

Farmaceutische gewassen
Signalering en Advies

CGM/041214-01/02



Commissie Genetische Modificatie

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

Cogem
postbus 578
3720 AN Bilthoven

Aan de Staatssecretaris van
Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening
en Milieubeheer
De heer drs. P.L.B.A. van Geel
Postbus 30945
2500 GX DEN HAAG

Uw kenmerk

Uw brief van

Kenmerk

Datum

Onderwerp

Advies en signalering Farmaceutische gewassen

CGM/041214-01/02

14 december 2004

Geachte heer Van Geel,

Hierbij bied ik u een advies en een signalering aan over een recente ontwikkeling in de biotechnologie: de productie van farmaceutische eiwitten door genetisch gemodificeerde gewassen (*biopharming*). In het advies worden de risico's van *biopharming* besproken. De signalering beschrijft zowel de kansen die *biopharming* biedt als de maatschappelijke bezwaren die in dit verband naar voren worden gebracht.

Samenvatting

Planten kunnen tegenwoordig zodanig genetisch worden gemodificeerd dat zij farmaceutische middelen produceren zoals vaccins, antilichamen en biofarmaceutica. Deze productiewijze, *biopharming* genaamd, wordt door velen beschouwd als een aantrekkelijke manier om geneesmiddelen te produceren waarvan grote groepen mensen, ook in de Derde Wereld, kunnen profiteren. *Biopharming* is naar verwachting goedkoper dan conventionele geneesmiddelenproductie, biedt een hogere opbrengst, vergt lagere investeringen en bouwt voort op bestaande agrarische know-how.

De belangrijkste risico's van *biopharming* zijn contaminatie van de humane en dierlijke voedselketen met farmaceutica en uitkruising naar voedings- en voederplanten. Wanneer farmaceutische gewassen worden toegelaten in Europa, adviseert de COGEM daarom een strikte ketenregulering, c.q. ketenscheiding. De technisch-wetenschappelijke risicoanalyse zal altijd per geval dienen te geschieden. In het kader van risicomanagement kunnen, in tegenstelling tot de huidige trend in de Verenigde Staten, voedings- of voederplanten beter niet als uitgangspunt gekozen worden voor farmaceutische productie. Uiterlijke herkenbaarheid kan een hulpmiddel zijn om onbedoelde consumptie te voorkomen.

De huidige regelgeving over GGO-teelt en voedselveiligheid biedt voldoende aanknopingspunten om de risico's van farmaceutische gewassen te beoordelen. De COGEM signaleert dat contaminatie van de voedselketen, ook als er geen veiligheidsrisico mee is gemoeid, het maatschappelijk draagvlak voor *biopharming* zal schaden. Ook dit vormt een argument voor het strikt navolgen van ketenscheiding.

De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies, alsmede de bijbehorende signalering treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'B.C.J. Zoeteman', with a long horizontal flourish extending to the right.

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

cc. Dr. C.P. Veerman, Minister van LNV
Mr. L.J. Brinkhorst, Minister van EZ
Drs. C. Ross-van Dorp, Staatssecretaris VW

Farmaceutische gewassen

Signalering en Advies

CGM/041214-01/02

Commissie Genetisch Modificatie (COGEM)

De COGEM heeft tot taak de regering op haar verzoek of uit eigen beweging te adviseren over de risicoaspecten van handelingen met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) en te signaleren over ethische en maatschappelijke aspecten samenhangend met genetische modificatie. De taak van de COGEM is vastgelegd in de Wet Milieubeheer.

Samenvatting

Biopharming

De laatste jaren wordt veel onderzoek gedaan naar de productie van farmaceutische eiwitten in genetisch gemodificeerde planten (*biopharming*). Hierbij kan gedacht worden aan producten zoals antilichamen, vaccins, of eiwitten met een medicinale toepassing. Het telen van gewassen om geneesmiddelen te produceren is niet nieuw. Talloze medicijnen worden van oudsher uit planten geïsoleerd, zoals digitoxine uit vingerhoedskruid. Echter bij *biopharming* worden via genetische modificatie één of meerdere soort- of plantvreemde genen in de plant ingebouwd, waardoor een plant een farmaceutisch eiwit zal produceren dat normaliter niet in (deze) plant voorkomt.

Risico's voor mens en milieu en risicomanagement

Farmaceutica zijn bedoeld om effecten in de mens te bewerkstellen en sommige farmaceutica zullen toxisch of allergeen zijn. Door farmaceutica in genetisch gemodificeerde planten te produceren zouden deze producten door vermenging onbedoeld in de voedselketen van mens en dier terecht kunnen komen. Ook zouden de ingebrachte genen zich via uitkruising kunnen verspreiden naar wilde verwanten of gewassen die voor voedselproductie worden geteeld.

Algemene uitspraken over de mogelijke risico's van *biopharming* zijn niet mogelijk. Het betreft hier een keur aan verschillende soorten eiwitten die geproduceerd kunnen worden en een groot aantal planten of gewassen die als productiemiddel ingezet kunnen worden. Sommige van de producten zullen niet toxisch of allergeen zijn en geen milieueffecten kunnen veroorzaken. Hierdoor zullen zij in essentie gelijk zijn aan andere eiwitten of eigenschappen die in genetisch gemodificeerde planten worden ingebouwd. Andere producten zullen mogelijk wel effecten kunnen veroorzaken maar in niet-voedingsgewassen geproduceerd worden of in gewassen die geen mogelijkheid hebben tot uitkruising. De COGEM adviseert daarom een gevalsspecifieke (*case by case*) benadering.

Wel zijn er een aantal aanbevelingen te doen om mogelijke problemen bij voorbaat te ondervangen. De COGEM pleit er voor om geen voedings- of voederplanten te kiezen, maar andere gewassen zoals bolgewassen of hennep. Behalve dat het risico op contaminatie van de voedselketen daardoor afneemt, worden zo ook eventuele problemen met de Europese en nationale regelgeving vermeden. Op basis van de huidige regelgeving zal namelijk vermoedelijk geen vergunning worden verleend voor de commerciële teelt onder veldcondities van een genetisch gemodificeerd voedings- of voederplant waarin een toxisch farmaceutisch eiwit is ingebracht. Verder pleit de COGEM voor een strikte ketenscheiding gereguleerd door middel van certificering, om contaminatie van de humane en dierlijke voedselketen met farmaceutica te vermijden. Ketenregulering heeft betrekking op alle stappen van het productieproces, van zaad tot geneesmiddel, maar ook op het transport en de

afvalverwerking. Toezicht op de certificering door een onafhankelijke door de overheid erkende toezichthouder is gewenst. De COGEM is verder van mening dat het aanbevelingswaardig is om eveneens uiterlijke kenmerken, zoals een afwijkende kleur, in de gemodificeerde plant in te bouwen. Uiterlijke herkenbaarheid van farmaceutische gewassen kan een hulpmiddel zijn om onbedoelde consumptie te voorkomen. Ten slotte wijst de COGEM op het belang van nader verkennend onderzoek, onder andere naar de mogelijkheden van ketenscheiding en de consequenties van de doorbreking daarvan en naar de mogelijkheden van correctieve actie bij incidenten van ketenvervuiling.

Wet- en regelgeving

De COGEM constateert dat de huidige wetgeving betreffende de voeder- en voedselveiligheid en de milieuveiligheid van de teelt van genetisch gemodificeerde gewassen afdoende is om de veiligheid van mens en milieu te waarborgen en dat er geen noodzaak is voor nieuwe regelgeving. Farmaceutische gewassen zijn onderdeel van de teelt van genetisch gemodificeerde gewassen. De teelt van farmaceutische gewassen onder veldomstandigheden kan met behulp van de huidige wetgeving, gebaseerd op de EU richtlijn 2001/18, beoordeeld en gereguleerd worden. Indien voedselgewassen gebruikt worden als productiemiddel zal ook een beoordeling in het kader van de voedselveiligheid plaatsvinden op basis van de EU Verordening 1820/2003/EG, ook wanneer deze planten niet voor consumptie bedoeld zijn. Toelating van kweek van genetisch gemodificeerde planten onder strikt ingeperkte omstandigheden zoals kweekcellen en plantenkassen wordt beoordeeld onder het Besluit genetisch gemodificeerde organismen Wet milieugevaarlijke stoffen. Afspraken en reguleringsmaatregelen die van toepassing worden verklaard op coëxistentie van GGO-teelt, conventionele teelt en biologische teelt zullen eveneens onverkort op farmaceutische gewassen van toepassing zijn.

Maatschappelijk debat

De ontwikkelingen rond *biopharming* gaan snel. In de VS worden grootschalig veldproeven gedaan en zijn enkele farmaceutische gewassen in de laatste fasen van commerciële ontwikkeling. Europa loopt hierop achter, maar ook in Europa wordt door tal van onderzoeksgroepen gewerkt aan de ontwikkeling van farmaceutische gewassen. In de VS heeft zich inmiddels het eerste geval van contaminatie voorgedaan. Een partij soja bleek vervuild met maïs dat een farmaceutisch eiwit produceert. Als reactie hierop is het beleid in de VS aangescherpt en is strenge ketenscheiding, inclusief controles, thans onderdeel van het overheidsbeleid.

Dit incident heeft tevens geleid tot een verscherping van het maatschappelijke debat waarbij vooral de mogelijke risico's van farmaceutische gewassen belicht worden. Opvallend is dat bij de in ontwikkeling zijnde farmaceutische gewassen voornamelijk gebruik gemaakt wordt van voedselgewassen. Deels valt dit niet te

vermijden omdat gekozen is voor de productie van een vaccin in een eetbaar gewas. Hierbij is het doel om afgestemde hoeveelheden van de eetbare delen van de plant te distribueren en zo door middel van orale inname bescherming tegen ziekteverwekkers op te wekken. Echter in de meeste gevallen is gekozen voor voedselgewassen omdat er veel ervaring is met de teelt en verwerking van de geogste producten. Daarbij bieden zaden, zoals maïskorrels, het voordeel dat ze in grote hoeveelheden geogst kunnen worden en dat bij opslag van zaden de aanwezige eiwitten niet afgebroken worden.

Echter de bezwaren tegen farmaceutische gewassen richten zich juist tot de (vermeende) risico's van besmettingen van de voedselketen. Contaminaties met farmaceutica betekenen niet automatisch een veiligheidsrisico, immers vele producten zijn niet toxisch of allergen. Echter de consument is sterk afwijzend met betrekking tot contaminatie van voedsel met een farmaceuticum, ook bij de afwezigheid van een veiligheidsrisico. Dientengevolge vreest de voedselindustrie reputatieschade als hun producten sporen van farmaceutica zouden bevatten. Dit heeft ertoe geleid dat behalve consumentenorganisaties ook de voedselindustrie aandringt op scherpe eisen en strikte regulering. De COGEM wijst er op dat het eventuele optreden in de toekomst van contaminatie van de voedselketen met farmaceutica, ook als de veiligheid en het welzijn van mens en dier niet worden bedreigd, het maatschappelijk draagvlak voor *biopharming* vermoedelijk zal schaden.

Naast de vrees voor contaminaties en de veiligheid van mens, dier en milieu spelen ook andere bezwaren een rol zoals het principiële afwijzen van genetische modificatie in het algemeen.

De COGEM wijst erop dat er bij een beleidsbepaling een evenwichtige afweging gemaakt moet worden tussen de vermeende voor- en nadelen. *Biopharming* lijkt aanzienlijke voordelen te bieden voor zowel de producent als de samenleving. Met behulp van genetisch gemodificeerde planten kunnen eiwitten op een snelle, relatief eenvoudige en goedkope wijze op grote schaal geproduceerd worden. Dit kan leiden tot een lagere prijs, een bredere beschikbaarheid, een kortere ontwikkeltijd van geneesmiddelen en vaccins en een flexibeler productieniveau. De investeringen zouden bovendien relatief gering zijn, omdat er op de kennis van het telen van de corresponderende 'gewone' gewassen kan worden voortgebouwd. Niet vergeten mag worden dat *biopharming* ook de Nederlandse landbouw kansen kan bieden, omdat er grote ervaring is met de teelt in kassen. Bovendien is de teelt in kassen aantrekkelijk omdat door de inperking verspreiding en onbedoelde vermenging worden tegengegaan.

Voor consumenten c.q. patiënten verwacht men eveneens aanzienlijke voordelen van *biopharming*, zoals een lagere prijs, en een snellere en bredere beschikbaarheid. Daarbij worden thans vaak dierlijke cellen gebruikt om farmaceutische eiwitten te produceren. Behalve dat deze systemen duurder en moeilijker te hanteren zijn, is er

een risico aanwezig op de aanwezigheid van (dier)virussen die het uiteindelijke product kunnen vervuilen en een bedreiging voor de volksgezondheid vormen. Dierlijke productiesystemen worden hierop dan ook strikt gecontroleerd. Dergelijke veiligheidsrisico's zijn bij planten afwezig. *Biopharming* zou bovendien tegemoet kunnen komen aan de grote behoefte in ontwikkelingslanden aan effectieve, veilige, acceptabele en goedkope vaccins tegen levensbedreigende ziekten, zoals cholera, dysenterie of hepatitis B.

De genoemde voordelen worden echter tegelijkertijd van allerlei kanten in twijfel getrokken; ze moeten eerst bewezen worden. Daarnaast worden de al eerder genoemde nadelen van *biopharming* naar voren gebracht, zoals besmetting van de voedselketen met toxische farmaceutica en uitkruising naar voedselgewassen.

Conclusies

Naar de mening van de COGEM kunnen aan *biopharming* behalve voordelen ook risico's voor mens en milieu verbonden zijn, waarvan de ernst afhankelijk is van de aard van het product en het gewas. Ook kan door vermenging het consumentenvertrouwen worden geschaad. Bij het introduceren van *biopharming* in Nederland is dan ook een casusgerichte benadering voor de risicobeoordeling evenals het waarborgen van een strikte ketenscheiding noodzakelijk.

Inhoudsopgave

Voorwoord	9
COGEM signalering: De ethisch-maatschappelijke context van de ontwikkeling van farmaceutische gewassen	11
1. Inleiding	13
2. Farmaceutische gewassen en andere met het oog op de gezondheid van mensen en dieren ontwikkelde gg-gewassen	15
3. Ethisch-maatschappelijke kanttekeningen	19
4. Beleid en regelgeving	29
4.1 Beleid en <i>biopharming</i> , de bestaande kaders	29
4.2 Beleid en <i>biopharming</i> , de gewenste regulering	30
5. Conclusies	35
COGEM advies: Farmaceutische gewassen. Een risicoanalyse	37
1. Inleiding	39
2. De technisch-wetenschappelijke risicoanalyse	41
2.1 Algemene risico's van in planten geproduceerde biofarmaca	42
2.2 In de plant tot expressie gebrachte farmaceutica	42
2.3 Type gewas dat gebruikt wordt om farmaceutica te produceren	45
2.4 Farmaceutische gewassen onder ingeperkt gebruik	48
2.5 Een technisch-wetenschappelijke risicoanalyse: conclusies	48
3. Risicomanagement	51
3.1 Productiesystemen in planten	52
3.2 Ketenscheiding	54
4. Conclusies en aanbevelingen	57
Literatuur	59

Voorwoord

De ontwikkeling van farmaceutische gewassen, genetisch gemodificeerde planten die vaccins, antilichamen of andere biofarmaceutica produceren, is een nieuwe trend binnen de biotechnologie. De COGEM wil in dit rapport de opkomst van *biopharming* en de ermee verbonden kansen, waarden, belangen en risico's onder de aandacht brengen van de verantwoordelijke bewindspersonen. Dit rapport bestaat daarom uit twee afzonderlijke delen: een signalering getiteld *De ethisch-maatschappelijke context van de ontwikkeling van farmaceutische gewassen* en een advies getiteld *Farmaceutische gewassen: een risicoanalyse*.

Er worden wereldwijd tal van argumenten naar voren gebracht ten gunste van *biopharming*. Ze zijn enerzijds maatschappelijk van aard, bijvoorbeeld de veronderstelde economische voordelen en het belang voor een verbeterde gezondheid van mensen van de zogenaamde *plant-made biopharmaceuticals* (PMBs) of *plant-made pharmaceuticals* (PMPs). Deze motieven worden, evenals de twijfels en potentiële nadelen die met deze nieuwe technologie verbonden zijn, in de signalering beschreven. Anderzijds brengt *biopharming* naar verwachting technische voordelen en ook technisch-wetenschappelijk te beoordelen risico's met zich mee. Bij deze risico's moet vooral worden gedacht aan schadelijke effecten voor het milieu en op de gezondheid en het welzijn van mens en dier. In het advies wijst de COGEM op de eventuele risico's van *biopharming* en op de mogelijkheden om deze te beperken. De COGEM verwacht dat in het maatschappelijke debat over *biopharming* in Nederland zowel de in de signalering beschreven overwegingen, als de verlangde veiligheidsgaranties belangrijke argumenten zullen zijn.

**COGEM signalering:
De ethisch-maatschappelijke context van de
ontwikkeling van farmaceutische gewassen**

1. Inleiding

In deze COGEM-signalering over farmaceutische gewassen wordt de bredere maatschappelijke context geschetst, waarbinnen de opkomst van *biopharming* zich afspeelt. Eerst wordt deze ontwikkeling gesitueerd binnen de bredere trend van de ontwikkeling van genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen en gewassen, die zijn ontworpen met het oog op de gezondheid van mensen en dieren. De farmaceutische gewassen worden vergeleken met de eveneens in opkomst zijnde nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten, die ook wel *novel foods* worden genoemd (hoofdstuk 2). Vervolgens worden de talrijke motieven geschetst voor de ontwikkeling van farmaceutische gewassen en de uiteenlopende kanttekeningen die daarbij worden geplaatst (hoofdstuk 3). *Biopharming* is een ontwikkeling in de biotechnologie die zowel kansen biedt, als mogelijk belangen schaadt. In dit hoofdstuk komt de visie aan bod van de diverse betrokken groepen: producenten, telers, consumenten, burgers en overheid. Er wordt een opsomming gegeven van de naar verwachting relevante argumenten, nagestreefde doelen en mogelijk aangetaste waarden bij *biopharming*. Daarna wordt aandacht besteed aan de juridische en beleidsmatige inbedding van *biopharming*. De bestaande kaders worden kort geschetst en er worden aanbevelingen gedaan over de toepassing en eventuele uitbreiding daarvan (hoofdstuk 4). Deze signalering eindigt met conclusies over de ethische en maatschappelijke aspecten van *biopharming* (hoofdstuk 5).

2. Farmaceutische gewassen en andere met het oog op de gezondheid van mensen en dieren ontwikkelde gg-gewassen

De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar het modificeren van gewassen, zodat zij niet alleen op grond van hun normale eigenschappen bijdragen aan de gezondheid van mensen en dieren, maar ook een extra voordeel bieden. Dat voordeel kan de productie van een geneesmiddel zijn, zoals in het geval van de farmaceutische gewassen. Maar genetische modificatie kan ook worden toegepast om het voedsel zelf te optimaliseren.

Voeding is noodzakelijk om te (over)leven. Gezonde voeding helpt om eventuele ziekten het hoofd te bieden. Met behulp van biotechnologische kennis heeft men echter de laatste jaren voeding zodanig trachten te verrijken, dat het meer dan gewone gezonde voeding bijdraagt aan het behoud van de gezondheid. Het resultaat hiervan zijn de zogenaamde *novel foods*. Deze *novel foods* kunnen zowel tot de categorie *functional foods* als tot de categorie *nutraceuticals* behoren. Als ze in de vorm van een pil worden aangeboden, worden ze *nutraceuticals* genoemd. Worden ze toegevoegd aan een gangbaar voedingsmiddel, dan spreekt men van *functional foods* (1). Het zijn in beide gevallen voedingscomponenten die, naast hun normale voedingskwaliteiten, claimen of hebben bewezen, bepaalde fysiologische voordelen te bezitten, dan wel het risico op bepaalde ziekten te reduceren. Ze beloven dus een gezondheidsvoordeel dat verder gaat dan de gangbare voedingswaarde (2). Maar zowel *nutraceuticals* als *functional foods* zijn bedoeld om de gezondheid te handhaven of te bevorderen van mensen en dieren die in principe gezond zijn (3).

Deze signalering richt zich niet op door genetische modificatie ontstane nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingrediënten, maar op gewassen die met behulp van recombinant DNA-technieken geneesmiddelen produceren, de farmaceutische gewassen. Tussen farmaceutische gewassen en hun producten, de zogenaamde *plant-made biopharmaceuticals* (PMBs) of *plant-made pharmaceuticals* (PMPs), enerzijds en de nieuwe voedingsmiddelen in bovengenoemde zin anderzijds, bestaan belangrijke verschillen, die hieronder worden geschetst.

Onderscheid op basis van productkenmerken

Er kan onderscheid gemaakt worden tussen farmaceutische gewassen en *novel foods* op grond van de aard van het product. Het gaat bij farmaceutische gewassen om de productie van geneesmiddelen, waarvan de werkzaamheid, de kwaliteit en de bijwerkingen nauwlettend in het oog worden gehouden. Dat geldt ook voor de zogenaamde 'eetbare vaccins', direct te consumeren fruit of groente waarin door genetische modificatie immunogene componenten van ziekteverwekkers zijn gevormd. Geneesmiddelen hebben tegenwoordig een goed gedefinieerde, constante samenstelling. Ze worden wegens hun preventieve of curatieve functie op doktersvoorschrift verstrekt en gedoseerd ingenomen.

Voedingsmiddelen hebben daarentegen een complexe samenstelling. Het hangt niet van doktersvoorschrift maar van individuele *life-style* af in welke dosering ze worden geconsumeerd.

Onderscheid in claims

Er zijn ook juridische gronden voor het onderscheid tussen nieuwe voedingsmiddelen en (producten van) farmaceutische gewassen, inclusief de eetbare vaccins. De laatstgenoemde kunnen op grond van hun specifieke, medische, claim worden onderscheiden van de eerstgenoemde. Geneesmiddelen zijn gezuiverde medicinale of therapeutische preparaten die als eigenschap mogen claimen dat zij ziekten van mensen en dieren behandelen en genezen, symptomen en gevolgen van ziekten beperken en bestrijden en/of ziekten voorkomen. Voor voedingsmiddelen en voedingssupplementen zijn dergelijke medische claims verboden. Gezondheidsclaims, zoals het bevorderen en instandhouden van gezondheid, zijn hier wel toegestaan (4). Het onderscheid tussen beide claims is tegenwoordig aan kritiek onderhevig. In 2003 heeft een commissie van de Gezondheidsraad gerapporteerd dat in verband met voedingsmiddelen en –supplementen het feitelijke onderscheid tussen medische en gezondheidsclaims niet scherp is. Naar haar mening geldt dat evenzeer voor het onderscheid tussen voedings- en geneesmiddelen (5).

Onderscheid bij toelating

De toelatingsprocedures voor geneesmiddelen en *novel foods* verschillen eveneens. Geneesmiddelen worden zorgvuldig getest en gecontroleerd, voordat ze worden geregistreerd en toegelaten. En ook nadat het geneesmiddel is geregistreerd en op de markt gebracht, volgt *post-market monitoring*. Het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en, op Europees niveau, het Europese Bureau voor Geneesmiddelenbeoordeling (EMA) zijn de instanties die de farmaceutische kwaliteit van grondstoffen en eindproduct, de werkzaamheid en de veiligheid controleren (6).

De eisen die aan nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedsel ingrediënten worden gesteld, zijn vastgelegd in Verordening 1829/2003 van de Europese Gemeenschap (7). Deze verordening is van toepassing op GGO's die voor voedingsdoeleinden worden gebruikt, levensmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit GGO's bestaan en levensmiddelen die met GGO's zijn geproduceerd of ingrediënten bevatten die daarmee zijn geproduceerd. Volgens de bijbehorende definities wordt onder GGO's die voor voedingsdoeleinden worden gebruikt verstaan: "GGO's die als levensmiddel of als grondstof voor de productie van levensmiddelen kunnen worden gebruikt (onderstreping COGEM)" (ibid., artikel 2, definitie 8). Volgens de voorschriften in deze verordening mogen genetisch gemodificeerde levensmiddelen geen negatieve effecten hebben op de menselijke gezondheid, op de diergezondheid of op het milieu. Ze mogen de consument niet misleiden en ze mogen niet zodanig van de levensmiddelen ter vervanging waarvan zij zijn bedoeld verschillen, dat de normale

consumptie ervan uit voedingsoogpunt voor de consument nadelig zou zijn. Voordat nieuwe voedingsmiddelen op de markt gebracht mogen worden, wordt de veiligheid daarvan beoordeeld door de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA).

Gezien bovengenoemde definities zullen commercieel geteelde, genetisch gemodificeerde voedingsgewassen die PMPs produceren dus wellicht behoren te worden beoordeeld door EFSA, terwijl hun producten, de PMPs, door EMEA worden beoordeeld. *Biopharming* met niet-voedingsgewassen onttrekt zich aan de beoordeling door de EFSA, maar wordt met betrekking tot de milieuveiligheid beoordeeld op grond van de EU richtlijn 2001/18.

3. Ethisch-maatschappelijke kanttekeningen

Bij de beoordeling van de ethische en maatschappelijke aspecten van de opkomst van farmaceutische gewassen maakt de COGEM gebruik van het eerder door haar beschreven integrale ethisch-maatschappelijk toetsingskader (14). In dat kader wordt de nadruk gelegd op het proceskarakter van integrale ethische en maatschappelijke toetsing en wordt deze toetsing in de beleidscyclus van de overheid gesitueerd. Het ethisch-maatschappelijk toetsingskader biedt de mogelijkheid om in een vroeg stadium aandacht te schenken aan nieuwe ontwikkelingen binnen de biotechnologie of in de perceptie daarvan, die technisch-wetenschappelijke en/of ethisch-maatschappelijke vragen oproepen en waarvan verwacht kan worden dat zij op de beleidsagenda zullen komen te staan. De COGEM kan, zoals in het onderhavige geval, een signalering doen uitgaan naar de verantwoordelijke bewindspersoon over bepaalde verwachte trends en ontwikkelingen in de technologie, en een inschatting maken van de betrokken ethische en maatschappelijke aspecten.

Biopharming is een ontwikkeling in de biotechnologie die zowel kansen biedt, als mogelijk belangen schaadt. In dit stadium is het niet mogelijk om een volledige afweging te presenteren, het gaat immers niet om een specifieke casus. Het is echter wel mogelijk om een genuanceerde schets te geven van naar verwachting relevante argumenten, nagestreefde doelen en mogelijk aangetaste waarden. De corresponderende stap van de overheid luidt, volgens de cyclus van ethisch-maatschappelijke toetsing en overheidsbeleid, de prioritering van waarden en belangen en besluitvorming.

Bij de onderstaande uitwerking van de ethische en maatschappelijke aspecten van de introductie van farmaceutische gewassen wordt gebruikgemaakt van de ontwikkelingen in de Verenigde Staten. In de Verenigde Staten bestaat al langer en op grotere schaal ervaring met *biopharming*. Een aantal producten bevindt zich nu in de laatste fasen van commerciële ontwikkeling (8). Na incidenten, zoals de vervuiling van soja door een farmaceuticum producerende maïs van *ProdiGene*, is daar de maatschappelijke discussie over *biopharming* verhevigd. Deze discussie vertoont veel aspecten die ook voor de Nederlandse situatie relevant zijn.

Het scala van overwegingen en argumenten

De ontwikkelingen rond farmaceutische gewassen roepen een scala van overwegingen en argumenten op. In de discussie treft men voorstanders aan, vol van hooggespannen verwachtingen, die wijzen op de kansen die *biopharming* biedt. De opkomst van farmaceutische gewassen roept daarnaast ook twijfels en vragen op. Deze variëren van algemene opmerkingen en overwegingen, die de complexiteit van de problematiek trachten te verhelderen, tot kritische vragen over mogelijke, gevreesde, aantastingen van waarden. Tenslotte treft men in de discussie tegenstanders van *biopharming* aan, die de ontwikkeling van farmaceutische gewassen afwijzen.

Hieronder wordt nader ingegaan op de argumenten die in verband met farmaceutische gewassen naar voren worden gebracht. Deze argumenten zijn voor het merendeel niet exclusief van toepassing op *biopharming*. De ontwikkeling van farmaceutische gewassen bevindt zich immers op het snijvlak van twee trends in de toepassing van gentechnologie, op de productie van voedsel en op de productie van geneesmiddelen. Voor genetisch gemodificeerd voedsel is het huidige maatschappelijk draagvlak gering, voor het gebruik van gentechnologie op medisch terrein bestaat juist wel een breed maatschappelijk draagvlak. In de ethische en maatschappelijke waardering van *biopharming* komen beide perspectieven naar voren.

Om de implicaties van de introductie van farmaceutische gewassen te kunnen inschatten, is een ketenperspectief te prefereren. De voor- en nadelen van *biopharming* kunnen zich op allerlei momenten in de keten voordoen. Daarom dienen de zaadproductie, teelt, opslag, transport, het productieproces, de afvalverwerking en het eindproduct, zowel in de bespreking van de ethische en maatschappelijke aspecten als in de risicoanalyse, bij de beschouwing te worden betrokken. Daarenboven kunnen verschillende *stakeholders* bij *biopharming* worden geïdentificeerd: producenten i.c. biotechnologiebedrijven, telers, consumenten en patiënten.

Voordelen, twijfels, onzekerheden en bezwaren

Eén van de belangrijkste drijfveren achter de ontwikkeling van farmaceutische gewassen betreft de verwachting van economisch voordeel. Hoe reëel deze hoop is, is op dit moment niet onomstotelijk te bewijzen. PMPs worden nog niet commercieel op de markt gebracht. Maar economisch voordeel blijft een belangrijke overweging in de discussie, die verschillende facetten kent.

De betrokken biotechnologiebedrijven huldigen alle de verwachting dat *biopharming* goedkoper zal zijn dan andere productiemethoden, met name door de hoge opbrengst (15). Productie in planten is aantrekkelijk, omdat zij de zon als belangrijkste energiebron hebben en als belangrijkste bouwstenen water en koolstofdioxide gebruiken.

De investeringen om deze productiewijze te realiseren zijn daarnaast relatief gering, aangezien er al veel kennis bestaat van het telen van de corresponderende 'gewone' gewassen. Bij de teelt van farmaceutische gewassen kan daarop worden voortgebouwd. Dat argument geldt overigens vooral voor voedingsgewassen zoals maïs (16). Dergelijke gewassen liggen echter vanuit risico oogpunt juist minder voor de hand voor de productie van farmaceutica. De kostprijs per gewicht zou door deze factoren aanmerkelijk kunnen dalen. Er wordt gesproken van 10 tot 100 keer lagere kosten (17).

Doordat uitgegaan wordt van bestaande teeltwijzen, zou het productieproces naar verwachting ook sneller op gang kunnen komen dan bij de nu in zwang zijnde methoden, die een langere ontwikkeling vergen. Nieuwe geneesmiddelen zouden

daardoor sneller op de markt kunnen komen. En dat is zowel voor het bedrijfsleven als voor de betreffende patiënten gunstig.

Biopharming wordt daarenboven door het bedrijfsleven economisch aantrekkelijker geacht dan de huidige productiemethoden, omdat de productie vrij eenvoudig kan worden verhoogd of verlaagd (18). Dat betekent dat er flexibeler op fluctuaties in de vraag kan worden gereageerd.

Niet alleen in de teelt, maar ook in de volgende stappen van de keten worden er door de industrie economische voordelen verwacht, zoals: kostenreductie bij de verwerking, ontwikkeling van platformtechnologie, gunstige opslagvoorwaarden en goede afzetmogelijkheden (8).

Als technisch voordeel van farmaceutische gewassen wordt genoemd dat planten beter in staat zijn om complexere en andere eiwitten te produceren dan de gangbare micro-organismen. Plantencellen zijn eukaryotisch, en daarom zijn ze in staat complexe proteïnes te maken met therapeutische eigenschappen, die equivalent zijn aan humane proteïnes (18; 19). Deze technische voordelen brengen uiteraard ook weer financieel voordeel met zich mee voor de producent.

Behalve dat er directe economische voordelen voor de producent voort kunnen vloeien uit *biopharming*, wordt ook de wenselijkheid van de aansluiting bij de vernieuwingen in de biotechnologie als argument genoemd. De Nederlandse onderzoekers en het bedrijfsleven willen op dit vlak geen achterstand oplopen. Technologische innovatie is niet alleen van belang voor het bedrijfsleven, maar ook voor een overheid die daaraan de ruimte wil geven. In dit verband kan verwezen worden naar het in juli 2004 gelanceerde Pharma-Planta project, een door de EU gefinancierd programma waarin onderzoek naar de mogelijkheden van farmaceutische gewassen wordt gekoppeld aan onderzoek hoe daar door de overheid in regelgevingsopzicht mee omgegaan kan worden.

Ook voor de betrokken telers zou *biopharming* economische voordelen met zich meebrengen. Het betreft overigens een selecte groep, aangezien het ooit benodigde areaal veel kleiner is dan dat waarop conventionele gewassen worden verbouwd (20; 21). Deze telers zullen bovendien opleidingen moeten volgen en hun bedrijfsvoering drastisch moeten aanpassen (12; 22). In Nederland heeft de Stichting Innovatie Glastuinbouw samen met InnovatieNetwerk Groene Ruimte en Agrocluster begin 2002 een rapport gepubliceerd over het produceren van farmaceutische eiwitten in planten. De conclusie daarvan luidde dat de technologie weliswaar nog in de kinderschoenen staat, maar toch als kansrijk voor de agrosector wordt ingeschat. Men verwachtte een nieuwe markt in producten die als grondstof kunnen dienen voor de farmaceutische industrie. Vooral voor de glastuinbouw leken er volgens deze studie kansen te zijn, omdat het waarschijnlijk is dat de productie onder zeer geconditioneerde omstandigheden moet plaatsvinden (23).

Ten slotte worden ook voor de consument belangrijke voordelen verwacht van *biopharming*. Patiënten zouden kunnen profiteren van de lagere prijs en de kortere

ontwikkeltijd van geneesmiddelen en vaccins. Doordat het zoveel goedkoper zou worden om bepaalde vaccins en geneesmiddelen te produceren, zouden deze bovendien beschikbaar kunnen komen voor meer patiënten dan voorheen. Deze argumentatie wordt bijvoorbeeld door patiëntenorganisaties naar voren gebracht (24). Maar dit argument geldt ook voor patiënten in arme landen, voor wie op dit moment de geëigende medicijnen onbetaalbaar en onbereikbaar zijn.

De goedkopere productiewijze van PMPs zou ook perspectieven kunnen bieden voor de ontwikkeling van zogenaamde weesgeneesmiddelen. Dat zijn geneesmiddelen die bestemd zijn voor de diagnose, preventie of behandeling van zeldzame aandoeningen, die de kwaliteit van leven ernstig aantasten. De behoefte aan weesgeneesmiddelen is bij de betreffende patiënten daarom groot. Het huidige aantal weesgeneesmiddelen is echter klein, onder andere omdat de te verwachten opbrengsten gering zijn. Als *biopharming* inderdaad minder kostbaar zou blijken, zou dit tot andere afwegingen over weesgeneesmiddelen kunnen leiden.

In ontwikkelingslanden bestaat een grote behoefte aan effectieve, veilige en goedkope vaccins tegen levensbedreigende ziekten, zoals cholera, dysenterie of hepatitis B. Er worden ook PMPs ontwikkeld die een antwoord zouden kunnen betekenen op deze vraag (25-28). Er wordt met name gezocht naar eetbare vaccins, fruit en groente die dankzij genetische modificatie immuniseren tegen de genoemde ziekten. Voordelen zijn ten eerste de voorziene lagere productiekosten en de relatief eenvoudige manier van produceren, eventueel in de landen waar aan deze eetbare vaccins behoefte is zelf. Tevens zijn de temperatuureisen voor deze producten minder stringent dan voor de huidige vaccins, die koeling behoeven. Dat maakt het transport ook eenvoudiger. Een bijkomend pluspunt, dat wel wordt genoemd, is dat bij de toediening geen injectienaalden behoeven te worden gebruikt. De inname zal daardoor vermoedelijk op minder weerstand stuiten en beter aansluiten bij de bestaande tradities, die wel het gebruik kennen van medicinale planten. Dit laatste geldt overigens ook voor andere eetbare vaccins, die niet het product zijn van *biopharming*, maar wel oraal worden toegediend. Juist in ontwikkelingslanden zouden de genoemde voordelen aantrekkelijk kunnen zijn.

Een ander geclaimd voordeel voor patiënten die met PMPs in plaats van met conventioneel geproduceerde geneesmiddelen worden behandeld, is dat door het gebruik van planten als bioreactor, het risico op besmetting met dier-pathogenen wordt vermeden (8; 18). PMPs worden daarom inherent veiliger geacht.

Met betrekking tot PMPs worden door sommigen ten slotte ook voordelen van beginselethische aard naar voren gebracht¹. Door te kiezen voor plantaardige in plaats

¹ De beginselethiek gaat ervan uit dat er bepaalde beginselen zijn die in het menselijk handelen niet mogen worden geschonden, los van de concrete gevolgen van de handeling. Voorbeelden van dergelijke beginselen, principes of algemene waarden zijn: autonomie, waardigheid, intrinsieke waarde en integriteit. Vergelijk de kabinetsnota: Verantwoord en zorgvuldig toetsen. Een integraal toetsingskader voor biotechnologische ontwikkelingen, juli 2003, p. 5.

van voor dierlijke productie wordt de integriteit van het dier niet aangetast. Een keuze voor farmaceutische gewassen zou daarom indirect een bijdrage leveren aan dierenwelzijn (17).

Naast de optimistische geluiden over de beloften van de farmaceutische gewassen, worden deze beloften ook in twijfel getrokken (29). Van diverse kanten - bedrijfsleven, boeren, consumenten, wetenschappers - worden er kritische vragen gesteld over de wenselijkheid van deze ontwikkeling (17; 30-32).

Er bestaat ten eerste onduidelijkheid over het gewicht van de genoemde economische voordelen. Zullen de economische voordelen voor de biotechnologiebedrijven wel zo groot zijn als nu wordt verondersteld? Zijn er niet allerlei technische belemmeringen, zoals de variatie in expressie? Is de productie van geneesmiddelen in planten niet veel te langzaam in vergelijking met andere methoden, omdat deze gebonden is aan de groeicyclus van de plant? Zijn er niet te grote onzekerheden op het terrein van de regelgeving om de vereiste investeringen te doen (33)? Zullen de financiële voordelen wel opwegen tegen eventuele schadeclaims of boetes?

Er zijn ook bedrijven, die zich verzetten tegen de ontwikkeling van farmaceutische gewassen. De voedingsindustrie vreest in elk geval als mogelijk nadeel van de teelt van farmaceutische gewassen dat het consumentenvertrouwen in de voedingsector er door wordt geschaad. In de discussies over *biopharming* in de Verenigde Staten wordt deze redenering aangevoerd als een zeer zwaarwegend argument tegen farmaceutische gewassen (31; 32).

Bij de voordelen voor de telers worden van verschillende kanten vraagtekens gezet. De zelfstandigheid van telers van farmaceutische gewassen zal in elk geval beperkt zijn. In opmerkingen die in de Verenigde Staten zijn ingestuurd door *DuPont Agriculture & Nutrition* naar aanleiding van door de overheid voorgestelde richtlijnen, wordt bijvoorbeeld bepleit dat PMPs uitsluitend geteeld worden door directe werknemers van het bedrijf dat de technologie aanlevert, of op basis van een schriftelijk contract tussen bedrijf en teler (34). De (juridische) relatie tussen telers en industrie zal vermoedelijk bij farmaceutische gewassen van een andere aard en ook hechter zijn dan bij de teelt van andere gewassen. Controle, certificering en training van telers zijn immers voorwaarden voor een stabiele aanvoer en gegarandeerde kwaliteit. In hoeverre deze nauwere band voordelen biedt, dan wel knelt, is de vraag. Bovendien zal door het kleine areaal het aantal betrokken telers waarvoor de hierboven geschetste voordelen mogelijk gelden altijd gering zijn, in vergelijking met de groep telers van conventionele gewassen (21)

De handhaving van de keuzevrijheid van telers, die bij de coëxistentieproblematiek een belangrijke rol speelde, is ook in verband met de farmaceutische gewassen een punt van aandacht. Als een teler besluit om farmaceutische gewassen te verbouwen, heeft dat meerjarige consequenties. In verband met de eis van ketenscheiding zal hij langere tijd niet kunnen beschikken over de grond die hij daarvoor heeft benut. Ook

zal aandacht geschonken moeten worden aan de consequenties voor eventuele naburige telers. Door de strakke richtlijnen zal het *farmers privilege*, dat in de bredere discussie over ggo-landbouw door de tegenstanders daarvan als argument wordt gehanteerd, in het geval van farmaceutische gewassen niet gehonoreerd kunnen worden.

Naast optimisme signaleert de COGEM ook scepsis ten opzichte van de genoemde voordelen voor de consument. Zal de consument daadwerkelijk voordeel hebben van de eventuele lagere kostprijs van geneesmiddelen? Gezien het relatief geringe aandeel van de kostprijs in de huidige consumentenprijs van geneesmiddelen, is het de vraag of het economische argument van lagere kostprijs hier wel zwaarwegend is. En moet de burger met de introductie van *biopharming* niet juist meer betalen? Er zal immers handhaving en controle nodig zijn. Er zullen voorzieningen getroffen moeten worden bij calamiteiten en eventuele schade zal moeten worden vergoed. Dat zal allemaal extra kosten met zich mee brengen.

Een punt van zorg is of de Derde Wereld wel zal profiteren van de eetbare vaccins. De voordelen van de gemakkelijke consumptie en beschikbaarheid kunnen juist weer een nadeel betekenen, aangezien bij de inname, evenals bij andere vaccins, altijd gelet zal moeten worden op de juiste dosering. De drempelverlaging bij de toediening zou misschien tevens kunnen leiden tot ongecontroleerde consumptie. Op dit moment zijn deze vaccins nog in ontwikkeling en vormen ze, doordat ze zorgvuldig gescheiden gehouden worden van het voedselsysteem, geen bijzonder risico. Maar hoe zal dat gaan als ze in productie genomen worden, zeker in landen waar geen systematische regelgeving en controle bestaat op dit terrein? Daar zou ongewild een groot risico op de besmetting van voedsel en de verontreiniging van het milieu kunnen ontstaan (27).

Consumentenorganisaties hebben ook van zich laten horen in verband met farmaceutische gewassen. De Amerikaanse *Consumers Union* heeft in de discussie over de door de overheid voorgestelde richtlijnen een pleidooi gehouden voor *zero tolerance* (35). Men vreest voor contaminatie van de voedselketen van mens en dier en acht elke vervuiling daarvan met een geneesmiddel, op welke schaal dan ook, ongewenst. De Nederlandse *Consumentenbond* heeft in een brief aan de minister van VROM eveneens haar bezorgdheid geuit over farmaceutische gewassen en de negatieve effecten die deze kunnen hebben op de volksgezondheid. De *Consumentenbond* geeft daarnaast aan ethische bezwaren te hebben tegen onnodige toevoegingen aan voedingsmiddelen, bedoeld of onbedoeld (30). Zorgvuldige ketenscheiding tussen voedsel- en voedergewassen enerzijds en farmaceutische gewassen anderzijds is daarom vereist. Dat is ook het geval wanneer er geen milieurisico's of risico's voor de gezondheid en het welzijn van mens in dier in het geding zijn.

Voorts wordt als overweging in de discussie over farmaceutische gewassen wel naar voren gebracht dat in de regelgeving het onderscheid tussen farmaceutische gewassen en nieuwe voedingsmiddelen dan wel helder mag zijn, namelijk omdat er al of niet sprake is van een medicinale claim. Het is echter de vraag of dat ook duidelijk

is voor de consument. Wat weten consumenten over de grenzen tussen gewone voeding, *novel foods*, *nutraceuticals*, *functional foods*, farmaceutisch ggo-voedsel, zoals bananen met vaccins, en medicijnen, en waar leggen zij die zelf? Een consequentie van de introductie van farmaceutische gewassen zou kunnen zijn dat voor de consument de claims over genezing en voorkomen van ziekten, gezondheid en goed leven door elkaar gaan lopen (vgl. de Gezondheidsraad, die dit onderscheid niet zo helder acht (5)). Daardoor kunnen er bij de individuele consument allerlei verwarringen ontstaan over wat hij/zij vanuit gezondheidsoogpunt wel of niet kan of moet eten, wat is voorgeschreven als geneesmiddel, wat wordt aanbevolen als gezonde voeding, en wat alleen maar lekker is, etc. Als consumenten het spoor bijster raken en zich ten onrechte gedwongen voelen bepaalde middelen te gebruiken of te vermijden, kunnen zij in de uitoefening van het recht van keuzevrijheid beperkt worden. Bovendien is het onduidelijk wie aansprakelijk is bij dit type ‘vergissingen’.

Ook andere rechten kunnen door de ontwikkeling van farmaceutische gewassen in het geding raken. Mensen hebben enerzijds recht op goed en veilig voedsel, anderzijds hebben ze recht op goede en veilige geneesmiddelen. Het is de vraag of beide rechten niet met elkaar in conflict komen bij de teelt van farmaceutische gewassen.

Bij de overwegingen over de introductie van farmaceutische gewassen zijn ten slotte ook kwesties in verband met de maatschappelijke context in bredere zin van belang.

Wanneer voedingsgewassen gebruikt worden voor de productie van PMPs is dat strijdig met aan voedsel verbonden noties als veiligheid en vertrouwdeheid. Het betreft hier cultureel bepaalde opvattingen over voedsel en voeding, over verschillen tussen diverse typen voedsel, maar ook over (de waardering van) het landschap en het milieu. Terwijl velen, ook leken, traditioneel vertrouwd zijn met de omgang met landbouwgewassen, ligt dat bij farmaceutische gewassen anders. In plaats van voedsel worden op de betreffende velden of in de kassen veeleer mogelijk gevaarlijke stoffen verbouwd.

Het *Rathenau Instituut* constateert in haar rapport *Genen voor je eten - Eten voor je genen* dat wanneer de grens tussen voedingsmiddelen en geneesmiddelen vervaagt, ook de voorheen gescheiden werelden of ketens van farmaceutica en voedsel dichter bij elkaar komen (1). Dit kan, aldus het *Rathenau Instituut*, tot meerdere sociaal-economische veranderingen leiden. Zo acht zij op macroschaal een geleidelijke fusie tussen farmaceutische en voedselverwerkende industrie denkbaar. Op microniveau ziet zij de mogelijkheid dat verantwoordelijkheden verschuiven en dat er nieuwe rollen worden geschapen. Omdat er vooralsnog weinig zicht bestaat op de mogelijke sociaal-economische veranderingen terwijl inzicht in bestaande trends en mogelijke scenario's onontbeerlijk is voor een goed debat over de maatschappelijke impact van voedingsgenomics, beveelt het *Rathenau Instituut* aan om sociaal-wetenschappelijk

onderzoek naar en debat over de mogelijke sociaal-economische veranderingen te stimuleren.

Opmerkelijk in dit verband is overigens dat in de Verenigde Staten de voedingsindustrie, o.a. de *Snack Food Association*, eerder een vijandige houding aanneemt tegenover de productie van farmaceutische gewassen, dan dat zij toenadering tot de farmaceutische industrie zoekt (31; 32). Interessant aan het debat over *biopharming* is dus dat groeperingen waarvan men dat misschien in eerste instantie niet zou verwachten, biologische boeren en de voedingsindustrie, hier medestanders worden.

Hoewel onder de voordelen van farmaceutische gewassen naar voren is gebracht dat door deze ontwikkeling tegemoet wordt gekomen aan bezwaren van beginselethische aard, omdat de integriteit van het dier niet langer wordt aangetast, zijn er ook critici van *biopharming*, die wijzen op de mogelijkheid dat extra dierproeven nodig zullen zijn om de kwaliteit van de producten te garanderen. Het is bovendien de vraag hoeveel dieren daadwerkelijk worden gebruikt voor de huidige productie van geneesmiddelen. Daarnaast maken sommigen bezwaar tegen de aantasting van de integriteit van de plant. De ethische vragen die regelmatig vanuit de biologische hoek worden opgeworpen in verband met gg-gewassen, gaan over: de integriteit van het leven, de plantenspecifieke integriteit, de genotypische integriteit en de fenotypische integriteit, natuurlijkheid e.d. (36). Deze vragen spelen ook een rol bij de kwestie van farmaceutische gewassen, aangezien zij een onderdeel vormen van de gg-gewassen.

Een laatste thema in de discussie over een introductie van farmaceutische betreft de vraag naar de relatie van de mens tot de natuur. Is deze in het geval van farmaceutische gewassen anders dan ten aanzien van 'gewone' gewassen? Is er sprake van een bijzondere en extreme objectivering van de levende natuur (37)? Of wijkt men in de praktijk nauwelijks af van de conventionele verhouding tot gewassen? Sommigen brengen naar voren dat de introductie van farmaceutische gewassen geen opzienbarend verschil inhoudt ten opzichte van de gangbare houding ten opzichte van de natuur, zoals in het geval van medicinale gewassen. Anderen bestrijden dit.

Kortom, aan een eventuele introductie van *biopharming* zijn behalve kansen ook onzekerheden verbonden en er is een groot aantal waarden en doelen in het geding.

Hieronder wordt op schematische wijze inzicht gegeven in door verschillende *stakeholders* genoemde argumenten, de nagestreefde doelen en de mogelijk aangetaste waarden, die mogelijk een rol zullen spelen bij de introductie van *biopharming* in Nederland. De structuur van deze opsomming is ontleend aan de checklist in de signalering over het integrale ethisch-maatschappelijk toetsingskader, die de COGEM in 2003 heeft gepubliceerd (14).

Genoemde positieve waarden en doelen	Genoemde negatieve waarden aantastingen
Economische voordelen voor producenten: goedkopere productie, hogere relatieve opbrengst, flexibel productieniveau, kostenreductie bij de verwerking, gunstige opslagvoorwaarden, goede afzetmogelijkheden, lagere investeringen	Economische nadelen door bijv. schadeclaims of boetes na contaminatie Productie duurder door veiligheidseisen
Technologische innovatie: aansluiten bij en uitbouwen van bestaande <i>know-how</i> , aansluiting houden met internationale onderzoekstrends en de eigen positie daarin versterken	Maatschappelijke zorg: elke vermenging van voedselketen is ongewenst, ook als er geen risico is voor gezondheid of welzijn van mens en dier
Voordelen voor patiënten: geneesmiddelen goedkoper, sneller op de markt, breder beschikbaar, ook voor zeldzame ziekten, inherent veiliger	Onbedoelde negatieve gevolgen voor derden: industrie, boeren, producenten, alternatieve productiemethoden, consumenten, keuzevrijheid, dieren e.d
Voordelen voor telers: nieuw perspectief, voortbouwen op bestaande expertise	Economische afhankelijkheid van teler: geen productie van eigen zaaigoed, geen 'farmers privilege'
Derde Wereld beschikt over goede en goedkope vaccins	Eetbare vaccins blijken risico in Derde Wereld ten gevolge van lokale productiewijze en gebrek aan toezicht en controle
Geen aantasting van de integriteit van dieren	Aantasting van de integriteit van planten
	Aantasting van de culturele waardering van voedselproductie
	Aantasting van de culturele waardering van voedsel als onbesmet en geloofwaardig product
	Vervaging van grens tussen voedsel en geneesmiddel
	Breuk met traditie, verhouding mens-natuur

In de loop van de tijd moet blijken of de nu geclaimde voor- en nadelen wel terecht zijn. De opgesomde argumenten zullen daarenboven niet alle even zwaarwegend blijken te zijn. De COGEM verwacht evenwel dat veiligheid, economische voordelen en het belang voor de (verbeterde) gezondheid van mensen, belangrijke factoren zullen zijn in de uiteindelijke afweging over *biopharming*.

De COGEM signaleert dat de ontwikkeling van farmaceutische gewassen enerzijds wordt beschouwd als een aantrekkelijke manier om geneesmiddelen te produceren, waarvan grote groepen mensen zouden kunnen profiteren. Anderzijds worden er ook twijfels en bezwaren tegen opgeworpen. Allen zijn het er echter over eens dat contaminatie van de voedselketen van mens en dier vermeden dient te worden en dat het milieu vrij dient te blijven van toxische en allergene stoffen. Dat geldt ook voor de verontreiniging met zeer geringe hoeveelheden farmaceutische gewassen, die bij andere gg-gewassen eventueel wel acceptabel wordt geacht. De garantie van strikte ketenscheiding acht de COGEM derhalve noodzakelijk voor voldoende maatschappelijk draagvlak. Ketenscheiding is bij *biopharming* in een aantal gevallen nodig vanuit het oogpunt van risicomanagement, zoals in het tweede deel van dit rapport zal worden aangegeven. Maar het is eveneens vereist op grond van ethische en maatschappelijke factoren. Strikte ketenscheiding vormt een noodzakelijke voorwaarde

voor consumentenvertrouwen en -acceptatie, ook als er geen risico's bestaan voor de veiligheid van mens en milieu.

4. Beleid en regelgeving

Om voldoende maatschappelijk draagvlak te verwerven voor de introductie van farmaceutische gewassen is strikte ketenscheiding volgens de COGEM een noodzakelijke voorwaarde. Alle betrokkenen, en met name de consumenten, wijzen elke vorm van contaminatie van de voedselketen van mens en dier door farmaceutica af. Daarom zijn maatregelen nodig, die een dergelijke inperking van *biopharming* op alle fronten garanderen. Regelgeving op het gebied van farmaceutische gewassen zal dus niet alleen over de producten of over de teelt dienen te gaan, maar de gehele keten moeten betreffen, van zaadhandel, agrarische productie, opslag, transport, productieproces, afvalverwerking, tot het voor de consument/patiënt beschikbare product.

Ook wanneer de keten in de regulering centraal gesteld wordt, is het allereerst noodzakelijk na te gaan wat op welk moment van de keten al door de huidige regelgeving is geregeld. Vervolgens kan op basis van een risicoanalyse en vanuit de optiek van risicomangement vastgesteld worden op welk moment in de keten verdere ongewenste effecten mogelijk zijn, die moeten worden verhinderd. Dat gebeurt in het bijbehorende advies. Pas daarna kan men de vraag beantwoorden of de introductie van farmaceutische gewassen noopt tot aanvullende regelgeving.

Ten aanzien van de farmaceutische gewassen is voor een aantal elementen uit de keten de inbedding in de bestaande regelgeving duidelijk, namelijk de waarborgen rond het product en de teelt. Deze worden hier kort opgesomd.

4.1 Beleid en *biopharming*, de bestaande kaders

De Nederlandse en Europese wetgeving over geneesmiddelen betreft vooral de toelating en registratie daarvan door de eerdergenoemde instanties, CBG en EMEA. In deze wetgeving staan (genees)middelen centraal, die al geëxtraheerd en gezuiverd zijn. Het productieproces komt slechts indirect aan de orde in de toetsing van effectiviteit en veiligheid van het eindproduct. De geneesmiddelenwetgeving richt zich niet expliciet op het aan het product ten grondslag liggende productieproces, waartoe in dit geval de teelt en de verwerking van het farmaceutische gewas behoren. Milieurisico's blijven door de focus op het geneesmiddel bijvoorbeeld buiten beeld. Daarom is dit perspectief voor de beoordeling van *biopharming* te beperkt.

Voorzover de farmaceutische gewassen en hun producten vallen onder de regelgeving inzake genetisch gemodificeerde levensmiddelen, zullen ze eveneens aan de eisen betreffende voedselveiligheid, Verordening 1829/2003/EG, moeten voldoen.

De teelt van farmaceutische gewassen is een onderdeel van GGO-teelt. De milieuveiligheid van de farmaceutische gewassen zal bij commerciële teelt in het veld derhalve volgens de geldende regels, Richtlijn 2001/18/EG en de daarop gebaseerde Nederlandse wetgeving, moeten worden beoordeeld. Ook de eventueel daaraan

voorafgaande veldproeven zullen op basis van deze richtlijn worden beoordeeld. Als de EU zou oordelen dat in een bepaald geval de risico's van teelt onder veldcondities onacceptabel zijn, kan teelt mogelijk onder ingeperkt gebruik plaatsvinden. Teelt onder ingeperkt gebruik vindt plaats in kassen of kweekcellen. Deze vorm van teelt wordt in Nederland beoordeeld volgens het Besluit genetisch gemodificeerde organismen Wet milieugevaarlijke stoffen. In het tweede deel van dit rapport, over de risicoanalyse bij farmaceutische gewassen, wordt nader ingegaan op deze beoordeling. Afspraken en reguleringsmaatregelen die van toepassing worden verklaard op coëxistentie van GGO-teelt, conventionele teelt en biologische teelt zullen eveneens onverkort op farmaceutische gewassen van toepassing zijn.

Door alleen te focussen op de agrarische productiefase zou echter, volgens de COGEM, aan de complexe problematiek van de farmaceutische gewassen te weinig recht gedaan worden.

4.2 Beleid en *biopharming*, de gewenste regulering

Regelgeving op het gebied van farmaceutische gewassen zal, zoals hierboven ook is aangegeven, niet alleen over de producten of over de teelt dienen te gaan, maar de gehele keten moeten betreffen. De bescherming van mens en milieu eist dat er veiligheidswaarborgen zijn, die rekening houden met de aard van het gewas, bij de teelt, de opslag en het transport, de verschillende stappen van het productieproces, de afvalverwerking en het eindproduct. Behalve met veiligheid moet ook rekening gehouden worden met contaminatie, die ongewenst is vanuit ethisch en maatschappelijk oogpunt.

De introductie van farmaceutische gewassen is dus onmiskenbaar een complexe zaak, die consequenties heeft voor alle betrokkenen bij de keten: biotechnologiebedrijven, telers, vervoerders en ook voor burgers en consumenten, die ermee in contact zouden kunnen komen. Dat betekent dat er in het kader van de regulering van farmaceutische gewassen op velerlei gebied formele en informele regels in acht genomen dienen te worden, *Good Laboratory Practices* bijvoorbeeld, die als veiligheidsbarrière werken. Deze zullen op hun beurt ook weer moeten worden gecontroleerd. Er zijn hierbij verschillende vormen van controle denkbaar: certificering door het bedrijfsleven, certificering door een onafhankelijke, door de overheid erkende toezichthouder en toezicht door de overheid. De COGEM is van mening dat, gezien de ernst van de mogelijke risico's, minimaal certificering door een onafhankelijke, door de overheid erkende toezichthouder gewenst is. Een dergelijke vorm van controle wordt onder andere ook toegepast bij iso-normcertificering. De certificering dient niet alleen de bewaking van de veiligheid van mens en milieu, maar is ook belangrijk voor het vertrouwen van de burger in de voedselveiligheid.

Bij de gedachtebepaling over de schaalgrootte van de ketenregulering in verband met farmaceutische gewassen zijn de ontwikkelingen in de Verenigde Staten wederom informatief. In de Verenigde Staten bestaat al enige jaren ervaring met farmaceutische gewassen. Na incidenten, zoals de genoemde contaminatie van soja met farmaceutisch maïs afkomstig van *ProdiGene*, hebben daar de tot dan toe geldende regels ter discussie gestaan. In voorstellen van de U.S. Food and Drug Administration (FDA) en het U.S. Department of Agriculture (USDA) uit 2002 wordt een belangrijke aanscherping van de tot dan toe in de Verenigde Staten geldende regels voorgedragen (9). In veel van de commentaren die zijn ingediend naar aanleiding van deze voorgestelde richtlijnen, is eveneens gepleit voor strengere regels met betrekking tot ketenscheiding. Ook de biotechnologiebedrijven die zich bezighouden met farmaceutische gewassen, onderschreven de noodzaak van strikte ketenregulering. Kortom, in het Verenigde Staten bleek men bereid te zijn heel streng te controleren en te handhaven, zodra de gezondheid van de mens in het geding was.

Om de complexiteit van de gevraagde ketenregulering te schetsen, worden de procedures die bedrijven dienen te ontwikkelen om te voldoen aan de regelgeving hier beschreven. Deze lijst is opgesteld door de Biotechnology Industry Organization, een internationale organisatie van ruim duizend voor het merendeel in de Verenigde Staten gevestigde biotechnologiebedrijven (10). Om onbedoelde vermenging en verspreiding tegen te gaan zijn, aldus de BIO, maatregelen nodig op het vlak van training, er zal duidelijkheid dienen te zijn aan wie de zaden verkocht mogen worden en hoe de verdere verwerking gescheiden plaatsvindt, isolatieafstanden zullen in acht genomen dienen te worden en er zullen eventueel bewakingsmaatregelen getroffen moeten worden om de toegang tot de velden voor mensen en dieren te beperken. Dat betekent dat het gehele productieproces, zaadproductie, planten, groei, oogst, transport, opslag en verwerking aan strikte procedures gebonden dient te zijn. In elke fase dient het farmaceutische gewas duidelijk te identificeren te zijn. Tevens zijn regels over de gehanteerde apparatuur nodig. Het afval dient zodanig verwerkt te worden dat het niet vermengd raakt met ander plantaardig materiaal bestemd voor voedsel of veevoer. Er zal een boekhouding nodig zijn en er zal van tijd tot tijd ook controle moeten plaatsvinden. *Monitoring* dient in alle fasen plaats te vinden en er moeten herstelmaatregelen getroffen kunnen worden indien er ongewenste effecten optreden (10).

Niet alleen voor bedrijven, ook voor andere partijen brengt de introductie van farmaceutische gewassen extra regels en plichten met zich mee. Allereerst zijn dat de consequenties voor personen betrokken bij het kweken van het gewas en voor het agrarische bestaan. Telers van conventionele gewassen kunnen deze naar eigen inzicht zaaien. Om contaminatie te vermijden zullen bij farmaceutische gewassen echter talrijke restricties gelden. De omgang daarmee is een zaak van experts, die de nieuwste ontwikkelingen en voorschriften dienen te volgen om de vereiste strikte keten-

scheiding te handhaven. Dat vergt training, technische vaardigheid en kennis bij de telers en een passende infrastructuur. Het leven op een dergelijk bedrijf zal daardoor aanmerkelijk verschillen van dat op een ‘gewoon’ boerenbedrijf (11; 12).

Ook voor het publiek heeft de introductie van farmaceutische gewassen consequenties. Naar verwachting zijn farmaceutische gewassen meestal niet op grond van hun uiterlijk te onderscheiden van de conventionele gewassen, waarvan zij een genetisch gemodificeerde variant zijn. Dat betekent dat zeker voor een leek het verschil tussen het ‘gewone’ en het farmaceutische gewas op het land, bij de oogst, tijdens het transport en na eventuele bereiding niet zichtbaar zal zijn. Het gaat echter om totaal verschillende producten die niet, al dan niet met opzet, met elkaar verwisseld mogen worden. En dat is met name bij voedingsgewassen problematisch. Dat betekent dat er bij een introductie van farmaceutische gewassen maatregelen genomen moeten worden, die verhinderen dat het publiek met deze gewassen in aanraking komt. Behalve inperking en beveiliging door middel van hekken of kassen, en strikte transporteisen, kunnen dat ook maatregelen zijn waardoor de herkenbaarheid van de gewassen, bijvoorbeeld door afwijkende kleuring, wordt verhoogd.

Schade en aansprakelijkheid zullen bij vermenging van farmaceutische teelt en gewassen met andere teelt en gewassen nog nijpender problemen met zich mee brengen dan bij de vermenging van niet-farmaceutische GGO-teelt en producten met andere teelten en producten. In dit geval worden de gezondheid, de voedselveiligheid en de milieuveiligheid, die bij de coëxistentie van niet farmaceutische ggo-teelt, conventionele teelt en biologische teelt niet in het geding zijn, immers mogelijkerwijze wel bedreigd (13). In het geval van toxische producten zal veelal een aanzienlijk zwaarder regime nodig zijn.

Met contaminatie kunnen ook zeer hoge bedragen gemoeid zijn. Als de vervuiler kan worden aangewezen, zoals in het *ProdiGene* voorbeeld, is deze degene die wordt belast met de afwikkeling van de schade. In de conventionele praktijk met de vele verschillende, lange en verweven bedrijfsketens blijkt het echter al vaak buitengewoon moeilijk om één partij aansprakelijk te stellen. Het leveren van een sluitende bewijslast is vaak een onoverkomelijke barrière. Dat zal voor *biopharming* in veel gevallen niet eenvoudiger zijn. Wie dan de kosten op zich moet nemen, blijft de vraag.

Uitgangspunt van de regulering is dat contaminatie van de voedselketen in zijn totaliteit voorkomen moet worden. Maar zelfs indien een ‘incident tegen zeer hoge kosten gerepareerd kan worden’, zoals in het geval van *ProdiGene*, dan nog blijft het probleem bestaan van een sluipende, niet tijdig opgemerkte vermenging. Het is de vraag of, indien zoiets uiteindelijk wordt gevonden, dat nog reparabel zal zijn. Bij afwezigheid van een duidelijke juridisch verantwoordelijke rechtspersoon is vermoedelijk de belastingbetaler degene die betaalt. In het gunstigste geval zijn dat

alleen de kosten; in het ongunstigste geval strekt ‘het betalen’ zich ook uit tot het blijvend accepteren van ongewenste stoffen in voedsel.

De COGEM is van mening dat bij *biopharming* ketenscheiding is vereist. Daarom is niet alleen productregulering, maar ook ketenregulering gewenst bij de introductie van farmaceutische gewassen. Ketenscheiding zal bij de afzonderlijke farmaceutische gewassen telkens een complex proces zijn. Bij de beoordeling van deze gewassen zal zowel nationale als internationale wet- en regelgeving betrokken zijn. De COGEM doet in dit verband de suggestie dat er procedures worden ontworpen, aan de hand waarvan de verschillende stappen van het beoordelingsproces kunnen worden doorlopen. Bij de toepassing van de huidige regelgeving en, indien noodzakelijk het eventuele ontwerpen van verdere regels over de productieprocessen van farmaceutica in planten, acht de COGEM het raadzaam dat, met inachtneming van het voorzorg-principe, *good practices* worden ontwikkeld. Overigens is het wel van belang dat er bij de eventuele ontwikkeling van regelgeving gelet wordt op de mogelijkheid van import van buiten de EU.

5. Conclusies

De COGEM heeft in deze signalering een genuanceerd beeld willen bieden van de bredere maatschappelijke context, waarbinnen de ontwikkeling van farmaceutische gewassen zich afspeelt. De opkomst van *biopharming* is gesitueerd binnen de bredere trend van de ontwikkeling van genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen en gewassen, die zijn ontworpen met het oog op de gezondheid van mensen en dieren. De motieven voor de ontwikkeling van farmaceutische gewassen zijn vervolgens geschetst, evenals de kanttekeningen die daarbij van verschillende kanten worden geplaatst. In dit stadium is het niet mogelijk om een volledige afweging te presenteren; het gaat immers niet om een specifieke casus. De signalering bevat een opsomming van door *stakeholders* genoemde argumenten, nagestreefde doelen en mogelijk aangetaste waarden. In de loop van de tijd moet blijken of de nu geclaimde voor- en nadelen wel terecht zijn. De genoemde argumenten zullen daarenboven niet alle even zwaarwegend blijken te zijn. Ten slotte is er in deze signalering aandacht besteed aan de juridische en beleidsmatige inbedding van *biopharming*. Ter afsluiting van dit onderdeel van haar rapport over farmaceutische gewassen formuleert de COGEM ter informatie aan de betreffende bewindspersonen een aantal aandachtspunten.

- De COGEM signaleert dat de ontwikkeling van farmaceutische gewassen enerzijds kansen biedt, vooral op economisch gebied, maar anderzijds ook risico's met zich mee kan brengen. *Biopharming* wordt door velen beschouwd als een aantrekkelijke manier om geneesmiddelen te produceren, waarvan grote groepen mensen zouden kunnen profiteren. Allen zijn het er echter over eens dat contaminatie van de voedselketen van mens en dier vermeden dient te worden en dat het milieu vrij dient te blijven van toxische en allergene stoffen. In het hierna volgende advies wordt aan deze kwestie aandacht besteed.
- De COGEM signaleert dat de aanbevelingen die zij in verband met de coëxistentie van ggo-, conventionele en biologische landbouw heeft gedaan, ook van toepassing zijn op de kwestie van de farmaceutische gewassen, aangezien de positieve en negatieve geluiden over *biopharming* voor een deel samenvallen met de maatschappelijke discussie over deze kwestie (36).
- De COGEM signaleert dat de keuzevrijheid van consumenten en telers en het bestaansrecht van de verschillende vormen van landbouw dienen te worden gewaarborgd. Tevens dient het behoud van consumentenvertrouwen serieus genomen te worden.
- De COGEM wijst er op dat een eventuele contaminatie van de voedselketen met farmaceutische gewassen, ook als de veiligheid en het welzijn van mens en dier niet worden bedreigd, het maatschappelijk draagvlak voor *biopharming* zal schaden.

- De COGEM acht de eigen verantwoordelijkheid van betrokkenen in de keten belangrijk. Zij beschouwt certificering van de teelt en scholing van telers, loonwerkers en andere betrokkenen in de omgang met farmaceutische gewassen als noodzakelijke voorwaarden om onbedoelde vermenging te voorkomen. Gezien de ernst van de mogelijke risico's, acht de COGEM minimaal certificering door een onafhankelijke, door de overheid erkende toezichthouder gewenst.
- De COGEM verwacht dat veiligheid, economische voordelen en het belang voor de (verbeterde) gezondheid van mensen, belangrijke factoren zullen zijn in de uiteindelijke afweging met betrekking tot *biopharming*.
- De COGEM voorziet dat er bij de introductie van *biopharming* maatregelen worden verlangd, die de inperking daarvan op alle fronten garanderen. In het vervolg zullen daar aanbevelingen over worden gedaan.
- De COGEM is van mening dat bij *biopharming* ketenregulering aan de orde is, van gescheiden toelevering van zaden en grondstoffen tot gescheiden transport en verwerking van producten. Regelgeving op het gebied van farmaceutische gewassen zal dus niet alleen over de producten of over de teelt dienen te gaan, maar de gehele keten moeten betreffen, van zaadhandel, agrarische productie, opslag, transport, productieproces, afvalverwerking, tot het voor de consument/patiënt beschikbare product.
- De COGEM acht, met het oog op maatschappelijke bezwaren en mogelijke veiligheidsrisico's, het raadzaam dat bij productieprocessen van farmaceutica in planten, met inachtneming van het voorzorgprincipe, *good practices* worden ontwikkeld.

In deze signalering heeft de COGEM de actuele ethische en maatschappelijke aspecten van *biopharming* beschreven. Behalve de betrokken kansen, belangen en waarden zijn ook de reguleringsaspecten naar voren gebracht.

In het vervolg gaat de COGEM in op de technisch-wetenschappelijk te benoemen risico's van farmaceutische gewassen. Op basis daarvan worden aanbevelingen gedaan op het terrein van risicoanalyse en risicomanagement.

**COGEM advies:
Farmaceutische gewassen. Een risicoanalyse**

1. Inleiding

In de voorgaande signalering blijkt dat farmagewassen vanuit ethisch en maatschappelijk oogpunt een bijzondere categorie vormen binnen de genetisch gemodificeerde planten. De COGEM geeft in dit advies een wetenschappelijke beschouwing van deze nieuwe ontwikkeling op basis van literatuuronderzoek en besprekingen in de Commissie. Tevens worden de factoren besproken, die van belang zijn voor de risicoanalyse.

In de Verenigde Staten en in Canada worden al industriële eiwitten commercieel in planten geproduceerd, zoals avidine en β -glucuronidase (38) en sinds kort is ook het eerste plant-geproduceerde farmaceutische eiwit op de markt, namelijk trypsine dat geproduceerd wordt in maïs (39; 40). Trypsine wordt doorgaans gewonnen uit de alveesklier van runderen en varkens en kent verschillende commerciële toepassingen, ondermeer in de productie van humane en veterinaire vaccins, in celcultures en wondbehandeling. Wereldwijd zijn er bijna 500 biotechnologische (genees)middelen in ontwikkeling, waarbij gebruik wordt gemaakt van een botanische bron (41). Naast het economische voordeel is, zoals eerder opgemerkt, het grote voordeel van plant-geproduceerde medicijnen dat in tegenstelling tot zoogdiercelsystemen plantsystemen intrinsiek vrij zijn van zoogdierpathogenen (42). Bacteriesystemen zijn weliswaar goedkoop, maar voor de productie van vele farmaceutica ongeschikt. Bacteriën zijn namelijk niet in staat tot post-translationele modificatie en ook niet tot de vorming van complexe verbindingen die uit meerdere eiwitdelen bestaan (42)

Binnen Europa worden vooral in Frankrijk veldproeven gedaan met farmaceutica producerende maïs, tabak en koolzaad (zie bijlage). Daarbij gaat het vooral om gewassen waaruit farmaceutica worden geëxtraheerd. Onlangs is het Pharma-Planta Project gestart, een consortium van 39 academische en industriële instellingen in 11 Europese landen en Zuid-Afrika, gesubsidieerd door de EU. Doel is de ontwikkeling van efficiënte en veilige methoden voor de productie van farmaceutische eiwitten door planten in overeenstemming met de van toepassing zijnde Europese regels. De EU financiert dit initiatief onder andere om de mogelijkheden van genetisch gemodificeerde planten te onderzoeken voor de ontwikkeling van behandelingen van een aantal belangrijke ziekten zoals AIDS, diabetes, hondsdolheid en tuberculose.

In de Derde Wereld is de belangstelling voor *biopharming* eerder gericht op het produceren van vaccins in voedingsgewassen. In Nederland is in 2002 een haalbaarheidsstudie uitgevoerd voor de productie van farmaceutische eiwitten in planten in de glastuinbouw. Daarin werd geconcludeerd dat er voor de Nederlandse glastuinbouw goede mogelijkheden zijn om een rol te spelen in de teelt en productie van farmaceutische gewassen (23).

De Canadese regering is momenteel bezig met het opstellen van een beleidsvoorstel betreffende farmagewassen. Tot die tijd zullen farmagewassen case by

case aan een risicoanalyse worden onderworpen. De Canadese regering ziet de contaminatie van de voedselketen met (toxische of allergene) producten van farmaceutische gewassen als belangrijkste risico. Zij beveelt daarom aan om geen belangrijke voedingsgewassen (voor mens en dier) en geen plantensoorten die door bijen bezocht worden en bijdragen aan de commerciële honingproductie, te gebruiken. Daarnaast raadt ze aan om op kleine schaal te werken en plantensoorten te kiezen die zoveel mogelijk ingeperkt kunnen worden, waarbij gelet moet worden op bijvoorbeeld uitkruising, de manier van pollinatie, *weediness*, zaaddormantie, zaadverspreiding, etc. (43).

De COGEM geeft in dit advies een milieurisicoanalyse van de introductie van *biopharming*. De COGEM loopt hierbij vooruit op de ontwikkelingen aangezien het stadium van markttoelatingen van farmaceutische gewassen in Europa nog niet is bereikt. De getrokken conclusies hebben zowel betrekking op de teelt als op de import van farmaceutische gewassen.

In de volgende drie hoofdstukken van dit advies worden de technisch-wetenschappelijke aspecten van farmaceutische gewassen besproken. Allereerst wordt het proces van *biopharming* en met name de teelt van farmaceutische gewassen vanuit het perspectief van een technisch-wetenschappelijke risicoanalyse belicht (hoofdstuk 2). Apart wordt aandacht besteed aan de mogelijkheden van risicomangement en de risico's van ketenvermenging (hoofdstuk 3). In hoofdstuk 4 volgen de technisch-wetenschappelijke conclusies en aanbevelingen.

2. De technisch-wetenschappelijke risicoanalyse

In dit hoofdstuk wordt een technisch-wetenschappelijke risicoanalyse van farmaceutische gewassen uitgewerkt. De afweging van risico's van farmaceutische gewassen volgt in principe dezelfde methode als de afweging van risico's van andere genetisch gemodificeerde gewassen. Onder risico wordt verstaan de combinatie van de gevolgen van een gevaar en de kans dat deze gevolgen zich kunnen voordoen. Bij de risicoanalyse staan de ingebrachte genen en de mogelijke effecten die zij teweegbrengen, en de aard van de gewassen waarin de genen worden ingebouwd centraal.

De milieuveiligheid van de teelt onder veldcondities van genetisch gemodificeerde gewassen wordt beoordeeld op grond van EU richtlijn 2001/18. Dat betekent dat o.a. de mogelijkheid tot verwildering, de effecten van mogelijke uitkruising en incidentele consumptie en vraat worden meegewogen in de casusgewijze risicoanalyse. De COGEM gaat er bij de risicoanalyse van uit dat alle PMPs beoordeeld zijn/worden als veilige geneesmiddelen en gaat verder niet in op de voedselveiligheid.

Farmagewassen verschillen van normale gewassen waaruit geneesmiddelen worden geïsoleerd, omdat ze genetisch gemodificeerd zijn. Ze onderscheiden zich van de andere genetisch gemodificeerde gewassen omdat farmagewassen een eiwit produceren dat gebruikt wordt als geneesmiddel of dat gebruikt wordt ter preventie van ziekten van mensen of dieren. Omdat er veel verschillende genen tot expressie kunnen worden gebracht, er veel plantensoorten kunnen worden gebruikt en ook (regionaal) verschillende teeltomstandigheden de inzet van uiteenlopende soorten noodzakelijk zal maken, kan het uiteindelijke assortiment farmaceutische gewassen omvangrijk en divers worden. Daarom is het belangrijk om elk gewas apart te beoordelen en de daaraan verbonden risico's op grond van een casusgewijze risicoanalyse te analyseren (44; 45). Om de risico's van nieuwe toepassingen van gentechnologie in te schatten wordt gebruik gemaakt van een zogenaamde *baseline*. Deze *baseline* wordt als referentiekader gehanteerd om de effecten die veroorzaakt worden door de introductie van het betreffende GGO, ten opzichte van een reeds bestaande standaardsituatie te karakteriseren. In het geval van genetisch gemodificeerde gewassen hanteert de COGEM als *baseline* de gangbare landbouwkundige praktijk (46). Voor farmagewassen wordt deze *baseline* ook gehanteerd. De COGEM zal zich in dit hoofdstuk hoofdzakelijk beperken tot een inventarisatie van de technisch-wetenschappelijke risico's in het kader van de teelt van farmaceutische gewassen. Eerst wordt een aantal algemene risico's genoemd. Vervolgens wordt ingegaan op de risico's van de ingebrachte eigenschappen voor mens en milieu. De vraag of verschillende soorten farmaceutische eiwitten een risico vormen voor mens en milieu zal hier worden besproken. Vervolgens wordt het type gewas behandeld, dat wordt gebruikt voor de expressie van farmaceutische eiwitten. Hierbij komen risico's aan de orde die samenhangen met de verschillen in teeltcyclus en vermeerderingswijze.

Risico's zijn ook afhankelijk van de vraag of de te oogsten plantendelen uitsluitend vegetatief zijn (blad, wortel, knol, bol), of dat (ook) generatieve delen (bloemen, zaden, vruchten) worden gebruikt. Daarna wordt kort ingegaan op het telen van farmaceutische eiwitten in planten onder inperkende condities.

2.1 Algemene risico's van in planten geproduceerde biofarmaca

Aan *biopharming* zijn potentieel risico's verbonden, omdat er schadelijke effecten kunnen optreden voor het milieu, dan wel voor de gezondheid en het welzijn van mensen en dieren. De volgende algemeen geldende risico's van *biopharming* kunnen worden onderscheiden:

1) Een belangrijk risico is dat er PMPs in de voedselketen kunnen terechtkomen, die schadelijk zijn voor de gezondheid of het welzijn van mens en dier. Dit kan gebeuren door uitkruising, maar ook door onzorgvuldige ketenscheiding.

2) Een risico is dat PMPs een negatief effect kunnen hebben op non-target organismen. Het gaat hier zowel om insecten en micro-organismen, die een interactie met de plant hebben als om herbivoren die het transgene plantenmateriaal eten. Dieren die normaliter geen contact met de transgene plant hebben, kunnen toch worden beïnvloed door de farmaceutische eiwitten. Deze zouden toxische effecten teweeg kunnen brengen in de dieren zelf of zich kunnen ophopen in de voedselketen (47). Daarnaast kan als gevolg van exudatie van het farmaceutische eiwit de rhizosfeer worden beïnvloed en kunnen saprophyten (organisme dat zich voedt door de producten of resten van andere organismen op te nemen) het mogelijk toxische eiwit via dood plantenmateriaal binnen krijgen. Dit zal zich echter lokaal afspelen waardoor de effecten waarschijnlijk beperkt zullen blijven en er geen effecten op lange termijn te verwachten zijn.

3) Een volgend belangrijk risico is dat het transgen zich eventueel kan verspreiden door middel van zaden of door middel van pollen (uitkruising). Wanneer het transgen door uitkruising in wilde verwanten terechtkomt, bestaat er een risico op onvoorziene of nadelige milieu-effecten. Daarbij zou door terugkruising naar cultuurgewassen het gen of eigenschap alsnog in de voedselketen terecht kunnen komen.

4) Een laatste risicofactor is dat de productie van transgene planten restmateriaal zal opleveren, dat vermoedelijk ook (in enige mate) het farmaceutische eiwit zal bevatten. De vraag wat er met dat restmateriaal moet gebeuren vormt een belangrijk bioveiligheidsprobleem (47). Om dit te kunnen beoordelen zal wellicht inzicht moeten worden verkregen in de stabiliteit van het farmaceutische eiwit in het afgestorven plantenmateriaal.

2.2 In de plant tot expressie gebrachte farmaceutica

Niet alle PMPs brengen dezelfde risico's met zich mee. Daarom wordt er een onderscheid gemaakt tussen de voortgebrachte PMPs: vaccins, antilichamen en biofarmaceutica.

Vaccins

Een belangrijke categorie binnen de farmaceutische gewassen wordt gevormd door de planten waarin door genetische modificatie immunogene componenten van ziekteverwekkers worden gevormd. Uit deze planten kunnen vaccins worden gewonnen, of men kan de plant zelf als zodanig toepassen. Vaccins worden veelal aan gezonde mensen toegediend om hen te beschermen tegen ernstige ziekten; vaccins hebben vooral een preventieve functie. Voor de optimale effectiviteit van een vaccin en voor de veiligheid is het van belang dat ze in de juiste hoeveelheid en volgens het juiste schema worden toegediend. Vaccins kunnen echter ook bijwerkingen veroorzaken. Vaccins die geproduceerd worden door planten, zijn gebaseerd op immuunreactieve eiwitten van pathogenen.

Het eerste experimentele immunogene eiwit (in het vervolg kortweg aangeduid als vaccin) dat in planten werd geproduceerd, was het hepatitis B vaccin in tabak (48). Vervolgonderzoek was gericht op het produceren van dit vaccin in eetbare planten (26). Er zijn al klinische studies uitgevoerd met dit vaccin, geproduceerd in aardappel en sla (49). Twee andere vaccins die ook tot expressie komen in aardappel hebben eveneens de fase van klinische studies bereikt: een vaccin tegen reizigersdiarree (ETEC) en een vaccin tegen voedselvergiftiging bij kinderen (50; 51). Daarnaast wordt er momenteel gewerkt aan in planten geproduceerde vaccins tegen mazelen, malaria en humaan immunodeficiëncy virus (HIV).

In de groep farmaceutische gewassen met ingebouwde vaccins moet een onderscheid gemaakt worden tussen de zogenaamde 'eetbare vaccins' en planten die slechts als producent voor het vaccin gebruikt worden. Bij de eetbare vaccins lijkt het voor de hand te liggen dat de plant of het plantenproduct (vrucht, knol etc.) het vaccin in min of meer de gewenste dosis bevat en dat het vaccin weinig bijwerkingen vertoont. Vervolgens zullen de eetbare vaccins in de juiste dosis worden verpakt en gedistribueerd naar bijvoorbeeld de eerstelijns gezondheidszorg. Zo wordt er op toegezien dat mensen het juiste vaccin in de juiste hoeveelheid toegediend krijgen. Eén van de voordelen van eetbare vaccins in vergelijking met de huidige vaccins is dat tijdens het transport en de opslag, geen duur koelproces nodig is (52).

Biopharming met planten die er alleen toe dienen om het vaccin in een zo groot mogelijke hoeveelheid te produceren, omdat het de bedoeling is het vaccin uit de plant te isoleren, kan ook een bedreiging betekenen van de gezondheid en het welzijn van mensen en dieren. Dat is met name het geval als de planten een vaccin produceren dat bij consumptie negatieve bijwerkingen heeft, of orale tolerantie en sensibilisatie teweeg brengt. Tolerantie kan ertoe leiden dat een individu niet meer reageert op vaccinatie of op infectie, terwijl sensibilisatie kan leiden tot allergie. Het bedoelde risico bestaat in dergelijke gevallen uit incidentele inname. Dit kan optreden wanneer het vaccin in een voedingsgewas is ingebouwd. Bij het risico op incidentele inname zou men er naar moeten streven, in tegenstelling tot 'eetbare vaccins', het betreffende

vaccin juist niet in een voedingsgewas te produceren. Algemene uitspraken over de risico's van vaccinproducerende planten zijn niet mogelijk.

Antilichamen

Sinds 1989 kunnen antilichamen, ook wel *plantibodies* genoemd, door planten geproduceerd worden (53). Deze ontwikkeling is op dit moment al ver gevorderd. Het laat zich aanzien dat de productie van antilichamen in planten op eenvoudige wijze kan en grote hoeveelheden antilichamen opleveren. De toepassing van plantibodies biedt daarom bijvoorbeeld mogelijkheden in de passieve immunotherapie. Hierbij worden antilichamen niet zelf door het lichaam aangemaakt, maar van buitenaf toegediend. Daarom zijn vaak herhaalde grote doses van antilichamen nodig. Antilichamen ondersteunen de afweer tegen ziekten en beperken en bestrijden de gevolgen daarvan. Momenteel worden er klinische fase II studies uitgevoerd met antilichamen die in planten zijn geproduceerd, waaronder avicidine, een IgG antilichaam dat als marker dient voor dikke darm kanker (54).

De risico's voor dier en mens van de productie van antilichamen zullen in de meeste gevallen beperkt zijn. Veel antilichamen zijn niet toxisch voor mensen, aangezien zij niet gericht zijn tegen humane antigenen. Daarbij zullen de meeste antilichamen bij orale opname niet toxisch zijn voor mens en dier, omdat ze worden afgebroken in het maagdarmkanaal. Dit geldt voor zover bekend voor alle klassen antilichamen met uitzondering van de immunoglobulines A (IgA's). Van deze klasse van antilichamen is bekend dat zij in het maagdarmkanaal stabiel zijn, de darmwand kunnen passeren en door de bloedbaan worden opgenomen². Het eerste antilichaam dat in planten werd geproduceerd was IgG in tabak (53). IgG is het voornaamste antilichaam (70-75%) in humaan serum.

Op dit moment worden voor de productie van antilichamen meestal zaden van granen gebruikt. De eiwitophoping in droge zaden maakt het namelijk mogelijk de zaden voor een lange tijd op te slaan bij omgevingstemperaturen, zonder dat het eiwit wordt afgebroken of activiteit verliest (54).

In verband met toxiciteit kan bij antilichamen, net als bij vaccins, ook de dosis die de planten produceren belangrijk zijn. Sommige antilichamen kunnen zelfs in een lage dosis toxisch zijn. Een voorbeeld hiervan is Campath (Alemtuzumab), een antilichaam dat intraveneus wordt toegediend en wordt gebruikt bij de bestrijding van leukemie. Dit antilichaam herkent de structuur van humane bloedcellen en schakelt ze uit (55). Een bekende bijwerking van dit antilichaam is hoge koorts (56). Bij de bestrijding van ernstige ziektes, zoals kanker, worden deze bijwerkingen in een bepaalde mate geaccepteerd. Campath is overigens een IgG-antilichaam dat waarschijnlijk in het maag/darm-kanaal wordt afgebroken. Bij incidentele orale inname zullen de risico's voor mens en dier vermoedelijk dus beperkt zijn. In alle

² Deze informatie is mede gebaseerd op een interview met Dr. P. Parren van Genmab B.V.

gevallen geldt echter dat de schadelijkheid voor mens en milieu bij deze en bij andere toxische antilichamen eerst onderzocht moeten worden, voordat een dergelijke antilichamen producerende plant op het veld getest wordt. Algemene uitspraken over de risico's van de productie van antilichamen door planten zijn niet mogelijk.

Biofarmaceutica

De productie van farmaceutisch werkzame stoffen in planten is het derde veld van de nieuwe ontwikkelingen. Biofarmaceutica kunnen worden gebruikt om ziekten te behandelen en genezen, zij hebben dan een curatieve functie. Maar ze kunnen ook preventief worden ingezet, bijvoorbeeld bij malariapreventie.

Planten kunnen gemodificeerd worden om eiwitten te produceren die voor therapeutische doeleinden gebruikt worden: de biofarmaceutica. Een voorbeeld hiervan is hirudine, een antistollingsmiddel dat gebruikt wordt bij de behandeling van trombose. Hirudine wordt op dit moment meestal geproduceerd door genetisch gemodificeerde bacteriën of gist. Het kan inmiddels ook worden geproduceerd door koolzaad, tabak en Ethiopische mosterd (57-59). Daarnaast worden ook glucocerebrosidase en hGM-CSF (*human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) in planten tot expressie gebracht. Deze behoren op dit moment tot de duurste medicijnen (60; 61). Glucocerebrosidase is een enzym dat mensen met de ziekte van Gaucher, een zeldzame erfelijke aandoening, niet zelf kunnen aanmaken. Dit enzym breekt glucocerebroside af. Wanneer glucocerebroside in de macrofagen blijft, kunnen deze niet meer normaal functioneren. Het andere genoemde biofarmaceuticum, hGM-CSF, stimuleert de vorming van neutrofiële granulocyten en macrofagen, die een belangrijke rol spelen bij de afweer tegen infecties. Het wordt veel gebruikt bij kankerpatiënten met een verminderde afweer.

Tot op dit moment zijn er geen resultaten beschikbaar van studies naar de effecten van deze biofarmaceutica producerende planten op andere diersoorten of het milieu. Daarom acht de COGEM het onwenselijk deze biofarmaceutica te produceren in planten op het veld. Toelating in kassen van dergelijke planten zal *case by case* bekeken moeten worden.

2.3 Type gewas dat gebruikt wordt om farmaceutica te produceren

In deze paragraaf wordt ingegaan op de verschillende typen gewassen die gebruikt kunnen worden om farmaceutica te produceren en op de daarmee samenhangende risico's. Het risico dat het transgen zich verspreidt naar niet-transgene gewassen van dezelfde soort of daaraan gerelateerde wilde soorten wordt besproken. Bij de keuze van farmaceutische gewassen is het daarnaast van belang onderscheid te maken tussen de verschillende plantendelen die het beoogde product bevatten. De hier volgende beschouwing is in feite van toepassing op alle transgene gewassen, farmagewassen vormen daarbij geen uitzondering.

Bij de risicobeoordeling van de teelt van een transgeen gewas is van groot belang of het gewas in de productiefase tot bloei komt. Wanneer het gewas niet tot bloei komt en verspreiding door uitkruising is uitgesloten, wordt het milieurisico in sterke mate bepaald door de vermeerderingsfase. De vermeerdering wordt echter soms onder de sterk ingeperkte omstandigheden van een kas uitgevoerd. Van sommige gewassen, b.v. bloembollen, bestaan cultivars die steriel zijn en geen verwilderingspotentieel hebben. Deze diversiteit toont aan dat een casusgewijze risicoanalyse belangrijk blijft.

Voor de risicoanalyse is van belang welk deel van het gewas nodig is voor de productie van het farmaceuticum. De werkzame stof kan (oogstbaar) aanwezig zijn in vegetatieve dan wel in generatieve delen of in beide. Extractie uit vegetatieve delen betekent dat slechts ongeslachtelijke stadia van het gewas te velde hoeven te staan. Bij vegetatieve delen kan het gaan om alleen bladeren en stengels, maar ook om veelcellige structuren die van de ouderplant los kunnen raken en zich tot nieuwe individuen kunnen ontwikkelen, bijvoorbeeld knoppen, wortelstokken, bollen, uitlopers of knollen.

Op dit moment wordt echter veel onderzoek verricht naar de productie van eiwitten in zaden, d.w.z. in generatieve delen. Deze productiewijze heeft als voordeel dat zaden gemakkelijk te verzamelen zijn en over langere tijden bewaard kunnen worden, zonder dat de eiwitten in de zaden worden afgebroken of hun biologische activiteit verliezen (54). Daarbij zijn zaden in grote aantallen te oogsten en is er veel kennis over de verwerking van zaden (zoals maïskorrels) tot halffabrikaten en eindproducten. Om zaden of vruchten te kunnen oogsten is evenwel geslachtelijke/generatieve voortplanting noodzakelijk. Hierbij ontstaan nieuwe individuen door de versmelting van twee gameten. Bij dit proces speelt de verspreiding van stuifmeel een rol en zal ook in de zaad- of vruchtfase verspreiding van de betreffende genen mogelijk zijn. Dit geldt uiteraard niet wanneer planten mannelijk steriel zijn en/of de gevormde zaden ook steriel zijn. In dat geval is het risico op verspreiding dan ook veel lager. Voor de generatief voortplantende gewassen dient nog een onderscheid gemaakt te worden tussen zelf- en kruisbestuivers.

Vegetatief vermeerderde gewassen

Verspreiding van genen via stuifmeel en zaden in gewassen die vegetatief (stek, knollen, bollen etc) worden geoogst is over het algemeen zeer beperkt dan wel uitgesloten. Teelt van dit type gewassen heeft feitelijk twee voordelen op het gebied van inperking. De farmaceutische eiwitten die geproduceerd worden in vegetatieve organen, kunnen worden geoogst vóór de bloei, zodat *gene flow* door pollenoverdracht vrijwel geheel voorkomen kan worden (8). Daarenboven is verspreiding via zaden of vruchten onwaarschijnlijk, omdat het gewas in die fase immers niet op het veld hoeft te staan. Problemen in verband met een overblijvende zaadbank zullen dus ook niet voorkomen. De risico's van vegetatief vermeerderde gewassen zullen dus, afhankelijk van de soort, relatief beperkt zijn.

Het belangrijkste vegetatief vermeerderde gewas dat wordt gebruikt voor de productie van farmaceutische eiwitten is aardappel. Aardappel is een belangrijke plant in verschillende studies naar de productie van vaccins, die zich soms al in een testfase bevinden (26; 50). Aardappels worden tevens geschikt geacht voor de productie van antilichamen (80; 81). In klinische studies zijn transgene aardappels ook al als 'eetbaar vaccin' aan mensen toegediend.

De risico's van verspreiding en overleving van aardappel zijn verwaarloosbaar klein. Toch is voorzichtigheid geboden, aangezien aardappel een voedingsgewas is. Hoewel het risico op verspreiding en overleving op het veld erg klein is, blijft onverminderd het risico op vermenging in de keten bestaan.

Generatief vermeerderde zelfbestuivers

Genverspreiding in het natuurlijk milieu kan zelfs bij soorten met strikte zelfbestuiving wel worden vertraagd, maar niet geheel worden voorkomen. De meeste zelfbestuivers zijn namelijk voor een klein percentage ook kruisbestuivers. Bij sommige planten, bijvoorbeeld gerst en wilde gerst, is de hoogte van dit uitkruisingspercentage gerelateerd aan milieufactoren zoals regenval en temperatuur (82). Wanneer een zelfbestuiver incidenteel toch uitkruist, bestaat de mogelijkheid dat het transgen verspreid wordt in voedingsgewassen of wilde verwanten.

De voornaamste risico's voor mens en dier van dit type gewas bestaan uit incidentele consumptie/vraat en uit vermenging in de voedselketen. Deze risico's zijn geheel afhankelijk van de eventuele toxiciteit en allergeniteit van het ingebrachte gen, net als bij andere genetisch gemodificeerde gewassen. De risico's voor het milieu van generatief vermeerderde zelfbestuivers bestaan met name uit eventuele opslag of verwildering van het farmaceutische gewas.

Generatief vermeerderde kruisbestuivers

Verspreiding van genen vanuit generatief vermeerderende kruisbestuivers is moeilijk te voorkomen. Deze gewassen vormen het grootste risico als het gaat om verspreiding in het milieu. Indien wilde verwanten van dit type gewas in een regio voorkomen, zal verspreiding van genen plaatsvinden. Daarom is een dergelijk gewas geen voor de handliggende keus om veldproeven mee uit te voeren. Dat is zeker het geval wanneer wilde kruisbare verwanten in Nederland voorkomen, zoals bij koolzaad. Maïs is ook een kruisbestuiver, maar het heeft daarentegen in Nederland geen wilde verwanten, het kan niet verwilderen en het vertoont geen opslag. Bij maïs en ook bij andere generatief vermeerderende kruisbestuivende voedingsgewassen bestaan niettemin wel risico's, namelijk op ketenvermenging en incidentele consumptie. Ondanks deze bezwaren is maïs thans het belangrijkste commerciële productiegewas voor recombinante eiwitten. Maïs is het eerste gewas dat commercieel gebruikt wordt voor de productie van niet-farmaceutische eiwitten zoals avidine en β -glucuronidase (38; 40). Daarnaast wordt maïs gebruikt voor de productie van recombinante antilichamen (83).

en andere technische/farmaceutische enzymen zoals laccase, trypsine en aprotinine (84).

2.4 Farmaceutische gewassen onder ingeperkt gebruik

Teelt van farmagewassen onder ingeperkt gebruik condities, zoals kassen en kweekcellen, kan waarschijnlijk makkelijker plaatsvinden dan teelt op het veld, omdat de veiligheid van mens en milieu onder ingeperkte condities beter gewaarborgd blijft. Afhankelijk van de soort waarin het farmaceutische eiwit tot expressie wordt gebracht zullen er strengere eisen aan de kasvoorschriften worden gesteld. In Appendix C van de regeling genetisch gemodificeerde organismen en richtlijnen van de COGEM bij deze regeling (1998) staan alle soorten beschreven waar in Nederland een vergunning voor is verleend, met de daarbijbehorende inperkingsmaatregelen. Deze maatregelen zorgen ervoor dat het transgen niet kan ontsnappen naar het milieu. Er vindt dus geen uitkruising plaats, noch kan een plant verwilderen. Diepgaande informatie van het transgen is in geval van ingeperkt gebruik ook niet noodzakelijk, m.a.w. de risicoanalyse is onafhankelijk van het type farmaceutisch eiwit. De eisen die worden gesteld aan de kassen waarin de genetisch gemodificeerde planten geteeld worden staan beschreven in de door VROM gepubliceerde Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen. De teelt van genetische gemodificeerde planten en daarmee ook de teelt farmagewassen onder ingeperkt gebruik is geregeld onder het Besluit genetisch gemodificeerde organismen.

In Nederland is in 2002 een studie gedaan naar de haalbaarheid van farmaceutische eiwitten in planten in de glastuinbouw (23). In deze studie kwam naar voren dat er voor de Nederlandse glastuinbouw goede mogelijkheden zijn om een rol te spelen in de teelt van transgene gewassen voor de productie van recombinante eiwitten en eiwitmedicijnen.

2.5 Een technisch-wetenschappelijke risicoanalyse: conclusies

In dit hoofdstuk zijn de mogelijke risico's van farmaceutische gewassen in kaart gebracht. Omdat er veel verschillende genen tot expressie kunnen worden gebracht, er veel plantensoorten kunnen worden gebruikt en ook (regionaal) verschillende teeltomstandigheden de inzet van uiteenlopende soorten noodzakelijk zal maken, zal het uiteindelijke assortiment aan farmaceutische gewassen naar verwachting omvangrijk en divers worden. Daarom is het belangrijk om de risico's van elk gewas afzonderlijk te beoordelen. De COGEM is derhalve van mening dat bij een aanvraag voor veldproeven met farmaceutische gewassen te allen tijde een casusgewijze risicoanalyse dient te worden uitgevoerd. Daarnaast is er voor de beoordeling van vele farmaceutische eiwitten te weinig kennis van effecten van deze eiwitten op het milieu. Er zou meer onderzoek gedaan moeten worden om deze lacunes in kennis te overbruggen.

Bij een beoordeling van de risico's van farmaceutische gewassen is het volgens de COGEM noodzakelijk om de gehele keten van zaaizaad (of pootgoed) tot verwerking van de oogst in de analyse te betrekken. In elke fase zijn immers in principe schadelijke effecten voor mens en milieu mogelijk. In het volgende hoofdstuk zal worden ingegaan op de mogelijkheden van risicomangement en het belang van ketenscheiding.

3. Risicomanagement

Ongewenste effecten van *biopharming* kunnen, zoals in het vorige hoofdstuk blijkt, op zeer verschillende plaatsen tijdens de teelt en de verwerking optreden. Deze ongewenste effecten kunnen een veiligheidsrisico betekenen. Ze kunnen ook louter ongewenst zijn vanuit een ethisch-maatschappelijk perspectief, zoals in de signalering is aangegeven. Een ketenbenadering, waarin ook met de mogelijkheid van import rekening wordt gehouden, is daarom onontbeerlijk. Complicerende factor daarbij is wel dat voor de verschillende elementen in de keten ook verschillende wetgeving van toepassing is, wat doorwerkt in de uitvoeringscomponent. Bij het beoordelen van de risico's die verbonden zijn aan *biopharming* zal hiermee terdege rekening gehouden moeten worden.

In dit advies wordt ingegaan op technische maatregelen om contaminatie te voorkomen. Tevens zullen vanuit dit gezichtspunt de diverse productiesystemen in planten worden besproken. Daarnaast zal in dit hoofdstuk het onderwerp ketenvermenging vanuit veiligheidsperspectief worden beschreven.

Om de risico's van ketenvermenging te minimaliseren worden er in de huidige literatuur verschillende aanbevelingen gedaan om veiligheidsbarrières in te bouwen.

Ten eerste wordt fysieke isolatie voorgesteld als methode van risicomanagement. Het farmaceutische gewas moet gekweekt worden in temporele en/of geografische isolatie ten opzichte van dezelfde soort of wilde verwanten. Wellicht is dit echter onmogelijk voor insecten- en windbestoven soorten (45). Deze soorten kunnen eventueel wel in kassen in isolatie worden geteeld.

Een tweede methode van risicomanagement die wel wordt voorgesteld, is dat een productieveld en de naastgelegen velden voor een jaar braak liggen. Contaminatie door opslag wordt zo tegengegaan. Gedurende dat jaar van braakligging wordt de groei van spontaan opkomende planten gecontroleerd en ze worden geëlimineerd. Gezien het daarvoor vereiste oppervlakte is deze methode uit economisch oogpunt vermoedelijk problematisch.

Andere oplossingen worden gezocht in genetische inperkingsystemen, zoals bijvoorbeeld het terminatorsysteem. Er worden strategieën voor genetische inperking voorgesteld, zoals: apomixis, genoomincompatibiliteit en andere fertiliteitsbarrières.

Vaccins in voedingsmiddelen zouden gemakkelijker onderscheiden kunnen worden van andere voedingsmiddelen door ze bijvoorbeeld te markeren met een kleur. Wanneer er een visuele marker is toegevoegd, zoals bijvoorbeeld bij witte tomaten of maïs die gemakkelijk te herkennen is door afwijkende pigmentatie, zal het risico op vergissingen vermoedelijk geringer zijn (54).

Het plantenbiotechnologische bedrijf *Ceres Inc.* heeft een systeem ontwikkeld waarbij de planten die farmaceutische eiwitten produceren mannelijk steriel zijn. Het bedrijf heeft in de betreffende planten een extra inperkingsfactor aangebracht in de

vorm van een transcriptiefactor, die de kieming en de normale ontwikkeling van het zaad remt (87).

3.1 Productiesystemen in planten

Farmaceutische gewassen worden meestal gegenereerd door middel van stabiele genoverdracht naar het planten kerngenoom (62). De transformatie vindt plaats door gebruik te maken van *Agrobacterium tumefaciens* of *particle bombardment*. *A. tumefaciens* is een plantpathogeen die van nature genetisch materiaal in het plantenchromosoom overbrengt. Door het genetische materiaal van *A. tumefaciens* te veranderen met de gewenste genen kunnen op een eenvoudige wijze verschillende soorten planten getransformeerd worden, met name dicotylen (42). Daarnaast kan genetisch materiaal ook als 'coating' worden aangebracht op kleine metalen kogeltjes, die vervolgens ballistisch in de cel worden geïntroduceerd met behulp van een 'gene-gun'. Dit systeem kan voor veel verschillende soorten planten gebruikt worden en wordt ook wel *particle bombardment* genoemd.

Transformatie door middel van deze twee methoden zorgt ervoor dat het plantenchromosoom permanent wordt veranderd. Het resultaat is dus een overerfbare expressie van een bepaald eiwit, d.w.z. dat de planten zaden kunnen voortbrengen met de gewenste modificatie (41). Dit is met name een voordeel voor de producent, aangezien er niet telkens opnieuw transgene planten gemaakt hoeven te worden. Het heeft echter als nadeel, dat bij de analyse van de milieurisico's behalve de getransformeerde plant ook het verspreidingsmateriaal zoals zaden en pollen moet worden meegenomen.

Naast deze gangbare methode van het modificeren van planten worden ook een aantal andere methoden gebruikt om planten te transformeren. Het bedrijf *Phytomedics* maakt gebruik van de vegetatieve weefsels van de plant, zoals de bladeren of wortels, die in hun exudaten het recombinante eiwit uitscheiden. Deze methode maakt het mogelijk dat het eiwit continu wordt verzameld. *Phytomedics* gebruikt dit systeem voor de ontwikkeling van de productie van humane alkalische fosfatase (63; 64). Het systeem is ook gebruikt voor de synthese van recombinante antilichamen (65). Het is echter alleen bruikbaar voor kleinschalige productie in een *high containment* faciliteit, aangezien het opvangen van exudaten in veldexperimenten zo goed als onmogelijk is. Tevens zouden veldexperimenten kunnen leiden tot het lekken van grote hoeveelheden recombinant eiwit in de bodem en het grondwater (8). Overigens is het feitelijke risico van dit weglekken voornamelijk onvoldoende onderzocht. Zo is weinig bekend over de mate van stabiliteit en persistentie en de effecten van eiwitten in de bodem. Naar verwachting zullen er ook grote verschillen bestaan tussen verschillende eiwitten.

Bij sommige planten wordt niet het DNA in de kern getransformeerd, maar het DNA in de chloroplast, meestal door *particle bombardment* (66; 67). Deze planten worden in de literatuur ook wel *transplastomic plants* genoemd. Er zijn tal van voordelen aan deze techniek, waaronder één belangrijk milieuveiligheidsvoordeel. Bij de meeste plantensoorten erven chloroplasten over via de moederlijke lijn, waardoor uitkruising en verspreiding van het transgen wordt voorkomen. In verreweg de meeste plantensoorten worden namelijk tijdens de mitotische deling van de pollenproductie de plastiden uit de aanstaande pollenkorrels verwijderd. Het stuifmeel bevat in principe geen chloroplasten (68). De afwezigheid van functioneel chloroplast DNA in de pollen van de meeste gewassen zorgt dus voor een natuurlijke inperking van het transgen (69). In enkele gevallen wordt plastide DNA van de vaderplant in hybriden gevonden (70). Om dit te ondervangen wordt gewerkt aan koppeling van het chloroplast-transformatiesysteem aan andere mannelijke steriliteitsystemen (71).

Bijkomende voordelen van chloroplast transformatie zijn ten eerste een hoog expressieniveau van het transgen, omdat het plastide genoom polyploid is met 10-100 kopiën per plastide (67). Daarnaast is het mogelijk om chloroplasten te transformeren met meerdere genen die onder controle zijn van één enkele promotor (72). Het ontbreken van *gene-silencing* in chloroplasten en het ontbreken van positie-effecten (willekeurige inserties resulteren in variabele transgen expressieniveaus) en pleiotrope effecten zijn ook in de literatuur beschreven voordelen (67; 72). Plastide DNA transformatie wordt veelal in tabak gedaan, maar is ook succesvol gebleken in een toenemend aantal andere plantensoorten, waaronder wortel en tomaat (66; 67). Het doel van het transformeren van chromoplasten in fruit en groente is met name de productie van (eetbare) vaccins (73). Overigens is chloroplasttransformatie niet altijd toepasbaar om functionele eukaryote eiwitten tot expressie te brengen aangezien de chloroplast een prokaryotische genoomorganisatie heeft. Met name posttranslationele modificaties verlopen anders bij prokaryoten dan bij eukaryote systemen.

Er worden ook transiënte expressiemethoden gehanteerd om planten te transformeren: agro-infiltratie en virusgeïnfecteerde planten. Transiënte expressie wordt met name gebruikt om de activiteit van transformatieconstructen te verifiëren en kleine hoeveelheden van het recombinante eiwit te produceren (69). Een methode hiervoor is agro-infiltratie, het vacuüm infiltreren van bladeren met recombinante *A. tumefaciens*, resulterend in transiënte transformatie van vele cellen (74). Agro-infiltratie was tot voor kort minder geschikt voor commerciële productie omdat hoge expressieniveaus van eiwitten slechts voor een korte duur werden gehaald (75). Onlangs is echter aangetoond hoe door het remmen van *gene silencing* het agro-infiltratie proces opgeschaald kan worden voor meer commerciële doeleinden (76). Het milieuveiligheidsvoordeel van deze techniek houdt in dat het een modificatie betreft die niet permanent is (47). Dit voordeel zou ook gelden voor transiënte expressie door middel van virusinfectie. Virusgeïnfecteerde planten zijn gebruikt voor

de productie van verschillende farmaceutische eiwitten inclusief vaccin kandidaten en antilichamen. Eén van deze vaccin kandidaten doorloopt nu een klinische fase I studie (77). Het gebruik van virale vectoren om planten te transformeren kan echter extra problemen met zich mee brengen met betrekking tot inperking (8). Thans wordt gewerkt aan het ontwikkelen van biologisch ingeperkte virale vectorsystemen (78). Het is wel de vraag in hoeverre deze systemen de mogelijkheid tot recombinitie en het ontstaan van functionele virussen volledig uitsluiten.

Daarnaast kunnen kleine moleculen farmaceutica, zoals antilichamen, interleukines, erythropoetine (EPO), *human granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (hGM-CSF) en hepatitis B antigeen, geproduceerd worden in plantencultures (79). In dergelijke cultures zijn de risico's voor mens en milieu waarschijnlijk zeer gering. Aangezien deze eiwitten al onder zeer hoge inperkingsmaatregelen geproduceerd worden, zullen ze in deze risicoanalyse niet worden meegenomen.

3.2 Ketenscheiding

De productie van farmaceutica in planten kan er toe leiden dat farmaceutisch materiaal in de voedselketen terecht komt. Dit kan optreden als een gevolg van kruiscontaminatie van voedingsgewassen, door spontane groei van farmaceutische gewassen op plaatsen waar deze niet gewenst zijn of door terugkruising via wilde verwanten. De productie van farmaceutica in planten vereist echter geen grote hoeveelheid land en dat maakt het gemakkelijker om onder strikt gecontroleerde condities te werken, zoals fysieke en temporele isolatie (41). In de Verenigde Staten zijn productiemaatstaven voor farmaceutische gewassen ontwikkeld door de industrie, USDA, FDA en internationale organisaties, zodat de productie van farmaceutica in planten onder streng gecontroleerde condities plaatsvindt, net als bij andere farmaceutische producten (85).

In de huidige moderne landbouw kan het zijn dat éénzelfde perceel door verschillende bedrijven gebruikt wordt. Worden er gewassen geteeld met enige vorm van opslag, dan zal deze bestreden moeten worden om ketenscheiding te handhaven. In de Verenigde Staten veroorzaakte opslag, zoals ook in de signalering is vermeld, dat sojabonen verontreinigd werden door maïs dat gemodificeerd was om medicijnen te produceren (86).

Ketenscheiding binnen één gewas lijkt moeilijker te realiseren dan ketenscheiding tussen gewassen onderling. Dat zal in de kosten tot uitdrukking komen. Volledige en permanente ketenscheiding binnen één gewas wordt door inperkende maatregelen daarom mogelijk prohibitief duur. De noodzaak tot strikte ketenscheiding geldt ook waar het niet-voedingsgewassen betreft, zoals hennep, die andere afzet- en verwerkingketens hebben dan voedingsgewassen. De scheidslijn tussen voedings- en niet-voedingsgewassen is niet altijd helder. In individuele gevallen kunnen de *food* en

non-food ketens verweven zijn. Restproducten uit de *non-food* sector worden bijvoorbeeld als diervoeder gebruikt, waar dat mogelijk is. Afvalverwerking is altijd duurder dan restgebruik en dit gegeven veroorzaakt op andere terreinen nu al regelmatig incidenten en noodzaakt tot een strikte handhaving. Het is derhalve raadzaam om restproducten van farmaceutische gewassen niet voor enig andere bestemming dan afvalverwerking vrij te geven.

Naast de risico's van ketenvermenging, is ketenscheiding ook van belang vanuit een maatschappelijk perspectief, zoals in de signalering is vermeld. Belangrijke overweging daarbij is dat het consumentenvertrouwen niet geschaad wordt.

Momenteel is nog weinig kennis over de risico's van ketenvermenging. De COGEM is daarom van mening dat er meer onderzoek zou moeten worden gedaan naar de mogelijkheden van ketenscheiding en de consequenties van de doorbreking daarvan. Daarnaast zou ook meer onderzoek gedaan moeten worden naar de mogelijkheden om in te grijpen bij vervuiling.

4. Conclusies en aanbevelingen

Biopharming brengt risico's met zich mee omdat het schadelijke effecten kan hebben op het milieu, dan wel op de gezondheid en het welzijn van mensen en dieren. Sommige farmaceutische gewassen zullen bijvoorbeeld toxisch of allergeen zijn. De COGEM onderscheidt drie typen PMPs: vaccins, antilichamen en biofarmaceutica. Tevens wordt een onderscheid gemaakt tussen de verschillende voortplantingswijzen van de soorten en wordt rekening gehouden met wat feitelijk het oogstbare deel van de plant is. Met betrekking tot de risicoanalyse worden door de COGEM hieronder enkele adviezen geformuleerd. Een belangrijk aandachtspunt vanuit risicomanagement is ketenscheiding. Uitgaande van ketenscheiding bij de introductie van *biopharming*, doet de COGEM hieronder tevens enkele aanbevelingen over risicomanagement. De belangrijkste conclusies en aanbevelingen luiden:

- De COGEM acht het van belang om elk farmaceutisch gewas en de daaraan verbonden risico's *case by case* te beoordelen. Er is een enorme variëteit mogelijk aan farmaceutische gewassen, omdat er veel verschillende genen tot expressie kunnen worden gebracht, er veel plantensoorten gebruikt kunnen worden en niet alle planten aan hetzelfde milieu worden blootgesteld. Algemene uitspraken over de risico's van farmaceutische gewassen zijn daardoor niet mogelijk.
- De COGEM is van mening dat de huidige regelgeving voldoende aanknopingspunten biedt om de technisch-wetenschappelijke risico's van farmaceutische gewassen te beoordelen. De teelt van farmaceutische gewassen is een onderdeel van GGO-teelt. De milieuveiligheid van de farmaceutische gewassen zal derhalve volgens de geldende Europese regels en de daarop gebaseerde Nederlandse wetgeving, moeten worden beoordeeld. Voorzover de farmaceutische gewassen en hun producten vallen onder de regelgeving inzake genetisch gemodificeerde levensmiddelen, zullen ze eveneens aan de eisen betreffende voedselveiligheid, Verordening 1829/2003/EG, moeten voldoen. Afspraken en reguleringsmaatregelen die van toepassing worden verklaard op coëxistentie van GGO-teelt, conventionele teelt en biologische teelt zullen eveneens onverkort op farmaceutische gewassen van toepassing zijn.
- De kans op uitkruising en verspreiding in het milieu is groter als een gewas generatief kruisbestuivend is dan wanneer het zelfbestuivend is. Dat is eveneens het geval wanneer het een gewas betreft dat in vegetatieve toestand wordt geoogst (en soms in het geheel niet bloeien kan). Niettemin moet rekening gehouden worden met de risico's van opslag, verwildering en incidentele consumptie/vraat door mens en dier.
- Toepassing van genetische inperkingsystemen, die moeten voorkomen dat farmaceutische gewassen kunnen uitkruisen dan wel kiemkrachtig zaad

produceren, kan een belangrijk hulpmiddel zijn om mogelijke milieurisico's te beperken.

- De COGEM beveelt aan om niet voor voedingsgewassen te kiezen als uitgangspunt voor farmaceutische productie. Behalve dat het risico op contaminatie van de voedselketen daardoor afneemt, worden zo ook eventuele problemen met de Europese regels over voedselveiligheid vermeden. Op basis van de huidige regelgeving zal een vergunning voor commerciële teelt onder veldcondities waarschijnlijk niet verleend worden voor de teelt van een toxisch farmaceutisch eiwit in een voedings- dan wel voedergewas. Daarom acht de COGEM het raadzaam om geen voedings- of voedergewassen als productieplant voor farmaceutische eiwitten te kiezen.
- Naar de mening van de COGEM zouden voor *biopharming* bij voorkeur plantensoorten gekozen moeten worden, waarbij het beoogde product uit vegetatieve organen van de te telen gewassen gewonnen kan worden. Op deze wijze kan het PMP namelijk vóór de bloei al geogst worden en kan uitkruising voorkomen worden.
- De COGEM pleit ter vermijding van contaminatie van de humane en dierlijke voedselketen door biofarmaceutica voor een strikte ketenregulering c.q. ketenscheiding. Ketenscheiding heeft betrekking op alle stappen van het productieproces, van zaad tot geneesmiddel, maar ook op het transport en de afvalverwerking. Mochten op termijn farmaceutische gewassen worden toegelaten in Europa, dan zal bij de technisch-wetenschappelijke risicoanalyse op al deze aspecten gelet dienen te worden.
- Wanneer farmaceutische gewassen uiterlijk duidelijk herkenbaar zijn (zoals door een afwijkende kleur), kan dit een hulpmiddel zijn om onbedoelde consumptie te voorkomen.
- De COGEM acht het ten slotte van belang dat nader verkennend onderzoek wordt gedaan naar de mogelijkheden van ketenscheiding en de consequenties van de doorbreking daarvan en naar de mogelijkheden van correctieve actie bij incidenten van ketenvervuiling.

Literatuur

1. Est, R. van L. Hanssen & O. Crapels red. 2003 Genen voor je eten Eten voor je genen Maatschappelijke vragen en dilemma s rondom voedingsgenomics. Den Haag Rathenau Instituut.
2. Food Ethics Council (1999). Novel Foods: Beyond Nuffield. p. 5.
3. Kleter G.A. et al. (2001). Exploitation and regulation of plants genetically modified to express nutraceuticals and pharmaceuticals. Wageningen, December 2001. Zie [http](http://www.rikilt.wageningen-ur.nl/nutraceuticals) and www.rikilt.wageningen-ur.nl/nutraceuticals
4. Richtlijn 2000/13/EG van het Europees Parlement en de Raad van 20 maart 2000 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der lidstaten inzake de etikettering en presentatie van levensmiddelen alsmede inzake de daarvoor gemaakte reclame, PbEG L 109 29 artikel 2 lid 1 sub b.
5. Gezondheidsraad (2003). Voedingsmiddelen en supplementen met claims over gezondheidseffecten. Den Haag, 10 juni 2003.
6. RIVM (2003). Nationaal Kompas Volksgezondheid.
7. Verordening (EG) Nr. 1829/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2003 inzake genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders.
8. Twyman, R. M., Stoger, E., Schillberg, S., Christou, P., and Fischer, R. (2003). Molecular farming in plants: host systems and expression technology. *Trends Biotechnol* **21**, blz. 570-578
9. U.S. Food and Drug Administration and the U.S. Department of Agriculture (FDA & USDA) (2002). Guidance for Industry: Drugs, Biologics and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals 67 Federal Register 57828 September 12 2002.
10. Biotechnology Industry Organization (2002). Reference Document for Confinement and development of Plant-Made Pharmaceuticals in the United States. Zie: [http:](http://www.bio.org/pmp/PMPConfinementPaper.pdf) and www.bio.org/pmp/PMPConfinementPaper.pdf
11. Howard, J. 2002 Is There a Pharm in the Future Pharming Could Meet a Growing Need. Commentaar van John Howard Chief Scientific Officer ProdiGene Inc. in AgBiotechBuzz On the Pharm 7 2 July 27 2002.
12. Felsot, A. S. 2002 Pharm Farming It s Not Your Father s Agriculture. In Agrichemical and Environmental News 195 July 2002. Zie [http](http://aenewes.wsu.edu) and aenewes.wsu.edu.
13. COGEM (2003b). Coëxistentie in de landbouw. CGM/031126-01.
14. COGEM (2003a). Naar een integraal ethisch-maatschappelijk toetsingskader voor moderne biotechnologie. CGM/030618-02.
15. Vgl. bijvoorbeeld de website van de Biotechnology Industry Organization, [http](http://www.biotech.org)

and www.bio.org/pmp

16. Monsanto (2003). Our Pledge. Benefits. Dilemma-Plant Made Pharmaceuticals. Zie: [http:](http://www.monsanto.com/monsanto/layout/our_pledge/benefits/plant_made.asp) and www.monsanto.com/monsanto/layout/our_pledge/benefits/plant_made.asp

17. Vgl. o.a. Union of Concerned Scientists. Pharm and Industrial Crops: The Next Wave of Agricultural Biotechnology. Publicatie op de website: [http:](http://www.ucsusa.org/pharm/pharm_benefits.html), www.ucsusa.org/pharm/pharm_benefits.html en [http:](http://www.ucsusa.org/pharm/pharm_why.html), and www.ucsusa.org/pharm/pharm_why.html De Union of Concerned Scientists is een non-profit organisatie van wetenschappers in de Verenigde Staten.

18. Meristem (2004). MERISTEM® THERAPEUTICS is een biotechnologiebedrijf dat zich bezighoudt met de productie van PMPs in Frankrijk. Zie: [http:](http://www.meristem-therapeutics.com/GB/intro2.htm) and www.meristem-therapeutics.com/GB/intro2.htm

19. Collins, S. 2003 Potato the medical factory of tomorrow. The New Zealand Herald April 4 2003.

20. Anoniem (2003). Transgenic Crops: An Introduction and Resource Guide. Zie: [http:](http://www.colostate.edu/programs/lifesciences/TransgenicCrops/hotbiopharm.html) and www.colostate.edu/programs/lifesciences/TransgenicCrops/hotbiopharm.html.

21. Anoniem (2004). Drugs in crops the unpalatable truth. Editorial. In: Nature Biotechnology, 22 2 February 2004.

22. Conron, K. 2003 Out of the ashes Medicinal uses for tobacco could breathe new life into area farms. In The Business Gazette November 27 2003. Zie [http](http://www.gazette.net/200348/business/features/190204-1.html) and www.gazette.net/200348/business/features/190204-1.html

23. Creemers-Molenaar, J., Stevens, L. H., and van der Krieken, W. M. 2002 Farmaceutische eiwitten in planten. Een haalbaarheidsstudie in opdracht van Stichting Innovatie Glastuinbouw en InnovatieNewerk Groene en Ruimte en Agrocluster.

24. Beall, R. J. 2003 Cystic Fibrosis Foundation Response to Docket No 02D-0324 Guidance for Industry Drugs Biologics and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals.

25. Thanavala, Y., Yang, Y. F., Lyons, P., Mason, H. S., and Arntzen, C. (1995). Immunogenicity of transgenic plant-derived hepatitis B surface antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**, blz. 3358-61

26. Richter, L. J., Thanavala, Y., Arntzen, C. J., and Mason, H. S. (2000). Production of hepatitis B surface antigen in transgenic plants for oral immunization. *Nat Biotechnol* **18**, blz. 1167-1171

27. Castle, D. 2003 The Future of Plant-Derived Vaccines. Ethical considerations for biotechnology. In Biotechnology Focus vol. 6 6 June 1 2003.

28. Arntzen, C. 2002 Profiles. Charles Arntzen Edible Immunity. In AgBiotechBuzz Planting Season 2 5 May 23 2002.

-
29. Pew Initiative et al. (2003). Pharming the Field. A Look at the Benefits and Risks of Bioengineering Plants to Produce Pharmaceuticals. Proceedings from a workshop (July 17-18, 2002 sponsored by the Pew Initiative on Food and Biotechnology the U. S. Food and Drug Administration and the Cooperative State Research Education and Extension Service of the U. S. Department of Agriculture.
30. Cohen, F. 2003 Brief van de Consumentenbond aan de minister van VROM over biofarmaceutische gewassen d. d. 19 augustus 2003.
31. Franz, N. 2003 Food groups seek moratorium on pharma crops. *Biotechnology In Chemical Week* February 19 2003 p. 83.
32. Snack Food Association (SFA) (2003). Commentaar gedateerd 11 februari 2003, gericht aan de U. S. Food and Drug Administration op Docket 02D-0324-Guidance for Industry Drugs Biologics and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals 67 Federal Register 57828 September 12 2002. Zie [http](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Feb03/021203/80054e15.doc) and www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Feb03/021203/80054e15.doc.
33. DePalma, A. 2003 Is a Green Plant in Your Manufacturing Future Plant-Made Biopharmaceuticals Are Biotech's Next Wave. In *BioPharm International* November 15 2003. Zie www.biopharm-mag.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id76581&&pageID=1.
34. Medley, T. L. 2003 Dupont Agriculture & Nutrition's Response to Docket No 02D-0324 Guidance for Industry Drugs Biologics and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals February 5 2003.
35. Consumers Union (2002). Comments on Docket No 02D-0324, Guidance for Industry Drugs Biologics and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals. Zie [http](http://www.consumersunion.org/food/gef203.htm) and www.consumersunion.org/food/gef203.htm
36. Lammerts van Bueren, E. T., Struik, P. C., Tiemens-Hulscher, M., and Jacobsen, E. (2003). Concepts of Intrinsic Value and Integrity of Plants in Organic Plant Breeding and Propagation . *Crop Science* **43**, blz. 1922-1929
37. Verhoog, H. 2002 GMO's in de Landbouw Maatschappelijke en Ethische Aspecten bijlage 5.
38. Hood, E. E., Witcher, D. R., Maddock, S., Meyer, T., Baszczyński, C., Bailey, M., Flynn, P., Register, J., Marshall, L., Bond, D., Kulisek, E., Kusnadi, A., Evangelista, R., Nikolov, Z., Wooge, C., Mehig, R. J., Hernan, R., Kappel, W. K., Ritland, D., Li, C. P., and Howard, J. A. (1997). Commercial production of avidin from transgenic maize: characterization of transformant, production, processing, extraction and purification. *Molecular Breeding* **3**, blz. 291-306
39. [www.prodigene.com/pdf/TrypZean\(tm\)%20Backgrounder.pdf](http://www.prodigene.com/pdf/TrypZean(tm)%20Backgrounder.pdf).
40. Witcher, D. R., Hood, E. E., Peterson, D., Bailey, M., Bond, D., Kusnadi, A., Evangelista, R., Nikolov, Z., Wooge, C., Mehig, R., Kappel, W., Register, J., and Howard, J. A. (1998). Commercial production of β -glucuronidase (GUS): a model
-

system for the production of proteins in plants. *Molecular Breeding* **4**, blz. 301-312

41. Goldstein, D. A. and Thomas, J. A. (2004). Biopharmaceuticals derived from genetically modified plants. *QJM* **97**, blz. 705-716

42. Fischer, R. and Emans, N. (2000). Molecular farming of pharmaceutical proteins. *Transgenic Res* **9**, blz. 279-99; discussion 277

43. Canadian Food Inspection Agency. Plant Biosafety Office. Regulatory Directive Dir2000-07: Regulatory Directive for the environmental release of plants with novel traits within confined research field trials in Canada.

44. Peterson, R. K. and Arntzen, C. J. (2004). On risk and plant-based biopharmaceuticals. *Trends Biotechnol* **22**, blz. 64-66.

45. Mascia, P. N. and Flavell, R. B. (2004). Safe and acceptable strategies for producing foreign molecules in plants. *Curr Opin Plant Biol* **7**, blz. 189-195

46. COGEM (2002). Staande landbouw en klassieke veredeling als referentiekader, CGM 021017-06.

47. Commandeur, U., Twyman, R. M., and Fisher, R. (2003). The biosafety of molecular farming in plants. *AgBiotechNet* **5**, blz. 1-9

48. Mason, H. S., Lam, D. M., and Arntzen, C. J. (1992). Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic plants. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**, blz. 11745-11749

49. Kapusta, J., Modelska, A., Figlerowicz, M., Pniewski, T., Letellier, M., Lisowa, O., Yusibov, V., Koprowski, H., Plucienniczak, A., and Legocki, A. B. (1999). A plant-derived edible vaccine against hepatitis B virus. *FASEB J* **13**, blz. 1796-1799

50. Tacket, C. O., Mason, H. S., Losonsky, G., Clements, J. D., Levine, M. M., and Arntzen, C. J. (1998). Immunogenicity in humans of a recombinant bacterial antigen delivered in a transgenic potato. *Nat Med* **4**, blz. 607-609

51. Tacket, C. O., Mason, H. S., Losonsky, G., Estes, M. K., Levine, M. M., and Arntzen, C. J. (2000). Human immune responses to a novel norwalk virus vaccine delivered in transgenic potatoes. *J Infect Dis* **182**, blz. 302-305

52. Chikwamba, R. K., Mason, H. S., Mahoney R. , and Arntzen C.J. (2004). Transgenic plants: A new biopharmaceutical manufacturing platform. *Proceedings of the 8th International Symposium on the biosafety of Genetically Modified Organisms* 144-148

53. Hiatt, A., Cafferkey, R., and Bowdish, K. (1989). Production of antibodies in transgenic plants. *Nature* **342**, blz. 76-78

54. Ma, J. K., Drake, P. M., and Christou, P. (2003). The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nat Rev Genet* **4**, blz. 794-805

55. Ferrajoli, A., O'Brien, S., and Keating, M. J. (2001). Alemtuzumab: a novel monoclonal antibody. *Expert Opin Biol Ther* **1**, blz. 1059-1065

-
56. Ferrajoli, A., O'Brien, S. M., Cortes, J. E., Giles, F. J., Thomas, D. A., Faderl, S., Kurzrock, R., Lerner, S., Kontoyiannis, D. P., and Keating, M. J. (2003). Phase II study of alemtuzumab in chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer* **98**, blz. 773-778
57. Chaudhary, S., Parmenter, D. L., and Moloney, M. M. (1998). Transgenic *Brassica carinata* as a vehicle for the production of recombinant proteins in seeds. *Plant Cell Reports* **17**, blz. 195-200
58. Parmenter, D. L., Boothe, J. G., van Rooijen, G. J., Yeung, E. C., and Moloney, M. M. (1995). Production of biologically active hirudin in plant seeds using oleosin partitioning. *Plant Mol Biol* **29**, blz. 1167-1180
59. Boothe, J. G., Parmenter, D. L., and Saponja, J. A. (1997). Molecular farming in plants: oilseeds as vehicles for the production of pharmaceutical proteins. *Drug Development Research* **42**, blz. 172-181
60. Cramer, C. L., Weissenborn, D. L., Oishi, K. K., Grabau, E. A., Bennett, S., Ponce, E., Grabowski, G. A., and Radin, D. N. 1996 Bioproduction of human enzymes in transgenic tobacco. In *Engineering plants for commercial products and applications*. Eds. Collins G. B. Sheperd R. J. New York Academy of Sciences 62-71
61. Cramer, C. L., Boothe, J. G., and Oishi, K. K. (1999). Transgenic plants for therapeutic proteins: linking upstream and downstream strategies. *Current Topics in Microbial Immunology* **240**, blz. 95-118
62. Giddings, G. (2001). Transgenic plants as protein factories. *Curr Opin Biotechnol* **12**, blz. 450-454
63. Borisjuk, N. V., Borisjuk, L. G., Logendra, S., Petersen, F., Gleba, Y., and Raskin, I. (1999). Production of recombinant proteins in plant root exudates. *Nat Biotechnol* **17**, blz. 466-469
64. Komarnytsky, S., Borisjuk, N. V., Borisjuk, L. G., Alam, M. Z., and Raskin, I. (2000). Production of recombinant proteins in tobacco guttation fluid. *Plant Physiol* **124**, blz. 927-934
65. Drake, P. M., Chargelegue, D. M., Vine, N. D., van Dolleweerd, C. J., Obregon, P., and Ma, J. K. (2003). Rhizosecretion of a monoclonal antibody protein complex from transgenic tobacco roots. *Plant Mol Biol* **52**, blz. 233-241
66. Maliga, P. (2002). Engineering the plastid genome of higher plants. *Curr Opin Plant Biol* **5**, blz. 164-172
67. Daniell, H., Khan, M. S., and Allison, L. (2002). Milestones in chloroplast genetic engineering: an environmentally friendly era in biotechnology. *Trends Plant Sci* **7**, blz. 84-91
68. Hagemann, R. 2004 *Molecular Biology and Biotechnology of Plant Organelles*. Eds. Daniell H and Chase C. Kluwer Academic Publisher The Netherlands Chap. 4 pp 87-108.

69. Fischer, R., Stoger, E., Schillberg, S., Christou, P., and Twyman, R. M. (2004). Plant-based production of biopharmaceuticals. *Curr Opin Plant Biol* **7**, blz. 152-158
70. Wang, T., Li, Y., Shi, Y., Reboud, X., Darmency, H., and Gressel, J. (2004). Low frequency transmission of a plastid-encoded trait in *Setaria italica*. *Theor Appl Genet* **108**, blz. 315-320
71. Maliga, P. (2004). Plastid transformation in higher plants. *Annu Rev Plant Biol* **55**, blz. 289-313
72. Daniell, H. and Dhingra, A. (2002). Multigene engineering: dawn of an exciting new era in biotechnology. *Curr Opin Biotechnol* **13**, blz. 136-141
73. Ruf, S., Hermann, M., Berger, I. J., Carrer, H., and Bock, R. (2001). Stable genetic transformation of tomato plastids and expression of a foreign protein in fruit. *Nat Biotechnol* **19**, blz. 870-875
74. Kapila, J., DeRycke, R., VanMontagu, M., and Angenon, G. (1997). An *Agrobacterium*-mediated transient gene expression system for intact leaves. *Plant Science* **122**, blz. 101-108
75. Kathuria, S., Sriraman, R., Nath, R., Sack, M., Pal, R., Artsaenko, O., Talwar, G. P., Fischer, R., and Finnern, R. (2002). Efficacy of plant-produced recombinant antibodies against HCG. *Hum Reprod* **17**, blz. 2054-2061
76. Voinnet, O., Rivas, S., Mestre, P., and Baulcombe, D. (2003). An enhanced transient expression system in plants based on suppression of gene silencing by the p19 protein of tomato bushy stunt virus. *Plant J* **33**, blz. 949-956
77. McCormick, A. A., Reinl, S. J., Cameron, T. I., Vojdani, F., Fronefield, M., Levy, R., and Tuse, D. (2003). Individualized human scFv vaccines produced in plants: humoral anti-idiotypic responses in vaccinated mice confirm relevance to the tumor Ig. *J Immunol Methods* **278**, blz. 95-104
78. Gleba, Y., Marillonnet, S., and Klimyuk, V. (2004). Engineering viral expression vectors for plants: the 'full virus' and the 'deconstructed virus' strategies. *Curr Opin Plant Biol* **7**, blz. 182-188
79. Shadwick, F. S. and Doran, P. 2004 Foreign protein expression using plant cell suspension and hairy root cultures. In *Molecular Pharming Plant-made pharmaceuticals and technical proteins*. Edited by Fisher R. Schillberg S. New York John Wiley & Sons 13-26.
80. Artsaenko, O., Kettig, B., Fiedler, U., Conrad, U., and Düring, K. (1998). Potato tubers as biofactory for recombinant antibodies. *Molecular Breeding* **4**, blz. 313-319
81. De Wilde, C., Peeters, K., Jacobs, A., Peck, I., and Depicker, A. (2002). Expression of antibodies and Fab fragments in transgenic potato plants: a case study for bulk production in crop plants. *Molecular Breeding* **9**, blz. 271-282
82. Abdel-Ghani, A. H., Parzies, H. K., Omary, A., and Geiger, H. H. (2004). Estimating the outcrossing rate of barley landraces and wild barley populations

collected from ecologically different regions of Jordan. *Theor Appl Genet* **109**, blz. 588-595

83. Hood, E. E., Woodard, S. L., and Horn, M. E. (2002). Monoclonal antibody manufacturing in transgenic plants--myths and realities. *Curr Opin Biotechnol* **13**, blz. 630-635

84. Hood, E. E. (2002). From green plants to industrial enzymes. *Enzyme and Microbial Technology* **30**, blz. 279-283

85. BIO (Biotechnology Industry Organization). Fact sheet number five: Growing plants for pharmaceutical production vs. for food and feed crops. Washington DC, BIO 2003. [www. bio. org pmp factsheet5. asp](http://www.bio.org/pmp/factsheet5.asp)

86. Fox, J. L. (2003). Puzzling industry response to ProdiGene fiasco. *Nat Biotechnol* **21**, blz. 3-4

Bijlage. Aanvragen voor veldproeven met farmaceutische gewassen in de EU.

Code	Aanvrager	Gewas	Eigenschap
B/FR/95/02/17-CON	Biocem SA – Limagrain Group	Tabak	Synthese van humaan alfa-1 anti-trypsine
B/FR/95/02/18-CON	Biocem SA – Limagrain Group	Tabak	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/96/01/10-CON	Biocem SA – Limagrain Group	Tabak	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/96/01/11-CON	Biocem SA – Limagrain Group	Tabak	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/96/01/12-CON	Biocem SA – Limagrain Group	Tabak	Synthese van rabiësvirus G glycoproteïne
B/FR/96/01/13	Biocem SA – Limagrain Group	Koolzaad	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/97/05/07	Seita – Institut du Tabac	Tabak	Synthese van antilichamen
B/FR/97/05/12	Biocem SA – Limagrain Group	Maïs	Synthese van rabiësvirus G glycoproteïne
B/FR/97/05/13	Biocem SA – Limagrain Group	Maïs	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/97/05/14	Biocem SA – Limagrain Group	Koolzaad	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/97/05/15	Biocem SA – Limagrain Group	Tabak	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/97/05/16	Biocem SA – Limagrain Group	Tabak	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/97/05/17	Biocem SA – Limagrain Group	Tabak	Synthese van collageen
B/ES/97/24	Tézier Ibérica sl – Limagrain Group	Tabak	Synthese van dog gastric lipase
B/ES/97/32	Biocem SA – Clause Iberica	Tabak	Synthese van collageen
B/ES/97/33	Biocem SA – Clause Iberica	Tabak	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/97/11/02	Biocem SA – Limagrain Group	Maïs	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/97/11/06	Biocem SA – Limagrain Group	Maïs	Synthese van humaan lactoferrine
B/FR/99/02/13	Meristem Therapeutics	Tabak	Synthese van collageen
B/FR/99/02/14	Meristem Therapeutics	Maïs	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/99/02/14	Biocem SA – Limagrain Group	Maïs	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/99/04/02	Meristem Therapeutics	Maïs	Synthese van humaan collageen
B/FR/99/04/03	Meristem Therapeutics	Maïs	Synthese van humaan lactoferrine
B/FR/99/04/04	Meristem Therapeutics	Maïs	Synthese van humaan albumine

B/FR/00/02/07	Meristem Therapeutics	Maïs	Synthese van dog gastric lipase
B/FR/01/05/04	Meristem Therapeutics	Maïs	Synthese van humaan lactoferrine

Bron: Joint Research Center of the European Commission, Deliberate releases and placing on the EU market of Genetically Modified Organisms (GMOs), Zie: <http://biotech.jrc.it/deliberate/>