

Voorzitter: prof. dr. ir. B.C.J. Zoeteman

Bezoekadres:

RIVM, Anthonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven

Postadres:

Postbus 578
3720 AN Bilthoven
Tel.: 030 274 4197, Telefax: 030 274 4461
E-mail: info@cogem.net

drs. P.L.B.A. van Geel
Ministerie van VROM
Postbus 30945
2500 GX DEN HAAG

Kenmerk conceptadvies
CGM/021030-01

Uw brief van

Kenmerk
CGM/021125-01

Datum
3 december 2002

Onderwerp
Advies Gentherapie studies met retrovirussen

Geachte Staatssecretaris,

Naar aanleiding van de brief van Bureau GGO (021007-HH01) betreffende het leukemie geval van een patiënt met X-SCID die behandeld is middels retrovirale gentherapie, adviseert de COGEM als volgt.

Samenvatting:

Een patiënt met X-SCID (X-Severe Combined Immunodeficiency Syndrome) is middels retrovirale gentherapie in Frankrijk behandeld. Het gendefect werd hierbij hersteld. Recentelijk is bekend geworden dat de betreffende patiënt lijdt aan leukemie. Er is mogelijk een direct verband tussen de gentherapie en het ontstaan van leukemie. In verband hiermee is in een aantal landen dergelijke therapieën voorlopig stopgezet. In Nederland wordt geen gentherapeutische behandeling van SCID patiënten uitgevoerd. Wel worden retrovirale vectoren in diverse Nederlandse studies toegepast. De COGEM is om advies gevraagd of de risico's voor mens en milieu ten aanzien van het gebruik van retrovirale vectoren herzien dient te worden.

De COGEM is van mening dat het ontstaan van leukemie bij deze patiënt geen effect heeft op de verspreidingskans van dergelijke genetisch gemodificeerde vectoren naar mens en milieu en ziet geen aanleiding om de eerdere adviezen te wijzigen. De COGEM spreekt zich niet uit over de afweging nut/risico voor de behandelde patiënt, aangezien dit een taak is van de CCMO.

Hopende u hiermee van voldoende informatie te hebben voorzien,

Hoogachtend,

Prof. Dr. Ir. B.C.J. Zoeteman

c.c.: Mr. A.B. Holtkamp

Dr. Ir. B.P. Loos

COGEM advies: CGM/021125-01

Titel: Getherapie studies met retrovirussen

Inleiding

In 1999 werd in Frankrijk een patiënt met X-SCID (X-Severe Combined Immunodeficiency Syndrome) middels getherapie succesvol behandeld. Recentelijk is bekend geworden dat de betreffende patiënt lijdt aan leukemie. Hoewel het op dit moment niet duidelijk is of er een correlatie bestaat tussen de getherapie en het ontstaan van leukemie is door de Franse en Amerikaanse overheden besloten de getherapeutische behandeling van SCID patiënten stop te zetten. Met behulp van retrovirale vectoren zijn tot op heden 13 X-SCID patiënten behandeld in Frankrijk en Groot-Brittannië en 19 SCID-ADA patiënten in de Verenigde Staten en Italië. Momenteel is bij één patiënt leukemie waargenomen.

Het gebruikte retrovirus is dusdanig genetisch gemodificeerd dat het slechts éénmaal een cel kan infecteren. Het virus is niet-replicatie competent en kan zichzelf dus niet vermenigvuldigen. Integratie van het genetisch materiaal van het virus vindt willekeurig plaats in het DNA van de patiënt en veroorzaken in de regel geen negatieve effecten. Er is echter een kleine kans dat de integratie van het virus vlak bij een gen plaatsvindt. Dit zou kunnen leiden tot activering of inactivering van dit gen wat in sommige gevallen kan leiden tot ernstige effecten. Wanneer er integratie bij een groeifactor gen plaatsvindt, kan dit leiden tot ongecontroleerde celdeling en uiteindelijk tot de vorming van een tumor, bijvoorbeeld leukemie.

In Nederland wordt geen getherapeutische behandeling van SCID patiënten uitgevoerd. Wel worden retrovirale vectoren in diverse Nederlandse studies toegepast. In de meest recente studie (BGGO 01/03), getiteld "Treatment of hematological malignancies with herpes simplex virus thymidine kinase transduced allogeneic donor T lymphocytes in the context of allogeneic bone marrow transplantation", heeft de COGEM positief geadviseerd (CGM/010126-03). In een aantal andere beschikkingen (BGGO 97/20, 97/14, 95/15, 95/04, 93/08 en 91/08) worden eveneens retrovirale toepassingen vergund. Op basis van de huidige gegevens betreffende het voorval van de patiënt met leukemie is de COGEM om advies gevraagd of de risico's voor mens en milieu ten aanzien van het gebruik van retrovirale vectoren herzien dient te worden.

Overweging en Advies

Tot nu toe is nog niet onomstotelijk vastgesteld dat de ontwikkelde leukemie een direct gevolg is van de niet-replicatie competente retrovirale vector. Wel is inmiddels bekend dat er een insertie heeft plaatsgevonden dicht bij het LMO-2 gen welke betrokken is bij de vorming van bloedcellen. Overactivering van dit gen kan leukemie veroorzaken. De CCMO heeft verklaard dat er nu nog geen reden is om getherapiestudies in Nederland stop te zetten. Tijdens de vergadering van de

subcommissie Medisch Veterinair van de COGEM van 14 oktober jl. is de adviesvraag van Bureau GGO aan de orde geweest. Het ontstaan van mogelijke nadelige effecten, zoals leukemie, is een bekend risico van genterapeutische studies met retrovirale vectoren en is in voorgaande COGEM adviezen ook meegenomen in de risicobeoordeling. Het ontstaan van leukemie door retrovirale vectoren in de behandelde patiënt leidt niet tot wijzigingen in de risico-analyse van de COGEM, aangezien dit in het onderhavige geval geen effect heeft op de verspreidingskans van dergelijke genetisch gemodificeerde vectoren in het milieu. De COGEM is dan ook van mening dat op basis van de huidige gegevens de risico-analyse van genterapeutische toepassingen met retrovirussen niet aangepast hoeft te worden. De COGEM ziet op dit moment geen aanleiding om de eerdere adviezen te wijzigen. Opgemerkt dient te worden dat de COGEM zich niet uitspreekt over de afweging nut/risico voor de behandelde patiënt aangezien dit een taak is van de CCMO.