

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 23 januari 2020
KENMERK CGM/200123-01
ONDERWERP Adviesvraag 'Beoordeling van risico's voor derden bij genterapiestudies'

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een adviesvraag van uw ministerie betreffende de beoordelingskaders van mensgebonden risico's en milieurisico's bij genterapiestudies, deelt de COGEM u, in samenspraak met de CCMO en Bureau GGO, het volgende mee.

Samenvatting:

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met ggo's (genterapie) wordt zowel gekeken naar de patiëntveiligheid als naar de risico's voor mens en milieu. Bij de beoordeling van recente genterapiestudies, liggen sommige aspecten die beoordeeld worden mogelijk op het grensvlak van de beoordelingen in het kader van milieurisico en volksgezondheid. Het gaat hierbij om klinische studies met replicatie-deficiënte ggo's en gg-T-cellen. Deze ggo's of cellen kunnen zich niet actief verspreiden van mens op mens, maar kunnen onder bepaalde omstandigheden éénmalig overgedragen worden naar één of enkele mensen. Overdracht van replicatie-deficiënte ggo's kan alleen gedurende een beperkte tijdsduur na toediening, via onder meer lichaamsvloeistoffen, plaatsvinden. Gg-T-cellen kunnen, ook lange tijd na de therapie, worden overgedragen via bloed-, stamcel-, orgaan- of weefseldonatie, of, in het geval van zwangerschap, naar het ongeboren kind, of bij borstvoeding naar de pasgeborene. Hoewel deze cellen in de meeste gevallen zullen worden afgebroken door het immuunsysteem van de ontvanger, zijn er ook situaties waarbij dat mogelijk niet het geval is en er een schadelijk effect kan ontstaan. Daarbij gaat het bijvoorbeeld om ontvangers met een niet goed werkend immuunsysteem en kwetsbare groepen zoals (ongeboren) kinderen.

Ten aanzien van de mogelijke risico's van de eventuele overdracht van gg-cellen is in dit advies een inventarisatie gemaakt van de instanties die vanuit de volksgezondheid betrokken zijn bij de beoordeling van risico's van ontvangers van lichaamsmateriaal. Tevens is gekeken naar de procedures en exclusiecriteria die gehanteerd worden, en de wijze waarop het materiaal behandeld wordt met het oog op overleving van gg-T-cellen.



Hiermee kan worden vastgesteld welke eventuele risico's al zijn afgedekt in bestaande procedures en beoordelingen. Voor het merendeel van de besproken transmissieroutes met betrekking tot donatie van lichaamsmateriaal geldt dat een medische voorgeschiedenis van genterapie hoogstwaarschijnlijk naar voren zal komen in de procedures van de betrokken instanties bij de beoordeling van donoren. Deze instanties zijn in het kader van hun verantwoordelijkheid en taak eveneens het meest geëigend om de eventuele risico's voor derden bij overdracht van gg-T-cellen te beoordelen. Teneinde onnodige overlap in beoordelingen e.d. te voorkomen, kan aan de hand van de in dit advies genoemde situaties, mede vanuit pragmatische overwegingen, overwogen of besloten worden om de beoordeling van eventuele risico's van overdracht van gg-T-cellen bij donatie van lichaamsmateriaal niet onder de ggo-regelgeving (Besluit ggo) te laten plaatsvinden.

Met betrekking tot de beoordeling van de eventuele risico's van overdracht van replicatie-deficiënte ggo's naar derden via lichaamsvloeistoffen e.d. zijn er geen instanties geïdentificeerd, buiten het kader van de ggo-regelgeving, die hierop toezien. Dit mede omdat uitscheiding van dergelijke ggo's zich ook buiten het ziekenhuis in de thuissituatie kunnen voordoen. Door beoordeling van de eventuele risico's van de verspreiding van deze ggo's onder het Besluit ggo kan de veiligheid van mens en milieu gewaarborgd worden.

Er bestaan verder geen procedures om de risico's van eventuele overdracht van gg-T-cellen tijdens een toekomstige (mogelijk vele jaren na de behandeling) zwangerschap af te dekken. Uit juridische en ethische overwegingen, kunnen geen beperkingen opgelegd worden aan (ex-)patiënten met betrekking tot een (toekomstige) zwangerschap. Bij de behandeling van vrouwelijke patiënten, ook kinderen, die gg-T-cel therapie ondergaan is het daarom van belang hen te informeren over de mogelijke kans op overdracht van gg-T-cellen naar het ongeboren kind en eventuele daarmee samenhangende risico's. Deze informatievoorziening zou via een folder of website verzorgd kunnen worden en door de behandelend arts onder de aandacht kunnen worden gebracht.

Jonge kinderen die deelnemen aan een klinische studie voor genterapie gericht tegen kanker, zijn vanwege voorgaande behandelingen waarschijnlijk geïndiceerd voor fertiliteitspreservatie en -counseling. In dit counselingstraject kan het informeren over de mogelijke risico's van de overdracht van gg-T-cellen naar het ongeboren kind bij een eventuele toekomstige zwangerschap, opgenomen worden. Indien in de toekomst gg-cel therapieën ook voor andere aandoeningen worden ingezet, zou fertiliteitscounseling en preconceptie-advisering ook voor die gevallen uitgebreid moeten worden.

Daarnaast is nader wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk om de aard en omvang van deze mogelijke effecten van overdracht van T-cellen op de ongeboren vrucht beter in kaart te brengen.



De gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. Ministerie van IenW, t.a.v. Mr. J. Elsinghorst, Mr. J.K.B.H. Kwisthout
CCMO, t.a.v. Prof. dr. J.M.A. van Gerven, Dr. C. de Heer
Bureau GGO, t.a.v. Dr. J. Westra
VWS, t.a.v. Dr. H.F. Storm, Mr. N. Gušić, Dr. E.J.B. Jansen

Beoordeling van risico's voor derden bij genterapiestudies met replicatie-deficiënte ggo's en gg-T-cellen

COGEM advies CGM/200123-01

1. Inleiding

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met genterapie worden zowel de veiligheid voor patiënt of proefpersoon alsmede de veiligheid voor mens en milieu beoordeeld. Bij de beoordeling van recente typen genterapiestudies, liggen sommige aspecten die beoordeeld worden mogelijk op het grensvlak van deze twee kaders. Er is onduidelijkheid of deze aspecten onder de reikwijdte van de milieurisicobeoordeling of de patiëntgebonden risicobeoordeling vallen.

De COGEM is gevraagd om, in samenwerking c.q. afstemming met de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), het Bureau GGO van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en eventuele andere relevante instanties, advies uit te brengen over technisch-wetenschappelijke criteria op grond waarvan kan worden bepaald en/of verduidelijkt welke mensgebonden risico's van klinische studies, waaronder medisch-wetenschappelijk onderzoek met genterapie, primair binnen de beoordeling van volksgezondheidseffecten, waaronder de patiëntveiligheid en de veiligheid van proefpersonen, kunnen of wellicht behoren te vallen.^a Het doel van de adviesvraag is om te voorkomen dat de ggo-vergunningverlening overlapt met waarborgen voor gezondheid en veiligheid die reeds in andere kaders zijn of behoren te worden geadresseerd. Anderzijds wordt beoogd te voorkomen dat relevante mensgebonden risico's onbedoeld buiten beschouwing blijven, ongeacht het kader waarin ze worden geadresseerd.

2. Afbakening grenzen risicobeoordelingen

De adviesvraag van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) komt voort uit het feit dat in veel huidige genterapiestudies gebruik gemaakt wordt van genetisch gemodificeerde (gg-) cellen of van gg-virussen die zich niet meer kunnen vermenigvuldigen (replicatie-deficiënt). Deze gg-cellen of genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) kunnen in sommige situaties nog wel overgedragen worden naar derden, maar zich daaruit niet verder verspreiden onder de bevolking of het overige milieu.

Eventuele risico's voor derden door overdracht van dergelijke ggo's roept enerzijds de vraag op of één tot enkele personen als milieu, in de zin van de ggo-regelgeving, aangemerkt moeten of kunnen worden. In het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (Besluit ggo)¹, is

^a Ministerie IenW. Adviesvraag van 26 september 2019 aan de COGEM; kenmerk IENW/BSK-2019/205671

vastgelegd dat de risico's voor mens en milieu bij activiteiten met ggo's moeten worden beoordeeld, echter 'mens en milieu' wordt meestal als bevolking^b opgevat.^c Anderzijds lijkt het ook niet logisch dat 'derden' binnen de noemer van risico's voor patiënt of proefpersoon vallen onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)².

In 2014 heeft de COGEM een signalering uitgebracht met een toelichting op het begrip milieu in relatie tot de milieurisicobeoordeling.³ In deze signalering wees de COGEM erop dat er geen eenduidige of technisch-wetenschappelijke definitie bestaat van wat onder 'milieu' verstaan moet worden, en dat in de Europese en Nederlandse regelgeving geen definitie is opgenomen. Ook instanties zoals het RIVM en de European Food Safety Authority (EFSA) geven geen beschrijving of definitie van milieu.

Milieurisicobeoordelingen worden uitgevoerd in het kader van verschillende regelgevingen. Wat daarbij onder milieu verstaan wordt, houdt direct verband met de in dat verband beschreven 'protection goals'. Welke elementen beschermingswaardig zijn, wordt door politiek en beleid vastgesteld. Om die bescherming te bereiken zijn er beschrijvingen, toelichtingen en richtlijnen hoe eventuele milieurisico's beoordeeld moeten worden. De COGEM constateerde dat die zelfs per toepassingsgebied binnen de ggo-regelgeving verschillen.

Alle voor de ggo-regelgeving relevante richtlijnen e.d. afwegende kwam de COGEM in 2014 tot de volgende definitie voor milieu die zij hanteert in haar milieurisicobeoordeling: *'het milieu is dat deel van de biotische en abiotische omgeving dat buiten het toepassingsgebied van de voorgenomen activiteit met een ggo ligt'*. Daarbij wees de commissie erop dat een flexibele invulling van 'milieu' noodzakelijk is gezien de verschillende toepassingsgebieden van ggo's.

Ten aanzien van klinische studies stelde de COGEM dat het toepassingsgebied de patiënt of proefpersoon is en dat daarmee in principe derden, zoals medisch personeel, familie of de bevolking, als milieu aangemerkt kunnen worden. Echter de reikwijdte van de milieuwetgeving c.q. ggo-regelgeving wordt beperkt in het geval andere specifieke regelgeving van toepassing is, zoals de ARBO regelgeving. In de milieurisicobeoordeling worden eventuele risico's voor werknemers niet beoordeeld, omdat deze risico's onder de ARBO-regelgeving vallen.

Teneinde een beleidsmatige afweging te faciliteren om eventuele verdubbelingen dan wel hiaten in de vergunningverlening en de beoordeling van genterapiestudies te stroomlijnen, wordt in dit advies een overzicht gegeven van de beoordelende instanties en vigerende regelgeving aangaande

^b NB: Voor klinische genterapiestudies bij mensen wordt soms ook gebruikt gemaakt van diervirussen. In de milieurisicobeoordeling wordt in dat geval ook het risico van verspreiding naar de relevante dierpopulatie beoordeeld.

^c In de EU Richtlijnen 2001/18/EG en 90/220/EEG onderliggend aan het Besluit ggo staat in de Nederlandse vertaling 'bescherming van de volksgezondheid en het milieu'. In de Engelse versies van deze Richtlijnen staat 'the protection of human health and the environment'.

gentherapie, en wordt aan de hand van mogelijke verspreidingsroutes van een aan proefpersonen of patiënten toegediend ggo naar derden, een overzicht gegeven van andere beoordelende instanties, procedures en regelgeving die in het kader van hun eigen verantwoordelijkheid en taak, de eventuele risico's voor derden bij overdracht van ggo's (kunnen) beoordelen.

3. Gentherapie

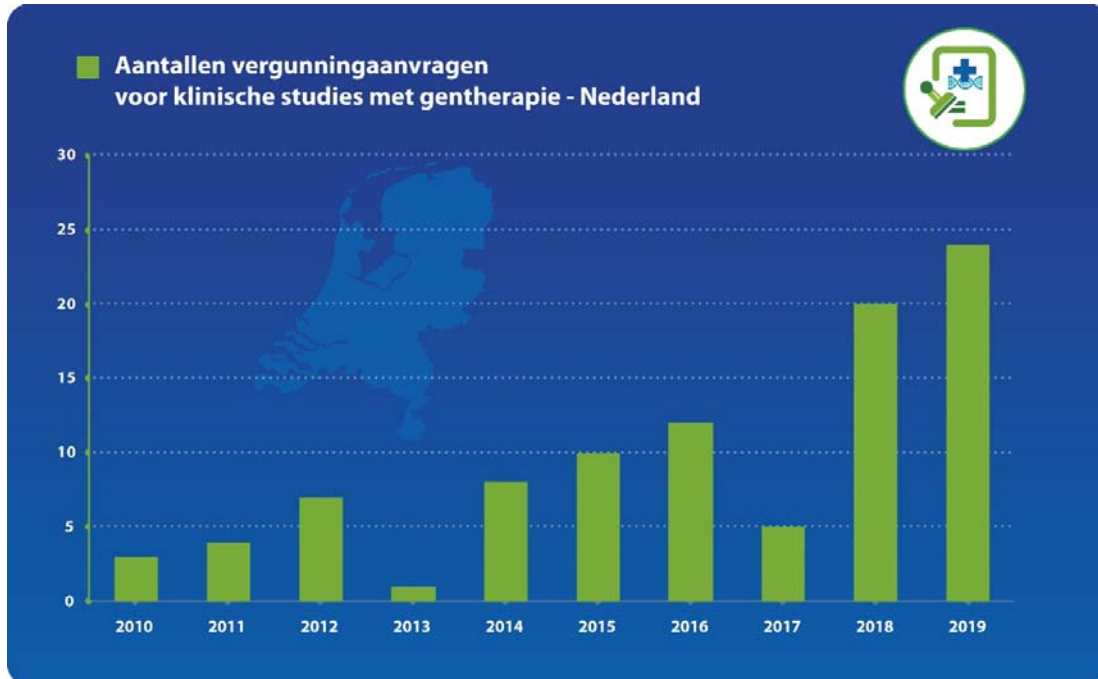
In Nederland wordt onder klinische gentherapiestudies verstaan:^{4,d}

“Klinisch onderzoek in mensen waarbij handelingen uitgevoerd worden met een genetisch gemodificeerd organisme (ggo's), of waarbij genetisch gemodificeerde cellen in het menselijk lichaam kunnen ontstaan of waarbij wijzigingen worden aangebracht in het erfelijk materiaal van menselijke cellen.”

Bij gentherapie worden wijzigingen aangebracht in het erfelijke materiaal van (somatische) cellen van een patiënt of proefpersoon, zoals bloedcellen, de cellen van spieren, huid, organen, hersenen. De mogelijkheden van gentherapie worden onder andere onderzocht voor de behandeling van verschillende soorten kanker, (auto-)immuunziekten (zoals severe combined immunodeficiency (SCID), reuma), erfelijke ziekten (waaronder hemofilie, sikkelcelanemie), hart- en vaatziekten, diabetes en ziekten veroorzaakt door virale infecties (waaronder Acquired Immune Deficiency Syndrome (aids) en hepatitis). Om wijzigingen in het erfelijke materiaal aan te brengen wordt gebruik gemaakt van een breed scala aan verschillende gg-virussen (virale vectoren). Daarnaast valt het inbrengen in het menselijk lichaam van een ggo (zoals gg-virussen of gg-bacteriën) voor andere doeleinden, zoals vaccinonderzoek, ook onder de juridische noemer van gentherapie.

De COGEM signaleerde in de Trendanalyse Biotechnologie 2016 dat gentherapie bezig was aan een opmars.⁵ Wereldwijd zijn de afgelopen vijf jaar zo'n 2.000 klinische onderzoeken voor cel- en gentherapie opgezet, waarvan het merendeel plaatsvond in Noord-Amerika en Azië.⁶ Slechts 10% van de klinische studies wordt in Europa uitgevoerd.⁷ Het aantal vergunningaanvragen in Nederland voor klinische gentherapiestudies steeg de afgelopen jaren van 3 in 2010 naar 24 in 2019 (zie figuur 1).

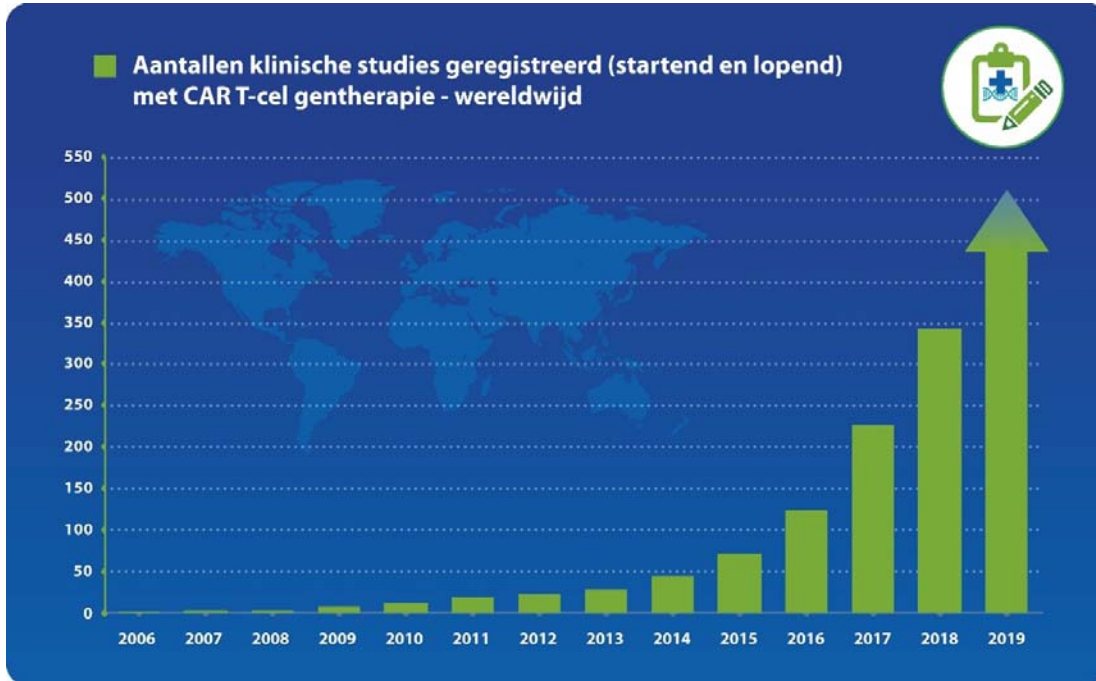
^d Deze definitie is in lijn en overeenstemming met de beschrijvingen en definities van cel- en gentherapie die in de verschillende Europese Richtlijnen en verordeningen worden vermeld.



Figuur 1: Aantal aangevraagde vergunningen voor klinische studies met genterapie in Nederland tussen 2010 - 2019. Dit betreft alle klinische studies, waaronder genterapie met gg-T-cellen, waaronder CAR-T-cellen. Bron: vergunningendatabase Bureau GGO

Met name het aantal studies waarbij gg-T-cellen worden gebruikt (waaronder ‘chimere antigeen receptor’ (CAR-) T-cel therapie; zie § 5.2.4 Uitgelicht: gg-T-cel therapie) laat recentelijk een sterke stijging zien. Bij deze therapie worden T-cellen (afweercellen) afgenomen bij de patiënt, genetisch aangepast en weer teruggeplaatst. De resultaten hiervan blijken zeer succesvol voor de behandeling van bepaalde soorten bloedkankers, zoals leukemie. De resultaten tegen zogenaamde solide tumoren zijn vooralsnog minder veelbelovend. Wereldwijd is het aantal klinische studies die betrekking hebben op CAR-T-cel therapie de afgelopen jaren snel toegenomen (zie figuur 2).⁸

Daarnaast vinden wereldwijd klinische studies plaats met gg-T-cellen als mogelijke antivirale therapie (zoals tegen humaan immunodeficiëntievirus (HIV)). Ook worden toepassingen gevonden in de modificatie van andere typen cellen zoals (hematopoietische) stamcellen, en kunnen therapeutische genen tot expressie worden gebracht als behandeling van erfelijke ziekten.



Figuur 2: Aantal geregistreerde klinische studies met CAR-T-cel gentherapie wereldwijd. Dit betreft zowel startend als lopend onderzoek (inclusief follow-up studies). Bron: www.clinicaltrials.gov

4. Wet & regelgeving inzake gentherapiestudies en daarbij betrokken instanties

In Europa en Nederland geldt specifieke regelgeving voor het toepassen van gentherapie bij mensen. Dit geldt zowel voor klinische (experimentele) studies als voor de toelating van gentherapeutica als medicijn of geneeswijze. Hierbij is de regelgeving op drie gebieden van belang: regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, de regelgeving voor (geavanceerde) geneesmiddelen en de regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). De Nederlandse regelgeving wordt bepaald door de Europese Richtlijnen en Verordeningen.

4.1 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Gentherapiestudies vallen onder de wetgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met menselijke proefpersonen. Dit is in Europa gereguleerd via Richtlijn 2001/20/EG inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.⁹ Deze richtlijn is in Nederland geïmplementeerd in de WMO.²

Onderzoek dat onder de WMO valt, moet worden beoordeeld door een erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) of de CCMO.¹⁰ In de meeste gevallen dient WMO-plichtig onderzoek te worden beoordeeld door een erkende METC. Voor bepaalde typen onderzoek is de medisch-

ethische toetsing echter voorbehouden aan de CCMO. Dit is vastgelegd in het Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB).¹¹ De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot een aantal onderzoeksgebieden met specifieke ethische, juridische of maatschappelijke aspecten en onderzoek met schaarse expertise. Hieronder valt onder meer onderzoek op het gebied van celtherapie of genterapie/geneesmiddelen met een ggo.

Daarnaast moet op de grond van de WMO door het agentschap van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG; als het Ministerie van VWS gedelegeerde bevoegde instantie) een verklaring van geen bezwaar worden gegeven. Dit gebeurt aan de hand van een controle op eventuele vermelding van bijwerkingen die een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zouden vormen in de EudraVigilance databank van de European Medicines Agency (EMA).¹² In deze database worden eventuele bijwerkingen van zowel toegelaten geneesmiddelen als geneesmiddelen die in de EU in klinische studies worden getest bijgehouden.

4.2 Toegelaten genterapeutica / (geavanceerde) geneesmiddelen

Geneesmiddelen voor genterapie (genterapeutica) vallen onder de Europese regelgeving over geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (*Advanced Therapy Medicinal Product*; ATMP's). Hierop zijn verschillende richtlijnen en Verordeningen van toepassing.^{13,14}

Marktaanvragen voor genterapeutica worden op veiligheid en effectiviteit beoordeeld door de EMA. Tijdens een centrale Europese procedure krijgen individuele lidstaten de gelegenheid om de dossiers te beoordelen en hun conclusies en opmerkingen door te geven aan de EMA. In Richtlijn 2001/83/EG is ook vastgelegd dat voor ATMP's die bestaan uit een ggo of een ggo bevatten, een milieurisicobeoordeling dient plaats te vinden in overeenstemming met de Richtlijn 2001/18/EG betreffende de introductie in het milieu van ggo's.¹⁵

4.3 Genetisch gemodificeerde organismen

Bij genterapie is sprake van genetische modificatie. Zowel het produceren van genterapeutica en de toepassing ervan in klinische studies vallen daarom onder de regelgeving voor ggo's. Deze regelgeving heeft als doel het waarborgen van de veiligheid voor mens en milieu. Dit betekent dat voorafgaand aan het creëren van en handelingen met ggo's een risicobeoordeling voor mens en milieu moet plaatsvinden.

In Europa zijn hiervoor de Richtlijn 2009/41/EG inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen en Richtlijn 2001/18/EG inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu van toepassing. In sommige lidstaten worden klinische genterapiestudies beoordeeld onder Ingeperkt Gebruik, in andere landen waaronder Nederland, onder Introductie in het Milieu.[°] De beoordeling van genterapiestudies vindt plaats op

[°] Voor een toelichting bij deze verschillen zie Bijlage bij de brief reactie op inbreng Tweede Kamer tijdens AO biotechnologie en Kwekersrecht van 20 juni 2019.

<https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/biotechnologie/documenten/rapporten/2019/06/20/bijlage-bij-de-brief-reactie-op-inbreng-tweede-kamer-tijdens-ao-biotechnologie-en-kwekersrecht>

nationaal niveau door de lidstaten. Als genterapiestudies vergund worden onder Introductie in het Milieu, worden andere lidstaten hierover geïnformeerd via een zogeheten SNIF formulier (Summary Notification Information Format).

De regelgeving over ggo's is in Nederland vastgelegd in het Besluit ggo.¹ De Minister van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) is bevoegd gezag voor vergunningverlening met betrekking tot werkzaamheden met ggo's. Voor Ingeperkt gebruik is die bevoegdheid aan het RIVM gemandateerd. Voor introductie in het milieu en marktaanvragen verzorgt het Bureau GGO (RIVM) de inhoudelijke voorbereidingen zoals de risicobeoordeling en het opstellen van de vergunningbeschikking, die door de Minister wordt ondertekend. De COGEM brengt advies uit aan de Minister over werkzaamheden met ggo's. In het geval van introducties in het milieu, zoals genterapiestudies, wordt de COGEM altijd om advies gevraagd.

5. Risicobeoordeling genterapiestudies

Bij klinische studies met genterapeutica worden zowel de risico's voor de patiënt of proefpersoon als de risico's voor mens en milieu beoordeeld.

5.1 Risico's voor patiënt of proefpersoon

Bij de beoordeling van genterapiestudies worden per protocol de mogelijke voordelen voor de proefpersoon of patiënt afgewogen tegen de potentiële risico's. Bij de risicobeoordeling wordt onder meer in kaart gebracht of het genterapieproduct mogelijk schadelijke effecten of bijwerkingen kan hebben in de patiënt of proefpersoon en welke maatregelen zijn genomen om de risico's te verminderen. Vanwege de diversiteit van genterapiestrategieën, toedieningsvormen en vectoren verschillen de risico's en worden deze per studie geanalyseerd. De risicoanalyse is een gestructureerde analyse die ondersteund wordt door preklinische en klinische data. Risicofactoren die kunnen worden geassocieerd met genterapeutica zijn afhankelijk van de vector en van de gebruikte transgen-expressiecassette en, in het geval van een op cellen gebaseerd genterapeutikum, ook van de celpopulatie die genetisch wordt gemodificeerd. Typische risicofactoren zijn onder andere de potentie van de vector voor en de mate van chromosomale integratie, vector-immunogeniteit, biodistributie naar non-targetsites en het vermogen van de vector voor latentie of reactivering. Risicofactoren kunnen ook worden toegeschreven aan de expressie van het transgen en aan de duur van expressie, als ook de replicatie-incompetentie of -competentie van een vector. Vectoren kunnen ook aanleiding geven tot afweerreacties bij de ontvanger. In het geval van op cellen gebaseerde genterapeutica zijn risicofactoren voor op cellen gebaseerde geneesmiddelen ook van toepassing.

5.2 Risico's voor mens en milieu

Vanuit het oogpunt van milieurisico's gaat het voornamelijk om de vraag of een ggo zich kan verspreiden uit de proefpersoon naar derden of het milieu, en of het daar een schadelijk effect kan hebben. Hierbij zijn twee factoren van belang: 1) de mogelijke uitscheiding van het ggo ('shedding')

door de patiënt (via bijvoorbeeld bloed, wondvocht, urine, feces) en de verspreiding naar één of meer ontvanger(s) en 2) het effect van het ggo. De eerste factor wordt ook wel de overdracht- of transmissieroute genoemd. Als een gentherapieproduct wordt uitgescheiden en kan verspreiden naar derden, is er nog niet direct sprake van een risico; dit is namelijk afhankelijk van het effect dat het ggo teweeg kan brengen. Het mogelijke schadelijke effect (de tweede factor) van het ggo wordt bepaald door de eigenschappen van het uitgangsgenorganisme en de genetische aanpassing(en) die zijn gedaan.

Voor de strekking van dit advies kunnen vanuit milieurisico-oogpunt grofweg drie soorten gentherapie worden onderscheiden: 1) gentherapie met replicatie-competente ggo's, 2) gentherapie met replicatie-deficiënte ggo's, en 3) gentherapie met genetisch gemodificeerde lichaamscellen (zoals gg-T-cellen, waaronder CAR-T cellen).

5.2.1 Gentherapie met replicatiecompetente ggo's

Bij deze vorm van gentherapie wordt een ggo, dat in staat is om zichzelf te vermenigvuldigen (replicatiecompetent), aan de proefpersoon toegediend. Het gaat hierbij meestal om gg-virussen, maar er worden ook studies uitgevoerd met gg-bacteriën. In het geval van gg-virussen of virale vectoren kan het doel zijn om een gen in het lichaam van de patiënt tot expressie te brengen en al dan niet in het DNA van de patiënt in te bouwen. Er zijn ook gg-virussen getest die zodanig aangepast waren dat ze specifiek in kankercellen vermenigvuldigen met als doel daarmee de kankercellen te vernietigen.

Bij gentherapie met replicatiecompetente ggo's zijn de omstandigheden waaronder en de mate waarin de ggo's zich kunnen vermenigvuldigen, afhankelijk van het organisme waarvan het ggo is afgeleid (het uitgangsgenorganisme) en de genetische aanpassingen die zijn aangebracht. Afhankelijk van de wijze van toediening en het soort ggo, kan het door de proefpersoon worden uitgescheiden en zich verspreiden naar bijvoorbeeld behandelend personeel in een ziekenhuis, bezoekende familieleden of andere personen waarmee een proefpersoon in aanraking komt. Omdat het ggo in staat is zich te vermenigvuldigen, kan het zich in principe ook verder verspreiden. Deze risico's vallen binnen het domein van de milieurisico's (risico's voor mens en milieu zoals beschreven in de milieuwetgeving) en worden beoordeeld onder de ggo-regelgeving. Daarbij wordt gekeken naar de kans op verspreiding en de mogelijke effecten van verspreiding en of er inperkende maatregelen nodig en mogelijk zijn. Met betrekking tot het gebruik van replicatiecompetente ggo's bestaat er geen onduidelijkheid onder welk beoordelingskader deze vallen. Er is een risico op verspreiding van het ggo naar mens en milieu aanwezig waarmee dit binnen de beoordeling onder de ggo-regelgeving valt. Daarmee valt deze categorie van gentherapiestudies buiten de reikwijdte van dit advies.

5.2.2 Gentherapie met replicatie-deficiënte ggo's

Ook bij deze vorm van gentherapie worden ggo's aan de proefpersoon toegediend, maar zijn de replicatie-deficiënte ggo's niet staat zich te vermenigvuldigen. Het merendeel van de huidige gentherapiestudies met virale vectoren is gebaseerd op systemen die replicatie-deficiënt zijn. Een

voorbeeld van een replicatie-deficiënt ggo is het gebruik van virale vectoren die afgeleid zijn van Adeno-associated virussen (AAV). De COGEM bracht in 2019 een generiek advies uit over AAV-vectoren. Zij concludeerde dat de risico's voor mens en milieu (d.w.z. derden) bij klinische studies met deze vectoren verwaarloosbaar klein zijn.¹⁶ Een ander voorbeeld van replicatie-deficiënte ggo's vormen de virale vectoren die afgeleid zijn van lentivirussen en retrovirussen^f (retro- en lentivirale vectoren) die onder meer gebruikt worden bij de modificatie van T-cellen (zie § 5.2.3 Genterapie met genetisch gemodificeerde lichaamscellen).

Replicatie-deficiënte ggo's kunnen nog steeds worden uitgescheiden door de proefpersoon via onder meer lichaamsvloeistoffen, maar dit is van relatief korte duur, omdat er geen vermeerdering in de proefpersoon plaatsvindt. Verspreiding kan plaatsvinden gedurende een relatief beperkte tijd naar personen die in contact staan met de proefpersoon (zoals verplegend personeel of familieleden). Verdere verspreiding van het ggo is niet mogelijk vanwege het replicatie-deficiënte karakter. Ook door eventuele prikaccidenten bij toediening e.d. kan een dergelijk ggo overgedragen worden. De eventuele risico's voor derden bij blootstelling aan replicatie-deficiënte ggo's hangt af van de aard van het ggo en de aangebrachte genetische modificatie. Op de mogelijke transmissieroutes en risico-inperking bij replicatie-deficiënte ggo's wordt verder in § 6.6 Prikaccidenten en § 6.7 Overige transmissieroutes.

In sommige gevallen is het mogelijk dat replicatie-deficiënte ggo's door middel van orgaantransplantatie naar derden worden overgedragen, echter het ggo zal zich niet verder (buiten het getransplanteerde orgaan) kunnen verspreiden en het risico is over het algemeen verwaarloosbaar klein.

5.2.3 Genterapie met genetisch gemodificeerde lichaamscellen

Wereldwijd wordt veel onderzoek gedaan naar de toepassing van gg-lichaamscellen. Bij deze therapieën worden lichaamseigen cellen uit de patiënt gehaald en buiten het lichaam gemodificeerd, met behulp van replicatie-deficiënte retro- of lentivirale vectoren.⁸ Op deze manier wordt het gewenste transgen in het DNA van de cellen geïntegreerd, waarna de gg-cellen aan de proefpersoon worden teruggegeven.

Naast lichaamseigen cellen worden ook studies en onderzoek uitgevoerd naar het gebruik van gg-cellen afkomstig van derden als uitgangsmateriaal. Deze zogenaamde 'allogene' cellen zijn

^f Lentivirussen en retrovirussen worden veel gebruikt voor genterapie, omdat het genetische materiaal van deze virussen in het DNA van de cellen van de gastheer integreert. Lentivirale vectoren zijn afgeleid van HIV. In de loop van de tijd zijn deze vectoren verder verbeterd. De lentivirale vectoren van de 3^e generatie zijn het veiligst omdat daar geen replicatiecompetent virus meer in aanwezig kan zijn. Retrovirale vectoren zijn afgeleid van een virus dat kanker veroorzaakt in muizen. Van retrovirale vectoren zijn enkele gevallen bekend waarbij de vectoren leukemie veroorzaakten in patiënten. Dit is nooit waargenomen bij lentivirale vectoren, waarschijnlijk omdat beide typen vectoren op andersoortige plekken in het genoom inbouwen. Lentivirale vectoren (3^e generatie) worden als sterker ingeperkt en daarmee veiliger beschouwd dan retrovirale vectoren.

afkomstig van een donor en bevatten naast de ‘therapeutische’ genetische modificatie, ook additionele modificaties om inzetbaar te zijn als behandeling van meerdere proefpersonen.

De meest gebruikte toepassing van genterapie met gg-lichaamscellen is op dit moment de modificatie van T-cellen. Deze vormt de aanleiding voor dit advies en daarom wordt hieronder verder ingegaan op de specifieke risico’s van deze therapie voor derden.

5.2.4 Uitgelicht: gg-T-cel therapie

Gg-T-cel therapie is een veelbelovende behandelmethodete tegen verschillende soorten kanker, waaronder melanomen (huidkanker) en bloedgerelateerde (hematologische) kankers, zoals acute lymfatische leukemie en non-Hodgkin lymfoom. T-cellen zijn een belangrijk onderdeel van het immuunsysteem. T-cellen hebben een T-cel receptor die een specifiek antigeen (eiwitten op de buitenkant van de cel) herkent en daarmee afwijkende cellen (bijvoorbeeld lichaamsvreemde, geïnfecteerde of kankercellen) kan herkennen. Herkenning en binding van de T-cel receptor met het antigeen zorgt ervoor dat het immuunsysteem de afwijkende cellen vernietigt. Het is mogelijk om de T-cel receptor genetisch te modificeren, of een vergelijkbare, artificiële ‘chimere antigeen receptor’ (CAR)¹⁷ in te bouwen die een gewenst antigeen herkent. Zo kan een gecontroleerde afweerreactie bewerkstelligd worden. Het voordeel van CAR’s is dat ze in tegenstelling tot ‘natuurlijke’ T-cel receptoren niet afhankelijk zijn van presentatie van het antigeen op het zogenaamde HLA-complex⁸ en zij zich ongelimiteerd kunnen richten op vele verschillende oppervlakte-eiwitten op cellen. Dit vergroot de mogelijkheid om kwaadaardige cellen te herkennen en te vernietigen.

5.2.4.1 Mogelijke risico’s van T-cel therapie voor derden

De COGEM heeft de kennis over eventuele risico’s van gg-T-cellen bij overdracht naar derden laten onderzoeken door Ameco Adviesgroep Milieubeleid (Ameco) en het Nederlandse Kanker Instituut. Naar aanleiding van de bevindingen in het resulterende onderzoeksrapport¹⁸ heeft de COGEM gesignaleerd dat gg-T-cel therapie in specifieke gevallen een potentieel risico voor derden kan vormen.¹⁹

T-cel therapie kan naast de positieve effecten ook (ernstige) bijwerkingen hebben. Hoewel gezocht wordt naar antigenen die zo specifiek mogelijk zijn voor de afwijkende (tumor)cellen, blijkt niet altijd uit te sluiten dat deze ook op andere, gezonde cellen voorkomen. Hierdoor kan een zogeheten ‘*off-tumor*’ effect optreden bij gg-T-cel therapie, waarbij ook gezonde cellen in de patiënt worden aangevallen. Dit kan ernstige tot zelfs fatale effecten hebben. Schadelijke *off-tumor* effecten worden echter vaak pas na de behandeling ontdekt en blijken lastig te voorspellen. Het kan niet worden uitgesloten dat soortgelijke immunoreacties optreden als gg-T-cellen naar derden worden overgedragen.

⁸ Human leukocyte antigens (HLA; Humaan leukocytenantigenen) zijn antigenen die aanwezig zijn op de buitenkant van alle lichaamscellen (m.u.v. rode bloedcellen). Zij bepalen of cellen als lichaamseigen of lichaamsvreemd worden herkend door het immuunsysteem.

T-cellen hebben een zeer lange levensduur en gg-T-cellen kunnen daarom na toediening langdurig in de ontvanger aanwezig blijven. In een zogenaamde *follow up*-studie konden in proefpersonen van 3 klinische studies 11 jaar na toediening nog gg-T-cellen worden aangetoond, en werd de halfwaardetijd van de cellen op meer dan 16 jaar geschat.²⁰ Daarnaast vermeerder T-cellen zich (klonale expansie) als ze in contact komen met en binden aan het antigeen waartegen ze gericht zijn. Dit betekent dat overdracht van gg-T-cellen naar derden vele jaren na afloop van een behandeling zou kunnen optreden en dat het aantal overgedragen cellen minder van belang is voor de mate van een eventueel effect of risico.

T-cellen kunnen niet buiten het lichaam overleven. Blootstelling van een ontvanger aan gg-T-cellen kan alleen plaatsvinden door directe overdracht van cellen van de patiënt of proefpersoon naar het lichaam van de ontvanger, bijvoorbeeld bij donatie van lichaamsmateriaal zoals bloed, stamcellen, weefsels of organen of, in het geval van zwangerschap, naar het ongeboren kind, of bij borstvoeding naar de pasgeborene.

De mogelijke gevolgen bij overdracht van gg-T-cellen zijn afhankelijk van de aangebrachte modificatie in de cellen en van de ontvanger (zoals de HLA-compatibiliteit en of het immuunsysteem wel of niet verzwakt is), maar ernstige gevolgen (bijvoorbeeld autoimmuunziekten) zijn in specifieke situaties op voorhand niet uit te sluiten.

5.2.4.2 Maatregelen risico's gg-T-cel therapie: kill switches

Er worden strategieën ontwikkeld om de ingebrachte gg-T-cellen na de behandeling te kunnen verwijderen. Dit om eventuele nadelige effecten van gg-T-cellen te kunnen onderdrukken. Onderzoek richt zich onder andere op het aanbrengen van extra genetische modificaties (een zogeheten '*kill switch*' of '*suicide switch*'), zoals een specifiek antigeen, waardoor de gg-T-cellen gericht uitgeschakeld kunnen worden door het betreffende antilichaam in de bloedbaan van de patiënt te brengen.²¹

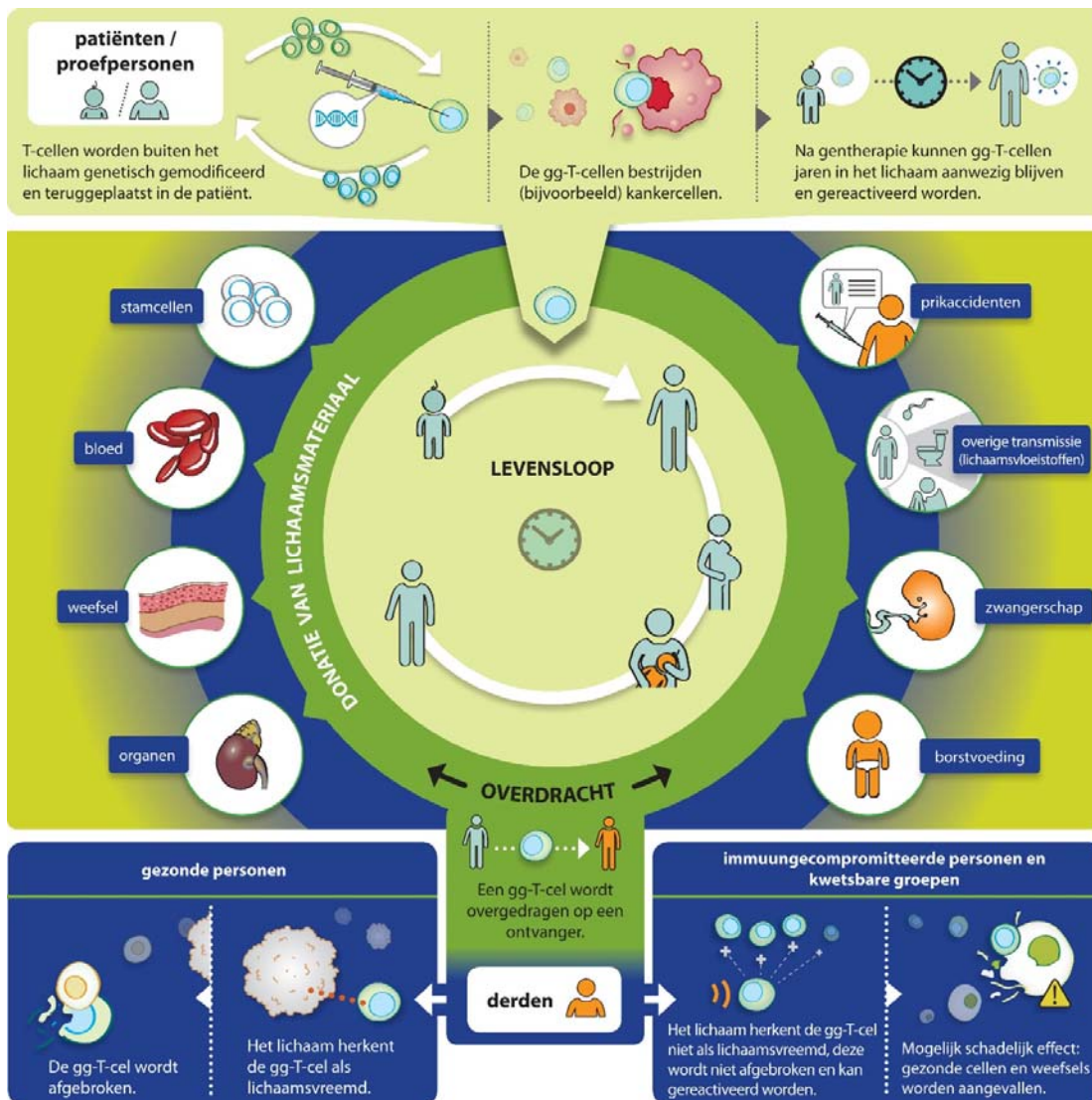
Een andere strategie is het gebruik van allogene cellen die naast de 'therapeutische modificatie' dusdanig gemodificeerd zijn dat ze de afweercellen van de patiënt niet herkennen. Ten behoeve van de behandeling wordt het immuunsysteem van de patiënt tijdelijk uitgeschakeld. Nadat de gg-T-cellen hun werk hebben gedaan, wordt het immuunsysteem van de patiënt weer actief en zal het de lichaamsvreemde gg-T-cellen aanvallen en opruimen.²²

De meeste huidige klinische studies worden echter nog uitgevoerd met lichaamseigen gg-T-cellen zonder '*kill switch*' of andere beheersingsstrategie.

5.3 Risico's voor derden

In §5.1 en §5.2 zijn potentiële risico's van genterapiestudies voor patiënt of proefpersoon en voor mens en milieu benoemd. Daarbij zijn ook risico's benoemd die betrekking hebben op een beperkte verspreiding naar derden en de mogelijke transmissieroutes die daarbij relevant zijn.

Overdracht van replicatie-deficiënte ggo's vindt voornamelijk kortdurend plaats via uitscheiding van lichaamsvloeistoffen, terwijl de transmissieroutes van gg-T-cellen vooral betrekking hebben op de overdracht van lichaamsmateriaal (zie figuur 3). Bij de directe intentionele overdracht van lichaamsmateriaal zijn echter ook instanties betrokken die vanuit hun eigen taak kijken naar de risico's voor de ontvangers van lichaamsmateriaal. In de volgende paragrafen wordt nader ingegaan op de overdrachtsroutes van gg-T-cellen en replicatie-deficiënte ggo's naar derden. Daarnaast wordt in kaart gebracht welke instanties betrokken zijn en waar zij in hun beoordeling naar kijken.



Figuur 3: Overzicht van de verschillende (transmissie)routes waarmee gg-T-cellen kunnen worden overgedragen vanuit de patiënt naar derden en de mogelijke gevolgen.

6. Inventarisatie van instanties betrokken bij de risicobeoordeling bij mogelijke overdrachtroutes van replicatie-deficiënte ggo's en gg-T-cellen naar derden

De overdracht van gg-T-cellen naar derden is mogelijk bij directe overdracht naar het lichaam van de ontvanger. Dit is het geval bij donatie van lichaamsmateriaal (bloed, stamcellen, weefsels en organen), zwangerschap en het geven van borstvoeding of doneren van moedermelk. Replicatie-deficiënte ggo's kunnen worden overgedragen tijdens het toedienen van de gentherapie in geval van prikaccidenten, of ze kunnen worden uitgescheiden door de patiënt via lichaamsvloeistoffen en feces.

De verschillende overdrachtroutes en hun risico's worden hieronder achtereenvolgens besproken. Daarbij worden ook de procedures van andere instanties meegenomen die deze risico's zouden kunnen beperken of zelfs wegnemen. Daarbij gaat het onder andere om exclusiecriteria waarbij bepaalde personen worden uitgesloten van donatie van lichaamsmateriaal. Ook vindt in veel gevallen bewerking van het lichaamsmateriaal plaats, waarbij een deel tot alle T-cellen uit het materiaal worden verwijderd.

6.1 Bloeddonatie

gg-T-cellen zouden via donatie van bloed naar derden kunnen worden overgedragen. Bij een immuungecompromitteerde ontvanger zou, afhankelijk van de specifieke modificatie van de T-cellen, een afweerreactie kunnen optreden waarbij de gg-T-cellen gezonde cellen in de ontvanger herkennen en afbreken.

Sanquin verzorgt de bloedvoorziening in Nederland. Donoren worden uitgebreid gescreend. Dit gebeurt door middel van het invullen van een zogenaamd KAF-formulier (keuring- en afnameformulier), en een gesprek met een donorarts, waarbij de medische voorgeschiedenis en risicofactoren in kaart worden gebracht, gevolgd door een screening van het bloedproduct in het diagnostische lab van Sanquin. Voor de screening van de donoren en het bewerken van de bloedproducten hanteert Sanquin Europese en Nederlandse wetgeving^h die vertaald zijn naar interne richtlijnen, zoals de richtlijn bloedproducten en de richtlijn donorkeuring.^{23,24}

De meeste bloeddonoren die zich aanmelden zijn gezonde mensen zonder bijzondere ziektegeschiedenis. Een eventuele ziektegeschiedenis komt in principe via de gehanteerde procedures voor donatie naar boven in de anamnese en screening. Personen met kanker, met uitzondering van basaalcelcarcinoom en baarmoederhalskanker, of een andere ernstige ziekte in de voorgeschiedenis worden uitgesloten van donatie.

^h Relevante wetgeving is onder meer Richtlijn 2002/98/EG, Wet inzake bloedvoorziening (Wibv) en de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG)

Bloed dat wordt afgenomen voor bloedtransfusie of voor het maken van bloedproducten, wordt gescheiden in verschillende fracties.ⁱ Om de kans op een afweerreactie bij de ontvanger te reduceren, worden de witte bloedcellen, ook wel leukocyten of T-cellen genoemd, door middel van filtratie uit alle bloedproducten verwijderd. Hierdoor wordt het aantal (gg-)T-cellen sterk gereduceerd. Verder worden transfusieproducten voor bepaalde patiënten, zoals ontvangers met een verzwakt immuunsysteem, bestraald om resterende vitale T-cellen in het product te vernietigen.²³

Op dit moment wordt niet expliciet gevraagd naar een genterapeutische behandeling in het verleden, echter wel of de bloeddonor in het verleden is opgenomen in het ziekenhuis of een specialist heeft geraadpleegd.^j Via deze vragen zou een genterapeutische behandeling in het verleden naar voren moeten komen in de anamnese. Door de gehanteerde exclusiecriteria en de standaard, routinematige leukocytendepletie van alle transfusieproducten, is de kans op overdracht van gg-T-cellen via bloedtransfusie in Nederland verwaarloosbaar klein.

6.2 Orgaan- en weefseldonatie

T-cellen zijn een belangrijk onderdeel van het immuunsysteem. Elk individu heeft een unieke samenstelling van het immuunsysteem dat gevormd wordt tijdens de embryonale ontwikkeling en de levensloop. T-cellen zorgen voor een afweerreactie tegen lichaamsvreemde en afwijkende cellen of ziekteverwekkers. Dit zorgt er echter ook voor dat de donatie van lichaamsmateriaal niet zomaar mogelijk is. Om afweerreacties tegen een getransplanteerd orgaan te beperken, wordt gezocht naar een donor die immunologisch gezien zoveel mogelijk overeenkomsten heeft met de ontvanger. Dit wordt ook wel ‘HLA matching’ genoemd.^k Daarnaast wordt het immuunsysteem van de ontvanger tijdens en vaak ook (levenslang) na het ontvangen van donormateriaal onderdrukt met medicijnen zodat het donormateriaal niet wordt afgestoten.

Bij orgaan- of weefseltransplantatie van donoren die gg-T-cel therapie hebben ondergaan, zouden gg-T-cellen naar de ontvanger overgedragen kunnen worden. Vanwege de immuunsuppressiva die ontvangers innemen, is het mogelijk dat de lichaamsvreemde gg-T-cellen niet herkend en afgebroken zullen worden en tot een schadelijk effect leiden voor de ontvanger.

Aangezien bij weefseldonatie andere procedures en criteria gelden dan bij orgaandonatie, worden deze hieronder gescheiden besproken. De Nederlandse Transplantatiestichting (NTS) is

ⁱ Na de afname wordt bloed gescheiden in drie componenten: rode bloedcellen (erythrocyten), bloedplasma en bloedplaatjes (trombocyten).

^j Sanquin is betrokken bij diverse klinische studies met ATMP's waaronder CAR-T cellen en op de hoogte van de ontwikkelingen rond het gebruik van gg-T-cellen.

^k HLA-typing of weefseltyping. Bij orgaantransplantaties e.d. wordt gezocht naar een zo groot mogelijke overeenkomst tussen donor en ontvanger (HLA-matching). Een exacte match zal (bijna) nooit mogelijk zijn en om een afweerreactie en afstoting te voorkomen zal de ontvanger daarom immuunsuppressiva voorgeschreven krijgen.

verantwoordelijk voor de coördinatie en veiligheid van het uitvoeren van donatie en transplantatie van weefsels en organen in Nederland.

6.2.1 Orgaandonatie

Orgaandonatie is doorgaans levensreddend en wordt in een kort tijdsbestek (binnen 24 uur) uitgevoerd. Bij overlijden wordt het donorregister geraadpleegd door het Orgaancentrum bij de NTS. De transplantatiecoördinator (TC) begeleidt het proces van orgaantransplantatie. Het onderzoeken of een potentiële orgaandonor geschikt is, gebeurt op basis van gesprekken met de nabestaanden over de (medische) voorgeschiedenis van de donor, het raadplegen van patiëntendossiers en het consulteren van de huisarts. Daarnaast worden er verschillende testen uitgevoerd, waaronder voor weefseltypering en virologie, en de kwaliteit van de organen wordt in kaart gebracht. Wanneer een donor geschikt is verklaard door de behandelend arts, vindt matching plaats met de ontvangers van de organen. Dit proces wordt uitgevoerd door Eurotransplant²⁵ die actief is in acht Europese landen.

Voor orgaandonatie geldt het Modelprotocol postmortale orgaan- en weefseldonatie²⁶ als leidraad in het proces van orgaantransplantatie. Dit protocol is opgesteld door de NTS en gebaseerd op de regels voor postmortale orgaan- en weefseldonatie in Nederland zoals die zijn vastgelegd in Europese en Nederlandse wetgeving.¹ Donatie van organen is uitgesloten voor (voormalige) kankerpatiënten, met uitzondering van enkele primaire, niet-uitgezaaide hersentumoren of curatief behandelde maligniteiten. In het laatste geval dienen de donoren langer dan 5 jaar ‘schoon’ te zijn. Dit zou kunnen betekenen dat donoren die in het verleden (meer dan 5 jaar) succesvol genterapie hebben ondergaan tegen kanker, niet zijn uitgesloten van orgaandonatie.

Tijdens orgaandonatie wordt standaard perfusie (spoeling van organen) toegepast om de conditie van het orgaan optimaal te houden. Hierbij zullen (gg-)T-cellen ook voor een deel weggespoeld worden.

Op dit moment wordt een eerdere behandeling met, en mogelijke aanwezigheid van, gg-T-cellen niet meegenomen in de overweging of een proefpersoon die genterapie heeft ontvangen in aanmerking komt als orgaandonor. Personen die langer dan 5 jaar voor overlijden succesvol genterapie hebben ontvangen tegen kanker zijn niet zonder meer uitgesloten van orgaandonatie. Hoewel door perfusie het aantal T-cellen sterk zal verminderen, is het aannemelijk dat (gg-)T-cellen aanwezig blijven in organen. Alles in overweging nemende, is het niet uitgesloten dat gg-T-cellen via orgaandonatie naar derden kunnen worden overgebracht. Ontwikkelingen op het gebied van genterapie (waaronder gg-T-cel en CAR-T therapie) en mogelijke risico's voor de orgaanontvanger hebben de aandacht bij de NTS.

¹ Relevante wetgeving betreft onder meer Richtlijn 2010/53/EU, de Nederlandse wet op de orgaandonatie en het eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006. Zie daarnaast ook de EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) Guide to the Safety and Quality of Organs.

6.2.2 Weefseldonatie

De procedures en controles rondom weefseldonatie kunnen enkele weken in beslag nemen. Het screenen van de geschiktheid van donoren die in aanmerking komen voor weefseldonatie wordt gecoördineerd door de NTS. De weefsels van een aangemelde donor liggen na afname een aantal weken in quarantaine. In deze periode worden de weefsels getest op infectieziekten en de geschiktheid van de donor wordt onderzocht aan de hand van nabestaandengesprekken, gesprekken met de behandelende artsen en huisarts, en het raadplegen van patiëntendossiers.

Voor weefseldonatie gelden deels dezelfde Nederlandse wetgeving en Europese richtlijnen als voor orgaandonatie.^m Voor het proces wordt het Modelprotocol postmortale orgaan- en weefseldonatie gebruikt²⁶ en ook bij weefseldonatie gelden kwaliteitsstandaarden en selectiecriteria.

(Behandelde) maligniteiten gelden als exclusie criterium voor weefseldonatie, met uitzondering van basaalcelcarcinoom en baarmoederhalskanker. Ook bij transplantatie van hoornvlies, dat niet doorbloed is, wordt hierop een uitzondering gemaakt.

Weefselafname gebeurt *post mortem* wanneer de bloedsomloop is gestopt. Dit is van negatieve invloed op de levensvatbaarheid van eventuele gg-T-cellen. Wanneer de NTS een donor geschikt heeft bevonden, worden de weefsels vrijgegeven. Afhankelijk van de aard van de weefsels en de toepassingen worden weefsels bewerkt door bijvoorbeeld de-cellularisatieⁿ, vriesdrogen en invriezen in vloeibaar stikstof, en uiteindelijk gedistribueerd naar ontvangers. Ook deze bewerkingstappen zullen eventuele gg-T-cellen verder reduceren. De bewerking en distributie van weefsels vinden plaats in weefselbanken, zoals ETB-Bislife²⁷ in Nederland.

De huidige T-cel therapieën zijn met name gericht op de behandeling van kanker. Vanwege exclusie van (ex-) kankerpatiënten voor weefseldonatie, in combinatie met de bewerking van de weefsels, kan geconcludeerd worden dat de kans op overdracht van gg-T-cellen via weefseltransplantatie naar derden verwaarloosbaar klein is. Dit geldt mogelijk niet voor toekomstige gg-T-celtherapieën die gericht zijn op andere aandoeningen of infecties. Eventuele overdracht is daarbij ook afhankelijk van het type weefsel dat getransplanteerd wordt. Ontwikkelingen op het gebied van gentherapie (waaronder gg-T-cel en CAR-T therapie) heeft de aandacht van de NTS.

^m Relevante wet- en regelgeving donatie van weefsel en cellen betreft onder andere Richtlijn 2004/23/EG tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen, Richtlijn 2006/17/EG wat betreft bepaalde technische voorschriften voor het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen en richtlijn 2006/86/EG wat betreft de traceerbaarheidsvereisten, de melding van ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen en bepaalde technische voorschriften voor het coderen, bewerken, conserveren, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen.

ⁿ Bij de-cellularisatie wordt de extracellulaire matrix van een weefsel ontdaan van de cellen, waarna alleen het 'skelet' van het weefsel overblijft. Dit kan gebruikt worden voor het regenereren van nieuw weefsel.

6.3 Stamceldonatie

Bij beenmerg- of hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) bevat het product naast stamcellen ook de uitgerijpte bloedcellen (waaronder T-cellen). Bij stamceldonatie ter behandeling van hematologische maligniteiten, zoals leukemie, is het gunstige effect van de van de donor afkomstige leukocyten dat zij de afwijkende (kanker)bloedcellen van de patiënt kunnen vernietigen (*graft-versus-tumor effect*). De T-cellen kunnen zich echter ook richten tegen gezond weefsel (*'graft-versus-host disease'*).^{28,29} Om het risico op *'graft-versus-host disease'* te verminderen tijdens allogene stamceltransplantatie, wordt HLA-matching toegepast.³⁰ Ook kan men T-cellen (deels) uit het transplantaat verwijderen, wat tegelijkertijd een negatief effect heeft op het gewenste *graft-versus-tumor effect*.

Voorafgaand aan een stamceltransplantatie wordt de patiënt geconditioneerd met bestraling/chemotherapie, waarbij het eigen immuunsysteem wordt geïnactiveerd. Dit heeft als doel dat gedoneerde stamcellen en (gg)-T-cellen van de donor niet worden vernietigd door het immuunsysteem van de patiënt en daarnaast zorgt dit voor een reductie van de tumor.

Matchis is het Nederlandse centrum voor stamceldonoren.³¹ Voor de medische geschiktheidsbepaling van donoren worden de richtlijnen van de European Union Tissue and Cells Directives (EUTCD)³² gevolgd, net als de EDQM Guides van de Council of Europe die daarop zijn gebaseerd. Daarnaast hanteert Matchis de standaarden voor screening van de World Marrow Donor Association (WMDA).³³ Na initiële medische screening en HLA-typering worden de gegevens van de donor opgenomen in de wereldwijde donoregistratie van de WMDA. Als er een match is met een patiënt, volgt een uitgebreide medische keuring bestaande uit onder andere vragenlijsten en bloedonderzoek waarbij onder meer getest wordt op infectieziekten.

Stamceldonoren moeten gezond zijn. Als exclusiecriteria voor stamceldonatie gelden onder andere kanker (in het heden of verleden), met als uitzondering basaalcelcarcinoom of een voorstadium van baarmoederhalskanker. Daarnaast zijn mensen met bepaalde bloedziekten en infectieziekten uitgesloten van donatie.

Bij stamceltransplantatie worden T-cellen overgedragen. De huidige gg-T-cel therapieën zijn met name gericht op de behandeling van kanker. Vanwege het gehanteerde selectie- en screeningsproces waarbij (ex-)kankerpatiënten zijn uitgesloten van stamceldonatie, kan gezien de huidige gg-T-cel therapieën worden uitgesloten dat gg-T-cellen tijdens stamceltransplantatie overgedragen kunnen worden. Bij toekomstige toepassingen van genterapie is dit mogelijk anderszins niet het geval. Genterapie heeft de aandacht van Matchis.

6.4 Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap worden tussen moeder en foetus bidirectioneel cellen uitgewisseld.³⁴ Een deel van de cellen die van moeder naar kind overgedragen worden zijn T-cellen. Omdat er tijdens de zwangerschap een wederzijdse tolerantie optreedt voor cellen afkomstig van moeder of foetus (HLA-

incompatibiliteit is niet schadelijk tijdens de zwangerschap) treden er geen afweerreacties op tegen het kind, ondanks dat de (anti)genen van het ongeboren kind voor de helft afkomstig zijn van de vader.³⁵ T-cellen die tijdens de zwangerschap via de moeder in de foetus terecht komen kunnen lange tijd overleven en zelfs op latere leeftijd (in de volwassenheid) nog aanwezig zijn.^{36,37} Daarmee is het zeer waarschijnlijk dat ook gg-T-cellen via de placenta overgedragen kunnen worden naar het ongeboren kind.

Herkenning van een antigeen door de gg-T-cel in het (ongeboren) kind zou tot een immuunreactie kunnen leiden waarbij gezonde cellen worden aangetast. Een aanzienlijk aandeel van de tumorantigenen waartegen gg-T-cellen gericht zijn, betreffen eiwitten die vooral in de embryonale ontwikkeling een belangrijke rol spelen en in mindere mate tot expressie komen in gezonde cellen van een volwassen persoon. Deze antigenen vormen daarmee een risico voor het ongeboren kind wanneer ze door gg-T-cellen herkend worden. Ook wanneer gg-T-cel therapie geen schadelijk effect geeft in de (volwassen) patiënt, kan het alsnog gevolgen hebben voor een ongeboren kind, of een pasgeborene waarbij deze antigenen wel tot expressie komen. De exacte gevolgen van gg-T-celactivatie op de ontwikkeling van het kind zijn vooralsnog moeilijk in te schatten, omdat onderzoek hiernaar ontbreekt.

Zwangerschap is meestal een exclusiecriteria voor deelname aan klinische studies voor gentherapie in verband met mogelijke risico's voor de moeder en het ongeboren kind. Om zwangerschap tijdens studies te voorkomen is het gebruik van effectieve anticonceptie bijna altijd een voorwaarde voor deelname aan studies zijn. Na afronding kan er in het kader van de studie nog enige tijd monitoring plaatsvinden van de patiënt. Echter, gelet op onder meer de universele rechten van de mens lijkt het niet mogelijk of wenselijk om beperkingen op te leggen aan (ex-)patiënten met betrekking tot een eventuele (toekomstige) zwangerschap.^{38,39}

Het is echter waarschijnlijk dat kinderen die deelnemen aan een klinische studie voor gentherapie gericht op het bestrijden van kanker, vanwege voorgaande behandelingen (bestraling, chemotherapie) geïndiceerd zijn voor fertiliteitspreservatie (counseling).

De Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) heeft in 2016 in samenwerking met de fertiliteitsgynaecologen van het Nederlands Netwerk Fertiliteitspreservatie (NNF) een leidraad opgesteld betreffende (contra-)indicaties voor fertiliteitspreservatie (counseling) bij meisjes met een oncologische aandoening en de mogelijkheden/technieken daartoe.^{40,41} Daarnaast is binnen een Europees project PanCareLife gewerkt aan een internationaal geharmoniseerde richtlijn.⁴² Het uitgangspunt van de leidraad is dat elk meisje met kanker dan wel haar ouders, recht heeft op informatie over eventuele gevolgen van de kinderoncologische behandeling op de fertiliteit en endocriene functie van de eierstokken. Dit betekent dat de inschatting van het risico op gonadale schade (schade aan de geslachtsorganen) direct bij diagnose, vóór start van een oncologische behandeling, nodig is. Dit is de verantwoordelijkheid van de behandelend kinderoncoloog. De counseling betreft een advies op maat, waarbij de individuele patiëntgegevens meegenomen worden.

In dit counselingtraject is het informeren over de mogelijk risico's van de overdracht van gg-T-cellen naar het ongeboren kind bij een eventuele toekomstige zwangerschap een aandachtspunt, met het advies om zich te zijner tijd tot een academisch preconceptie-polikliniek te wenden voor een geactualiseerd advies. In het geval gg-T-cel therapieën in de toekomst ook voor andere aandoeningen worden ingezet zou, indien gewenst, per geval gekeken moeten worden of en hoe aansluiting bij een counselingtraject gevonden kan worden om de patiënt te informeren over de risico's van gg-T-cel therapie bij een eventuele toekomstige zwangerschap. Dit zou gedaan kunnen worden door het verstrekken van een informatiefolder of via een speciaal daarvoor ingerichte publieke website.

6.5 Moedermelkdonatie

Moedermelk speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van de afweer van het kind. Naast antilichamen worden ook leukocyten, waaronder T-cellen, overgedragen via de moedermelk. De T-cellen kunnen in de pasgeborene opgenomen worden via het darmepitheel, dat tot enkele dagen na de geboorte zeer doorlaatbaar is.⁴³ Daarna kunnen sommige cellen, waaronder T-cellen middels andere mechanismen de darmwand passeren en in de bloedbaan terecht komen. Net als bij de mogelijke overdracht van gg-T-cellen via de placenta, zou de overdracht via moedermelk een afweerreactie in het pasgeboren kind kunnen veroorzaken, waarbij gezonde cellen worden herkend en afgebroken.

De Nederlandse Moedermelkbank⁴⁴, opererend vanuit het VUmc, verzamelt moedermelk om te geven aan premature baby's of baby's met specifieke darmproblemen die opgenomen zijn op één van de neonatale intensive care afdelingen in Nederland. De Nederlandse Moedermelkbank coördineert de screening van donoren, en regelt transport, bewerking en distributie van de moedermelk. De keuring van donoren, inclusief controle van medische voorgeschiedenis en bloedtesten op infectieziekten, wordt uitgevoerd door Sanquin. Donoren die langer dan drie maanden moedermelk leveren, worden elke drie maanden opnieuw gekeurd. De moedermelk wordt getest op de aanwezigheid van bacteriën en vervolgens gepasteuriseerd.⁴⁵ Pasteurisatie en invriezen (tijdens de opslag) kan de T-cellen aanwezig in moedermelk geheel of grotendeels vernietigen, en de activiteit van de overgebleven cellen sterk verminderen.^{46,47}

Gezien de aandacht voor de medische voorgeschiedenis van een potentiële donor, in combinatie met het pasteuriseren van de moedermelk voordat het gedistribueerd wordt, is de kans op overdracht van gg-T-cellen via moedermelk verwaarloosbaar klein.

Er zijn in Nederland ook initiatieven voor moedermelkdonatie die georganiseerd zijn via sociale media zoals Facebook.⁴⁸ Deelnemers worden niet standaard gescreend; pasteurisatie van de moedermelk wordt in deze gevallen weliswaar aangeraden⁴⁹, maar kan niet worden afgedwongen. Voorlichting aan de proefpersonen (ontvangers van gentherapie) over de mogelijke risico's bij (toekomstige) donatie van moedermelk is hier een aandachtspunt.

6.6 Prikaccidenten

Bij de toediening van genterapeutica kunnen door prikaccidenten replicatie-deficiënte ggo's of gg-T-cellen worden overgedragen naar medisch personeel. In het geval van gg-T-cellen zal het afweersysteem van de ontvanger deze cellen als lichaamsvreemd herkennen en afbreken. Uitzonderingssituaties zijn gevallen waarbij de ontvanger een verzwakt immuunsysteem heeft of een vrijwel volledige match bestaat met het immuunsysteem van de bedoelde ontvanger (de patiënt of proefpersoon). Deze situatie is dermate onwaarschijnlijk dat gesproken kan worden van een verwaarloosbaar klein risico.

Bij de overdracht van replicatie-deficiënte ggo's door een prikaccident kan een nadelig effect optreden in de ontvanger afhankelijk van de aard van het ggo. Vanwege het replicatie-deficiënte karakter van deze ggo's kunnen ze zich echter niet verder verspreiden.

De risico's voor derden in de categorie werknemers, zoals personeel in de zorg betrokken bij klinische studies (verpleegkundigen, artsen, laboranten etc.) vallen in Nederland onder de Arbeidsomstandighedenwet (Arbowet)⁵⁰ en niet onder de milieuwetgeving.^o De Arbowet dient ter waarborging dat alle werknemers veilig en gezond kunnen werken. Werkgevers en werknemers zijn samen verantwoordelijk voor de invulling van deze wet in de eigen organisatie of branche. Zorgverlenende instanties zoals ziekenhuizen werken op basis van de Arbowet met specifieke richtlijnen, draaiboeken en protocollen voor het veilig uitvoeren van werkzaamheden en omgaan met incidenten. Deze worden opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB), Werkgroep Bedrijfsartsen in de Zorg.⁵¹

Een voorbeeld is de Richtlijn Prikaccidenten die het postexpositiebeleid na prik-, bijt-, snij- en spataccidenten met bloed en andere lichaamsvloeistoffen beschrijft.⁵² Deze richtlijn is vooral gericht op het risico op infectieziekten van virussen zoals hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) en HIV. Echter, zoals hierboven vermeld, vallen risico's bij prikaccidenten onder de Arbowet en niet onder milieuwetgeving.

6.7 Overige transmissieroutes

Replicatie-deficiënte ggo's kunnen worden overgedragen via de uitscheiding of uitwisseling van lichaamsvloeistoffen. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer ggo's worden uitgescheiden via wondvocht, bloed, urine of feces of bij de uitwisseling van lichaamsvloeistoffen zoals bij geslachts-gemeenschap. Bij de behandeling van patiënten of proefpersonen in ziekenhuizen worden over het algemeen standaard hygiënemaatregelen genomen om de kans op overdracht via bloed, wondvocht e.d. te minimaliseren. Om overdracht via seksueel contact tegen te gaan, wordt gebruik van barrièremiddelen (zoals condooms) aangeraden.

^o *Lex specialis derogat legi generali*: de arbeidsomstandighedenwet (Arbowet) heeft voorrang boven de algemene milieuwetgeving.

Overigens zijn ook T-cellen aanwezig in semen, en de overdracht van gg-T-cellen via semen is in theorie mogelijk via wondjes. In deze gevallen zullen de gg-T-cellen echter als lichaamsvreemd worden herkend en door de ontvanger worden afgebroken.

In sommige gevallen verlaten patiënten na toediening van het ggo het ziekenhuis, terwijl ze nog ggo uitscheiden. Ook kunnen patiënten zelf besluiten om het ziekenhuis te verlaten gedurende of vlak na de behandeling. Daarom worden in de ggo-milieuvergunning inperking- of beheersingsmaatregelen opgelegd in het geval er een mogelijk risico bij blootstelling van derden aan (replicatie-deficiënte) ggo's is geïdentificeerd.

7. Noodzaak onderzoek naar de risico's van overdracht gg-T-cellen bij toekomstige zwangerschap

Op basis van de huidige wetenschappelijke kennis is niet uit te sluiten dat de overdracht van gg-T-cellen aan een ongeborn kind of een pasgeborene tot schadelijke effecten kan leiden. Het informeren over deze risico's zou kunnen worden opgenomen in de fertiliteitspreservatie(counseling) van patiënten of proefpersonen die oncologische behandelingen ondergaan, maar is tegelijkertijd van beperkte waarde vanwege de onzekerheid over de omvang en aard van de risico's en het ontbreken van maatregelen om deze risico's te vermijden. Bovendien zijn jonge patiënten en hun ouders/verzorgers ten tijde van een oncologische behandeling logischerwijs vooral gericht op de mogelijkheden voor behandeling en genezing.

De COGEM en CCMO signaleren dat nader wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk is om de eventuele risico's van overdracht van dit soort gg-T-cellen beter in kaart te brengen of te kunnen uitsluiten, vooral tijdens toekomstige zwangerschap zoals ook recent is verwoord in de literatuur.⁵³ Dit is van belang om te weten of er nadelige effecten kunnen optreden (met name of er een verhoogd risico is dat gg-T-cellen gericht tegen tumorantigenen, embryonale cellen en weefsel e.d. herkennen en aanvallen), en zo ja, om beter inzicht te verkrijgen of en hoe eventuele nadelige effecten tegengegaan kunnen worden. Daarmee zal ook de kwaliteit en bruikbaarheid van de informatievoorziening over deze eventuele risico's naar de patiënt verbeteren.

8. Conclusies & aanbevelingen

Bij klinische studies met ggo's wordt zowel gekeken naar de patiëntveiligheid als naar de risico's voor mens en milieu. Bij klinische studies met replicatie-deficiënte ggo's en gg-T-cellen is de vraag gerezen of mogelijke risico's voor derden beoordeeld moeten worden onder de ggo-regelgeving c.q. milieuwetgeving, of dat deze risico's mogelijk in het kader van de beoordelingen binnen de volksgezondheid of patiëntveiligheid moeten of kunnen beoordeeld worden.

Naar aanleiding hiervan moet opgemerkt worden dat het Nederlandse Besluit ggo en de betreffende EU Richtlijn 2001/18/EG respectievelijk ‘veiligheid van mens en milieu’ en ‘bescherming van de volksgezondheid en het milieu’ als uitgangspunt hebben. Daarbij wordt het begrip ‘milieu’ niet nader gedefinieerd in de Nederlandse of Europese regelgeving. Mede met het oog hierop heeft de COGEM in 2014 ‘milieu’ gedefinieerd als het gebied ‘buiten het toepassingsgebied van de voorgenomen activiteit met het ggo’. Dit zou betekenen dat ook risico’s voor een of enkele personen (derden) bij genterapiestudies onder de milieurisicobeoordeling vallen.

Echter de reikwijdte van de milieuwetgeving c.q. ggo-regelgeving wordt beperkt in het geval andere specifieke regelgeving van toepassing is. Overdracht van replicatie-deficiënte ggo’s en gg-T-cellen is alleen mogelijk onder specifieke omstandigheden. De overdracht van gg-T-cellen is mogelijk via bloed-, stamcel-, orgaan- of weefseltransplantatie, en tijdens een zwangerschap of het geven van borstvoeding.

Om de risico’s voor de ‘ontvanger’ bij donatie van lichaamsmateriaal te minimaliseren zijn er instanties die beoordelen of een donor geschikt is. Omdat in deze procedures mogelijk ook de risico’s van overdracht van gg-T-cellen meegenomen (kunnen) worden, is een inventarisatie gemaakt van de instanties die betrokken zijn bij de donatie van lichaamsmateriaal, de gehanteerde exclusiecriteria, en de wijze waarop het materiaal behandeld wordt met het oog op overleving van gg-T-cellen.

Voor het merendeel van de besproken transmissieroutes met betrekking tot donatie van lichaamsmateriaal geldt dat een medische voorgeschiedenis van genterapie naar voren zal komen in de procedures van de betrokken instanties bij de beoordeling van donoren. Dit betekent dat gezien de huidige toepassingen van gg-T-celtherapie als behandeling van kanker, proefpersonen in het merendeel van de gevallen zijn uitgesloten van donatie van lichaamsmateriaal. Wel moet worden opgemerkt dat in de meeste gevallen erfelijke aandoeningen niet per definitie als exclusiecriteria worden gehanteerd, en dat genterapieën gericht op de behandeling van erfelijke aandoeningen al worden toegepast (bijvoorbeeld tegen SCID). Dit is een mogelijk punt van aandacht voor de betrokken instanties. Gezien hun verantwoordelijkheid en taak zijn de betrokken instanties het meest geëigend om de eventuele risico’s voor derden bij overdracht van gg-T-cellen te beoordelen. **Teneinde onnodige overlap in beoordelingen e.d. te voorkomen, kan aan de hand van de in dit advies genoemde situaties, mede vanuit pragmatische overwegingen, de reikwijdte van de ggo-vergunning beperkt worden, d.w.z. dat de beoordeling van eventuele risico’s van overdracht van gg-T-cellen bij donatie van lichaamsmateriaal (organen, weefsels e.d.) niet onder de ggo-regelgeving hoeft plaats te vinden.**

Het toepassen van gg-T-celtherapieën is een relatief nieuwe behandelmethod. Bij de screening van donoren wordt op dit moment niet expliciet geïnformeerd naar een voorgeschiedenis van genterapie, maar zal deze tijdens het proces van donatie van lichaamsmateriaal in de meeste gevallen in beeld komen. **Met de opkomst van gg-T-cel therapieën ook voor andere aandoeningen dan kanker, signaleert de COGEM dat het wenselijk zou zijn bij de anamnese en in vragenformulieren bij**

donatie van cellen, weefsels en organen expliciet te informeren naar eventuele gentherapie in het verleden.

Ten aanzien van de beoordeling van de eventuele risico's van overdracht van replicatie-deficiënte ggo's naar derden via lichaamsvloeistoffen e.d. zijn er geen instanties, buiten het kader van de ggo-regelgeving, geïdentificeerd die hierop toezien. Dit mede omdat uitscheiding van dergelijke ggo's zich ook buiten het ziekenhuis in de thuissituatie kunnen voordoen. **Een risicobeoordeling aangaande de verspreiding van replicatie-deficiënte ggo's onder het Besluit ggo blijft dan ook noodzakelijk.**

Er bestaan momenteel geen procedures die de risico's van eventuele overdracht van gg-T-cellen naar het ongeboren kind tijdens een toekomstige zwangerschap (mogelijk vele jaren na de behandeling) afdekken. Uit juridische en ethische overwegingen, kunnen geen beperkingen opgelegd worden aan (ex-)patiënten met betrekking tot (toekomstige) zwangerschap. **Bij de behandeling van vrouwelijke patiënten, ook kinderen, die gg-T-cel therapie ondergaan is het van belang de patiënt en/of ouders/verzorgers te informeren over een mogelijke kans op overdracht van gg-T-cellen naar het ongeboren kind ook lange tijd na het ondergaan van de behandeling zodat dit, mocht dit t.z.t. relevant zijn, een aandachtspunt is voor de behandelend arts.**

Het is waarschijnlijk dat jonge kinderen die deelnemen aan een klinische studie voor gentherapie gericht tegen kanker, vanwege voorgaande behandelingen geïndiceerd zijn voor fertiliteitspreservatie en counseling daarover. **In dit counselingtraject zou ook het informeren over de mogelijk risico's van de overdracht van gg-T-cellen naar het ongeboren kind bij een eventuele toekomstige zwangerschap een aandachtspunt moeten zijn.** In het geval gg-T-cel therapieën in de toekomst ook voor andere aandoeningen worden ingezet, zou fertiliteitscounseling en preconceptie-adviesing ook in die gevallen een aanbeveling kunnen zijn vanuit het oogpunt van medisch-ethische afwegingen en bescherming van nakomelingen.

Elke ontvanger van gg-T-cel therapie dient geïnformeerd te worden door middel van bijvoorbeeld een speciaal hiervoor opgestelde folder over de mogelijke risico's en aandachtspunten van (experimentele) gentherapieën of via een website die de actuele stand van zaken weergeeft. Dit betreft met name informatie over de mogelijke overdracht via zwangerschap en borstvoeding, of via donatie van lichaamsmateriaal.

Nader wetenschappelijk onderzoek naar de eventuele risico's voor het ongeboren kind van overdracht van gg-T-cellen is dringend gewenst; teneinde te weten of er nadelige effecten kunnen optreden, en zo ja, beter inzicht te verkrijgen of en hoe eventuele nadelige effecten tegengegaan kunnen worden, en op die manier de kwaliteit en bruikbaarheid van de informatievoorziening naar de patiënt te verbeteren.

Bijlage A Geraadpleegde experts

- Prof. dr. René van Lier - Vicevoorzitter Raad van Bestuur en voorzitter van de Medische Adviesraad Sanquin
- Drs. Ed Slot - Medisch secretaris Sanquin
- Ir. Brigitte Schaefer - Manager Beleid- en Orgaancentrum Nederlandse Transplantatiestichting
- Dr. Radka Georgieva-van Baare - Arts Nederlandse Transplantatiestichting
- Jacqueline Benjamins - Transplantatiecoördinator UMC Utrecht
- Drs. Jaap Dijkman MBA - Directeur-bestuurder Matchis
- Drs. Mirjam Fechter MD - donorarts KNMG, Medisch directeur (tevens Verantwoordelijk Persoon) en hoofd Donor Services Matchis
- Dr. Arnold van der Meer - Medisch immunoloog Matchis
- Prof. dr. Hans van Goudoever - Hoofd Nederlandse Moedermelkbank, Hoofd Kindergeneeskunde VUmc en AMC
- Anne Schoonderwoerd – Coördinator Nederlandse Moedermelkbank
- Dr. Tjonglie Ching – (Senior) Beleidsmedewerker ministerie van VWS
- Mr. Nerma Gušić - (Senior) Beleidsmedewerker ministerie van VWS

Referenties

- 1 Besluit van 1 april 2014, houdende regels met betrekking tot het ingeperkt gebruik en de doelbewuste introductie in het milieu van genetisch gemodificeerde organismen (Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013)
- 2 Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen)
- 3 COGEM (2014). Een uitstekend milieu: grenzen aan het milieu. COGEM signalering CGM/141222-02
- 4 Loket gentherapie; www.loket.gentherapie.nl, (bezocht 2 januari 2020)
- 5 Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Gezondheidsraad, 2016. Trendanalyse biotechnologie 2016, Regelgeving ontregeld. COGEM; Bilthoven.
- 6 Alliance for regenerative medicine (2019). [Clinical trials in Europe: recent trends in ATMP development](#). (bezocht 2 januari 2020)
- 7 U.S. National Library of Medicine – Clinicaltrials.gov: www.clinicaltrials.gov (bezocht 19 december 2019)
- 8 Gomes-Silva D & Ramos CA (2018). Cancer Immunotherapy Using CAR-T Cells: From the Research Bench to the Assembly Line. *Biotechnol J.* 13. doi: 10.1002/biot.201700097
- 9 Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.
- 10 Toetsing CCMO. URL: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/primaire-indiening-bij-de-toetsingscommissie/toetsingscommissie-erkende-metc-of-ccmo/toetsing-door-de-ccmo>
- 11 Besluit van 5 maart 1999, houdende regels met betrekking tot de centrale beoordeling van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen)
- 12 Eudravigilance database bijwerkingen van medicatie. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance> (bezocht 19 december 2019)
- 13 Richtlijn 2009/120/EG van de Commissie van 14 september 2009 tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, wat geneesmiddelen voor geavanceerde therapie betreft
- 14 Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004
- 15 Richtlijn 2003/63/EG van de Commissie van 25 juni 2003 tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG. BIJLAGE I Analytische, farmacologisch-toxicologische en klinische normen en protocollen voor de controle van geneesmiddelen. Art 1.6 Milieurisicobeoordeling
- 16 COGEM (2019). Generiek advies milieurisicobeoordeling van klinische studies met AAV-vectoren
- 17 Sadelain M *et al.* (2013). The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. *Cancer Discov.* 3: 388-398
- 18 Bergmans H *et al.* (2018). Milieurisicoanalyse van klinische toepassingen van genetisch gemodificeerde T-cellen. COGEM onderzoeksrapport 2018-5

- 19 COGEM (2019). Immunotherapie met genetisch gemodificeerde T-cellen: onbedoelde blootstelling en potentiële risico's. COGEM signalering CGM/190227-01
- 20 Scholler J *et al.* (2012). Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. *Sci. Transl. Med.* 4: 132ra53
- 21 Marin V, Cribioli E, Philip B *et al.* (2012) Comparison of different suicide-gene strategies for the safety improvement of genetically manipulated T cells. *Hum Gene Ther Methods* 23, 376–86. doi:10.1089/hgtb.2012.050
- 22 Qasim W *et al.* (2017). Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci. Transl. Med.* 9. DOI: 101126/scitranslmed.aaj2013
- 23 Richtlijn Bloedproducten; versie 011 (11 maart 2019)
- 24 Richtlijn Donorkeuring; versie 020 (1 juli 2019)
- 25 www.eurotransplant.org (bezoekt 19 december 2019)
- 26 Modelprotocol postmortale orgaan- en weefseldonatie (2019). De Nederlandse Transplantatie Stichting, versie 1.2 (april 2019)
- 27 <https://www.etb-bislife.org/> (bezoekt 19 december 2019)
- 28 Shlomchik WD (2007) Graft-versus-host disease. *Nature Reviews Immunology* 7, 340-352 doi:10.1038/nri2000
- 29 Negrin RS (2005). Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2015(1): 225 - 230.
- 30 Lee SJ *et al.* (2007). High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 110(13): 4576 - 4583.
- 31 www.matchis.nl (bezoekt 19 december 2019)
- 32 https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/tissues_nl (bezoekt 19 december 2019)
- 33 www.wmda.info (bezoekt 19 december 2019)
- 34 Kanaan SB *et al.* (2017). Maternal microchimerism is prevalent in cord blood in memory T cells and other cell subsets, and persists post-transplant. *Oncoimmunology* 6: e1311436.
- 35 Ober C (1998). HLA and Pregnancy: The paradox of the fetal allograft. *Am. J. Hum. Genet.* 62: 1-5
- 36 Maloney S *et al.* (1999). Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J. Clin. Invest.* 104:41-47
- 37 Stevens AM (2007). Do maternal cells trigger or perpetuate autoimmune diseases in children? *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 5: 9
- 38 Universele Verklaring Rechten van de Mens (Verenigde Naties, 10 december 1948), art 16
- 39 Europees Verdrag voor de Rechten van de Mens (EVRM; Rome 4 november 1950), art 8
- 40 SKION (2016). Richtlijn fertiliteitspreservatie. URL: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/Consensus-fertiliteitspreservatie-mei-2016.pdf>
- 41 SKION. Werkboek Supportive Care. URL: <https://www.skion.nl/voor-professionals/behandelrichtlijnen/210/behandelrichtlijnen/836/richtlijn-supportive-care-werkboek/>
- 42 PanCareLife project EU. URL: <http://www.pancarelife.eu/project/fertility-preservation-guidelines/>
- 43 Molès JP *et al.* (2018) Breastmilk cell trafficking induces microchimerism-mediated immune system maturation in the infant. *Pediatr. Allergy Immunol.* 29: 133-143
- 44 Moedermelkbank VUMC. URL <https://www.vumc.nl/zorg/expertisecentra-en-specialismen/moedermelkbank-1.htm>
- 45 Hygiënerichtlijn Nederlandse Moedermelkbank, versie 003 (23 november 2017)

- 46 Lawrence RA (1999). Storage of human milk and the influence of procedures on immunological components of human milk. *Acta Pædiatr.* 88: 14-18
- 47 Unger S *et al.* (2014). DoMINO: Donor milk for improved neurodevelopmental outcomes. *BMC Pediatr.* 14: 123
- 48 NOS Nieuwsuur 26 februari 2018. Moedermelk delen vergroot risico op besmettelijke ziekten. <https://nos.nl/nieuwsuur/artikel/2219557-moedermelk-delen-vergroot-risico-op-besmettelijke-ziekten.html>
- 49 <https://moedermelknetwerk.nl/donormelk> (bezocht 20 januari 2020)
- 50 Arbeidsomstandighedenwet. Wet van 18 maart 1999, houdende bepalingen ter verbetering van de arbeidsomstandigheden (Arbeidsomstandighedenwet 1998)
- 51 Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB). Werkgroepen. URL: <https://nvab-online.nl/organisatie/commissies-%26-werkgroepen> (bezocht 19 december 2019)
- 52 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2019). Richtlijnen en draaiboeken: prikincidenten. URL: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/prikaccidenten> (bezocht 19 december 2019)
- 53 Cosgrove C *et al.* (2019). Transgenerational transfer of gene-modified T cells. *J Immunother Cancer* 7: 186. doi: 10.1186/s40425-019-0657-2.