

Van oudsher bestaat een vaccin uit een geïnactiveerde of levend verzwakte ziekteverwekker of een onderdeel hiervan. De laatste 30 jaar heeft genetische modificatie een steeds grotere rol gekregen bij de ontwikkeling van vaccins. Deze techniek biedt de mogelijkheid om bestaande vaccins te verbeteren met betrekking tot veiligheid en effectiviteit. Daarnaast is het mogelijk om specifieke antigenen (eiwitten die een afweerreactie opwekken) te isoleren, te modificeren en te optimaliseren. Niet alleen worden genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) gebruikt voor de productie van vaccin-componenten, ook worden ggo's ontwikkeld die zelf als vaccin toegepast kunnen worden.

De COGEM heeft laten onderzoeken hoeveel gg-vaccins er momenteel wereldwijd op de markt zijn. Ook is onderzocht welke vaccins zich in de laatste fase van markttoelating bevinden of (pre)klinisch worden getest. Het betreft hierbij vaccins voor zowel veterinair als humaan gebruik. Het onderzoek is mede uitgevoerd in het kader van de trendanalyse biotechnologie 2015.

Uit het onderzoek blijkt dat het aantal gg-vaccins in de toekomst zal toenemen. Hoewel deze vaccins volgens experts veiliger en effectiever zullen zijn, kan het gebruik van gg-vaccins het maatschappelijk debat over vaccinatie versterken.



Bevindingen van het onderzoek

Genetisch gemodificeerde vaccins kunnen in verschillende groepen worden onderverdeeld. Enerzijds zijn er vaccins die een ggo bevatten, zoals virale vectoren, gg-micro-organismen, gg-cellen en DNA vaccins (DNA dat tot expressie gebracht wordt en waarvan de resulterende eiwitten een afweerreactie opwekken). Anderzijds zijn er vaccins die met behulp van genetische modificatie worden geproduceerd, zoals recombinante eiwitten (eiwitten die geproduceerd zijn door een gemodificeerd micro-organisme).

Op dit moment is tien procent van alle geregistreerde humane- en veterinaire vaccins wereldwijd een gg-vaccin.¹ Deze vaccins zijn vooral gericht op bescherming tegen infectieziekten. De meeste geregistreerde vaccins voor humaan gebruik (ongeveer 95%) bestaan uit recombinante eiwitten, terwijl het merendeel van de veterinaire vaccins (vaccins die hoofdzakelijk in de veeteelt en bij huisdieren worden toegepast) een ggo bevatten, zoals virale vectoren die een gen van een ziekteverwekker tot expressie brengen.

Ook het merendeel (82%) van de humane gg-vaccins die op dit moment in klinische ontwikkeling zijn, is gericht op bescherming tegen infectieziekten, waaronder HIV, influenza, hepatitis B, tuberculose en malaria gevolgd door anti-kanker vaccins (17%). Slechts een heel klein deel (1%) is gericht tegen andere indicaties, zoals allergieën en reuma. Gegevens over de ontwikkeling van veterinaire vaccins zijn volgens de onderzoekers (nog) niet beschikbaar en zijn daarom ook niet meegenomen in de analyse.

De onderzoekers verwachten in de komende twee tot twaalf jaar meer dan 80 nieuwe registraties voor humane gg-vaccins in landen wereldwijd, waarvan circa 20% gericht is tegen kanker. De verhouding tussen vaccins die zelf een ggo bevatten en vaccins die het eindproduct zijn van een proces waarin een ggo is gebruikt, zal naar verwachting ongeveer gelijk zijn.

Op dit moment zijn er verschillende technologieën in ontwikkeling (waaronder *reverse vaccinology* en *vaccinomics*) die de mogelijkheid bieden om vaccins op maat te maken op basis van vooraf gedefinieerde antigenen. Ook doet men onderzoek naar nieuwe gg-vaccin productieplatformen. Zo worden planten gemodificeerd om in relatief korte tijd veel vaccindoses te kunnen produceren. Een recent voorbeeld hiervan is de productie van monoclonale antilichamen in de plant *Nicotiana benthamiana* tegen het Ebolavirus.²

Om de resultaten in perspectief te plaatsen en de verwachtingen voor de toekomst te inventariseren, is ook een aantal interviews gedaan met internationale experts. De experts zijn van mening dat het gebruik van genetische modificatie grote potentie heeft voor de

1. De onderzoekers hebben databases onderzocht uit Europa, de Verenigde Staten, Brazilië, India, China en Zuid Afrika.

2. Zhang Y *et al.* (2014). Fighting Ebola with ZMapp: spotlight on plant-made antibody. *Sci China Life Sci.* 57: 987-988



ontwikkeling van veiligere en effectievere vaccins, en voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins tegen ingewikkelde ziekteverwekkers en kankerantigenen. De strengere eisen aan veiligheid, stabiliteit en effectiviteit en de verschillen in regelgeving tussen landen maken het proces volgens de experts kostbaarder dan voor conventionele vaccins. Dit wordt ervaren als een belemmering voor markttoelating van gg-vaccins.

Overwegingen van de COGEM bij het rapport

De COGEM is van mening dat het rapport een helder overzicht biedt van de ontwikkelingen op het gebied van gg-vaccins. Genetische modificatie kan leiden tot productie van effectievere en veiligere vaccins, en tot de ontwikkeling van vaccins tegen indicaties die buiten het spectrum van infectieziekten vallen, zoals kanker, allergieën, auto-immuunziekten en mogelijk zelfs verslaving. Een interessant gegeven is dat vaccins met behulp van nieuwe technieken in de toekomst mogelijk steeds beter voor individuele personen op maat gemaakt kunnen worden.

De COGEM merkt op dat het aantal in het rapport vermelde geregistreerde gg-vaccins waarschijnlijk een overschatting van het werkelijke aantal is, omdat registraties per land worden geteld. Wanneer twee landen hetzelfde vaccin registreren telt dit als twee. Een vaccin kan daardoor meerdere keren geteld zijn. Wat verder opvalt, is dat de meeste humane gg-vaccins een product (eiwit) van een ggo bevatten, terwijl het merendeel van de veterinaire vaccins uit een ggo bestaan.

Opmerkelijk is dat de geïnterviewde experts in het onderzoeksrapport vooral de nadruk leggen op de technische en economische hindernissen om een gg-vaccin op de markt te plaatsen. Zij lijken zich weinig bewust van mogelijke maatschappelijke zorgen of weerstand tegen gg-vaccins. Zowel vaccinatie als genetische modificatie staan bekend als maatschappelijk gevoelige of omstreden onderwerpen. Het valt daarom niet uit te sluiten dat de combinatie tot meer discussie leidt.

Uit een recent stageonderzoek naar de stand van zaken rond gg-medicijnen blijkt dat er in de *Summary of Product Characteristics (SmPC)* van het medicijn moet worden aangegeven hoe het product tot stand is gekomen.³ Dit betekent dat de toepassing van genetische modificatie vermeld moet worden. In de meeste gevallen wordt dit door de producent ook op de bijsluiter vermeld. Het is dus in principe na te gaan of het medicijn een ggo betreft of gemaakt is met behulp van genetische modificatie.

In de praktijk krijgen patiënten/burgers meestal een vaccin toegediend door een zorgverlener zonder dat ze expliciet geconfronteerd worden met deze informatie. Hierdoor valt niet uit te sluiten dat mensen onbewust met gg-vaccins te maken krijgen, ook als zij mogelijk bezwaren

3. Does M (2014). COGEM stagerapport: Current state of affairs concerning genetically modified medicines. Unpublished results.



hebben tegen ggo's. Als blijkt dat dergelijke vaccins al worden toegepast zonder dat expliciet vermeld is dat het een gg-vaccin betreft, kan de beeldvorming ontstaan dat dit bewust wordt achtergehouden. Dit kan onwenselijke situaties en discussie opleveren. Als echter expliciet wordt benoemd dat het een gg-vaccin betreft, kan een situatie ontstaan dat mensen zich om uiteenlopende redenen niet laten vaccineren (bijvoorbeeld vanwege levensovertuigingen, principiële overtuigingen of vermeende veiligheidsrisico's). Dit kan de vaccinatiegraad doen verlagen en in het uiterste geval een gezondheidsrisico opleveren. Dit punt verdient speciale aandacht indien een gg-vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma zou worden opgenomen. De communicatiestrategie bij de inzet van een gg-vaccin vraagt om een zorgvuldige aanpak.

Gg-vaccins en voedselveiligheid

De grootste bezwaren tegen genetische modificatie leven bij de toepassing in voedsel. De toepassing van gg-vaccins in dieren die voor consumptiedoeleinden gehouden worden, zoals varkens, runderen en vleeskippen, kan leiden tot maatschappelijk debat. Dit debat zal zich waarschijnlijk richten op elementen als voedselveiligheid en keuzevrijheid. Normaliter blijft een (gg)-vaccin niet aanwezig in het dier, maar wordt het als gevolg van de afweerreactie opgeruimd. Afhankelijk van het design van het vaccin kan dit niet in alle gevallen gegarandeerd worden. Ongeacht of er restdelen van vaccins aanwezig blijven, kan het gebruik van gg-vaccins door sommige mensen ervaren worden als de introductie van een ggo in voedsel.

Conclusie

Uit het onderzoeksrapport blijkt dat met behulp van genetische modificatie effectievere en veiligere vaccins gemaakt kunnen worden. Ook kunnen er vaccins gemaakt worden tegen ziekteverwekkers of indicaties die vooralsnog niet mogelijk zijn. De toepassing van gg-vaccins kan echter ook leiden tot verheviging van het maatschappelijk debat over vaccinatie met als mogelijk risico dat de vaccinatiegraad verlaagt. Dit kan een gezondheidsrisico opleveren. De COGEM acht het van belang dat de Nederlandse overheid zich bewust is van dit dilemma waarbij zaken als keuzevrijheid en gezondheid een rol spelen. De COGEM is van mening dat de overheid zich moet voorbereiden op de discussie die mogelijk kan ontstaan.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM