

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

Datum: 4 mei 2006
Kenmerk: CGM/060502-01
Onderwerp: Signalering "Ontwikkelingen gentherapie in China"

Geachte heer Van Geel,

Hierbij bied ik u de signalering aan getiteld "Ontwikkelingen gentherapie in China". De COGEM heeft deze signalering opgesteld naar aanleiding van nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van gentherapie in China.

Samenvatting:

China heeft in 2003 geschiedenis geschreven door als eerste een gentherapiegeneesmiddel, genaamd Gendicine[®] op de markt te brengen. Inmiddels is ook een tweede gentherapeuticum toegelaten tot de Chinese markt. Beide gentherapeutica zijn genetisch gemodificeerde adenovirussen waarmee mensen met uiteenlopende vormen van kanker behandeld worden.

De COGEM signaleert dat de ontwikkelingen van gentherapie in China zeer snel gaan. Zo zullen naar verwachting eind 2006 ongeveer 50.000 patiënten een gendicine therapie hebben ondergaan. Dit komt enerzijds doordat de ontwikkelingskosten in China lager zijn dan in het Westen en anderzijds doordat de toelatingsprocedures korter zijn, o.a. omdat minder uitvoerige waarborgen middels klinische studies en ter vermindering van milieurisico's worden gevraagd. Deze omstandigheden zullen ertoe leiden dat er een verschuiving plaats zal vinden in de ontwikkeling van gentherapie in Europa en de VS richting China.

Tevens signaleert de COGEM dat medisch toerisme van patiënten naar China begonnen is. Hierdoor zal Nederland in de toekomst met Chinese gentherapeutica geconfronteerd worden. Milieuveiligheid lijkt geen thema in China, aangezien elke informatie over milieurisico's ontbreekt.

De COGEM verwacht dat de ontwikkelingen in China consequenties zullen hebben voor gentherapie in Nederland en Europa. Zo zullen vragen over de huidige toelatingsprocedures, de rol van overheidsfinanciering bij het onderzoek, als ook over de maatschappelijke acceptatie van gentherapie opnieuw aan de orde komen. De COGEM vindt het belangrijk voor de overheid dat zij goed geïnformeerd blijft over de ontwikkelingen in de biotechnologie en gentherapie in China, en ook in andere Aziatische landen en beveelt aan vormen van participatie in deze ontwikkelingen te bevorderen. Ook dient de overheid waakzaam en voorbereid te zijn ten aanzien van mogelijke milieurisico's voor Nederland.

Deze signalering wordt u aangeboden in het kader van de taak van de COGEM u te informeren over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de genetische modificatie.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop on the left and a long horizontal stroke extending to the right.

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

c.c. Mr. L.J. Brinkhorst, Minister van EZ
Drs. C. Ross-van Dorp, Staatssecretaris VWS
Dr. ir. B.P. Loos
Dr. R. C. Zwart

Ontwikkelingen gentherapie in China

COGEM signalering: CGM/060502-01

Inleiding

Op het gebied van biotechnologie heeft China in oktober 2003 geschiedenis geschreven door als eerste een gentherapiegeneesmiddel op de markt te brengen¹. Met het gentherapeuticum, Gendicine[®] genaamd, kunnen mensen met uiteenlopende vormen van kanker behandeld worden. De COGEM wil met deze signalering de aandacht vestigen op de snelle ontwikkelingen in het gentherapieveld in China.

Gendicine is een genetisch aangepast adenovirus dat is voorzien van het p53-gen. Het p53-eiwit, ook wel de 'bewaker van het genoom' genoemd, is onder normale omstandigheden in de cel betrokken bij het reguleren van celgroei en celdood. Het is essentieel om kankercellen gereguleerd te laten afsterven (apoptose). In humane tumoren is in 50-70% van de gevallen sprake van een defect in het p53-gen. Hierdoor kunnen tumorcellen overleven en zich ongereguleerd vermeerderen. Door patiënten te injecteren met Gendicine zal een correct p53-gen in de tumorcellen afgeleverd worden. Dat zorgt ervoor dat kankercellen alsnog afsterven zodat de groei van de tumor geremd wordt. Het p53-gen is een van de eerste 'tumorsuppressor genen' die zijn ontdekt.

Gentherapie is oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van aangeboren deficiënties. Tegenwoordig wordt gentherapie ook toegepast bij verworven aandoeningen zoals kanker en hart- en vaatziekten. Sinds het begin van de eerste klinische studies in 1989 zijn er over de hele wereld meer dan 5000 patiënten in studies opgenomen geweest. In totaal zijn er ruim duizend klinische gentherapie studies uitgevoerd of in uitvoering. Tweederde deel daarvan is gefocust op de behandeling van kanker. Het overgrote deel (95%) van de studies vindt plaats in Europa en de Verenigde Staten, terwijl in China slechts vier klinische studies bekend zijn².

Gendicine

De ontwikkeling van Gendicine begon in 1990, toen de eerste preklinische studies werden uitgevoerd. In januari 2004 is Gendicine door de Chinese 'Food and Drug Administration' (SFDA) goedgekeurd voor toelating op de Chinese markt³. In de periode tot de marktintroductie zijn klinische studies uitgevoerd met in totaal slechts 120 patiënten. Het is opmerkelijk dat met zo'n relatief klein aantal proefpersonen een gentherapeuticum geregistreerd op de markt komt. In

¹ Pearson, S. *et al.*, (2004). China approves first gene therapy. *Nature Biotechnology* **22**, blz 3-4

² Gene therapy clinical trials worldwide. *Journal of Gene Medicine*. Website: <http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical/>

³ State Food and Drug Administration of China. Website: <http://www.sfda.gov.cn>

de Verenigde Staten zijn vele honderden patiënten geïncludeerd in klinische studies, terwijl er tot op heden nog geen markttoelatingen bekend zijn.

Gendicine wordt in China geproduceerd door Sibiono GeneTech Co., Ltd⁴. Dit biotechnologiebedrijf, dat gevestigd is in het Shenzhen Hi-Tech industriepark in de Zuid-Chinese provincie Guangdong, is opgericht in 1998 door dr. Zhaohui Peng. De ambitie van het bedrijf is om mondiaal marktleider te worden op het gebied van virale genterapeutica. Om dit doel te realiseren wordt, onder toezicht van officials van de Amerikaanse 'Food and Drug Administration' (FDA), een nieuwe productiefaciliteit ontwikkeld die moet voldoen aan internationale kwaliteitseisen. De productiecapaciteit van SiBiono wordt momenteel opgevoerd naar 1,5 miljoen doses adenovirus vectoren per jaar. Omgerekend betekent dit dat jaarlijks ruim 300.000 patiënten behandeld zouden kunnen worden.

Het concept van Gendicine is niet nieuw in het veld. Gendicine is nagenoeg identiek aan Advexin van Introgen Therapeutics Houston, Texas, en aan SCH58500 van Schering Plough. Al deze producten bestaan uit een adenovirus serotype 5 vector waarbij essentiële delen (dat zijn de E1-genen) uit het virusgenoom verwijderd zijn. Hiervoor in de plaats is het tumorsuppressorgen p53 gezet. De deleties in het genoom zorgen ervoor dat de recombinante adenovirale vector (Ad5-p53) zich niet meer kan vermenigvuldigen. Advexin en SCH58500 zijn niet commercieel verkrijgbaar. Van Advexin is wel bekend dat het product in 2003 is toegelaten tot de versnelde toelatingsprocedure van de Amerikaanse FDA⁵.

Patiënten

Volgens de informatie van SiBiono wordt Gendicine toegepast voor de behandeling van ruim 43 vormen van kanker, waaronder hoofd en halskanker, leverkanker, longkanker, borstkanker, nierkanker en melanoma⁶. Het genterapeuticum staat in China geregistreerd voor de behandeling van patiënten met hoofd- en halstumoren (HNSCC). Deze vorm van kanker komt voor bij 10% van de ongeveer 2 miljoen nieuwe kankerpatiënten per jaar in China.

De behandeling van kankerpatiënten met Gendicine bestaat doorgaans uit directe injectie van het genterapeuticum in de tumor. De genterapie wordt veelal uitgevoerd in combinatie met radio- en chemotherapie. Gemiddeld krijgen patiënten $1-4 \times 10^{12}$ virusdeeltjes per week toegediend en dit gedurende een aantal weken tot twee maanden. Eén patiënt heeft zelfs 83 virusbatches à 1×10^{12} virusdeeltjes per batch gekregen. Dit betekent dat er over een langere periode totaal ongeveer $8,5 \times 10^{13}$ virusdeeltjes zijn toegediend. Cumulatief is dit een relatief hoge dosis en wat mogelijk tot ernstige bijwerkingen kan leiden. Een bekend voorbeeld hiervan is wat gebeurde met de Amerikaanse tiener Jesse Gelsinger. Hij kreeg in 1999 in één keer een dosis van $3,8 \times 10^{13}$ adenovirale vectordeeltjes toegediend. Dit leidde bij hem tot een heftige immunreactie

⁴ Shenzhen SiBiono GeneTech Co.,Ltd. Website: <http://www.sibiono.com>

⁵ FDA, Food and Drug Administration. Website: <http://www.fda.gov>

⁶ Jia, H. Controversial Chinese gene-therapy drug entering unfamiliar territory – Experience in clinic is raising issues that Western researchers will not have seen before. *Nature Reviews Drug Discovery*. 23 maart 2006

en tot ongecontroleerde ontstekingsreacties die talloze organen aantastten. Dat had uiteindelijk de dood tot gevolg.

Tijdens het congres van de 'International Society for Cell and Gene Therapy of Cancer' (ISCGT) in Shenzhen, begin december 2005, werd door SiBiono gemeld dat sinds de commercialisering van Gendicine er inmiddels ruim 3100 patiënten in 150 verschillende Chinese ziekenhuizen behandeld zijn. Bij de behandelde patiënten en verplegend personeel zijn voor zover bekend geen ernstige bijwerkingen waargenomen. Verwacht wordt dat er eind 2006 ongeveer 50.000 patiënten een therapie zullen hebben ondergaan met Gendicine. Dit is het tienvoudige van alle patiënten in de rest van de wereld die deelgenomen hebben aan klinische genterapie studies.

Het zijn echter niet alleen kankerpatiënten uit China die in aanmerking komen voor een genterapeutische behandeling. Het biotechnologiebedrijf SiBiono meldt dat al meer dan 750 patiënten uit Westerse landen geïnformeerd hebben naar een behandeling met Gendicine. Zij waren afkomstig uit Engeland, Verenigde Staten, Italië, Duitsland, Frankrijk, Griekenland, Zweden, Zwitserland, Noorwegen, Denemarken, Rusland, Kroatië, Spanje, Portugal, Ierland, Turkije, Polen, Roemenië, Cyprus en Nederland.

Buitenlandse patiënten die genterapie willen ondergaan worden in zes Chinese ziekenhuizen geaccepteerd. SiBiono geeft op haar website aan dat intussen meer dan 100 patiënten uit Europa en de Verenigde Staten naar China gereisd zijn om zich te laten behandelen⁷. Bovendien zouden Chinese artsen naar Europa reizen om daar patiënten met Gendicine te behandelen, als zij bijvoorbeeld te ziek zijn om de reis naar China te maken. Het is niet duidelijk of dit gangbare praktijken zijn, maar het lijkt onafwendbaar dat Europa in de toekomst hiermee geconfronteerd gaat worden.

Veiligheid

In 2003 is de Chinese 'State Drug Administration' gereorganiseerd tot de 'State Food and Drug Administration' (SFDA), waardoor het mogelijk geworden is om de regels voor nieuwe voedingsproducten en medicijnen beter af te stemmen. Voor de ontwikkeling van een genterapeuticum hanteert de SFDA een richtlijn getiteld 'Points to consider for human gene therapy and product quality control'⁸. Dit document is oorspronkelijk opgesteld door het 'National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, China' met medewerking van SiBiono. In de richtlijn worden diverse vereisten beschreven met betrekking tot kwaliteitscontrole en de evaluatie van de veiligheid en de effectiviteit van een genterapeuticum.

Gendicine is door de SFDA beoordeeld in samenwerking met een panel van 39 wetenschappers, waarvan 10 lid waren van de 'Chinese Academy of Sciences'. Het genterapeuticum wordt onder GMP ('Good Manufacturing Practice') condities geproduceerd,

⁷ Sibiono GeneTech Co., Ltd. Website: <http://www.sibiono.com>

⁸ SFDA. Points to consider for human gene therapy and product quality control. 2003. Website: <http://www.sibiono.com/UploadFile/Points-China.pdf>

waardoor gewaarborgd blijft dat de productie plaatsvindt op een consistente wijze door controle op vastgestelde kwaliteitseisen. De productie vindt plaats in een geselecteerde 293 cellijn, waarbij de virusbatches getest worden op zuiverheid en activiteit. Het valt niet uit te sluiten dat tijdens de productie van de Gendicine er recombinatie optreedt tussen het genoom van de productiecél en de adenovirale vector. Hierdoor kan een adenovirus ontstaan dat zich autonoom kan repliceren. Een dergelijk replicatiecompetent adenovirus (RCA) kan zich mogelijk vanuit de patiënt in het milieu verspreiden. In de richtlijn van de SDFa is een veiligheids criterium opgenomen ten aanzien van de aanwezigheid van RCAs in de virusbatch. Hierin wordt gesteld dat bij de productie van Gendicine er minder dan één RCA per 3×10^{10} virusdeeltjes aanwezig mag zijn. Dergelijke hoeveelheden RCAs zijn vergelijkbaar met de toelaatbare hoeveelheden die gesteld worden in internationale veiligheidsnormen van klinische studies met replicatiedeficiënte adenovirale vectoren.

Naast kwaliteitscontroles, waaraan voldaan moet worden bij aanvraag van klinische genterapiestudies of marktregistraties, is in Europa en de Verenigde Staten ook een gedegen milieurisicobeoordeling vereist. Bij de risicobeoordeling wordt gekeken naar de mogelijke schadelijke effecten die het genterapeuticum kan hebben op mens en milieu. Een genterapeuticum kan zich in de patiënt verspreiden naar excreta, zoals speeksel en urine. Het kan via deze weg ook terechtkomen in het milieu. Dit wordt wel shedding genoemd. Shedding vormt een belangrijk aspect bij de milieurisicobeoordeling van genterapeutische producten. In de richtlijnen van de SFDA wordt echter geen melding gemaakt van een risicoanalyse van shedding in (pre)klinische studies. Onlangs is in een internationaal tijdschrift een wetenschappelijke publicatie verschenen over de huidige status van Gendicine. In dit artikel wordt geen informatie gegeven over een eventuele milieurisicoanalyse en het optreden van shedding⁹.

Door het ontbreken van enige informatie over shedding en milieurisico's lijkt milieuveiligheid geen belangrijk thema in China. Bij de toepassing van de genterapiebehandeling lijkt men vooral gericht op de veiligheid van de patiënt.

Waarom China?

Biotechnologie heeft laatste 5 jaar een enorme vlucht gemaakt in China. Het opkomende succes van de biotechnologie blijkt bijvoorbeeld uit het feit dat China deelgenomen heeft aan het Humane Genoom Project.

De sterke opkomst van China is onder meer het gevolg van het groeiend aantal Chinese wetenschappers, die na een aantal jaren in de Verenigde Staten gewerkt te hebben, terugkeren naar hun geboorteland. Mede door actief beleid van de Chinese overheid worden deze wetenschappers gestimuleerd om biotechnologiebedrijven op te zetten. De oprichter en directeur

⁹ Peng, Z. (2005). Current status of gendicine in China: recombinant human Ad-p53 agent for treatment of cancers. *Human Gene Therapy* **16**, blz 1016-27

van SiBiono, Dr. Zhaohui Peng, is voordat hij in 1997 terugkeerde naar China, werkzaam geweest in onder andere een tweetal biotechnologiebedrijven in de Verenigde Staten.

Door de lagere loonkosten en de snellere toelatingsprocedures zijn de kosten van de ontwikkeling van medicijnen in China veel lager dan in Westerse landen. De kosten van klinische studies in de Verenigde Staten zijn vaak het tienvoudige van de kosten in China. Op papier duurt het toelatingsproces voor medicijnen in China ongeveer vijf tot acht jaar, in tegenstelling tot de acht tot tien jaar in de Verenigde Staten.

Door de grote populatie in China van meer dan 1,3 miljard mensen is er ook direct een grote nationale afzetmarkt voor nieuwe medicijnen. Daarbij heeft een grote bevolking als voordeel dat het ook eenvoudiger is om patiënten te werven voor klinische studies. Hierdoor duurt de uitvoering van een klinische studie korter, waardoor de ontwikkelingskosten van het gentherapeuticum gedrukt kunnen worden.

Tenslotte speelt de Chinese overheid een grote rol bij de financiering van biotechnologiebedrijven. Met name op het gebied van gentherapie is het overgrote deel van de kosten gesubsidieerd door de overheid. De 9,6 miljoen US dollar ontwikkelingskosten van Gendicine zijn betaald door overheidsinstellingen¹⁰. In Europa en de Verenigde Staten zijn biotechnologiebedrijven daarentegen veel meer aangewezen op durfkapitalisten ('venture capitalists') die in het bedrijf willen investeren. Dit duidt erop dat financiering voor de ontwikkeling van gentherapeutica in China relatief eenvoudiger te verkrijgen is.

Al deze voordelen van het uitvoeren van klinische studies in China, waaronder lagere loonkosten, snellere toelatingsprocedures, grotere bevolkingspopulatie en actieve stimulering door de overheid, leidt ertoe dat op korte termijn een verplaatsing te verwachten is van biotechnologiebedrijven uit Europa en de Verenigde Staten naar China. Daarnaast zullen er naar alle waarschijnlijkheid ook steeds meer nieuwe biotechnologiebedrijven opgericht worden in China.

Ontwikkelingen gentherapie

Volgens het rapport "Pipeline China 2004" dat gepubliceerd is door General Biologic in Shanghai, zijn er meer dan 60 biologische producten, zoals antilichamen en vaccins, in ontwikkeling om op de markt gebracht te worden¹¹. Volgens dit rapport worden er ook 10 gentherapie producten ontwikkeld. Ter vergelijking, in de Verenigde Staten zijn dat er 43 en 10 in Europa.

SiBiono is niet de enige firma in China die gentherapeutica ontwikkeld. Andere toonaangevende Chinese instituten die aan gentherapie werken zijn Vector Gene Technology Company Ltd in Beijing, Sunway Biotech in Shanghai en Shanghai Institute of Biological Sciences.

¹⁰ Jia, H. (2006). China offers alternative gateway for experimental drugs. *Nature Biotechnology* **24**, blz 117-8.

¹¹ Louët, S. (2004). Can China bring its own pipeline to the market? *Nature Biotechnology* **22**, blz 1497-99. General Biologic. "China Pipeline 2004". Website: <http://www.generalbiologic.com>

Het Shanghai Institute of Biological Sciences ontwikkelt conditioneel replicerende adenovirale vectoren genaamd ZD55. In tegenstelling tot Gendicine, is ZD55 een adenovirale vector die in staat is om zich te vermenigvuldigen in tumorcellen (conditioneel replicerend). De vector bevat een aantal genetische modificaties waardoor replicatie alleen in tumorcellen plaatsvindt. De beoogde werking is dat door de toename van het aantal virale deeltjes in de tumorcel deze uiteindelijk zal sterven waardoor de tumor verdwijnt. ZD55 vectoren worden door het Shanghai Institute of Biological Sciences ook voorzien van genen die coderen voor moleculen zoals TRAIL of interleukine-24. Beide moleculen spelen een rol bij het in apoptose gaan van tumorcellen. Het instituut meldt dat binnenkort klinische fase I/II studies van start gaan¹².

Deze ZD55 adenovirale vectoren zijn nagenoeg identiek aan de natuurlijke deletiemutant ONYX-015 die oorspronkelijk door het Amerikaanse biotechnologiebedrijf Onyx Pharmaceuticals ontwikkeld is. Wegens onder meer financiële redenen die samenhangen met de langdurige beoordelingsprocedures is dit bedrijf in 2003 met de ontwikkeling van Onyx gestopt¹³.

Sunway Biotech is bezig met de ontwikkeling van diverse conditioneel replicerende adenovirale vectoren (H101, H102 en H103). Een aantal van deze vectoren wordt inmiddels getest in fase I en III klinische studies. Evenals ZD55 zijn deze adenovirale vectoren nagenoeg identiek aan ONYX-015. H103 is ontwikkeld voor de behandeling van metastaserende kanker, omdat het genterapeuticum een immuunrespons genereert tegen de tumorcellen. H102 is ontworpen voor de specifieke behandeling van leverkanker, een van de meest verbreide levensbedreigende soorten kanker in Azië.

Onlangs is bekend geworden dat H101 van Sunway Biotech in november 2005 door de SFDA goedgekeurd is voor markttoelating¹⁴. H101 is ontworpen voor de behandeling van hoofd- en halstumoren, maar in fase II klinische studies wordt ook de behandeling van andere vormen van kanker onderzocht. Deze conditioneel replicerende adenovirale vector is dus het tweede genterapeuticum dat toegelaten is op de Chinese markt. Verdere informatie over H101, zoals milieurisicobeoordelingen, is niet bekend.

Gevolgen voor patiënten

De opkomst van China heeft niet alleen gevolgen voor de ontwikkeling van genterapie-medicijnen, maar ook voor de te behandelen patiënten. De Chinese genterapiebehandelingen zullen namelijk niet tot dit Aziatische land beperkt blijven. Medisch toerisme naar China is begonnen en het is waarschijnlijk dat genterapieproducten, zoals Gendicine en H101, Europa zullen bereiken. Dergelijke genterapeutica kunnen als product geïmporteerd worden of meegedragen worden door patiënten die in China behandeld zijn.

¹² Shanghai Institute of Biological Sciences. Website: <http://www.sibcb.ac.cn>

¹³ Onyx Pharmaceuticals. Website: <http://www.onyx-pharm.com>

¹⁴ Shanghai Sunway Biotech Co., Ltd. Website: <http://www.sunwaybio.com.cn>

Het feit dat patiënten naar andere landen afreizen voor reguliere ziekenhuisbehandelingen is niet nieuw. De risico's van de gebruikte medicijnen zijn daarbij veelal alleen voor de patiënt zelf. Echter, bij genterapeutische behandelingen wordt gebruik gemaakt van genetisch gemodificeerde virussen die ook een risico kunnen vormen voor het milieu. Patiënten die behandeld zijn kunnen het genterapeuticum naar het milieu verspreiden via shedding. Daardoor kunnen ze andere personen in hun nabije omgeving, zoals familieleden of verplegend personeel, onbedoeld infecteren. De COGEM merkt op dat er tot nu toe geen aanwijzingen zijn van lokale Chinese bezorgdheid betreffende milieurisico's. De vraag is wel in hoeverre hier het gebrek aan informatie een rol speelt.

Conclusies

Uit het feit dat er inmiddels twee genterapieproducten zijn toegelaten op de Chinese markt valt af te leiden dat genterapie in China sterk in opkomst is. Voor de ontwikkeling van genterapieproducten heeft China ten opzichte van Europa en de Verenigde Staten grote voordelen. De loonkosten zijn aanzienlijk lager, de bevolking is groter, er is een actieve stimulering van biotechnologie door de Chinese overheid en de toelatingsprocedures voor genterapeutica zijn sneller. Dit betekent dat de kosten voor het op de markt brengen van genterapieproducten veel lager zijn dan in het Westen. Dit gunstige klimaat voor genterapie leidt ertoe dat er een verschuiving plaats zal vinden in de ontwikkeling van deze producten van Europa en de Verenigde Staten richting China.

De toestroom van genterapeutica uit China naar Europa zal volgens de COGEM door de ontwikkelingen in China een grote vlucht nemen. Het aanbod van commerciële Chinese genterapiemedicijnen zal groeien, terwijl de ontwikkeling in bijvoorbeeld Europa hierbij achter blijft. Deze ontwikkelingen en het mogelijke Chinese succes van genterapie zullen ook opgemerkt worden door patiënten, waardoor de vraag naar Chinese genterapeutica verder zal toenemen. Hierdoor zal ook Nederland steeds meer geconfronteerd worden met ingevoerde genterapeutica en met Nederlandse patiënten die in China behandeld zijn.

Bij het gebruik van de nu in China geregistreerde genterapieproducten kunnen de milieurisico's ingeschat worden doordat deze producten sterk gelijkend zijn op, of zelfs identiek zijn aan, vectoren die onder andere in Nederland beoordeeld zijn voor het gebruik in klinische studies^{15,16,17}. Dit zal echter veranderen wanneer andere Chinese vectoren geregistreerd worden of wanneer combinaties van vectoren worden gebruikt.

De COGEM merkt op dat deze ontwikkelingen een aantal vragen en discussiepunten oproepen voor de situatie in Nederland en Europa. De eerste vraag die opkomt is of patiënten die in China

¹⁵ COGEM advies CGM/970226-03 "Klinische ontwikkeling van een genetisch gemodificeerde adenovirusvector, drager van het tumorsuppressorgen p53, ten behoeve van de behandeling van tumoren"

¹⁶ COGEM advies CGM/960814-10 en CGM/970314-04 "Genterapeutische behandeling van oppervlakkige solide tumoren (melanomen en borstcarcinomen) middels inenting met p53 gemodificeerde adenovirale vectoren"

¹⁷ COGEM advies CGM/000502-01 "Application to conduct phase II/III clinical trials using CH58500 (recombinant adenovirus encoding a p53 tumor suppressor gene)"

met genterapeutica behandeld zijn bij terugkeer in Nederland geïdentificeerd moeten worden en op welke manier. Ook is een vraag in hoeverre beoordeeld kan worden of de introductie van deze Chinese genterapieproducten milieurisico's oplevert. Indien er milieurisico's zijn, dient er duidelijk te zijn hoe er vervolgens gehandeld dient te worden om de risico's te beperken en welke veiligheidsmaatregelen eventueel getroffen moeten worden. De Wereld Gezondheid Organisatie heeft 'International Health Regulations' opgesteld voor het monitoren en het inperken van infectieziekten¹⁸. Patiënten die met genterapeutica behandeld zijn zullen echter geen symptomen vertonen waardoor ze niet gesignaleerd worden door dit monitoringsysteem. Dit betekent dat behandelde patiënten die een milieurisico zouden kunnen vormen onopgemerkt blijven. De overheid zal in een vroegtijdig stadium haar beleid in deze kwestie moeten bepalen.

Daarnaast spelen ook andere vragen en discussiepunten ten aanzien van de recente ontwikkelingen in de genterapie. Moeten de Europese toelatingsprocedures voor genterapeutica versoepeld en versneld worden? Dient het genterapieonderzoek meer overheidsfinanciering te krijgen om concurrerend te zijn met China? Zijn de genterapiebehandelingen in China inderdaad succesvol en dienen deze successen in Nederland onder de aandacht gebracht te worden? Ook lijkt het zinvol na te gaan welke sleutelfactoren bepalend zijn voor de Chinese 'boom' in biotechnologie in het algemeen en genterapie in het bijzonder. Het is volgens de COGEM onontkoombaar dat de ontwikkelingen in China consequenties zullen hebben voor genterapie in Nederland en Europa, zowel op het gebied van onderzoek en regelgeving, als voor de maatschappelijke acceptatie van genterapie.

De COGEM vindt het belangrijk voor de overheid om goed geïnformeerd te blijven over de ontwikkelingen in de biotechnologie en genterapie in China en in andere Aziatische landen zoals India, Thailand en Korea. Ook dient de overheid waakzaam en voorbereid te zijn om mogelijke milieurisico's in ons land te voorkomen. Een probleem hierbij is dat een groot gedeelte van het Chinese onderzoek vrijwel uitsluitend in Chinese wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerd wordt en daardoor moeilijk toegankelijk is voor Westerse onderzoekers. Chinese onderzoekers zijn bovendien niet vaak aanwezig op internationale wetenschappelijke bijeenkomsten. Daardoor is het moeilijk om belangrijke actuele informatie te verkrijgen. Ook wordt de correspondentie bemoeilijkt door de taalbarrière. Meer kennis van de Chinese taal en cultuur zal de kennis en ontwikkeling van genterapie in China verder kunnen ontsluiten, waardoor Nederland beter hierop kan anticiperen. Tenslotte beveelt de COGEM de overheid aan om meer contact te leggen en samenwerkingsverbanden aan te gaan met Chinese instanties en onderzoeksinstituten die betrokken zijn bij genterapie.

¹⁸ International Health Regulations (2005). Website: <http://www.who.int/csr/ihr/en>