

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

**DATUM** 04 september 2015  
**KENMERK** CGM/150904-02  
**ONDERWERP** Signalering bij onderzoeksrapport: "Assessment of preclinical gene therapy studies worldwide"

Geachte mevrouw Mansveld,

Hierbij bied ik u het onderzoeksrapport: "*Assessment of preclinical gene therapy studies worldwide*" aan, dat in opdracht van de COGEM is opgesteld door onderzoekers van het Erasmus Medisch Centrum. Het onderzoek is mede uitgevoerd in het kader van de Trendanalyse Biotechnologie 2015.

In het rapport wordt een overzicht geboden van de preklinische genterapiestudies die wereldwijd zijn uitgevoerd en van de resultaten die deze studies hebben opgeleverd. Op basis van dit overzicht en eerdere COGEM rapporten waarin (pre)klinische genterapie studies in kaart zijn gebracht, hebben de onderzoekers een inschatting gemaakt van de richting waarin de genterapie zich de komende jaren zal ontwikkelen.<sup>1,2</sup>

Uit het rapport blijkt dat in de komende jaren steeds meer genterapeutica op de Europese markt zullen komen. Hierdoor zal de genterapie in toenemende mate een vaste waarde worden binnen de geneeskunde. Hoe de Nederlandse samenleving hierop zal reageren is niet met zekerheid te voorspellen. Daarbij blijft het vakgebied zich continu verder ontwikkelen en worden de nieuwste technieken geïmplementeerd. De impact van deze technieken op de milieurisicobeoordelingssystematiek blijft hierbij een punt van aandacht en zal door de COGEM nauwgezet gemonitord blijven worden.

- 
1. Kaptein L.C.M. (2005). Genterapie: lessen uit het verleden en een blik in de toekomst met een focus op de Nederlandse situatie. COGEM onderzoeksrapport CGM 2005-01
  2. Koppers-Lalic D. & Hoeben R.C. (2010). Replication-competent non-human viruses for use in clinical gene therapy: an inventory study. COGEM onderzoeksrapport CGM 2010-10



### **Bevindingen van het onderzoek**

Uit het rapport blijkt dat de virale vector nog steeds het meest gebruikte platform is om nieuwe genetische informatie in cellen te introduceren. Ten opzichte van de voorgaande jaren zijn ook de ziekten waar het genterapieonderzoek zich in hoofdzaak op richt niet veranderd. Het merendeel van de klinische genterapiestudies blijft gericht op de behandeling van kanker (64%). Daarbij is in het preklinische onderzoek een trend te zien naar de ontwikkeling van virale vectoren, die in kankercellen kunnen repliceren en uitgerust zijn met genen die het immuunsysteem stimuleren. De onderzoekers merken daarbij op dat binnen de oncologie ook de immuuntherapie steeds meer aan populariteit wint door de veelbelovende resultaten die de afgelopen jaren met deze therapie zijn geboekt.

Na kanker volgt op respectabele afstand (9%) de behandeling van ziekten die op een defect gen berusten, zoals hemofilie. In tegenstelling tot de ontwikkeling van de virale vectoren tegen kanker, zijn de virale vectoren die voor dit type ziekten worden ontwikkeld juist gericht op het omzeilen van het immuunsysteem.

Ten opzichte van de virale vectoren voor genterapie neemt het onderzoek naar niet-virale vectoren een bescheiden rol in. Een relatieve nieuwkomer in dit onderzoeksgebied is het gebruik van exosomen. Dit zijn membraan omgeven deeltjes, die van nature door cellen worden uitgescheiden. De mogelijke medische toepassingen zijn pas recent duidelijk geworden en nemen nog steeds in aantal toe. Volgens de onderzoekers ligt het in de lijn der verwachting dat er de komende jaren vele klinische studies met exosomen als vector voor genterapie uitgevoerd zullen worden.

In het rapport wordt ook gewezen op de grote toepassingsmogelijkheden van twee nieuwe technieken: de zogenaamde ‘genome editing’ en de ‘vector barcoding’ technologie. Met de genome editing technologie kan op zeer efficiënte en selectieve wijze het genoom van een cel worden aangepast. Met de ‘vector barcoding’ technologie kunnen cellen van een uniek label worden voorzien, wat de monitoring van deze cellen aanzienlijk vergemakkelijkt.

Een andere belangrijke trend vormt de ontwikkeling van betere proefdiermodellen. De eerder genoemde ‘genome editing’ technologie heeft dit in een belangrijke stroomversnelling gebracht. Ook wordt er steeds meer gebruik gemaakt van zogenaamde 3-D celculturen. Deze *in vitro* modellen bevatten organisatiestructuren die tot op zekere hoogte lijken op die in de beoogde doelwitweefsels. Hierdoor vormen deze modellen een betere benadering van de *in vivo* situatie.

Een laatste ontwikkeling waar de onderzoekers op wijzen betreft het gebruik van genterapie voor de behandeling van (huis)dieren. Meer en meer worden dieren als potentieel doel van genterapie gezien.



## Overwegingen van de COGEM bij het rapport

De COGEM is van mening dat het rapport een goed beeld geeft van de belangrijkste trends op gebied van het genterapie-onderzoek. Verscheidene trends zijn bekend uit eerdere analyses, maar er zijn de afgelopen jaren ook nieuwe technieken ontdekt en ontwikkeld die nieuwe paden van onderzoek hebben ontsloten.

### *Toename van gg-medicijnen op de Europese markt in verschiet*

Op basis van het rapport constateert de COGEM dat er wereldwijd ieder jaar ca. 100 klinische genterapiestudies worden uitgevoerd. Dit betreft steeds vaker fase 3 klinische genterapiestudies en er worden veelbelovende resultaten geboekt. Het ligt derhalve in de lijn der verwachting dat het aantal vergunningaanvragen voor markttoelating en het aantal ggo's dat daadwerkelijk tot de Europese markt toegelaten zal worden, zal gaan toenemen. Eenzelfde verwachtingspatroon hebben wij eerder ook geconstateerd voor het aantal gg-vaccins. Hierover hebben we u onlangs geïnformeerd in de signalerende brief bij het onderzoeksrapport: 'GM vaccines: From bench to bedside'.<sup>3</sup>

Het lijkt er dus op dat genterapie een aantal van haar beloften in de komende jaren gaat inlossen en van waarde wordt bij de behandeling van verschillende ziekten. Hoewel de toelating van het eerste genterapeuticum in Europa niet tot noemenswaardige maatschappelijke discussie heeft geleid, kan de COGEM niet uitsluiten dat een toekomstige uitbreiding van het gebruik van genterapeutica in de medische praktijk alsnog vragen of zorgen in de maatschappij zal oproepen.

In dit verband wijst de COGEM ook op de weinig transparante wijze waarop de European Medicines Agency de beoordeling uitvoert en de maatschappij nauwelijks inzicht biedt in het besluitvormingsproces. Zo is het de COGEM niet toegestaan om haar advies over de marktaanvraag voor gg-medicijnen of gg-vaccins openbaar te maken. Het is daarmee het enige type advies dat de COGEM structureel niet op haar website publiceert. De COGEM acht het van belang dat de overheid zich bewust is van de beperkte inzichtelijkheid rond de markttoelating van gg-medicijnen en gg-vaccins. Dit gebrek aan informatie kan een mogelijke voedingsbodem zijn voor maatschappelijke discussie.

### *Milieurisicobeoordelingsystematiek toereikend voor merendeel van nieuwe ontwikkelingen*

Uit het rapport blijkt dat in het genterapieonderzoek continu nieuwe technologieën uitgetest worden om de behandeling efficiënter, specifiek en veiliger te maken. Hierbij is het van te voren niet altijd duidelijk of de huidige milieurisicobeoordeling toereikend is om de mogelijke milieurisico's van een techniek te kunnen bepalen. De COGEM wijst hierbij bijvoorbeeld op de trend binnen het kankeronderzoek om replicerende virale vectoren uit te rusten met immuun-modulerende genen. Om de mogelijke risico's voor mens en milieu van deze vectoren goed te kunnen inschatten, houdt de COGEM deze ontwikkeling nauwlettend in de gaten.

---

3. COGEM (2014). Signalering bij onderzoeksrapport: 'GM vaccines: from bench to bedside'. COGEM signalering CGM/141216-01



Over het algemeen is de COGEM echter van mening dat de gerapporteerde nieuwe ontwikkelingen de milieurisicobeoordelingssystematiek niet onder druk zet. Dit geldt bijvoorbeeld voor de toepassing van exosomen binnen het genterapieonderzoek. Exosomen zijn zeer kleine blaasjes met celplasma die door vrijwel alle animale cellen worden afgescheiden. Hoewel de aanwezigheid van exosomen in verschillende lichaamsvloeistoffen al decennia lang bekend is, wordt pas sinds kort de mogelijke toepassing van exosomen in diagnostiek en als carrier van biologisch actieve verbindingen voor medische toepassing geëxploreerd.<sup>4</sup> Op gebied van genterapie worden de exosomen momenteel als mogelijke carrier van transgenen onderzocht.

De COGEM beschouwt de exosomen als inerte deeltjes. Ze kunnen zich niet zelfstandig of op een wijze die vergelijkbaar is met virussen vermenigvuldigen. Als de exosomen al een rol spelen in de milieurisicobeoordeling ziet de COGEM geen reden om aan te nemen dat het gebruik van deze deeltjes voor genterapiedoeleinden binnen de huidige milieurisicobeoordelingssystematiek tot problemen zal leiden.

#### *Ontwikkeling van CRISPR/Cas voor genterapie gedekt door eerdere COGEM signalering*

Een techniek die momenteel ook opgang maakt binnen de genterapie en mogelijk implicaties heeft voor het beleid betreft de 'genome-editing'. Als gevolg van de ontdekking van het CRISPR/Cas systeem maakt deze techniek een stormachtige ontwikkeling door. De COGEM heeft u in haar signalering en advies: 'CRISPR-Cas, revolutie uit het lab' uitgebreid over deze nieuwe techniek geïnformeerd.<sup>5</sup> Deze techniek heeft een brede toepasbaarheid binnen de biotechnologie en ook op het gebied van de genterapie wordt momenteel veel onderzoek gedaan naar de mogelijkheden die de technologie biedt. Zoals verwoord in de signalering dient de Nederlandse overheid en ook de Europese Commissie zich te bezinnen over de wijze waarop met deze techniek in de ggo-regelgeving omgegaan moet worden. Het beleid dat hieromtrent gevoerd gaat worden, kan economische consequenties hebben, van invloed zijn op het innovatieve onderzoeksklimaat in Nederland en Europa en ethische vragen oproepen. In dit kader wijst de COGEM ook op de internationale ethische discussie die begin van het jaar is ontstaan over 'human germline editing'.<sup>6,7</sup> Gezien de mogelijke implicaties van deze technologie zal de COGEM de ontwikkelingen nauwlettend blijven volgen en indien nodig u hierover nader informeren.<sup>8</sup>

- 
4. Qin J. & Xu Q. (2014). Functions and applications of exosomes. *Acta Pol Pharm Drug Res* 71:537-543
  5. COGEM (2014). CRISPR-Cas, revolutie uit het lab. COGEM signalering en advies CGM/141030-01
  6. Baltimore D. *et al.* (2015). A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 348:36-38
  7. Bosley K.S. *et al.* (2015). CRISPR germline engineering – the community speaks. *Nat Biotechnol* 33:478-486
  8. In dit kader organiseren de COGEM en de Gezondheidsraad op 5 en 6 november 2015 een internationaal symposium over dit onderwerp



### *Introductie van een barcode vormt een uitdaging voor de huidige kwaliteitscontrole*

Een andere interessante ontwikkeling betreft de ‘vector barcoding’. Deze technologie is hoofdzakelijk ontwikkeld om de patiëntveiligheid beter te kunnen waarborgen. Dit vindt onder andere zijn oorsprong in een aantal gevallen van leukemie bij patiënten na een behandeling met retrovirale vectoren.<sup>9,10</sup> Met behulp van de ontwikkelde techniek worden virusdeeltjes geproduceerd met ieder een uniek label, de barcode. Bij infectie van de beoogde cellen wordt het label aan de cellen overgedragen. Dit maakt elke genetisch gemodificeerde cel in de patiënt uniek. Eventueel afwijkend gedrag van een cel, zoals ongecontroleerde groei kan hierdoor veel eerder en makkelijker gedetecteerd worden.

In essentie is de technologie gebaseerd op een klein stukje DNA met een ‘random’ nucleotidenvolgorde, de barcode, dat ingebouwd wordt in het genoom van ieder gg-virusdeeltje. Door de variabiliteit van dit stukje DNA is de genoomsequentie van ieder virusdeeltje uniek en is de sequentie van de gg-virusdeeltjes die een betreffende patiënt krijgt niet precies bekend. Dit conflicteert met de kwaliteitscontrole-eisen binnen de huidige risicobeoordelingssystematiek die vereisen dat de identiteit van een ggo ondubbelzinnig wordt vastgesteld.


De COGEM is van mening dat de identiteit van een ggo dat in medische studies wordt toegepast moleculair goed gekarakteriseerd moet worden. De eisen die zij aan deze moleculaire karakterisering stelt, heeft zij in 2013 in een advies uiteengezet en deze acht zij nog onverminderd van toepassing.<sup>11</sup> In het geval van ‘vector barcoding’ is het echter de vraag of de barcode een milieurisico inhoudt.

Om tot een milieurisico te kunnen leiden, moet volgens de COGEM aan twee voorwaarden worden voldaan. Ten eerste dient de barcode het expressiepatroon van betreffende ggo te wijzigen door bijvoorbeeld zelf een eiwit te coderen dat tot expressie komt, of door de expressie van naburige genen te beïnvloeden. Ten tweede moet deze wijziging in het expressiepatroon de pathogeniteit van het ggo verhogen. Door bij het ontwerp van deze barcodes met genoemde voorwaarden rekening te houden en als exclusie criteria te hanteren, is de COGEM van mening dat de milieurisico’s die verbonden zijn aan de introductie van een barcode verwaarloosbaar klein zijn.

### **Conclusie**

Op basis van het beeld dat in het rapport wordt geschetst, verwacht de COGEM dat het aantal marktaanvragen voor genterapeutica de komende jaren gestaag zal stijgen. Het ligt derhalve in de lijn van de verwachting dat er steeds meer gg-medicijnen op de Nederlandse

- 
9. Hacein-Bey-Abina S. *et al.* (2003). A serious adverse event after succesfull gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Eng J Med* 348:255-256
  10. Howe S.J. *et al.* (2008). Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukomogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J Clin Invest* 118:3143-3150
  11. COGEM (2013). Moleculaire karakterisering van ggo’s voor toepassing in klinische of veterinaire studies. COGEM advies CGM/1302127-05



markt komen en een steeds groter deel van de Nederlandse bevolking vroeger of later in aanraking zal komen met gentherapie als behandelingsmogelijkheid. Hoe de samenleving op deze nieuwe behandelingsopties en het groeiende aantal toepassingen van genetische modificatie in de gezondheidszorg zal reageren, is op dit moment niet in te schatten.

Gentherapie is een snel ontwikkelend vakgebied, waarbinnen continu het gebruik van nieuwe technieken wordt getest om toekomstige gg-medicijnen efficiënter, specifiek en veiliger te maken. Het is hierbij steeds de vraag of de huidige milieurisicobeoordelings-systematiek voldoende is toegerust om de milieurisico's die aan het gebruik van deze technieken verbonden zijn, op waarde te kunnen schatten. Deze vraag heeft de continue aandacht van de COGEM en zodra zij daartoe aanleiding ziet, zal zij u op de hoogte brengen van eventuele implicaties die de toepassing van nieuwe technieken met zich meebrengen.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c.           Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo  
               Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM