
Gentherapie

aanbiedingsbrief

Gentherapie

Gezondheidsraad: Commissie Gentherapie

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 1997/12, 4 juni 1997

Keywords:

gene therapy

human

technology assessment biomedical

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Genterapie. Genterapie. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/12.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Gene Therapy Committee. Gene Therapy. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1997; publication no. 1997/12.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-165-9

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 8

Executive summary 14

- 1 Inleiding 20
 - 1.1 Adviesaanvraag 20
 - 1.2 Genetische modificatie in de geneeskunde 21
 - 1.3 Genterapie 21
 - 1.4 Eerdere advisering door de Gezondheidsraad 23
 - 1.5 Opbouw van dit advies 23
 - 1.6 Slotopmerkingen 24
 - 2 Begripsomschrijving, toepassingen en risico's 25
 - 2.1 Wat is somatische genterapie? 25
 - 2.2 Genterapie als geneeswijze 26
 - 2.3 Gen-overdracht 28
 - 2.4 Toediening 30
 - 2.5 Mogelijke risico's van somatische genterapie 31
 - 3 Onderzoeksresultaten en toekomstperspectief 34
 - 3.1 Onderzoek bij patiënten 34
 - 3.2 Resultaten van het onderzoek bij mensen 36
-

3.3	Hoe nu verder? 40
<hr/>	
4	Maatschappelijke aspecten 41
4.1	Ethiek en recht 41
4.2	Publiek 42
4.3	Bedrijfsleven 43
<hr/>	
5	Regelgeving voor onderzoek bij mensen 46
5.1	Bescherming van mens en milieu 47
5.2	Veiligheid en kwaliteit van producten en handelingen 50
5.3	RechtswaARBorging voor en bescherming van mensen in wetenschappelijk onderzoek 57
5.4	Overzicht en aanbevelingen 60
<hr/>	
6	De ontwikkeling van genterapie in Nederland 62
6.1	Onderzoek met patiënten 62
6.2	Instellingen en randvoorwaarden 63
6.3	Verantwoordelijkheid en aansprakelijkheid 63
6.4	Centrale faciliteit 64
6.5	De Centrale Commissie 65
6.6	Eén loket 66
<hr/>	
	Literatuur 67
<hr/>	
	Bijlagen 77
A	De aanvraag 78
B	De commissie 80
C	Genterapie-strategieën bij kanker 82
D	Nederlands genterapie-onderzoek bij mensen 84
E	National Institutes of Health 85
F	Overzicht van instanties en regelgeving 89
G	Verklarende woordenlijst 91

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Dit advies is het antwoord van de Commissie Genterapie van de Gezondheidsraad op het verzoek van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om voorlichting over de stand van wetenschap met betrekking tot genterapie en advisering over de implicaties ervan voor de maatschappij en de medische praktijk (bijlagen A en B).

De afgelopen decennia brachten een indrukwekkende toename van kennis en inzicht in de moleculaire biologie. De bestudering van de structuur en het functioneren van het erfelijke materiaal, de moleculaire genetica, staat daarin centraal. Er zijn tal van praktische toepassingsmogelijkheden, waarvan genterapie er één is.

Het advies gaat voornamelijk over somatische genterapie. Dat is het aanbrengen van gerichte veranderingen in het genetisch materiaal van lichaamscellen van mensen ten behoeve van geneeskundige behandeling, diagnostiek of ziektepreventie. Genterapie van de kiembaan bespreekt de commissie slechts in algemene zin. In technisch opzicht zijn beide vormen vergelijkbaar, maar er is één wezenlijk verschil: genetische veranderingen in lichaamscellen blijven beperkt tot het individu dat de ingreep ondergaat, terwijl genetische veranderingen in de kiembaan op het nageslacht worden overgedragen. Met de term genterapie zonder nadere aanduiding wordt in dit advies steeds somatische genterapie bedoeld.

Achtergronden en mogelijkheden

Veel ziekten zijn uiteindelijk te herleiden tot het niet goed functioneren van cellen op moleculair niveau. Voor tal van ziekten zou het in theorie mogelijk zijn gentherapie te ontwikkelen.

De genetische veranderingen die men bij gentherapie nastreeft — in vaktaal *genetische modificaties* — bestaan uit het toevoegen van genetisch materiaal aan de cellen of het veranderen van het genetisch materiaal in de cellen. Bij dit proces, dat men *gen-overdracht* noemt, wordt gebruik gemaakt van *vectoren*, die te beschouwen zijn als vervoermiddelen. De over te dragen genen en de vector te samen heten het *gen-overdrachtsysteem*.

Virussen zijn, door de eigenschappen waarover ze van nature beschikken, geschikt als vectoren. Ze kunnen zich vermeerderen in de cellen van hun gastheer. Virale gen-overdrachtsystemen bestaan uit genetisch veranderde virussen die zich slecht of in het geheel niet kunnen vermenigvuldigen, waaraan over te dragen genen worden toegevoegd. Daarnaast zijn er ook niet-virale methoden van gen-overdracht, waaronder liposomen. Dat zijn kunstmatige membranen die spontaan DNA insluiten en die hun inhoud afgeven aan het cytoplasma van de cel.

Naar de wijze van toedienen zijn twee methoden te onderscheiden. Bij *in vivo* gentherapie wordt het gen-overdrachtsysteem rechtstreeks aan de patiënt toegediend. Belangrijk hierbij is dat het nagestreefde effect alleen in die cellen plaatsvindt die men op het oog heeft en niet in andere. Bij de *ex vivo* behandeling neemt men bepaalde cellen uit de patiënt, voert de genetische modificatie uit in het laboratorium en plaatst ze vervolgens terug in de patiënt. Stamcellen, afkomstig uit beenmerg of bloed, zijn daarvoor zeer geschikt.

De stand van zaken

Wereldwijd zijn ongeveer 250 gentherapie-onderzoeken bij patiënten gepland of gaande, waarvan circa 150 in de Verenigde Staten en ruim 50 in Europa. Meer dan 70 procent heeft betrekking op kanker, een kleine 10 procent betreft aids. Verder wordt gentherapie beproefd bij tal van andere ziekten, waaronder erfelijke aandoeningen, hart- en vaatziekten, neurologische aandoeningen en reuma. Eind 1996 waren ruim 2000 patiënten betrokken in genterapeutisch onderzoek. In Nederland waren dat op 1 april 1997 96 patiënten in 5 centra (bijlage D).

Met gentherapie heeft men nog geen mensen kunnen genezen. Genezing is ook niet te verwachten van onderzoek dat zich in de kinderschoenen bevindt en dat in de eerste plaats is bedoeld om vast te stellen of de gentherapie haalbaar en veilig is. De effectivi-

teit van de behandeling wordt uiteraard ook wel bestudeerd, maar de opzet en de omvang van de onderzoeken staan niet toe hierover uitspraken te doen. Van enkele onderzoeken zijn (voorlopige) uitkomsten beschikbaar. Daaruit komen zowel veelbelovende, als teleurstellende resultaten naar voren, die zich als volgt laten samenvatten.

Gen-overdracht bij mensen is mogelijk gebleken. Er zijn weliswaar geen therapeutische effecten waargenomen, maar wel meetbare biologische veranderingen die therapeutisch relevant kunnen zijn. Daarnaast heeft men door de methode als markeringsinstrument te gebruiken het lot van cellen *in vivo* kunnen bestuderen. De resultaten daarvan zijn van betekenis voor de beenmergtransplantatie bij patiënten met leukemie. De bijwerkingen van gentherapie zijn gering, op enkele uitzonderingen na. Virale vectoren induceren soms afweerreacties, die serieuze aandacht verdienen. De reproduceerbaarheid en efficiëntie van gen-overdracht en gen-expressie zijn nog niet optimaal. Ook blijkt het moeilijk om vectoren en gen-overdrachtsystemen efficiënt en in grote hoeveelheden te produceren. Ongewenste verspreiding van virale vectoren heeft zich voor zover bekend tot nu toe niet voorgedaan.

De commissie constateert dat het idee van somatische gentherapie erkenning begint te krijgen binnen de medische wereld. Voordat gentherapie realiteit is, zullen echter nog diverse barrières genomen moeten worden. Daarvoor zijn uitbreiding van het proefdieronderzoek en ontwikkeling van adequate (transgene) diermodellen onontbeerlijk.

De ethische aanvaardbaarheid van somatische gentherapie staat op zich niet ter discussie. Het publiek volgt het onderwerp met grote interesse. De commissie wijst op het belang van prudentie, openheid en realisme in de berichtgeving over de vorderingen van het gentherapie-onderzoek.

Met de ontwikkeling van gentherapie zijn enorme bedragen gemoeid. Naar verwachting zal het zonder investeringen uit het bedrijfsleven moeilijk zijn gentherapie van de grond te krijgen. De keerzijde daarvan is dat economische overwegingen de richting van het gentherapie-onderzoek bepalen. Het wordt nu al duidelijk dat het aantrekkelijker is om het onderzoek te richten op kanker en hart- en vaatziekten dan op zeldzame erfelijke afwijkingen. Als het uitsluitend aan de markt wordt overgelaten, is het twijfelachtig of patiënten met weinig vóórkomende aandoeningen van gentherapie zullen profiteren.

Regelgeving

Gentherapie bevindt zich in een fase waarin nog weinig ervaring is opgebouwd en waarin niet uitgesloten kan worden dat genetische modificatie behalve positieve ook onvoorspelbare negatieve effecten heeft. De burger moet er zeker van kunnen zijn dat er zodanige maatregelen getroffen worden, dat de proefnemingen veilig zijn en dat patiënten die aan de proeven deelnemen voldoende rechtsbescherming genieten. De commissie heeft uitvoerig aandacht besteed aan de omvangrijke regelgeving die relevant is voor

gentherapie-onderzoek. De meeste aspecten van gentherapie-onderzoek worden op de een of andere wijze gedekt door bestaande of voorgenomen wetten. Het beeld dat uit de analyse naar voren komt, munt echter niet uit door eenvoud en transparantie. Ook constateert de commissie enkele hiaten die niet specifiek voor gentherapie zijn, maar betrekking hebben op het gebruik van cellen, weefsels en biologische producten in de geneeskunde.

De commissie erkent dat de veiligheid voor mens en milieu enerzijds en de medisch-ethische en juridische aspecten anderzijds, afzonderlijk beschouwing verdienen. Landelijke toetsing van gentherapieprotocollen vindt momenteel plaats onder de verantwoordelijkheid van twee ministeries: VROM (Commissie Genetische Modificatie, COGEM) en VWS (Kerncommissie ethiek medisch onderzoek, KEMO, in de toekomst de Centrale commissie, CeCo). Het gevaar bestaat dat gescheiden opereren van beide ministeries leidt tot verlies van slagvaardigheid en tot communicatieproblemen tussen overheid en onderzoekers. De commissie doet aanbevelingen om dit bezwaar te ondervangen.

Aanbevelingen

Met betrekking tot het wetenschappelijk onderzoek beveelt de commissie aan:

- het accent van de onderzoeksinspanningen op dit moment te leggen op:
 - de basisprincipes van gen-overdracht en gen-expressie
 - de moleculaire achtergronden van het ontstaan van ziekten
 - de ontwikkeling van adequate proefdiermodellen
- in een samenwerkingsverband van de departementen van VWS, EZ, OCW en VROM op korte termijn de haalbaarheid te onderzoeken van een nationale of Europese laagdrempelige centrale faciliteit voor de productie en de kwaliteitscontrole en eventueel ook de ontwikkeling van klinische proefmaterialen voor het gentherapie-onderzoek.

Aan klinisch onderzoekers in het bijzonder adviseert de commissie:

- hoge eisen te stellen aan de proefopzet
- uitsluitend te werken volgens de principes van GCP, GLP en GMP
- verantwoordelijkheden en aansprakelijkheden voor elke stap in het onderzoek contractueel vast te leggen
- bijtijds in overleg te treden met verzekeringsdeskundigen ten behoeve van de noodzakelijke verzekeringen
- elke stap in het onderzoek nauwgezet te protocolleren en te documenteren
- te streven naar langdurige follow-up van de behandelde patiënten.

Met betrekking tot het gebruik van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) adviseert de commissie:

- met spoed specifieke regelgeving voor de toepassing van genetische modificatie bij mensen voor te bereiden en wel zodanig dat overlap met andere regelgeving, zoals de voorgenomen Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, wordt vermeden
- de Werkgroep Infectiepreventie (WIP) te verzoeken landelijke protocollen te ontwerpen voor de omgang met en de verzorging van patiënten die gentherapie ondergaan, teneinde ongewenste verspreiding van ggo's via de ziekenhuizen te voorkomen.

Met betrekking tot de veiligheid van producten en handelingen beveelt de commissie aan:

- initiatieven te ondersteunen voor de invoering van een nieuwe categorie 'producten', die materiaal van menselijke, dierlijke of virale oorsprong omvat en die *biologische producten voor geneeskundig gebruik* of kortweg *biologica* (naar het Engelse 'biologicals') genoemd zou kunnen worden
- de ontwikkeling van specifieke kwaliteitsstandaarden voor biologica te stimuleren
- op termijn te streven naar één kwaliteitsregime, gebaseerd op de principes van GLP en GMP, voor de donatie, bewerking en transplantatie van cellen, bloed, organen en weefsels, afkomstig van mens of dier (xenotransplantatie), ongeacht of het om autologe, allogene of xenogene transplantaten gaat.

In afwachting daarvan:

- de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (voorlopig) uit te breiden met een Besluit biologica
- te verlangen dat bij de genetische modificatie van cellen ten behoeve van toediening aan de mens in het kader van *ex vivo* gentherapie kwaliteitsborgingssystemen worden toegepast die gebaseerd zijn op de principes van GLP en GMP
- aan te wijzen welke personen bevoegd zijn gemodificeerde celpreparaten voor toediening aan de mens vrij te geven, waarbij in eerste instantie te denken ware aan de ziekenhuisapothekers; de overheid dient deze beroepsgroep te informeren over hun taken in verband met gentherapie.

Met betrekking tot de ontwikkeling van behandelingen voor patiënten met zeldzame ziekten acht de commissie het gewenst:

- de totstandkoming van regelgeving voor weesgeneesmiddelen ('orphan drugs') in Europees verband te bepleiten en middelen beschikbaar te stellen voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen.

Met betrekking tot de centrale toetsing van getherapieprotocollen in het kader van de toekomstige Wet inzake medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) pleit de commissie ervoor ten behoeve van een slagvaardig en helder beleid:

- de relatie tussen de centrale medisch-ethische commissie en de lokale ethische commissies helder en eenduidig vast te leggen
- lering te trekken uit de ervaringen van instellingen elders in de wereld, zoals die van de Engelse Gene Therapy Advisory Committee (GTAC)
- het accent te leggen op de technisch-wetenschappelijke beoordeling van nut en haalbaarheid en de daarmee samenhangende schatting van de omvang en de aard van de risico's voor individuele patiënten
- deskundigen uit het veld van de getherapie bij de technisch-wetenschappelijke toetsing te betrekken, zo nodig uit het buitenland
- evaluatiemomenten op te nemen in de desbetreffende algemene maatregel van bestuur bij de WMO, om tijds vast te stellen wanneer en voor welke categorieën van getherapie-onderzoek centrale toetsing niet meer nodig is.

Met betrekking tot afstemming en communicatie tussen overheden en veld acht de commissie het van groot belang:

- de landelijke toetsing naar het voorbeeld van de GTAC te coördineren via één duidelijk aanspreekpunt — één 'loket' — dat gesitueerd is bij VWS
- de beleidslijnen en de vigerende voorschriften met betrekking tot getherapie-onderzoek bij mensen in een brochure uiteen te zetten ter informatie van het veld en ter verbetering van de afstemming binnen en tussen (afdelingen van) de betrokken departementen.

Met betrekking tot de instellingen waar getherapie-onderzoek bij mensen mag worden verricht, beveelt de commissie aan:

- af te zien van vergunningen voor getherapie in het algemeen
- vergunningen aan protocollen te binden
- per protocol te bepalen of een aanvragende instelling beschikt over de deskundigheid en de infrastructuur die voor dat specifieke protocol is vereist.

Met betrekking tot ontwikkelingen die in de toekomst de aandacht van de overheid verdienen, noemt de commissie ten slotte:

- kiembaangetherapie in samenhang met onderzoek aan menselijke embryo's: advisering door de Gezondheidsraad lijkt gewenst
- foetale getherapie: gedachtenvorming over de ethische aanvaardbaarheid en de grenzen ervan vóór de ontwikkeling van protocollen ter zake.

Executive summary

This report from the Gene Therapy Committee of the Health Council of the Netherlands is published in response to the request from the Minister of Health, Welfare and Sport for information on the current state of knowledge on gene therapy and for recommendations with regard to the implications of this therapeutic strategy for medical practice and for society as a whole (annexes A and B).

Recent decades have seen an impressive increase in knowledge and insight in the field of molecular biology. Research in this area is centered around molecular genetics: the study of the structure and function of genetic material. This discipline offers many possibilities for practical application and gene therapy is one of these.

This report is primarily concerned with somatic gene therapy, which can be defined as the introduction of specific alterations in the genetic material of human body cells for the purposes of medical treatment, diagnosis or disease prevention. The issue of germ-line gene therapy is also addressed by the Committee but only in general terms. From a technical viewpoint, the two are comparable but there is one essential difference: genetic alterations in somatic cells are limited to the individual undergoing the intervention, whereas genetic alterations in germ-line cells are transmitted to offspring. Throughout this report, the term 'gene therapy' without any further specification is used to refer to somatic gene therapy.

Background and prospects

Many diseases can ultimately be traced back to cells which do not function appropriately at molecular level. It is theoretically possible to develop gene therapy for use in combatting a wide range of illnesses.

The genetic alterations being pursued in gene therapy are referred to within the profession as *genetic modifications* and comprise the addition of genetic material to cells or alterations in the cells' genetic material. In carrying out this process, known as *gene transfer*, use is made of *vectors*, which can be regarded as a means of transporting genetic material to cells. The term *gene delivery system* is used to refer to the combination of the vector and the gene(s) to be transferred.

Viruses have a number of inherent properties which make them suitable for use as vectors. Characteristically they replicate within host cells. Viral gene transfer systems consist of genetically altered non-replicating or replication-deficient viruses to which the genes to be transferred are added. Non-viral methods of gene transfer also exist and these include the use of artificial membranes called liposomes, which spontaneously enclose DNA and surrender their contents to the cytoplasm of the cell.

Depending on the route of administration, a distinction can be made between two methods of gene therapy. *In vivo* gene therapy means that the gene delivery system is introduced directly to the cells within an individual patient. In this method, it is important that the desired effect is only brought about in the target cells and that other cells remain unaffected. In the case of *ex vivo* treatment, selected cells are removed from the patient's body and genetically modified in a laboratory and then reintroduced into the patient. Stem cells from bone marrow or blood are especially well-suited to this technique.

The current state of knowledge

Throughout the world, approximately 250 gene therapy clinical trials are being planned or are currently under way. About 150 of these trials are carried out in the United States and over 50 in Europe. More than 70 per cent are focused on cancer, while just under 10 per cent are AIDS-related. In addition to these areas, gene therapy is also being tested in relation to a host of other diseases, including hereditary disorders, cardiovascular diseases, neurological disorders and rheumatism. At the end of 1996, over 2,000 patients had been involved in gene therapy trials; in the Netherlands, this amounted 96 patients in 5 centres by 1 April 1997 (annex D).

To date, no human disease has been cured by gene therapy, but a branch of research that is still in its infancy can hardly be expected to provide cures, particularly

when its primary purpose is to establish the feasibility and safety of gene therapy. The effectiveness of this therapeutic strategy is, of course, also under examination, but the organization and scope of the studies do not permit definitive conclusions with regard to efficacy. The (provisional) findings of a few studies are now available. These include both promising and disappointing results, which can be summarized as follows.

The feasibility of gene transfer in humans has been established. While it is true that no therapeutic effects have been observed, measurable biological responses have been recorded which could prove to be of therapeutic relevance. In addition to these findings, use of gene therapy as a marking instrument provides the opportunity to track the fate of genetically marked cells *in vivo*. The results of these studies have important implications for bone marrow transplants in leukaemia patients. The side effects of gene therapy are few. In some cases, however, viral vectors can evoke immune responses in the recipient and this phenomenon deserves serious attention. Optimal reproducibility and efficiency in gene transfer and gene expression have not yet been achieved and difficulties remain with regard to the efficient production of vectors and gene delivery systems on a large scale. In the studies carried out so far, the undesirable spread of viral vectors has not yet been observed.

The Committee notes that, while the concept of somatic gene therapy has gained recognition in the medical world within a short period of time, there are still a number of obstacles to be negotiated before gene therapy becomes a reality. To that end further development of animal models of disease is indispensable.

In itself, the ethical acceptability of somatic gene therapy is not at issue. Interest of the general public in this subject is considerable, however, and the Committee stresses the importance of prudence, openness and realism in reporting the advances made in gene therapy research.

Vast amounts of money are involved in the development of gene therapy. Without investment from industry difficulties are anticipated in establishing gene therapy as a therapeutic strategy. A negative aspect of industrial involvement is that economic considerations determine the direction of research. It is already clear that research focusing on cancer and cardiovascular diseases is more attractive than studies focused on rare hereditary disorders. If these matters are left exclusively to market forces, it is doubtful whether patients with rare disorders will benefit from gene therapy.

Legislation

Experience in this relatively new field of medicine is still extremely limited and gene therapy is presently at a stage that it cannot be excluded that genetic modification produces unpredictable negative effects. The public has to feel confident that measures have been taken to ensure the safety of experiments and that patients taking part in

such experiments enjoy sufficient legal protection. The Committee has conducted a review of the wide range of legislation relevant to gene therapy research. Most aspects of gene therapy research are covered in one way or another, either by proposed legislation or by laws which are already in force. However, the results to emerge from the Committee's analysis do not present the simplest and most transparent of pictures. The Committee has also observed occasional gaps in legislation which are not specific to gene therapy but which apply to the medical application of cells, tissues and biologicals.

The Committee recognizes the need for a separate review of the biosafety on one hand and the medical-ethical and legal aspects on the other. National evaluation of gene therapy protocols is currently taking place under the auspices of two ministries: the Ministry of Housing, Spatial Planning and the Environment and the Ministry of Health, Welfare and Sport. There is a danger that by operating independently, the ministries will compromise the efficiency of their activities and that communication problems will arise between government bodies and researchers. The Committee makes a number of recommendations aimed at overcoming these obstacles.

Recommendations

With regard to scientific research, the Committee recommends:

- increasing emphasis on research dealing with:
 - the basic principles of gene transfer and gene expression
 - the mechanisms of disease pathogenesis
 - the development of effective animal models of disease
- conducting a feasibility study in the short term to set up an accessible national or European central facility for the production, quality control and possibly also the development of clinical grade materials for gene therapy research. The Committee advocates involving the Ministry of Health, Welfare and Sport, the Ministry of Economic Affairs, the Ministry of Education, Culture and Science and the Ministry of Housing, Spatial Planning and the Environment in this process.

The Committee issues the following advice at clinical researchers in particular:

- adherence to high standards of excellence in clinical protocols
 - working practices based exclusively on the principles of Good Clinical Practice (GCP), Good Laboratory Practice (GLP) and Good Manufacturing Practice (GMP)
 - contractually established responsibilities and liabilities for each step of the research process
 - timely consultation with insurance experts for the purpose of securing the necessary insurance arrangements
-

- optimal protocol and documentation for each step of the research
- extensive follow-up studies of patients treated.

With regard to the use of genetically modified organisms (GMOs) the Committee recommends:

- the swift preparation of specific laws governing human gene modification, such as to avoid overlap with other legislation, including the Bill on Medical Research with Human Beings
- requesting the Working Group for the Prevention of Infection to draw up national protocols for treatment and care of gene therapy patients, with the aim of preventing the unwanted distribution of GMOs via hospitals.

With regard to the safety of products and procedures the Committee recommends:

- supporting initiatives for the introduction of a new category of ‘products’ containing material of human, animal or viral origin and which could be called *biological products for medical use* or simply referred to as *biologicals*
- stimulating the development of specific quality standards for biologicals
- working, in the long term, towards a single quality system, based on the principles of GLP and GMP, for the donation, treatment and transplantation of cells, blood, organs and tissues of human or animal origin (xenotransplantation), regardless of whether the transplants involved are autologous, allogenic or xenogenic.

In the period prior to the realization of such measures, the Committee recommends:

- the (provisional) expansion of the Medicines Act by the addition of a decree on biologicals
- demanding that quality assurance systems based on the principles of GLP and GMP are applied to the genetic modification of cells to be administered to humans within the framework of *ex vivo* gene therapy
- designating selected individuals, the most likely candidates being hospital pharmacists, with the authority to issue modified cell preparations for administration to humans; these individuals should be fully informed of their duties and responsibilities in respect of gene therapy.

With regard to the development of treatments for patients suffering from rare diseases, the Committee considers it desirable:

- to advocate the realization of European legislation on orphan drugs and to make resources available for the development of such medicines.

With regard to the central evaluation of gene therapy protocols within the framework of the Bill on Medical Research with Human Beings, the Committee argues for the following in the interests of an efficacious and clear policy:

- the establishment of a clear and unambiguous relationship between the Central Committee on medical ethics and the local ethical committees
- learning from the experiences of institutions in other parts of the world, especially the Gene Therapy Advisory Committee in the United Kingdom
- emphasizing the technological and scientific evaluation of usefulness and feasibility and the related issue of estimating the extent and the nature of the risks for individual patients
- involving experts from the field of gene therapy in the technological and scientific evaluation, where necessary from outside the Netherlands
- incorporating periods of evaluation in the relevant Order in Council of the Bill on Medical Research with Human Beings to establish at an early stage when and for which categories central evaluation is no longer needed.

With regard to coordination and communication between government bodies and the field itself, the Committee considers it vital that:

- the example of the Gene Therapy Advisory Committee is followed in coordinating national evaluation via a single, clearly identified point of contact located at the Ministry of Health, Welfare and Sport
- the policy lines and the current regulations relating to human gene therapy research are set out in a brochure for the information of those working in this field and for the improvement of coordination within and between the ministries involved.

With regard to the institutions in which gene therapy research on human subjects is permitted, the Committee recommends:

- refraining from general licensing for gene therapy
- linking licenses to specific protocols
- determining per protocol whether the applicant institution possesses the required expertise and infrastructure for the protocol in question.

Finally, with regard to developments which call for government scrutiny in the future, the Committee mentions:

- germ-line gene therapy in connection with research on human embryos: a Health Council report on this subject seems advisable
 - foetal gene therapy: development of ideas on its ethical acceptability and on determining the limits of acceptability prior to the development of relevant protocols.
-

Inleiding

De afgelopen decennia is er een indrukwekkende toename van kennis en inzicht geweest in de moleculaire biologie. De moleculaire genetica, het vakgebied van de structuur, de functie en de controle van het genoom, neemt hierbij een centrale plaats in. De scala van toepassingsmogelijkheden is groot en strekt zich uit over diverse terreinen, waarvan de agrarische en de biomedische sector de belangrijkste zijn. Als tegenhanger van *genetics*, de fundamentele genetica, raakt in het Engels het woord *genomics* in gebruik voor deze tak van toegepaste biologie. Gentechnologie is de Nederlandse term, hoewel *genomica* misschien een beter equivalent is.

1.1 Adviesaanvraag

In november 1994 ontving de Gezondheidsraad het verzoek van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om voorlichting over de stand van wetenschap met betrekking tot genterapie en om advies over de implicaties ervan voor de maatschappij, de wet- en regelgeving en de medische praktijk (bijlage A). Op 6 november 1995 installeerde de Vice-voorzitter van de Gezondheidsraad de commissie die het voorliggende advies heeft opgesteld. De samenstelling van de commissie is vermeld in bijlage B.

1.2 Genetische modificatie in de geneeskunde

Van grote betekenis voor de ontwikkeling van de moleculaire genetica was de ontdekking dat de genetische code universeel is. Dat wil zeggen dat een bepaalde basenvolg-

orde in het DNA steeds voor hetzelfde eiwit codeert, ongeacht het dier of de plant waarin het DNA zich bevindt. In de afgelopen decennia zijn de moleculaire technieken ontwikkeld om DNA van verschillende organismen ook daadwerkelijk te combineren. Dit vormt de basis van de recombinant-DNA-technologie, waarmee het mogelijk is het genoom van een organisme te veranderen. De term *genetische manipulatie*, die daarvoor aanvankelijk in gebruik was, is inmiddels vervangen door de uitdrukking *genetische modificatie*. Genetische modificatie op basis van recombinant-DNA-technologie is de belangrijkste drijvende kracht van de biotechnologie en het biomedisch onderzoek van het moment (Ron96, Ros94, Wat96).

Recombinant-DNA-technieken stellen de onderzoekers in staat proefdiermodellen te ontwikkelen door nieuwe genen toe te voegen of bestaande genen uit te schakelen of te wijzigen. Zogeheten transgene dieren — in het medisch-wetenschappelijk onderzoek doorgaans muizen of ratten — kweekt men door DNA via microinjectie in de kern van bevruchte eicellen te brengen, die men vervolgens in een draagmoeder laat uitgroeien tot voldragen dieren. Transgene dieren zijn voor de bestudering van de functie en de werking van genen in gezondheid en ziekte van fundamenteel belang, bijvoorbeeld in het onderzoek naar het ontstaan van kanker, naar de ontwikkeling van het afweersysteem en naar nieuwe behandelingen van patiënten met erfelijke ziekten (Bed97a, Bed97b, Ede96, GR91, Shu96).

Met recombinant-DNA-technologie is het ook mogelijk om stukken DNA van andere soorten in te bouwen in bacteriën, gisten of gekweekte zoogdiercellen, met het doel eiwitten te maken waarvoor het ingebouwde DNA codeert. Diverse geneesmiddelen, zoals menselijke hormonen (insuline, groeihormoon), bloedstollingseiwitten (factor VIII en IX), antistoffen en enzymen worden tegenwoordig op deze wijze geproduceerd (Kot95).

Andere voorbeelden zijn de toepassing van genetisch gemodificeerde bacteriën als vaccin, dat — ook in ons land — bij mensen wordt beproefd (Hil94, Kol96, Mek94, Sim93), en xenotransplantatie, de transplantatie van organen van voor dat doel genetisch gemodificeerde dieren.

1.3 **Gentherapie**

Bij de bovengenoemde toepassingen worden genetische veranderingen aangebracht in organismen anders dan de mens. Omdat de genetische code universeel is, is het in principe dus ook mogelijk genetische modificatie bij de mens aan te wenden. Dit opent perspectieven voor de behandeling van mensen met aandoeningen die hun oorsprong vinden in afwijkingen in het erfelijke materiaal.

Gentherapie kan men kort omschrijven als het voor medische doeleinden gericht aanbrengen van veranderingen in het genetische materiaal van mensen. Het aanbre-

gen van dergelijke veranderingen in kiembaancellen noemt men *kiembaangetherapie*. Wanneer het gaat om veranderingen in lichaamscellen, spreekt men van *somatische getherapie*. Hoewel de technologie in beide gevallen in feite gelijk is, is de overerfbaarheid van de aangebrachte veranderingen verschillend. Dat onderscheid is van wezenlijk belang: genetische veranderingen in lichaamscellen worden niet op het nageslacht overgedragen. Het effect van somatische getherapie is dan ook beperkt tot het individu dat de ingreep ondergaat. Genetische veranderingen in de kiembaan zijn wel overerfbaar. Bij kiembaangetherapie heeft men juist de gezondheid van toekomstige generaties op het oog.

1.3.1 *Somatische getherapie*

Dit advies gaat over somatische getherapie. Andere therapievormen waarbij genetische modificatie wordt toegepast, zoals de eerder genoemde genetisch gemodificeerde vaccins of xenotransplantatie, vallen buiten het gekozen bestek. De genetische veranderingen bij dergelijke toepassingen vinden namelijk niet plaats in menselijke cellen. De diagnostiek van genetische afwijkingen en predisposities (DNA-diagnostiek) blijft eveneens geheel buiten beschouwing. Adviezen van de Gezondheidsraad over xenotransplantatie en over DNA-diagnostiek zijn in voorbereiding.

1.3.2 *Kiembaangetherapie*

De commissie heeft welbewust afgezien van een uitvoerige bespreking van kiembaangetherapie. Kiembaangetherapie verkeert, zowel wat de ethische discussie en gedachtevorming betreft als in wetenschappelijk opzicht, in een minder gevorderd stadium van ontwikkeling dan somatische getherapie. Bovendien vraagt kiembaangetherapie om een principiële andere discussie. Vermenging van deze discussie met die over somatische getherapie schept verwarring op een toch al vrij ingewikkelde terrein. Gezien het belang van het onderwerp, wil de commissie hierover enkele opmerkingen maken.

De theoretische mogelijkheid van kiembaanmodificatie heeft een discussie teweeggebracht over de vraag of het vanuit ethisch oogpunt toelaatbaar is om in te grijpen in de erfelijke eigenschappen van toekomstige generaties. De meningen daarover zijn niet uitgekristalliseerd en er bestaat ook nog geen goed zicht op de eventuele risico's van dergelijk ingrijpen voor de mensheid. Kiembaangetherapie is één van de manieren om veranderingen in de kiembaan aan te brengen. Voor zinvolle wetenschappelijk gefundeerde uitspraken over de toepassing van kiembaangetherapie bij mensen is het te vroeg. Ook op het vlak van experimenten met embryo's, zonder welke kiembaangetherapie niet ontwikkeld kan worden, bestaat op dit moment geen eenstemmigheid.

In sommige landen zijn ingrepen in de kiembaan bij wet verboden, in andere, zoals in ons land, is een moratorium — een verbod op basis van onderlinge afspraken — van kracht. Op dit moment ziet de commissie geen aanleiding om het moratorium ter discussie te stellen. Wel adviseert zij de overheid de vinger aan de pols te houden, want de ontwikkelingen op dit terrein staan niet stil. Naarmate de techniek vordert, worden de dilemma's reëler en groeit de behoefte van de onderzoekers aan discussie, zowel onderling als met het publiek. Dat valt ook op te maken uit publicaties in de medisch-biologische en medisch-ethische tijdschriften, waarin openlijk de vraag aan de orde wordt gesteld wanneer het moment gekomen is om aan kiembaangetherapie te denken (zie bijvoorbeeld Cul95, Gav95, Lat94, Mül94, Res94, Rub95).

De commissie acht een advies van de Gezondheidsraad over kiembaanmodificatie in samenhang met onderzoek aan menselijke embryo's relevant.

1.4 Eerdere advisering door de Gezondheidsraad

Onder de titel *Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij* bracht de Gezondheidsraad in 1989 advies uit over de mogelijkheden en de grenzen van onder meer somatische getherapie (GR89). De conclusie luidde enerzijds dat somatische getherapie niet principieel verschilt van gangbare medische behandelingsmethoden, maar dat er anderzijds vanwege de onbekendheid van de risico's wel extra voorwaarden aan patiëntgebonden onderzoek op dit terrein gesteld moeten worden. Het feitelijke getherapie-onderzoek bij mensen was toen nog niet gestart. Daarmee werd in 1990 in de Verenigde Staten daadwerkelijk een begin gemaakt. Andere landen, waaronder Nederland, volgden spoedig.

1.5 Opbouw van dit advies

In het volgende hoofdstuk geeft de commissie een nauwkeurige omschrijving van het begrip somatische getherapie en gaat zij in op de achtergronden en toepassingsmogelijkheden ervan. In hoofdstuk 3 volgt een beschrijving en een analyse van de resultaten die tot nu toe zijn geboekt. De maatschappelijke aspecten komen in hoofdstuk 4 aan de orde. De regelgeving die relevant is voor somatische getherapie krijgt aandacht in het vijfde hoofdstuk. Ter afsluiting bevat hoofdstuk 6 aandachtspunten voor de ontwikkeling van somatische getherapie in ons land.

1.6 Slotopmerkingen

Om te voorkómen dat de tekst al te wijdlopg zou worden heeft de commissie een bepaald niveau van kennis aanwezig verondersteld. De verklarende woordenlijst, die als laatste bijlage is bijgevoegd, kan mogelijke hiaten opvullen.

In alle volgende hoofdstukken wordt met het woord genterapie steeds somatische genterapie bedoeld.

Begripsomschrijving, toepassingen en risico's

2.1 Wat is somatische gentherapie?

Van oorsprong berust gentherapie op het idee om het defecte gen bij patiënten met een monogenetische erfelijke ziekte, zoals cystische fibrose, musculaire dystrofie, hemofilie of de ziekte van Huntington, te vervangen door een goed functionerend exemplaar. In de loop van de tijd heeft het woord een bredere betekenis gekregen en eigenlijk is het nu de algemene term voor elke medisch gemotiveerde overdracht van genetisch materiaal in mensen. Dit betekent dat ook de toepassing van gen-overdracht als therapie bij bijvoorbeeld aids of kanker tot gentherapie gerekend wordt, evenals het gebruik van selectieve veranderingen in het genetisch materiaal van lichaamscellen als markeringsmethode voor diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek, en genetische modificatie van lichaamscellen voor de preventie van ziekte. Hoewel de term *gen-overdracht* (in het Engels *gene transfer*) beter op zijn plaats zou zijn dan *gentherapie*, neemt de commissie het spraakgebruik in de literatuur over (Coh95a, Kes93, Tor95).

De commissie verstaat onder somatische gentherapie het opzettelijk aanbrengen van selectieve veranderingen in het genetisch materiaal in lichaamscellen van mensen ten behoeve van geneeskundige behandeling, diagnostiek of ziektepreventie. Ook het hiervoor benodigde wetenschappelijk onderzoek bij mensen rekent zij hiertoe. Het begrip gentherapie is van toepassing als de beoogde selectieve veranderingen worden bereikt door toevoeging van gedefinieerd genetisch materiaal aan de cellen. Bovendien moet het gaan om een modificatie van het erfelijke materiaal zelf of om wijzigingen in de transcriptionele activiteit ervan.

Deze definitie stemt overeen met die welke in de Europese regelgeving wordt gehanteerd, met mogelijk één uitzondering. In de richtlijnen voor de kwaliteit van genterapeutica van de EU worden antisense-nucleotiden aangeduid met de vage term 'potential products for gene therapy' (Eur96a). De commissie acht het begrip genterapie alleen van toepassing wanneer het de toevoeging van DNA betreft dat voor deze stoffen codeert (zogenoeten 'expressed nucleotides'). Als het gaat om de simpele toediening van de stoffen zelf, is van genterapie geen sprake (zie ook Ask96).

2.2 Genterapie als geneeswijze

Veel ziektesymptomen zijn uiteindelijk te herleiden tot het niet goed functioneren van cellen op moleculair niveau. Voor steeds meer ziekten komt daarover gedetailleerde kennis beschikbaar. Dat biedt de mogelijkheid om op cellulair niveau in te grijpen in het ziekteproces van een veelheid van aandoeningen, door gericht veranderingen aan te brengen in het DNA van bepaalde lichaamscellen. Het potentiële toepassingsgebied van genterapie is dan ook erg groot. Zo kan de techniek gebruikt worden om cellen te merken, zodat ze in het lichaam kunnen worden opgespoord en men hun gedrag en hun lot in het lichaam kan bestuderen. De methode kan ook ingezet worden om het gedrag van cellen te veranderen door bestaande eigenschappen uit te schakelen, te wijzigen of nieuwe toe te voegen. Een belangrijk toepassingsgebied is de introductie van genen die coderen voor eiwitten met een therapeutische werking. Genterapie is dan op te vatten als een geavanceerde methode van intracellulaire toediening van geneesmiddelen (Bla95c). Om een indruk te schetsen van de scala van mogelijkheden volgen hieronder enkele voorbeelden uit de praktijk van het genterapie-onderzoek.

2.2.1 *Merken van cellen*

Celmarkering kan men bijvoorbeeld toepassen om inzicht te krijgen in de effecten van de behandeling van patiënten met kanker. Men kan in een door biopsie verkregen celpreparaat, waarvoor het vermoeden bestaat dat het tumorcellen bevat, een gen introduceren dat stabiel in het genoom integreert (dus wordt doorgegeven aan de dochtercellen) en dat bovendien de eigenschap heeft dat het eenvoudig terug te vinden is. Wanneer men deze gemerkte cellen aan de patiënt teruggeeft, beschikt men over een uiterst gevoelig middel om de tumorcellen in het lichaam te volgen en om na te gaan hoe een tumor reageert op een behandeling, bijvoorbeeld in het kader van een beenmergtransplantatie (Bre96). Het eerste genterapieprotocol had hierop betrekking (3.1.1).

2.2.2 *Correctie van monogenetische erfelijke ziekten*

Monogenetische erfelijke ziekten zijn weliswaar betrekkelijk zeldzaam, maar de gevolgen ervan zijn meestal ernstig. Ondanks de vooruitgang die de afgelopen decennia is geboekt met de behandeling van patiënten met deze aandoeningen, overlijden velen op jonge leeftijd. Men zou de gevolgen van het niet of niet goed functioneren van het gen kunnen compenseren door in bepaalde lichaamcellen goede exemplaren van het gen te introduceren en tot expressie te laten komen. Het nieuwe gen maakt dan het ontbrekende eiwit en op deze wijze toegepast is gentherapie in feite een vorm van substitutietherapie. In het ideale geval zou men op deze wijze de oorzaak van de ziekte, namelijk het ontbreken van een bepaald eiwit, definitief kunnen wegnemen en de patiënt voorgoed genezen. Cystische fibrose (taaislijmziekte), ADA-deficiëntie, hemofilie en de ziekte van Gaucher zijn voorbeelden van monogenetische aandoeningen waarvoor gentherapie in ontwikkeling is (Ano96, Ros96d, Wol94a).

2.2.3 *Gentherapie bij de behandeling van patiënten met kanker*

Kanker ontstaat wanneer de mechanismen die de celdeling beheersen, ontregeld raken. Onbeheerste celdeling is het gevolg van een serie opeenvolgende veranderingen (mutaties) in het genetisch materiaal van een lichaamscel (Har94, Lev95). Er zijn diverse gentherapeutische benaderingen voor patiënten met kanker in ontwikkeling. Enerzijds denkt men aan strategieën die gericht zijn op het in de tumorcellen brengen van regelgeven die de celdeling remmen, anderzijds aan strategieën die de vernietiging van tumorcellen beogen. Hierbij zou men kunnen denken aan stimulatie van het natuurlijke afweersysteem of aan directe vergiftiging. Ook zoekt men naar gentherapeutische methoden om de schadelijke effecten die optreden bij de behandeling van patiënten met cytostatica (chemotherapie) te verminderen, vooral in het beenmerg. De vele overzichtsartikelen reflecteren de sterke ontwikkelingen op dit terrein (bijvoorbeeld Bla95a, Cul94, Fuj94, Gut92, Hos95, Kar95, Ros96a, Rot97, Sik94, Vil94). Bijlage C geeft een korte omschrijving van de belangrijkste toepassingen.

2.2.4 *Gentherapie bij de behandeling van patiënten met aids*

Aids is een verworven genetische aandoening. Bij infectie met het humaan immunodeficiëntie virus (HIV) integreert een stuk DNA op een willekeurige plaats in een chromosoom van bepaalde witte bloedcellen, waardoor het afweersysteem verzwakt. Er zijn in grote lijnen drie behandelingsstrategieën te onderscheiden (And94, Ber95, Bri95, Gil94, Mac95b, Pom95, Yu94). De eerste is erop gericht de afweer van het lichaam tegen het

virus te vergroten. Bij de tweede methode tracht men gezonde bloedcellen genetisch te modificeren, zodat ze een factor gaan produceren die de verspreiding van het virus in het lichaam tegengaat. Bij de derde manier tracht men reeds geïnfecteerde cellen door middel van genetische modificatie stoffen te laten produceren die de aangetaste cellen doden of die het voortplantingsvermogen van het virus uitschakelen.

2.2.5 Overige ziekten

Ook bij allerlei andere ziekten zijn er in theorie aangrijpingspunten voor behandeling door middel van een of andere vorm van gentherapie. Op het terrein van de hart- en vaatziekten onderzoekt men bijvoorbeeld de mogelijkheden van gentherapie bij de behandeling van familiale hypercholesterolemie, restenose na een PTCA (dotterbehandeling) en hypertensie (Bro94, Dza94, Gro94, Isn94, Isn96). Bij patiënten met neurodegeneratieve hersenziekten, die gepaard gaan met het verlies van specifieke groepen zenuwcellen (bijvoorbeeld ziekte van Alzheimer, ziekte van Parkinson) gaat men na of het mogelijk is om door middel van gentherapie lokaal bepaalde groeifactoren of enzymen toe te dienen, waarvan bekend is dat ze deze ziekten remmen (Tus96). Bij patiënten met reuma zijn gentherapie-strategieën mogelijkterwijs van nut als methode voor de lokale behandeling van aangetaste gewrichten met afweer- en ontstekingsremmende stoffen (Eva94b, Rob96) en ook voor patiënten met suikerziekte beproeft men behandelmethoden op basis van gentherapie (Yos96). Dit zijn slechts enkele voorbeelden.

2.3 Gen-overdracht

Het in een cel brengen van genetisch materiaal wordt *gen-overdracht* genoemd en de drager waarmee het genetisch materiaal wordt vervoerd de *vector*. Het totale pakket van gen en vector heet *gen-overdrachtsysteem**. Het gen-overdrachtsysteem bevat, behalve de genen die men wil overdragen, ook genetisch materiaal voor de gewenste expressie van het over te dragen gen.

Voor de therapeutische werking is de expressieduur van het ingebrachte genetische materiaal van belang. Er zijn gen-overdrachtsystemen waarbij het ingebrachte genetische materiaal, net als het DNA van de cel, bij een celdeling verdubbelt en in de dochtercellen terechtkomt en op deze manier langdurig tot expressie kan komen. Dit treedt op als het overgebrachte materiaal in het genoom integreert. Daarnaast zijn er systemen die niet in het genoom integreren, maar die zelfstandig repliceren (Mil96). Ook dan kan de expressie van lange duur zijn. Bij systemen waarbij geen replicatie optreedt en het genetisch materiaal bij celdeling slechts in één van de dochtercellen terecht komt of

* In het Engels: *gene delivery system*.

over beide dochtercellen wordt verdeeld, zal de expressie tijdelijk van aard zijn. Het gen en de vector worden dan op den duur geheel afgebroken.

Een ander belangrijk onderscheid is of het overdrachtsysteem al of niet van virale oorsprong is. Bij virale systemen kan de vector naast de genen die men in de cel wil brengen en die de expressie ervan regelen, ook nog genen bevatten die afkomstig zijn van het virus. Deze laatste spelen in de therapie zelf geen rol, maar kunnen nodig zijn voor de vermeerdering van het virus.

2.3.1 Virale gen-overdracht

Virussen bezitten van nature eigenschappen die voor genterapie interessant zijn. Virussen zijn voor replicatie afhankelijk van bepaalde functies van hun gastheercellen. Door het genetische materiaal van het virus te wijzigen en daaraan genetische materiaal toe te voegen dat men wil overdragen, kan het virus dienen als vector. Het aldus genetisch gemodificeerde virus is in staat, net als het virus waarvan het is afgeleid, gericht bepaalde cellen te infecteren (celspecifieke infectie) en het genetisch materiaal over te brengen. In de cel wordt het toegevoegde genetische materiaal, evenals het genetische materiaal van het virus, vertaald in de eiwitten waarvoor het codeert. Om ongewenste verspreiding en vermeerdering van vectoren te voorkómen, schakelt men, eveneens door middel van genetische modificatie, bepaalde onderdelen van het virusgenoom uit die essentieel zijn voor replicatie van het virus. Soms echter maakt men juist bewust gebruik van het replicerend vermogen van het virus en gebruikt men gemodificeerde virussen die wel in tumorcellen kunnen groeien en deze daarbij doden, maar die zich niet in normale cellen kunnen vermenigvuldigen.

In het onderzoek bij mensen vinden op dit moment vooral retrovirus, adenovirus, adeno-geassocieerd virus en herpesvirus toepassing (Ali94, Bec95, Flo95, Glo95, Wil96). Diverse andere virussen worden beproefd als vector (zie bijvoorbeeld Lev96, Woh96).

Onderzoek naar nieuwe methoden van gen-overdracht betreft het gebruik van kunstmatige virussen (Bag94, Fen97, Hod96, Led95, Mor97). In de toekomst denkt men ook gebruik te maken van kunstmatige chromosomen (Coh95b, Dav95, Har97, Hux94, Ros97).

2.3.2 Niet-virale gen-overdracht

Het is mogelijk om 'naakt' DNA, dus zonder een daaraan gekoppelde vector, direct (*in vivo*) te injecteren. Niet alle weefsels lenen zich daarvoor. Tot nu toe heeft men in hart- en skeletspiercellen en in levercellen op deze wijze stabiele gen-expressie kunnen bereiken (Bud96, Lev93). Andere fysische methoden, zoals microinjectie van cellen onder

het microscoop, DNA-toediening aan cellen onder hoogspanning (electroporatie) of het 'beschieten' van cellen met DNA-gecoate goudpartikeltjes, zijn mogelijk, maar lijken slechts van nut wanneer gen-overdracht in een gering aantal cellen volstaat, bijvoorbeeld bij vaccinatie (Fra95, Kat94, Mor93, Mul93).

Koppeling van een vector aan een ligand is een andere methode voor DNA-overdracht. Een ligand is een eiwit dat specifiek aan receptoren van bepaalde cellen bindt. Sommige receptoren komen uitsluitend op bepaalde celtypes voor. Na binding wordt de ligand met het eraan gekoppelde DNA in de cel opgenomen. Door de juiste keuze van de ligand kan men het DNA gericht overdragen. Dat maakt het overdrachtsysteem geschikt voor *in vivo* toepassing (Cap95, Cry95a Nil96, Pon96).

Men kan de vector ook verpakken in liposomen. Dat zijn kunstmatig gemaakte lipide-membranen die bolletjes vormen en spontaan DNA insluiten. Liposomen bezitten de eigenschap dat ze met celmembranen kunnen versmelten en hun inhoud afgeven aan het cytoplasma (lipofectie). Bovendien kan men in de membranen eiwitten laten integreren die zich specifiek aan bepaalde celtypes binden. Dit vermogen maakt liposomen eveneens geschikt voor *in vivo* toepassing (Las95).

Een uitvoerig overzicht van niet-virale methoden van gen-overdracht geeft Ledley (Led95).

2.4 Toediening

De gen-overdracht kan in of buiten het lichaam plaatsvinden.

Bij genterapie *in vivo* wordt het gen-overdrachtsysteem rechtstreeks aan de patiënt toegediend. Belangrijk hierbij is dat het nagestreefde effect alleen in die cellen plaatsvindt die men op het oog heeft en niet in andere. Gerichte, lokale toediening is slechts bij een beperkt aantal organen mogelijk. Voor organen die niet eenvoudig van buitenaf bereikbaar zijn, is men aangewezen op celspecifieke overdrachtsystemen of op celspecifieke expressie van het overgedragen genetische materiaal. In het eerste geval streeft men gerichte gen-overdracht na door de vectoren zodanig uit te rusten dat ze zelf hun weg zoeken naar de doelcellen*. De eerder besproken DNA-ligandcomplexen en liposomen zijn voorbeelden van dergelijke celspecifieke overdrachtsystemen. In het geval van celspecifieke expressie voorziet men het over te dragen materiaal van een celspecifiek stuk DNA, zodat expressie tot bepaalde celtypes beperkt blijft.

De behandeling *ex vivo* is in dit opzicht eenvoudiger. Men neemt bepaalde cellen uit de patiënt, behandelt die buiten het lichaam met een gen-overdrachtsysteem en plaatst ze vervolgens terug in de patiënt. Het verst ontwikkeld zijn methoden waarbij men stamcellen van de patiënt, afkomstig uit beenmerg of bloed, na genetische modificatie,

* In het Engels spreekt men van *targeted delivery* of van *gene targeting*.

aan de patiënt teruggeeft. Stamcellen zijn de voorlopers van alle bloedcellen. Het zijn pluripotente cellen, wat zeggen wil dat ze over een ongelimiteerd delings- en differentiatievermogen beschikken. Ze worden permanent in grote aantallen bloedcellen aangemaakt die overal in het lichaam opduiken. Als men in staat is in deze cellen een stabiele genetische verandering aan te brengen die integreert in het genoom, dan zal de patiënt op den duur over een populatie bloedcellen beschikken die bijvoorbeeld het bij de patiënt ontbrekende of een ander therapeutisch werkend eiwit produceren (Val93). Het is ook mogelijk om in plaats van autologe cellen genetisch gemodificeerde allogene cellen te gebruiken.

Een andere *ex vivo* methode die nog in het begin van ontwikkeling verkeert, is de toepassing van zogeheten neo-organen. Men neemt cellen van de patiënt — huidfibroblasten zijn daarvoor bij uitstek geschikt — en brengt daarin de gewenste genetische verandering aan, bijvoorbeeld de genetische code voor een ontbrekend enzym. Door deze cellen te mengen met collageen en kunstmatige vezels ontstaat een samenhangend geheel. Dit plaatst men in de buikholte van de patiënt, waar het neo-orgaan de afgifte van de ontbrekende stof bewerkstelligt (Cog95, Eld96, Mou95). Ook onderzoekt men de mogelijkheid om voor dit doel allogene of dierlijke cellen te gebruiken in plaats van autologe cellen. In dat geval is het nodig de neo-organen te voorzien van een kunstmatig omhulsel dat bescherming biedt tegen aanvallen van het afweersysteem (Deg96, Hug94, Lys94).

2.5 Mogelijke risico's van somatische gentherapie

Bij de beoordeling van de waarde van gentherapie moeten de mogelijke voordelen, zoals die in de bovenstaande paragrafen aan de orde kwamen, gezet worden naast de potentiële risico's. Vanwege de diversiteit van gentherapiestrategieën, toedieningsvormen en gen-overdrachtsystemen is het niet goed mogelijk te spreken over dé risico's van dé gentherapie. De afweging tussen mogelijke voor- en nadelen zal zorgvuldig per protocol gemaakt moeten worden. Daarbij moet men onder meer rekening houden met de wijze van toedienen, het toe te passen gen-overdrachtsysteem, de aard en ernst van de onderhavige ziekte en andere behandelingsmogelijkheden. In algemene termen valt over mogelijke risico's het volgende op te merken.

In de eerste plaats kan het gen-overdrachtsysteem zelf een bron zijn van ongewenste reacties bij de patiënt. Men moet hierbij denken aan ontstekingsreacties of aan de vorming van afweerstoffen die eventuele vervolgbehandelingen onmogelijk maken (zie 3.2.4).

De expressie van het ingebrachte gen zou anders uit kunnen pakken dan men verwacht. Wanneer het gen niet of nauwelijks tot expressie komt, zal de patiënt hiervan, afgezien van de mislukking van de therapie, waarschijnlijk geen hinder ondervinden.

Van nadelige effecten zou echter wel sprake kunnen zijn als het gen een te hoge expressie heeft. Van sommige stoffen is bekend dat ze in lage concentraties therapeutisch werkzaam zijn, maar in hoge concentraties schadelijk.

De kans is niet volledig uit te sluiten dat een in de cel geïntroduceerd genproduct naast zijn bekende functie een andere werking uitoefent of interfereert met eigen functies van de cel, met als gevolg onverwachte, wellicht schadelijke veranderingen in de cel.

Voorts zouden er recombinaties kunnen optreden tussen het erfelijke materiaal van de patiënt en het gen of andere onderdelen van het gen-overdrachtsysteem. De kans hierop is het grootst bij de toepassing van vectoren die op een willekeurige plaats in het genoom integreren. Het gevaar schuilt dan in een mogelijke beschadiging of ongecontroleerde activering van genen die betrokken zijn bij de regulatie van de celdeling. De cellen zouden dan kunnen muteren en eventueel tot tumorcellen worden getransformeerd. Op grond van ervaringen met replicatiecompetente integrerende retrovirussen bij proefdieren wordt de kans op een dergelijke *insertionele mutagenese* echter uiterst gering geacht.

Bij somatische genterapie wil men bepaalde cellen behandelen en andere niet. Met name bij de toepassing *in vivo* zou het genetisch materiaal ook in andere dan de doelcellen overgedragen kunnen worden, tot expressie komen en schadelijke veranderingen teweeg brengen. Een dergelijke onbedoelde gen-overdracht zou zelfs in de geslachtscellen kunnen plaatsvinden en dan in alle cellen van het nageslacht van de patiënt terechtkomen. Enige relativisering is hier evenwel op zijn plaats. De kans daarop is waarschijnlijk aanzienlijk geringer dan die op aantasting van de geslachtscellen door gebruikelijke behandelingen als chemotherapeutica en bestraling.

Men gaat er in principe van uit dat de samenstelling van het over te dragen genetisch materiaal bekend is en dat deze niet meer verandert. Het valt niet met zekerheid uit te sluiten dat tijdens het productieproces en in de patiënt onbekende, ongewenste veranderingen optreden. Virale vectoren worden in het algemeen zo geconstrueerd dat ze de mogelijkheid verliezen om zich te vermeerderen. Als de virale vector in aanraking komt met intacte virussen, bijvoorbeeld tijdens de productie van de vector of doordat de patiënt met een virus is geïnfecteerd, dan zou het gemodificeerde virus door recombinatie de functies die het nodig heeft om zich te vermeerderen weer terug kunnen krijgen (ofwel replicatiecompetent worden). Het zou zich dan in het lichaam van de patiënt kunnen verspreiden en zich zelfs zodanig kunnen ontwikkelen dat ook mensen in de omgeving van de patiënt met een dergelijk gemodificeerd virus besmet raken. De kans op een dergelijke gebeurtenis is groter naarmate het virus waarvan het gen-overdrachtsysteem is afgeleid, overeenkomt met het virus waaraan het is blootgesteld. Men zal dan ook goede nota moeten nemen van de virale infecties die een patiënt in het verleden heeft doorgemaakt.

De incidentie van de hierboven beschreven ongewenste gebeurtenissen is niet exact te kwantificeren. Strenge kwaliteitscontroles tijdens de productie van vectoren en tijdens de modificatie van cellen voor de behandeling *ex vivo* volgens de regels van GMP, uitgebreid onderzoek aan de hand van adequate diermodellen en volgens de strikte eisen van GLP, een zorgvuldige planning van de proefopzet van het onderzoek bij patiënten en inventarisatie en analyse van eventueel opgetreden schadelijke effecten dienen ertoe de risico's tot een minimum te beperken. Deze aspecten komen in de hoofdstukken 5 en 6 weer aan de orde.

Onderzoeksresultaten en toekomstperspectief

Het onderzoek naar de toepasbaarheid van gentherapie bij mensen staat nog in de kinderschoenen. Het is te karakteriseren als een eerste verkenning van de praktische toepasbaarheid en veiligheid van de methode op basis van theoretische inzichten en dierexperimentele gegevens. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de eerste ervaringen.

3.1 Onderzoek bij patiënten

3.1.1 De eerste onderzoeken

In 1980 deden Mercola en Cline een eerste poging om gentherapie toe te passen bij patiënten met bèta-thalassemie, een erfelijke ziekte waarbij de rode bloedcellen zijn aangedaan (Mer80). Het onderzoek werd vroegtijdig afgebroken, omdat het was begonnen zonder voorafgaande ethische toetsing en omdat men het protocol op wetenschappelijke gronden prematuur achtte (And84, Dzi88, Fri92, Wal86). Hierop volgde een wereldwijd moratorium op gentherapie-onderzoek bij mensen dat ongeveer tien jaar heeft geduurd. Uit de discussies die volgden, kwamen twee zaken duidelijk naar voren. De eerste was de noodzaak van adequate toetsing vooraf van de veiligheid en de ethische toelaatbaarheid van gentherapie-onderzoeken bij mensen, door breed samengestelde commissies (Wal86). Het tweede punt betrof de keuze van het te behandelen ziektebeeld. Dit leidde tot de conclusie dat bèta-thalassemie te ingewikkeld was om te dienen als ziektemodel voor de eerste poging tot gentherapie bij mensen. Een reeks van preklinische en klini-

sche onderzoeken volgde, waarin stapsgewijs een aantal problemen werd geëvalueerd (Wol94b).

Onderzoekers van de National Institutes of Health (NIH) in de Verenigde Staten deden tenslotte een onderzoeksvoorstel dat de geschiedenis is ingegaan als het eerste goedgekeurde plan voor gentherapie-onderzoek bij mensen. In dit *ex vivo* protocol werd met behulp van een retrovirale vector een antibiotica-resistent gen ingebracht in autologe witte bloedcellen die in het kader van immunotherapie werden toegediend aan patiënten met melanomen in een vergevorderd stadium. Het ingebrachte gen diende geen therapeutisch doel, maar fungeerde als merker-gen om het lot van de witte bloedcellen *in vivo* te bestuderen. In breder perspectief was het onderzoek tevens bedoeld om de veiligheid en de mogelijkheid van het toepassen van genetisch gemodificeerde witte bloedcellen in patiënten na te gaan. Het onderzoek kreeg in 1989, na een gedegen toetsingsprocedure, de toestemming van de Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) en van de NIH. De toe te passen biologische reagentia werden goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) (Cou90, Wol94b). Eén van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek was dat de genetisch gemerkte witte bloedcellen gedurende meer dan twee maanden in de tumoren en in het bloed werden aangetroffen (Ros90). Van ten minste even groot belang was de constatering dat de ingreep geen bijwerkingen had en aan de veiligheidsnormen voldeed. De bevindingen uit dit onderzoek hebben een belangrijke rol gespeeld bij de goedkeuring van latere gentherapieprotocollen.

Adenosine-deaminasedeficiëntie (ADA) als model voor gentherapie

In de beginjaren van de gentherapie was de ziekte ADA-deficiëntie een aantrekkelijke kandidaat voor onderzoek bij mensen. Patiënten met deze ziekte worden geboren met een niet functionerende versie van het gen dat voor het enzym adenosine-deaminase codeert, waardoor hun afweer zodanig is verstoord dat zij op jonge leeftijd sterven als behandeling uitblijft. Er waren diverse redenen om gentherapie juist voor deze ziekte te ontwikkelen: het betrof een monogenetische aandoening waarvan het gen bekend was, substitutie van het ontbrekende gen door middel van beenmergtransplantatie was een adequate therapie gebleken en voor patiënten voor wie geen donor beschikbaar was, ontbraken goede behandelingsmogelijkheden. Expressie van het gen in een beperkt aantal cellen zou waarschijnlijk al voldoende zijn, omdat slechts geringe hoeveelheden van het enzym volstaan. Bovendien verwachtte men een selectief groeivoordeel voor de genetisch gecorrigeerde cellen.

Diverse onderzoeksgroepen — ook in ons land — slaagden erin het menselijke ADA-gen tot expressie te brengen in muizen en apen na *ex vivo* genetische modificatie van beenmergstamcellen met behulp van een van retrovirus afgeleid gen-overdrachtsys-

teem (Beu90, Beu92, Kal90, Kap93, Lim89, Moo90, Osb90, Wil90). Dit resulteerde in het eerste door de RAC goedgekeurde protocol voor toepassing van gentherapie voor therapeutische doeleinden (Bla93). Ook het eerste in ons land goedgekeurde gentherapieprotocol betrof de behandeling van patiënten met ADA-deficiëntie (Hoo92).

3.1.2 Overzicht van het onderzoek

Op dit moment zijn wereldwijd 200 tot 250 gentherapie-onderzoeken met patiënten gepland of gaande, waarvan circa 150 in de Verenigde Staten, ruim 50 in Europa en een tental in de rest van de wereld (TMC96, EWGT96, Ros96b)*. Eind 1995 hadden circa 1000 patiënten in het kader van onderzoek een gentherapie-behandeling ondergaan, een jaar later was dat aantal verdubbeld (TMC95, TMC96).

Het merendeel van de onderzoeken betreft de behandeling van patiënten met kanker (ruim 70%) of aids (een kleine 10%) met de gentherapie-strategieën die in het vorige hoofdstuk besproken zijn. Behalve als mogelijke therapie, wordt gentherapie onderzocht als methode om cellen te merken ter bestudering van de biologische basis van kanker en ter vergroting van de kennis over gen-overdracht *in vivo*. Voorts wordt de gentherapiebenadering onderzocht voor erfelijke aandoeningen en diverse andere ziekten, waaronder hart- en vaatziekten, neurologische aandoeningen en reuma.

Diverse doelcellen voor gen-overdracht, zoals bloed- en beenmergcellen, longepitheel en levercellen en diverse virale en niet-virale vectoren zijn onderwerp van onderzoek. Zowel *ex vivo* als *in vivo* benaderingen worden beproefd (Ros96d).

Een overzicht van het gentherapie-onderzoek bij mensen in ons land is in bijlage D opgenomen.

3.2 Resultaten van het onderzoek bij mensen

De uitkomsten van enkele onderzoeken zijn inmiddels beschikbaar. Daaruit blijkt dat het gentherapie-onderzoek bij mensen zowel veelbelovende als teleurstellende resultaten heeft opgeleverd (Dor96, Fri96, Lei95, Mar95, NIH95, Str96, Tou96, Wil95c). In deze paragraaf zijn de belangrijkste bevindingen in kaart gebracht. Voor details zij verwezen naar de genoemde artikelen en naar een overzicht in het tijdschrift *Science* van oktober 1995 (Cry95b). Dat overzicht is vooral van belang omdat daarin ook ongepubliceerde gegevens zijn opgenomen, afkomstig van de Recombinant Advisory Committee (RAC) van de Verenigde Staten. Ingrijpende veranderingen wat betreft klinische gentherapeutische onderzoeken hebben zich sinds het verschijnen ervan niet voorgedaan.

* De cijfers zijn globaal. De verschillende bronnen stemmen niet exact overeen.

3.2.1 *Gen-overdracht bij mensen*

De belangrijkste conclusie die uit de onderzoeken te trekken valt, is wel dat gen-overdracht bij mensen mogelijk is gebleken. In enkele tientallen onderzoeken — zowel *ex vivo* als *in vivo* — is men erin geslaagd overdracht te bewerkstelligen. Dit bleek mogelijk te zijn met zowel retrovirale en adenovirale gen-overdrachtsystemen als met liposomen, al was gen-overdracht niet steeds bij alle proefpersonen aantoonbaar. De commissie constateert dat de gedachte om genetische modificatie bij mensen toe te passen als therapeutisch principe erkenning begint te krijgen binnen de medische wereld.

3.2.2 *De therapeutische werkzaamheid*

Met gentherapie zijn nog geen mensen genezen. Dat ligt ook voor de hand, aangezien het onderzoek in de eerste plaats bedoeld is om inzicht te krijgen in de mogelijkheden en in de veiligheid van de techniek. Van enkele onderzoeken zijn (voorlopige) resultaten gepubliceerd. Het betreft onder andere gentherapie *in vivo* bij patiënten met cystische fibrose (Cap95, Cry94, Kno95), musculaire dystrofie van Duchenne (Men95), hersentumoren (Izq96) en longkanker (Rot96) en benaderingen *ex vivo* bij patiënten met ADA-deficiëntie (Bla95b, Bor95, Hoo96), familiale hypercholesterolemie (Gro94, Gro95) en aids (Rid96, Koe96). Hoewel men van deze onderzoeken impliciet een therapeutisch effect verwachtte (Fri96), was van zo'n effect geen sprake, al werden soms wel meetbare biologische effecten waargenomen die relevant zouden kunnen zijn voor de behandeling (Han95).

De uitstekende gezondheid van enkele met gentherapie behandelde ADA-patiënten is wat al te voorbarig in de pers beschreven als een bewijs voor de werkzaamheid van gentherapie (Mar95). De interpretatie van de resultaten bij deze patiënten is niet zo eenvoudig, omdat men het niet verantwoord heeft geacht de toediening van een inmiddels voor deze patiënten beschikbaar gekomen kunstmatig bereid enzympreparaat geleidelijk te verminderen en uiteindelijk te staken. Het is niet vast te stellen in welke mate de gentherapie-behandeling en de behandeling met het enzympreparaat afzonderlijk bijgedragen hebben aan de gezondheid van de patiënten, al heeft men het ingebouwde ADA-gen inderdaad tot drie jaar na de ingreep kunnen aantonen (Bla95b, Bor95, Hoo96, Mul96).

3.2.3 *Celmarkering*

Toepassing van celmarkering met behulp van genen is een waardevolle techniek gebleken bij de bestudering van het lot van cellen *in vivo*. Deze techniek is bijvoorbeeld met

succes toegepast om de levensduur van bepaalde afweercellen te onderzoeken bij patiënten met een HIV-infectie. Ook heeft genetische celmarkering nieuwe inzichten opgeleverd die direct van betekenis zijn voor de uitvoering van autologe beenmergtransplantaties. Zo heeft men door toepassing van celmarkering kunnen vaststellen waarom autologe beenmergtransplantatie bij patiënten met acute leukemie niet altijd goed lukt. Alvorens deze patiënten met chemotherapie te behandelen, wordt beenmerg van hen afgenomen dat zij na de chemokuur terugkrijgen, met als doel het herstel van de bloedvorming te bespoedigen. Wanneer de leukemie na de behandeling terugkeerde, kon men tot voor kort niet uitmaken of dat kwam door leukemiecellen in het lichaam die waren ontsnapt aan de chemotherapie, of doordat er toch nog tumorcellen aanwezig waren in het transplantaat dat aan de patiënt was teruggegeven. Dat het laatste een rol speelt, heeft men nu kunnen aantonen door het transplantaat genetisch te merken. Bij patiënten bij wie de leukemie na de behandeling de kop weer opstak, heeft men het ingebrachte merker-gen inderdaad terug kunnen vinden (Bre93a, Bre93b).

3.2.4 *Afweerreacties*

Bij patiënten zijn enkele bijwerkingen van gentherapie gezien, waarvan vooral opgetreden afweerreacties serieuze aandacht verdienen. Sommige virale vectoren (met name adenovirussen) stimuleren de cellulaire immuniteit, waardoor de behandelde cellen worden afgebroken. Bovendien zijn de manteleiwitten van deze virussen in staat de humorale immuniteit te stimuleren, zodat antistoffen ontstaan die de vector bij herhaalde toediening neutraliseren (Kno95, Mor97, Wil95a, Yan95). Ontstekingsreacties zijn waargenomen bij de behandeling van patiënten met cystische fibrose (Don96, McC95) of hersentumoren (Byr96). Het optreden van afweerreacties bemoeilijkt de toediening van vectoren in doses die werkzaam zijn, en stelt beperkingen aan herhaalde toediening. Bij de behandeling van HIV-patiënten bleken de eiwitten van de nieuw geïntroduceerde genen een afweerreactie op te wekken met als gevolg de eliminatie van de genetisch gemodificeerde cellen (Koe96, Rid96). De ontwikkeling van methoden om de afweerreactie te omzeilen is cruciaal voor het succes van virale vectoren in de gentherapie (Kas96, Mor97, Smi96b).

3.2.5 *Reproduceerbaarheid en efficiëntie van gen-overdracht en gen-expressie*

In de onderzoeken bij mensen zijn grote, onbegrepen verschillen waargenomen tussen individuen in de mate waarin gen-overdracht en expressie van overgedragen genen plaatsvindt. Dat was bijvoorbeeld het geval in de experimentele behandeling van ADA-patiënten en van patiënten met cystische fibrose en ook bij markeringsstudies van bloedcellen (Byu96, Cor96, NIH95).

3.2.6 *Proefdiermodellen*

Zoals in 1.2 is vermeld, zijn transgene dieren van fundamenteel belang voor de bestudering van de functie en de werking van genen bij gezondheid en ziekte. Voor niet alle aandoeningen die voor een gentherapiebehandeling in aanmerking komen, zijn op dit moment adequate diermodellen beschikbaar. De ontwikkeling van meer diermodellen is onontbeerlijk voor het gentherapie-onderzoek (Bed97a, Bed97b).

Het huumaanspecifieke karakter van gentherapie noopt tot meer onderzoek naar de genetische aanpassingen die nodig zijn om de proefdiermodellen geschikter te maken. Patiënten blijken soms anders te reageren dan op grond van dierexperimenten was te voorzien. Ondanks de veelbelovende waarnemingen dat tumoren bij proefdieren in omvang afnamen, was bijvoorbeeld in onderzoek bij patiënten met kanker van een dergelijke afname geen sprake bij gentherapie-strategieën die tot doel hadden de afweerreactie op tumorweefsel te vergroten. Ook de eerder genoemde ontstekingsreacties bij patiënten met cystische fibrose waren — althans door de desbetreffende onderzoekers — niet voorzien op grond van de experimenten met dieren.

De commissie merkt op dat de interpretatie van de uitkomsten van dierexperimenten grote ervaring en deskundigheid vraagt.

3.2.7 *De productie van vectoren en overdrachtsystemen*

Het produceren van grote hoeveelheden vectoren en overdrachtsystemen is een complex proces dat een grote mate van deskundigheid vereist. Zo kan momenteel niet volledig uitgesloten worden dat bij de productie (van grote hoeveelheden) van een retroviraal gen-overdrachtsysteem replicatiecompetente virussen ontstaan die, indien toegediend aan patiënten, tumoren zouden kunnen veroorzaken. Dat betekent dat het productieproces en de kwaliteitscontrole op de batches met gen-overdrachtsystemen aan hoge eisen dienen te voldoen. Elk overdrachtsysteem heeft zo zijn eigen specifieke productieproblemen. Dit noodzaakt tot nauwe betrokkenheid en samenwerking van hoog gekwalificeerde deskundigen op het terrein van overdrachtsystemen, GMP-productiemethoden en kwaliteitscontrole bij de productie.

3.2.8 *Overige risico's*

Van ongewenste verspreiding van vectoren in het milieu is voor zover bekend tot nu toe geen sprake geweest. Het ontstaan van nieuwe infectieuze agentia door recombinitie van genen van de patiënt en het gen of andere onderdelen van het genetisch materiaal van de vector is tot op heden niet waargenomen. Ook zijn er geen gevallen bekend van

tumorvorming als gevolg van genterapie. Het is overigens voorbarig om aan deze bevindingen definitieve conclusies te verbinden, omdat het aantal behandelde patiënten daarvoor nog te beperkt is en de periode van onderzoek te kort.

3.3 Hoe nu verder?

Dit vroeg de directeur van de NIH zich af, toen in de loop van 1995 duidelijk werd dat er weinig resultaat geboekt werd bij de behandeling van patiënten. De Verenigde Staten vervullen een voortrekkersrol op het terrein van de genterapie. De NIH geeft jaarlijks 200 miljoen dollar uit aan genterapie-onderzoek (Mar95), naast de investeringen van de industrie, die naar schatting ook circa 200 miljoen dollar bedragen (Tou96). Een belangrijk deel van de NIH-investeringen gaat op aan onderzoek met patiënten dat erg kostbaar is, vooral vanwege de hoge kwaliteitseisen die aan de toe te dienen producten moeten worden gesteld.

Met het oog op het investeringsbeleid van de NIH werd aan leidinggevende wetenschappers in het genterapieveld gevraagd de stand van zaken in kaart te brengen. In december 1995 verscheen het rapport van de NIH (NIH95). De commissie onderschrijft de conclusies en aanbevelingen van dit rapport, die in bijlage E integraal zijn opgenomen. De hoofdpunten zijn, kort samengevat:

- Somatische genterapie is een logische volgende stap in de toepassing van de fundamentele biologie in de geneeskunde, met een op termijn potentieel breed toepassingsgebied. Het is van wezenlijk belang voor het succes van genterapie bij mensen om het accent van de onderzoeksinspanningen op dit moment te leggen op:
 - de basisprincipes van gen-overdracht en gen-expressie
 - de moleculaire achtergronden van het ontstaan van ziekten
 - de ontwikkeling van adequate diermodellen
- Onderzoek bij patiënten is weliswaar nodig om de haalbaarheid van bepaalde principes te testen, maar het enthousiasme om genterapie naar de kliniek te brengen mag niet betekenen dat er concessies worden gedaan aan de wetenschappelijke kwaliteit. De proefopzet van de klinische onderzoeken is tot dusverre in veel gevallen niet solide genoeg is geweest om bruikbare informatie op te leveren. Een strikte eis voor genterapie-onderzoek bij patiënten is dat het aan de hoogste standaarden voldoet.

Daarnaast zijn er aanbevelingen over scholing, informeren van het publiek en samenwerking tussen wetenschap en bedrijfsleven. Deze onderwerpen komen in het volgende hoofdstuk aan de orde.

Maatschappelijke aspecten

Dit hoofdstuk gaat over de vraag van de minister naar maatschappelijke en medisch-ethische aspecten van genterapie die aandacht van de overheid behoeven (bijlage A). De commissie beseft dat het niet alleen afhangt van de stand van de wetenschap welke zaken om overheidsbemoeyenis vragen, maar ook van andere factoren, zoals de risicoperceptie van de burger en de waarde die men hecht aan de internationale positie van Nederland in wetenschap en bedrijfsleven.

4.1 Ethiek en recht

De ethische en juridische vragen die zich voordoen bij de introductie van genetisch materiaal in lichaamscellen voor medische doeleinden verschillen niet wezenlijk van de vragen die spelen bij analoge niet-genetische technologieën, zoals celtransplantatie, orgaantransplantatie of kunstorganen. Deze opvatting over somatische genterapie is inmiddels algemeen aanvaard, na uitvoerige discussies over de ethische toelaatbaarheid van genterapie in de jaren tachtig.

Het is ook de opvatting die verwoord is in het advies *Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij* van de Gezondheidsraad met als toevoeging de voorwaarde dat de onderzoeksprotocollen voor de experimenten met mensen getoetst worden door de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO) met een accent op de wetenschappelijke deugdelijkheid en de veiligheid, en dat er toezicht moet zijn op de naleving van het protocol tijdens het onderzoek (GR89). Vooruitlopend op regelgeving, ging het parlement akkoord met deze ‘instemming met vinger aan de pols’. Daarmee sloot het aan bij

de gang van zaken in andere landen, waaronder de Verenigde Staten, Frankrijk en Engeland.

De commissie meent dat de centrale toetsingsprocedure van gentherapie-onderzoeken, zoals die is voorgesteld in de (voorgenomen) Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO, 5.3.2, 5.3.3), voldoende waarborgen biedt voor een zorgvuldige afweging van de risico's en de potentiële baten van gentherapie-onderzoek. Het spreekt vanzelf dat bij die afweging ook de vraag aan de orde komt welke patiëntencategorieën voor gentherapie in aanmerking komen. In dit verband signaleert de commissie de behoefte aan gedachtenvorming over de ethische aanvaardbaarheid en de implicaties van foetale gentherapie (Cou95, Eva94a, Fle96).

4.2 Publiek

4.2.1 Publieke opinie

Uit systematisch onderzoek in diverse landen blijkt dat de houding van het publiek tegenover genetische ingrepen in lichaamscellen sinds het midden van de jaren tachtig ongewijzigd is. Kenmerk is een hoge acceptatiegraad — voor zover het preventie en behandeling van ziekten betreft — in combinatie met een laag niveau van kennis over de ingreep zelf (Ano94, Hal96, Mac95a, Wal91, Zec94). Dit komt overeen met de niet gepubliceerde resultaten van een NIPO-enquête die in 1991 in ons land is gehouden. Tevens is bekend dat er uitgesproken voorstanders zijn, bijvoorbeeld binnen de VSOP, maar ook uitgesproken tegenstanders, vooral in de gelederen van de Dierenbescherming. Zij verzetten zich tegen genetische manipulatie van dieren, ook als deze dient om gentherapie te ontwikkelen.

4.2.2 Publieksvoorlichting

De publieke belangstelling voor ziekte en gezondheid is in de afgelopen decennia sterk toegenomen. Kranten en tijdschriften, radio en televisie getuigen dagelijks van de 'medicalisering' van de geneeskunde en van de 'medicalisering van de media' (Dij96). Ook de moleculaire genetica ontkomt daar niet aan. Ontdekkingen van het ene gen na het andere — bijna altijd met een impliciete belofte van genezing — zijn de afgelopen jaren de wereld in gestuurd. Door een, uit het oogpunt van de media, begrijpelijke wens om in te spelen op wat het publiek wil horen, ligt de nadruk vooral op de uiteindelijke toepassingsmogelijkheden. Daarbij wordt te weinig stil gestaan bij de onzekerheid waarmee de fase is omgeven tussen de ontdekking van een gen en de klinische toepasbaarheid van die kennis. Ook wordt vergeten dat zoiets doorgaans veel tijd kost (NIH95). Daarnaast leidt de eenvoudige één-gen-één-ziekte-gedachte gemakkelijk tot een deterministische

opvatting over ziekte, waarin het lichaam als een machine wordt beschouwd en de dokter als een monteur. Misschien gaat een dergelijke eenvoudige voorstelling van zaken op voor een enkele monogenetische erfelijke aandoening — al is zelfs daarover twijfel (Alp96, Ros96c) — maar voor de meeste aandoeningen is zij niet realistisch.

De commissie vindt een evenwichtige voorlichting aan de burgers van het grootste belang. Tegelijkertijd realiseert zij zich dat het terrein van de genetica voor buitenstaanders niet eenvoudig toegankelijk is. De complexiteit en het veelomvattende karakter ervan leiden gemakkelijk tot misverstanden. Voor niet-ingewijden is het onderscheid tussen DNA-diagnostiek, somatische gentherapie, kiembaanmodificatie en eugenetica niet eenvoudig. Aandacht voor de principes van de moleculaire genetica in het onderwijs kan bijdragen tot meer begrip.

De commissie wijst op het belang van prudentie, openheid en realisme in de berichtgeving over de vorderingen van het gentherapie-onderzoek.

4.2.3 *Vertrouwen*

Ten minste zo belangrijk als kennis over wetenschappelijke vorderingen is het vertrouwen dat de burger heeft in de wijze waarop en het doel waarvoor die kennis wordt benut (Tur96). Juist omdat het om ingewikkelde materie gaat die slechts enkelen volledig beheersen, is er een sterke behoefte aan waarborgen voor en toezicht op een zorgvuldige uitvoering van het gentherapie-onderzoek. De burger moet er zeker van kunnen zijn dat de proefnemingen veilig geschieden met producten van hoge kwaliteit, dat er maatregelen genomen worden om ongewenste verspreiding van genetisch veranderde organismen in het milieu te voorkómen en dat er waarborgen zijn ter bescherming van de patiënten die aan de proeven deelnemen. Hoofdstuk 5 behandelt de regelgeving die in dit verband relevant is.

4.3 **Bedrijfsleven**

4.3.1 *De relatie tussen wetenschap en bedrijfsleven*

De ontwikkelingskosten van gentherapie zijn hoog. De vervaardiging van geneesmiddelen voor toediening aan mensen moet — ook in de experimentele fase — aan zeer hoge eisen van kwaliteit en veiligheid voldoen. Om biologische producten, waartoe gentherapeutica behoren, veilig te produceren zijn omvangrijke maatregelen tegen ongewenste besmettingen nodig. Dat maakt de ontwikkeling van deze producten zeer kostbaar.

Zonder investeringen uit het bedrijfsleven zal het naar verwachting niet goed mogelijk zijn om gentherapie tot ontwikkeling te brengen (NIH95, Wil95b). Dit heeft als con-

sequentie dat de richting van het gentherapie-onderzoek in belangrijke mate door het bedrijfsleven bepaald zal worden.

4.3.2 *Orphan drugs ofwel weesgeneesmiddelen*

Inmiddels wordt duidelijk dat het zojuist gestelde niet zonder gevolgen is voor de richting waarin gentherapie zich ontwikkelt. Het concept van gentherapie is oorspronkelijk bedacht als behandelingsmethode voor patiënten met monogenetische aandoeningen. De eerste therapeutische onderzoeken bij mensen zijn inderdaad bij deze categorie patiënten gedaan (ADA, 3.1.1). Uit economisch oogpunt is het echter aantrekkelijker om het gentherapie-onderzoek te richten op de grote ziektecategorieën, zoals kanker en harten vaatziekten, een trend die duidelijk zichtbaar is. Als het ontwikkelen van gentherapie uitsluitend aan de markt wordt overgelaten, is het twijfelachtig of patiënten met weinig vóórkomende monogenetische erfelijke aandoeningen ooit zullen profiteren van somatische gentherapie.

De ontwikkelingskosten van geneesmiddelen voor patiënten met zeldzame aandoeningen, de zogeheten weesgeneesmiddelen (de officiële vertaling van 'orphan drugs'), staan niet in verhouding tot de potentiële opbrengsten. In de Verenigde Staten trad in 1983 de Orphan Drug Act in werking, een stelsel van maatregelen om de ontwikkeling te stimuleren van geneesmiddelen die commercieel niet interessant zijn. Ook Japan kent een dergelijke wet. Belastingvoordelen en garanties voor marktexclusiviteit voor bedrijven die dergelijke producten willen ontwikkelen, vormen de hoofdbestanddelen van deze wetten. In Europa is communautaire weesgeneesmiddelenregelgeving in voorbereiding (Eur96b).

De commissie vindt regelgeving voor weesgeneesmiddelen belangrijk en meent dat Nederland in een goede uitgangspositie verkeert om het voortouw te nemen bij de onderhandelingen daarover. Zij acht het gewenst dat de overheid middelen beschikbaar stelt voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen.

4.3.3 *Intellectuele eigendom*

In de Europese Unie wordt heftig gediscussieerd over de octrooierbaarheid van technologie die met behulp van biologische kennis ontwikkeld is. In het voorliggende voorstel komen het menselijk lichaam of delen daarvan in hun natuurlijke toestand niet voor octrooiering in aanmerking, evenmin als bijvoorbeeld methoden voor kiembaangentherapie-behandeling. Via een technische methode verkregen genen of micro-organismen die een mogelijke industriële toepassing hebben, zouden wel voor octrooiering in aanmerking komen, evenals de werkwijzen zelf. Bij gentherapie kan men dan denken aan octrooien op therapeutische genen, op mechanismen die de gen-expressie reguleren, op

vectoren, op gen-overdrachtsystemen en op processen en reagentia om vectoren en gen-overdrachtsystemen te vervaardigen (waaronder cellijnen).

De patenteringskwestie overstijgt echter het onderwerp van dit advies. De Gezondheidsraad heeft dit vraagstuk voor de hele geneeskunde in onderzoek en bezint zich op de mogelijkheid van een achtergrondstudie of advies over de implicaties van octrooien voor de geneeskunde (GR97).

4.3.4 *Overige economische aspecten*

Volledigheidshalve zij vermeld dat de situatie met betrekking tot de commerciële ontwikkeling van genterapie in Europa onlangs in kaart is gebracht door de Europese Commissie (Eur97). Diverse onderwerpen die ook in dit advies aan de orde zijn, worden belicht vanuit economisch perspectief. Geïnteresseerden zij verwezen naar deze publicatie.

Regelgeving voor onderzoek bij mensen

Gentherapie bevindt zich in het stadium van de eerste proefnemingen bij mensen. Dit is een fase waarin nog weinig ervaring is opgebouwd en waarin niet uitgesloten kan worden dat genetische modificatie behalve positieve ook onvoorspelbare negatieve effecten heeft. Grote zorgvuldigheid is dan ook geboden met betrekking tot

- de bescherming van mens en milieu tegen mogelijke gevaren van toepassingen van genetische modificatie
- de kwaliteit en de veiligheid van producten en handelingen
- de rechtswaarborgen voor en bescherming van de aan onderzoeken bloot te stellen personen.

De voor gentherapie-onderzoek relevante regelgeving, is omvangrijk en er zijn diverse instanties bij betrokken. De commissie bespreekt en becommentarieert in dit hoofdstuk de hoofdlijnen van de in bijlage F samengevatte regelingen die op de drie genoemde aspecten betrekking hebben. Het gaat uitsluitend over het wetenschappelijk gentherapie-onderzoek bij mensen, gericht op de ontwikkeling van een nieuwe methode van therapeutisch, diagnostisch of preventief ingrijpen bij een bepaalde aandoening. Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en de reguliere behandeling van patiënten met gentherapie blijven buiten beschouwing.

5.1 Bescherming van mens en milieu*

5.1.1 Milieuwetgeving

Ter bescherming van mens en milieu geldt voor genetische modificatie een stelsel van regelingen gebaseerd op de EG-richtlijnen inzake het *ingeperkt gebruik* en inzake de *introductie in het milieu* van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) (EU90a, EU90b).

Ingeperkt gebruik

De term *ingeperkt gebruik* heeft betrekking op werkzaamheden met ggo's in gesloten (werk)ruimten zoals laboratoria en proefdierbehuizingen. In het kader van genterapie moet men daarbij denken aan ruimten waar de vervaardiging van virale vectoren of het modificeren van cellen ten behoeve van *ex vivo* genterapie plaatsvindt. Voor handelingen met genetisch gemodificeerde organismen in ingeperkt gebruik zijn twee regelingen van belang:

- met betrekking tot *de ruimte zelf*: de Wet milieubeheer (Stb94a) en het bijbehorende Inrichtingen- en vergunningenbesluit milieubeheer (Stb93a)
- met betrekking tot de *werkzaamheden* in die ruimte: regelingen in het kader van het Besluit genetisch gemanipuleerde organismen bij de Wet milieugevaarlijke stoffen, kortweg aangeduid met Besluit GGO (Stb93b).

Introductie in het milieu

Onder het begrip *introductie in het milieu* vallen alle activiteiten met ggo's die zich buiten de bovengenoemde ruimten (het besluit spreekt van *inrichtingen*) afspelen.

Hierbij bestaat een onderscheid tussen:

- Het *op de markt brengen* van producten die ggo's bevatten. Hiervoor gelden productspecifieke EG-procedures. Degene die genterapeutica in de handel wil brengen die geheel of gedeeltelijk bestaan uit genetisch gemodificeerde organismen, moet aantonen dat de risicoanalyses zijn uitgevoerd die zijn voorgeschreven in de Richtlijn voor introductie in het milieu van ggo's (EU90b). Tevens dient hij de daarbij behorende vergunning voor introductie in het milieu te overleggen (EU93a).

* Bedoeld is: bescherming van de 'menschheid' in algemene zin, niet die van de individuele patiënt.

- *Andere activiteiten met ggo's.* Deze vereisen eveneens een vergunning op grond van het Besluit GGO. Hieronder kan bijvoorbeeld vallen de behandeling van patiënten met genterapeutica.

Risicobeoordeling

Een belangrijk onderdeel van de vergunningverlening vormt de beoordeling van de gevaren die verbonden zijn aan de werkzaamheden met ggo's. Het Ministerie van VROM kan zich voor deze beoordeling laten bijstaan door de zogeheten Commissie Genetische Modificatie (COGEM). In de vergunning worden onder meer eisen gesteld aan de scholing en ervaring van het personeel en aan de veiligheidsvoorschriften in de inrichting. Voorts maakt een indeling naar soort organismen en aard van de handelingen in risicocategorieën deel uit van de beoordeling. Naarmate het risico van vrije verspreiding van de organismen in het milieu hoger wordt geacht, gelden strengere voorschriften.

Een positief oordeel en een op grond daarvan verleende vergunning in het kader van het Besluit GGO voor het uitvoeren van een genterapie-onderzoek bij mensen, houdt geen oordeel in over het medisch-wetenschappelijk nut van de proefneming noch over de vraag of de individuele proefpersoon optimaal is beschermd.

5.1.2 *Kanttekeningen bij het Besluit GGO*

De toepasbaarheid op de mens

Het Besluit GGO is niet ontworpen met het oog op genterapie, maar voor de genetische modificatie van planten, dieren en micro-organismen. Toch vallen veel genterapeutische toepassingen formeel wel onder dat besluit, namelijk indien gewerkt wordt met virale vectoren of met genetisch gemodificeerde cellen. Het begrip micro-organisme is in het Besluit GGO zo gedefinieerd dat daaronder zowel virale vectoren als genetisch gemodificeerde cellen begrepen zijn, mits de laatste kunnen repliceren dan wel genetisch materiaal kunnen overdragen. Dat geldt ook voor genetisch gemodificeerde cellen die zich in de mens bevinden. Dit heeft als consequentie dat de patiënt die somatische genterapie heeft ondergaan, in sommige gevallen opgevat wordt als drager van genetisch gemodificeerde organismen. Op die situatie is het Besluit GGO Wet milieugevaarlijke stoffen van toepassing, waarvoor de Minister van VROM de eindverantwoordelijkheid draagt.

De reikwijdte van het Besluit GGO met betrekking tot genterapie

Niet alle handelingen die onderdeel uitmaken van genterapie, vallen onder het huidige Besluit GGO. Er buiten valt bijvoorbeeld de vervaardiging van niet-virale gen-overdrachtsystemen (zoals liposomen), omdat deze systemen niet als micro-organismen zijn op te vatten. Dat is logisch en ook niet bezwaarlijk, omdat het gevaar ontbreekt van ongecontroleerde verspreiding in het milieu, welk gevaar dit besluit tenslotte beoogt te beheersen.

Ook op bepaalde genterapie-onderzoeken bij mensen is het Besluit GGO niet van toepassing. Er zijn bijvoorbeeld vormen van *ex vivo* genterapie, waarbij de cellen van de patiënt na genetische modificatie worden bestraald en pas daarna teruggegeven. Als gevolg daarvan verliezen deze genetisch gemodificeerde cellen hun replicatievermogen, waardoor ze buiten de definitie van ggo vallen. Indien de modificatiestap met virale vectoren wordt uitgevoerd, dient het laboratorium waar de genetische modificatie plaatsvindt wel een vergunning voor ingeperkt gebruik aan te vragen. Wanneer deze stap echter aan een laboratorium in het buitenland wordt uitbesteed — wat in de praktijk voorkomt — valt het genterapie-onderzoek geheel buiten de werkingssfeer van het Besluit GGO. Het is op dit moment dus mogelijk dat bepaalde genterapie-onderzoeken buiten het gezichtsveld van VROM en COGEM blijven.

Specifieke regelgeving

Al bij het voorbereiden van het Besluit GGO in 1989 werd de bijzondere positie van genterapie erkend. Toen reeds werd het voornemen aangekondigd om voor humane toepassingen specifieke regelgeving te maken. De commissie meent dat niet langer gewacht kan worden met het ten uitvoer brengen van dit voornemen. Het verdient aanbeveling om daarbij doublures met andere regelgeving, zoals de toetsing in het kader van de voorgenomen Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, te vermijden.

5.1.3 *Infectiepreventie*

Voor het gebruik van virale vectoren in het ziekenhuis is nadrukkelijk de toestemming nodig van de Infectiepreventiecommissie van het ziekenhuis. In de praktijk blijken de ziekenhuizen waar genterapie-onderzoek plaatsvindt, voor gelijke situaties verschillende richtlijnen te hanteren.

Ingevolge de Kwaliteitswet zorginstellingen ziet de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) toe op het infectiepreventiebeleid in ziekenhuizen. Zij beschouwt de landelijke richtlijnen die door de Werkgroep infectiepreventie (WIP), na toetsing door de Gezondheidsraad, worden uitgegeven, als de professionele standaard (GHI92). De com-

missie acht het moment gekomen dat de WIP — met gebruikmaking van de expertise die bij de COGEM is opgebouwd — landelijke protocollen ontwikkelt voor de omgang met en de verzorging van patiënten die gentherapie ondergaan, teneinde de ongewenste verspreiding van genetisch gemodificeerde organismen via het ziekenhuis te voorkómen.

5.1.4 *Bescherming van werknemers bij werkzaamheden met ggo's*

De bescherming van de gezondheid van werknemers bij werkzaamheden met ggo's is — zij het niet specifiek daarvoor — geregeld in de Arbeidsomstandighedenwet en het hierop gebaseerde Besluit Biologische agentia (Stb94b), waarin de EG-richtlijn betreffende de bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia is geïmplementeerd. Dit besluit schrijft maatregelen voor die gezondheidsrisico's door blootstelling aan biologische agentia moeten voorkomen. Tevens geeft het richtlijnen voor adequate arbeidsgezondheidskundige begeleiding en onderzoek van de werknemers.

5.2 **Veiligheid en kwaliteit van producten en handelingen**

5.2.1 *Europese geneesmiddelenregelgeving*

In het verleden is er discussie geweest over de vraag of de producten die bij gentherapie in gebruik zijn tot de geneesmiddelen dan wel tot de medische hulpmiddelen behoren. Dit was van belang in verband met de vérstrekkende producteisen voor geneesmiddelen, die verder gaan dan die voor medische hulpmiddelen. De discussie hierover is inmiddels beslecht. Gentherapeutica worden in de Europese wet- en regelgeving tot de geneesmiddelen gerekend (Eur96a), wat overigens niet strijdig is met de definitie van een geneesmiddel in onze Wet op de geneesmiddelenvoorziening (WOG, Stb58).

De WOG wordt sterk beheerst door Europese wetten. Enerzijds is dat wetgeving met rechtstreekse werking, anderzijds zijn dat richtlijnen die de lidstaten in de nationale wetgeving moeten verwerken. In zaken waarover de nationale regelgeving (nog) niet expliciet is, voeren de IGZ en het College ter beoordeling van de geneesmiddelen (CBG) een beleid volgens de intenties van de EU.

Sinds 1 januari 1995 is in Europa een nieuw systeem voor het in de handel brengen van geneesmiddelen van kracht. Van direct belang voor gentherapie is dat de vergunningverlening voor het in de handel brengen van “*met behulp van hoogwaardige technieken, met name biotechnieken, vervaardigde geneesmiddelen*”, waartoe gentherapeutica gerekend worden, via een centrale procedure verloopt, die in de hele EU geldigheid heeft (EU93a). In deze procedure richt men een aanvraag voor een vergunning tot het Europese Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (EMEA) in Londen.

Een vergunning wordt verstrekt op basis van een onafhankelijk wetenschappelijk oordeel over kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid door het Europese Comité voor de farmaceutische specialiteiten (CPMP) (EU93a, Eur96a).

5.2.2 De Wet op de geneesmiddelenvoorziening (WOG)

Good Laboratory Practice (GLP)

De Regeling proeven op farmaceutische producten WOG eist dat geneesmiddelen vóór toepassing bij de mens aan een veiligheidsonderzoek bij dieren worden onderworpen volgens methoden die in overeenstemming zijn met de bepalingen ten aanzien van Good Laboratory Practice (GLP), vastgelegd in EG-richtlijnen (EU86, EU87, EU88). Het gaat hierbij om onderzoeken naar toxiciteit, schadelijke effecten op de voortplanting, mutagene en carcinogene werking, en farmacokinetiek en -dynamica. Het vereiste van GLP geldt niet alleen voor farmaceutische bedrijven. Ook als de ontwikkeling van een product plaatsvindt in een ander laboratorium, bijvoorbeeld van een ziekenhuis of universiteit, moet de veiligheid ervan volgens GLP vastgesteld zijn, voordat men tot toepassing bij mensen mag overgaan. Bedrijven en laboratoria die claimen dat zij volgens GLP werken, dienen dat bij het Staatstoezicht op de Volksgezondheid te melden, opdat zij gk-inspecteerd kunnen worden door de Veterinaire Hoofdinspectie (VHI).

Good Manufacturing Practice (GMP)

Volgens artikel 2 van de WOG is de bereiding van farmaceutische producten die bestemd zijn voor klinisch onderzoek, voorbehouden aan (ziekenhuis)apothekers of, indien (delen van) deze bereidingshandelingen buiten de apotheek van het ziekenhuis plaatsvinden, aan degene die daartoe over een fabrikantenvergunning beschikt. Een dergelijke vergunning moet bij het Ministerie van VWS worden aangevraagd. Dit geldt bijvoorbeeld ook als een onderzoeker een genterapeuticum dat hij in het universiteitslaboratorium heeft ontwikkeld, bij mensen zou willen testen. De productie van geneesmiddelen voor toepassing bij mensen dient onder GMP-condities te worden uitgevoerd, ongeacht het ontwikkelingsstadium van het onderzoek en ongeacht de plaats van bereiding. GMP-richtsnoeren zijn weliswaar vooral bedoeld voor de bedrijfsmatige productie van geneesmiddelen, toch wordt nadrukkelijk gesteld dat *“deze tevens relevant zijn voor alle andere grootschalige farmaceutische fabricageprocessen, bijvoorbeeld die welke in ziekenhuizen worden uitgevoerd, alsmede bij de producten voor gebruik in klinisch onderzoek”*. Tevens bevatten de GMP-richtsnoeren een Annex voor klinische proefmaterialen (EU91).

Good Clinical Practice (GCP) en productkwaliteit

Volgens artikel 55 van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten WOG is het richtsnoer Goede Klinische Praktijken (GCP) van toepassing (EU93b). GCP beoogt *de rechten, de veiligheid en het welzijn van proefpersonen te beschermen en de kwaliteit en geloofwaardigheid van het onderzoek te waarborgen*. In paragraaf 5.3.1 komen de aspecten aan de orde die direct met de bescherming van patiënten te maken hebben. Hier is vooral van belang dat volgens artikel 2.3, onder d van het richtsnoer de klinische proefmaterialen vervaardigd moeten zijn in overeenstemming met de voorschriften van het richtsnoer inzake GMP.

Dit betekent dat de bereiding van genterapeutica voor proefnemingen bij mensen altijd volgens GMP-normen dient te geschieden, ongeacht of die nu in een farmaceutisch bedrijf, in de apotheek van het ziekenhuis of in andere laboratoria van ziekenhuis of universiteit plaatsvindt en ongeacht of het gaat om toepassing bij één of bij meer dan één patiënt. De aflevering van geneesmiddelen, bestemd voor klinisch onderzoek, aan behandelaren en aan klinisch onderzoekers kan uitsluitend door tussenkomst van de ziekenhuisapotheek geschieden.

5.2.3 *Kanttekeningen bij de geneesmiddelenregelgeving*

Europese geneesmiddelenregelgeving

Het geheel van Europese regelingen inzake geneesmiddelen — inmiddels zeker al wel twintig — is nogal onoverzichtelijk. Voor een deel is dat een gevolg van het stapsgewijze harmonisatieproces binnen de EU. Daarnaast zijn de wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen, vooral die op het terrein van de moleculaire biologie, oorzaak van de betrekkelijke chaos. Het voornemen bestaat om het Europese stelsel van regelingen op het gebied van geneesmiddelen door één zogeheten code te vervangen. Dit zal de samenhang en transparantie van de geneesmiddelenwetgeving ten goede kunnen komen, vooral als men die gelegenheid te baat neemt om de consequenties van de biologische en technologische verworvenheden van de afgelopen decennia een duidelijke plaats toe te kennen.

GCP en productkwaliteit

Opmerkelijk is dat ons land, in tegenstelling tot de VS en vrijwel alle andere landen van Europa, geen algemene meldingsplicht kent voor het uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek met mensen. Toetsing vooraf door een medisch-ethische commissie is weliswaar verplicht, maar bij gebrek aan verplichte melding vooraf kan het toezicht op de na-

leving van de GCP-richtlijnen thans alleen maar achteraf plaatsvinden en alleen op proefnemingen die van belang zijn bij de registratie van een geneesmiddel.

Kwaliteitsborging bij *ex vivo* gentherapie

Zoals in 2.4 uiteengezet is, krijgt de patiënt bij *ex vivo* gentherapie cellen toegediend, die buiten het lichaam genetisch gemodificeerd zijn. Hier is dus sprake van een combinatie van cellulaire therapie en gentherapie. Afhankelijk van de herkomst van de cellen en de beoogde toepassing, gelden verschillende regels voor het verkrijgen en bewerken van het uitgangsmateriaal*. De wetgeving is op dit moment niet dekkend. Zo zijn er bijvoorbeeld geen wettelijke regels voor het verkrijgen, bewaren en toepassen van navelstrengbloed, dat als bron van stamcellen in gebruik is, ook ten behoeve van gentherapie (Mig96). Navelstrengbloed is geen bloed in de zin van de WIB. De toekomstige Wet nader gebruik lichaamsmateriaal is waarschijnlijk het meest toepasselijk.

De geneesmiddelenregelgeving is sterk gericht op het *product dat men in het handelsverkeer wenst te brengen*. Dit brengt speciale problemen met zich mee als er cellen of weefsels in het geding zijn. Er zijn twee situaties te onderscheiden:

- *Het product bestaat uit gemodificeerde cellen (xenogeen of humaan), die bestemd zijn voor rechtstreekse toediening aan meer dan één patiënt.* In dat geval zijn de cellen het product. Daarop is de WOG onverkort van toepassing: het product moet volgens GLP zijn getest en volgens GMP-normen zijn geproduceerd, ongeacht of de productie, inclusief de modificatiestap, door een farmaceutisch bedrijf of een universiteits- of ziekenhuislaboratorium is uitgevoerd.
- *Het product is een vector, bestemd om cellen die afkomstig zijn van de patiënt zelf** *ex vivo* te modificeren.* Deze situatie is ingewikkelder. De patiënt krijgt niet het product (de vector) toegediend, maar zijn eigen cellen die buiten het lichaam met behulp van het product genetisch zijn gemodificeerd. De huidige regelgeving biedt geen pasklare antwoorden op vragen als wie verantwoordelijk is voor de kwaliteit van de handeling (de modificatiestap), wie voor de kwaliteit van het eindproduct (de gemodificeerde cellen) en welke kwaliteitsnormen in het algemeen moeten gelden bij de bewerking van cellen. Juist bij gentherapie is een uitstekende kwaliteitsbewaking van de modificatiestap essentieel om het ontstaan van replicatiecompetent virus te voorkómen (2.5).

Aan de hand van de volgende casus, die is ontleend aan de werkelijkheid, laat de commissie zien waar de schoen wringt en biedt zij onderzoekers en ziekenhuizen die worden

* Zie Wet inzake de bloedtransfusie (WIB) en de Wet op de orgaandonatie.

** *Mutatis mutandis* gelden de volgende opmerkingen ook voor de situatie van één bepaalde donor en één bepaalde patiënt.

geconfronteerd met vragen over aansprakelijkheid en verantwoordelijkheid een voorlopige handreiking voor de praktijk.

Een *Nederlands farmaceutisch bedrijf (X)* heeft een idee voor een bepaalde vorm van genterapie. Het doet onderzoek dat uitmondt in een potentieel *product*: een virale vector, bestemd om beenmergcellen van individuele patiënten *ex vivo* te modificeren. *X* zoekt contact met een *arts*, die het *product* wel zou willen testen bij *patiënten*. *X* is echter niet in staat om voldoende van het *product* te maken volgens GMP-normen en besluit de ‘upscaling’ uit te besteden aan een *bedrijf in de VS (Y)*. *Y* gaat op het voorstel in op voorwaarde dat het niet aansprakelijk gesteld wordt voor calamiteiten. *Y* maakt het *product* in opdracht van *X* dat vervolgens door tussenkomst van de *ziekenhuisapotheker* aan het *ziekenhuis* wordt afgeleverd. De *arts* neemt *beenmerg* af van de te behandelen patiënt, laat daarvan in het *ziekenhuislaboratorium* een *stamcelpreparaat* maken. Vervolgens worden de stamcellen in een *ziekenhuis- of universiteitslaboratorium* genetisch gemodificeerd met behulp van het *product*. De *arts* transplanteert de *gemodificeerde cellen* naar de *patiënt*.

De vector is een genterapeuticum en valt dus onder de geneesmiddelenregelgeving. In dit opzicht verschilt de situatie niet wezenlijk van die bij het ‘gewone’ patiëntgebonden geneesmiddelenonderzoek, waar het niet ongebruikelijk is om bepaalde productiestappen uit te besteden aan een andere firma (in het voorbeeld *Y*, de firma in de *VS*). *Y* is dan een zogeheten loonfabrikant, die een product moet leveren dat voldoet aan de met *X* overeengekomen specificaties, maar *Y* is niet aansprakelijk voor de eventuele nadelige gevolgen van de toepassing van het eindproduct (het gemodificeerde stamcelpreparaat) bij de patiënt. Die aansprakelijkheid blijft bij de opdrachtgever, *X*. Gewoonlijk sluit *X* daarvoor een eigen verzekering af.

De ziekenhuisapotheker draagt verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van het aangeleverde product, in dit geval de vector. Dat houdt in dat hem voldoende documentatie ter hand wordt gesteld om te kunnen controleren of het product aan de wettelijke eisen voldoet (volgens GMP-normen is vervaardigd). Bovendien kan hij kwaliteitstesten (laten) uitvoeren en site visits houden.

Uit de bestaande regelgeving (noch de nationale, noch die van Europa) volgen niet rechtstreeks kwaliteitsvoorschriften voor de genetische modificatie (de ‘bereiding’) van de cellen. Dit heeft enerzijds te maken met het feit dat het gemodificeerde celpreparaat in dit geval *geen product is dat als zodanig in het handelsverkeer komt* en anderzijds met het gegeven dat regelgeving dikwijls achter loopt bij de actuele wetenschappelijke mogelijkheden. Toch is het niet zo dat bij gebrek aan regels alles kan. Volgens de GCP-richtlijn dienen protocollen voor onderzoek met mensen vooraf getoetst te worden door een medisch-ethische commissie. Op punten waar (nog) geen regelgeving is, geldt doorgaans dat wat algemeen aanvaard is en aannemelijk.

De commissie is van oordeel dat het algemeen aanvaard is en alleszins redelijk om te verlangen dat de bewerking van cellen ten behoeve van toediening aan de mens, in

dit geval dus de genetische modificatie, aan de hoogste kwaliteitseisen voldoet. Om dat te bereiken moeten op de procedure kwaliteitsborgingssystemen worden toegepast die gebaseerd zijn op de principes van GLP en GMP. De IGZ, die belast is met het toezicht op de naleving van de GCP-richtlijnen, deelt deze opvatting, evenals het CBG. Laatstgenoemd college verwacht dat bij de registratie van vectoren voor *ex vivo* genterapie de eis gesteld zal worden dat deze kwaliteitsborgingssystemen zijn toegepast op het in het kader van de registratie verrichte onderzoek bij mensen. Ook in de wetenschappelijke wereld is het draagvlak voor deze opvatting breed (Coh95a, Kes93, Smi96a).

Een belangrijke praktische consequentie van het werken volgens de regels van GLP en GMP is dat de bewerking en de genetische modificatie (de 'bereiding') van cellen ten behoeve van genterapie gescheiden zijn van de kwaliteitscontrole, zowel ruimtelijk als wat betreft verantwoordelijkheden. Dat wil zeggen dat de persoon die verantwoordelijk is voor de kwaliteitscontrole een ander moet zijn dan degene onder wiens verantwoordelijkheid de bereiding plaatsvindt. Bovendien heeft degene die de eindcontrole uitvoert op de kwaliteit altijd het laatste woord. Alleen deze persoon, de zogeheten 'qualified person', kan het preparaat geschikt verklaren (vrijgeven) voor toediening aan de mens. Meestal vervult de ziekenhuisapotheker ook voor dit onderdeel de rol van 'qualified person'. Het aanwijzen van een andere deskundige (bioloog, biochemicus, eventueel een arts) is evenwel niet uitgesloten, mits hij of zij over voldoende kennis van de bedoelde kwaliteitssystemen beschikt en er aantoonbare affiniteit mee heeft.

De ziekenhuisapotheker

Binnen de kring van ziekenhuisapothekers bestaat onduidelijkheid over taken en verantwoordelijkheden van hun beroepsgroep bij *ex vivo* genterapie en soortgelijke werkzaamheden. Volgens artikel 55 van het Besluit bereiding en aflevering WOG heeft de ziekenhuisapotheker de verantwoordelijkheid voor de kwaliteit en de kwaliteitscontrole van de producten die voor toediening aan patiënten bestemd zijn. De wet is echter niet duidelijk over de vraag of genetisch gemodificeerde of anderszins bewerkte celpreparaten voor toediening aan de mens op te vatten zijn als een product in de zin van dit artikel. Zoals hierboven is betoogd, meent de commissie dat de ziekenhuisapotheker geacht wordt ook de rol van 'qualified person' te vervullen ten behoeve van de vrijgifte van gemodificeerde celpreparaten voor toediening aan de mens.

De commissie vindt het noodzakelijk op dit punt duidelijkheid te scheppen voor deze beroepsgroep. Zij wijst erop dat deze taak niet onderschat moet worden. De ziekenhuisapothekers die het aangaat, zullen over de opleiding, achtergrond en ervaring moeten beschikken die nodig zijn voor de beoordeling van genterapeutica en aanverwante producten. De snelheid waarmee het vakgebied van de biologische behandelingsmethoden zich ontwikkelt, vereist permanente nascholing.

Suggesties voor aanvullende regelgeving

Het is niet aan de commissie om definitieve oplossingen aan te reiken voor de gesignaleerde hiaten in de regelgeving, omdat deze niet specifiek zijn voor gentherapie maar betrekking hebben op allerlei vormen van therapie waarbij cellen in het geding zijn. Omdat het er echter naar uitziet dat de toepassing van cellulaire therapie, zowel binnen de gentherapie als daarbuiten, in de nabije toekomst zal toenemen, vraagt de commissie de overheid met klem aandacht te besteden aan de gesignaleerde lacunes in de regelgeving en te bepalen onder welk kwaliteitsregime zij dergelijke toepassingen wil brengen.

Volgens het klassieke concept van een geneesmiddel, dat de huidige regelgeving domineert, is een geneesmiddel een (chemische) substantie waarvan werkzaamheid en veiligheid bij de mens in belangrijke mate door middel van dierexperimenten vooraf zijn vast te stellen. Dit klassieke concept is op de huidige biologische, huumaanspecifieke geneesmiddelen, zoals genterapeutica, moeilijk toepasbaar. Het ontbreekt vaak aan adequate diermodellen, alleen al omdat de reactie van het immuunsysteem van de mens op dergelijke geneesmiddelen nauwelijks op grond van dierproeven te voorspellen valt.

De commissie signaleert dat er behoefte is aan de invoering van een nieuwe categorie die levend materiaal van menselijke, dierlijke of virale oorsprong omvat, een tendens die ook internationaal valt waar te nemen (Kes93, NBSB96). Die categorie zou men naar analogie van de Angelsaksische term 'biologicals' *biologische producten voor geneeskundig gebruik* kunnen noemen of kortweg *biologica*. Dit zal de ontwikkeling van de noodzakelijke specifieke kwaliteitsstandaarden voor deze producten ten goede komen. Nederland zou initiatieven daartoe moeten ondersteunen.

Los daarvan pleit de commissie ten behoeve van de transparantie van de wetgeving op termijn te streven naar één kwaliteitsregime voor de donatie, bewerking en transplantatie van cellen, bloed, organen en weefsels, afkomstig van mens en dier (xenotransplantatie) en ongeacht of het om autologe, allogene danwel xenogene transplantaten gaat. Het werken volgens kwaliteitssystemen, gebaseerd op de principes van GLP en GMP, zou daarin centraal moeten staan.

5.3 Rechtswaarborging voor en bescherming van mensen in wetenschappelijk onderzoek

Het klassieke concept van een geneesmiddel is, zoals gezegd, moeilijk toepasbaar op de huidige biologische, huumaanspecifieke geneesmiddelen, alleen al omdat het vaak aan adequate diermodellen ontbreekt. Deze ontwikkeling noopt tot proefnemingen bij mensen in een eerder stadium van het onderzoek. Dit is mede de aanleiding voor de groeiende internationale aandacht voor goede rechtswaarborging van de proefpersonen en patiënten die bij de klinische onderzoeken betrokken zijn.

5.3.1 *GCP en rechtsbescherming*

Zoals in 5.2.2 vermeld, is krachtens artikel 55 van het Besluit bereiding en aflevering WOG het Europese richtsnoer inzake GCP van toepassing op het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met ongeregistreerde geneesmiddelen bij mensen. Vereisten van GCP met betrekking tot de rechtsbescherming zijn vrijwillige deelname door de proefpersoon, diens toestemming na volledige voorlichting over het onderzoek en een positief oordeel van een medisch-ethische commissie. Verder bevat het richtsnoer eisen omtrent een verzekering voor risico-aansprakelijkheid en invoering van een systeem van kwaliteitsbewaking.

In paragraaf 5.2.2 werd reeds melding gemaakt van het zwakke punt van het GCP-vereiste in de WOG: bij gebrek aan een algemene meldingsplicht vooraf kan het toezicht op de naleving slechts achteraf plaatsvinden en blijft het beperkt tot proefnemingen die van belang zijn bij de registratie van een geneesmiddel. De voorgenomen WMO brengt hierin verandering (5.3.2).

In het kader van de mondialisering van de wet- en regelgeving op het gebied van geneesmiddelenregistratie is zeer onlangs een nieuw GCP-richtsnoer van kracht geworden, waaraan Japan, de VS en de EU hebben meegewerkt (CPMP97). Nieuw is de plicht van de medisch-ethische commissie om ten minste eenmaal per jaar een overzicht van de lopende onderzoeken te geven. Voorts zijn er gedragsregels voor sponsors, voorschriften over en inzage-recht in dossiers door bevoegde instanties en anderen, en voorschriften aangaande de ondertekening van een bewuste bereidverklaring door de proefpersoon.

5.3.2 *De voorgenomen Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen*

Ten minste zo belangrijk voor genterapie is de toekomstige Wet inzake medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), waarvan de Nota naar aanleiding van het eindverslag in juli 1996 is verschenen (TK96). Anders dan de WOG zal de WMO een preventief instrument zijn. De WMO zal regels stellen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, voor zover het onderzoek betreft dat niet uitsluitend gericht is op het eigen belang van die patiënten (TK92a, TK92b, TK95, TK96).

Het systeem van de WMO

De voorgenomen WMO beoogt wetenschappelijk onderzoek op het terrein van de geneeskunst waarbij proefpersonen zijn betrokken, te binden aan normen en voorschriften.

De normen hebben betrekking op de ethische en wetenschappelijke aanvaardbaarheid van het onderzoek, op de voorschriften voor de informatie aan en de toestemming van de proefpersonen, op de af te sluiten schadeverzekering, op de aansprakelijkheden van de betrokken partijen en op de procedure voor de toetsing van onderzoeksprotocollen.

Voor het uitvoeren van een wetenschappelijk onderzoek is de volledige, schriftelijke toestemming van de proefpersoon vereist, die hij of zij te allen tijde kan intrekken. Het wetsvoorstel geeft aan welke inlichtingen aan proefpersonen moeten worden verschaft. De wijze waarop de toestemming wordt gevraagd en de op schrift gestelde inlichtingen ten behoeve van de proefpersoon, moeten in het onderzoeksprotocol zijn beschreven.

Degene die het onderzoek verricht — dit kan behalve het ziekenhuis ook een externe sponsor zijn — is verplicht een verzekering af te sluiten ter dekking van schade door dood of letsel van de proefpersoon als gevolg van het onderzoek. Die verzekering zal overigens niet de schade behoeven te dekken, die op grond van de aard van het onderzoek met enige zekerheid te voorspellen was.

Om de toetsing zorgvuldig en afgewogen te kunnen verrichten, moeten het doel en het belang van het onderzoek in het protocol beschreven worden. De risico's en bezwaren moeten zowel in het protocol als in de schriftelijke informatie voor de proefpersonen worden weergegeven.

De kwaliteit van het functioneren van de medisch-ethische commissies wordt gewaarborgd door een bij wet in te stellen centrale commissie (CeCo), die onder andere tot taak heeft te beslissen over de erkenning van deze commissies. Wetenschappelijk onderzoek bij mensen mag slechts worden verricht als een erkende medisch-ethische commissie het onderzoeksprotocol positief heeft beoordeeld. De WOG eist dat de decentrale toetsingscommissies aan de Centrale Commissie een afschrift toezenden van hun oordelen over alle onderzoeken met mensen en een beschrijving van de inhoud van dat onderzoek. In bepaalde, bij algemene maatregel van bestuur aan te wijzen categorieën van onderzoek, waarvoor een centrale, uniforme toetsing van belang wordt geacht, geschiedt de beoordeling rechtstreeks door de CeCo.

Centrale toetsing van genterapie-onderzoek

Blijkens de Nota naar aanleiding van het eindverslag is de Minister van VWS voornemens centrale toetsing verplicht te stellen voor protocollen voor genterapie-onderzoek. De minister verwoordt haar opvatting als volgt:

Met betrekking tot de toetsing op centraal niveau van protocollen voor onderzoek op het terrein van genterapie zijn wij er veel minder dan de leden van sommige fracties van overtuigd dat op lokaal niveau voldoende deskundigheid bij de commissies aanwezig zal zijn. Als er al deskundigheid aanwezig is, zoals de leden van de PvdA-fractie suggereerden, dan ligt het in de rede dat het gaat om personen die betrokkenheid

hebben bij het onderzoek en om die reden dus juist niet bij de toetsing betrokken mogen worden. Tot op heden is nog geen enkele toepassing het experimentele stadium te boven. Dat vormt onzes inziens al een indicatie voor de schaarste aan deskundigheid bij de commissies waar nog zeker jaren sprake van zal zijn. Bovendien moet er, zoals wij ook in de memorie van antwoord stelden, rekening mee worden gehouden, dat de risico's van het aanbrengen van wijzigingen in het genetisch materiaal aanzienlijk blijken te zijn. De eerste ondergetekende is om die reden dan ook voornemens de ziekenhuizen te verzoeken om vooruitlopend op de inwerkingtreding van het onderhavige wetsvoorstel protocollen voor onderzoek op het terrein van gentherapie te laten toetsen door de KEMO.

De vrees van de leden van sommige fracties dat de centrale commissie niet voldoende in staat zal zijn de lokale omstandigheden te beoordelen, delen wij niet. Indien het een onderzoek betreft dat hoge eisen stelt aan de infrastructuur van een instelling en aan de deskundigheid van degenen die met de uitvoering worden belast — dit zal uit het onderzoeksprotocol blijken —, zal de centrale commissie zich ervan vergewissen of aan die eisen zal kunnen worden voldaan.

KEMO

De Minister van VWS heeft de ziekenhuizen inmiddels per brief verzocht de protocollen voor gentherapie-onderzoek door de Kerncommissie ethiek medisch onderzoek (KEMO) te laten toetsen (VWS97). De KEMO, die bij besluit van de Minister van WVC in 1989 in het leven is geroepen, vervult op dit moment reeds een deel van de taken die in de toekomst aan de CeCo zijn toegedacht.

Toen het eerste Nederlandse onderzoeksvoorstel voor gentherapie in 1991 aan de (Voorlopige) COGEM werd voorgelegd, spraken de toenmalige bewindslieden van VROM en van WVC uit dat het oordeel van de KEMO doorslaggevend moest zijn (TK91). Met haar voornemen de centrale toetsing voorlopig aan de KEMO op te dragen zet de huidige minister deze lijn voort. In de afgelopen jaren zijn inderdaad enkele, maar niet alle, onderzoeksprotocollen voor gentherapie aan de KEMO voorgelegd. De KEMO schakelt bij haar beoordeling niet-betrokken deskundigen in.

5.3.3 *Kanttekeningen bij de centrale toetsing van gentherapie-onderzoek*

In de commissie is uitvoerig gesproken over het voornemen tot centrale toetsing van protocollen voor gentherapie, zoals de minister van VWS dat heeft geuit. Zij wil van deze gelegenheid gebruik maken om enkele overwegingen voren te brengen.

Volgens sommige leden zijn de verschillen tussen gentherapie en andere geavanceerde medische ingrepen niet erg groot. Als belangrijkste verschil zien zij het gebruik van genetisch gemodificeerde virussen, waarvoor toetsing bij VROM (COGEM) zou volstaan. Er is ook op gewezen dat de taak van VROM beperkt is tot de bescherming van de veiligheid van mens en milieu in algemene zin, terwijl toetsing met het oog op de

bescherming van individuele patiënten achterwege blijft. De commissie is nadrukkelijk van mening dat bundeling van de op dit moment nog zeer schaarse expertise algemeen als een voordeel van centrale toetsing beschouwd moet worden. Dit voordeel geldt bij uitstek de technisch-wetenschappelijke beoordeling van nut en haalbaarheid van het onderzoek en de daarmee samenhangende schatting van de omvang en de aard van de risico's voor individuele patiënten. Die elementen moeten dan ook de kern vormen van de centrale toetsing.

De commissie wil echter ook de bezwaren van centrale toetsing niet onvermeld laten, opdat daarmee bij de uitvoering zoveel mogelijk rekening gehouden wordt. Er is een grote kans dat centrale toetsing gepaard gaat met tijdsverlies en met aanzienlijke administratieve rompslomp. Ook het gevaar van toetsing van dezelfde aspecten door verschillende gremia — lokale commissies, CeCo, COGEM — is niet denkbeeldig. Voorts mag het niet zo zijn dat in de wetenschappelijke toetsing het oordeel overheerst van personen die niet deskundig zijn op het gebied van gentherapie.

De commissie acht het van groot belang bij de uitvoering van de centrale toetsing de balans tussen de voor- en de nadelen in het oog te houden. In het volgende hoofdstuk doet zij hiervoor enkele praktische aanbevelingen.

5.4 Overzicht en aanbevelingen

Veel aspecten van gentherapie-onderzoek worden op de een of andere manier gedekt door bestaande of voorgenomen regelgeving. Uit de analyse van de regelgeving komt echter niet een beeld naar voren dat gekenmerkt wordt door eenvoud en transparantie. Het aantal regelingen dat op gentherapie-onderzoek bij mensen van toepassing is, is in feite nog omvangrijker dan in het voorgaande is geschetst. Zo zijn op potentieel pathogene micro-organismen, waarbij men in dit kader moet denken aan bepaalde virale vectoren, ook paragrafen uit de Rampenwet en de Vervoerswet van toepassing.

Voorlopige uitbreiding van het Besluit GGO verdient overweging, evenals uitbreiding van de WOG met een Besluit biologica, al heeft op termijn een nieuw wettelijk kader voor biologische producten de voorkeur. Ook zal overheveling van VROM naar VWS van die onderdelen van de ggo-regelgeving die relevant zijn voor de gezondheidszorg, de transparantie kunnen vergroten.

De verantwoordelijkheden voor de kwaliteitsbewaking van de genetische modificatie van (autologe) cellen bij *ex vivo* gentherapie blijken onvoldoende vast te liggen, hetgeen in de praktijk tot onduidelijkheden leidt. Dit is niet specifiek voor gentherapie, maar geldt algemeen voor therapieën waarbij cellen, weefsels of organen in het geding zijn. De oplossing moet gezocht worden in een samenhangend beleid dat volgens de commissie het beste vorm gegeven kan worden door op termijn te streven naar één kwaliteitsregime dat gebaseerd is op de principes van GLP en GMP voor de donatie, bewerking

en transplantatie van cellen, bloed, organen en weefsels, afkomstig van mens en dier (xenotransplantatie) en ongeacht of het om autologe, allogene danwel xenogene transplantaten gaat.

De commissie pleit, gezien de verwevenheid met andere medische handelingen, dan ook niet voor aparte regelgeving voor gentherapie. Wanneer het hierboven voorgestelde wettelijke kader er eenmaal is, valt het bijzondere aspect van gentherapie, de genetische modificatie, voldoende af te dekken door de regels voor de omgang met ggo's en door de centrale toetsing van de onderzoeksprotocollen.

De ontwikkeling van genterapie in Nederland

Het is nog te vroeg voor de beantwoording van vragen over de voorwaarden voor de toepassing van genterapie als reguliere behandeling (bijlage A). Uit de formulering van die vragen spreekt het optimisme over genterapie van het begin van de jaren negentig, toen men verwachtte — of in elk geval hoopte — dat de toepassing van genterapie in de kliniek binnen handbereik lag. Zoals uit de hoofdstukken 2 en 3 valt op te maken, is het, ondanks de veelbelovende mogelijkheden op termijn, niet realistisch om te veronderstellen dat de reguliere toepassing van genterapie in de kliniek nu voor de deur staat. Naar verwachting zal dat nog een aantal jaren duren.

De commissie beperkt zich tot het noemen van de punten die van belang zijn voor de praktijk van het genterapie-*onderzoek*, in het bijzonder het onderzoek waarbij patiënten betrokken zijn.

6.1 Onderzoek met patiënten

Zoals in 3.3 is vermeld, acht de commissie het voor het succes van genterapie bij mensen van wezenlijk belang om het accent van de onderzoeksinspanningen op dit moment te leggen bij de basisprincipes waarop genterapie berust, bij de moleculaire achtergronden van het ontstaan van ziekten en bij de ontwikkeling van adequate diermodellen.

De beoordeling of een bepaald onderzoek bij patiënten gerechtvaardigd is, hangt af van de afweging van de potentiële voordelen aan de ene kant en de risico's van het onderzoek aan de andere kant. Daarbij is de stand van de wetenschap van het moment doorslaggevend. In algemene zin merkt de commissie hierover op dat in het stadium

waarin het gentherapie-onderzoek zich nu bevindt, het onderzoek met mensen beperkt zal zijn tot patiënten voor wie andere behandelingen tekort schieten of ontbreken.

De commissie onderstreept het belang van de consequente toepassing van de principes van GCP door de (klinische) onderzoekers bij alle vormen van gentherapie, en van nauwgezette protocollering en documentatie van alle stappen en bevindingen.

Ook hecht de commissie grote waarde aan een langdurige follow-up van de patiënten in deze onderzoeken.

6.2 Instellingen en randvoorwaarden

De commissie vindt het niet nuttig om op voorhand bepaalde ziekenhuizen aan te wijzen waar patiëntgebonden gentherapie-onderzoek mag worden verricht. Zij verwacht dat een dergelijk beleid het onderzoek eerder zal schaden dan goed doen. Aan de andere kant kan gentherapie-onderzoek onmogelijk in elk ziekenhuis door elke willekeurige arts of onderzoeksgroep worden uitgevoerd. Het is een complexe behandelmethode, waarvoor specialistische kennis en deskundigheid en vaak ook bijzondere voorzieningen nodig zijn. Gentherapie berust weliswaar steeds op hetzelfde principe en dient hetzelfde doel, namelijk de genetische modificatie van lichaamscellen, maar om dat doel te bereiken worden uiteenlopende strategieën beproefd. Bovendien is het onderzoek gericht op de behandeling van ziekten van diverse aard. Die strategieën en ziekten vergen elk hun eigen aanpak en de daarbij behorende deskundigheid en ervaring.

Om deze reden is een beoordeling van de deskundigheid en de infrastructuur per protocol, zoals de minister die voorstaat (TK96), veruit te verkiezen boven het op voorhand verlenen van vergunningen aan een beperkt aantal instellingen. Maakt bijvoorbeeld beenmergtransplantatie onderdeel uit van een bepaald gentherapieprotocol, dan zal dat onderzoek moeten geschieden in een ziekenhuis en door artsen met ervaring met beenmergtransplantatie; gaat het om de toepassing van gentherapie bij aids, dan dient het onderzoek in een ziekenhuis plaats te vinden met een afdeling waar men grote ervaring heeft in de behandeling van patiënten met aids, enzovoort. Essentieel is dat de infrastructuur, de kennis en de ervaring aanwezig zijn om het onderzoek op een kwalitatief hoog niveau uit te voeren. De CeCo zal deze aspecten in haar beoordeling moeten laten meewegen.

6.3 Verantwoordelijkheid en aansprakelijkheid

De ervaring met gentherapie is nog gering en over de precieze omvang van de risico's van patiëntgebonden gentherapie-onderzoek bestaat geen zekerheid. Dat is van invloed op de verzekeraarbaarheid van de proefnemingen.

De toekomstige WMO voorziet in een verplichte schadeverzekering ten behoeve van proefpersonen (5.3.2) en ook op dit moment zijn de ziekenhuizen hiervoor in meer of mindere mate verzekerd. Bij eventuele claims van patiënten zal de verzekeraar de schade trachten te verhalen op derden. In verband met de schuldvraag zal het duidelijk moeten zijn wie verantwoordelijk en dus aansprakelijk is voor welke stap in de procedure. Dit is een reden te meer om bij de *ex vivo* gentherapie te werken volgens de principes van GLP en GMP (5.1.3), want het aanwijzen van verantwoordelijkheden maakt deel uit van die werkwijze.

Onderzoekers die een gentherapie-onderzoek willen beginnen wordt aangeraden om — in overleg met hun instelling — contact op te nemen met een verzekeringsdeskundige. Tevens zouden zij er goed aan doen voor elke stap in het onderzoek verantwoordelijkheden en aansprakelijkheden contractueel vast te leggen, een gang van zaken die niet ongevoel is bij onderzoeksprotocollen met veel stappen en veel betrokkenen.

6.4 Centrale faciliteit

In het vorige hoofdstuk is diverse malen gesproken over de eisen van GLP en GMP waaraan gentherapeutica voor onderzoek bij mensen moeten voldoen. Universiteiten en ziekenhuizen beschikken in het algemeen niet over de ervaring, infrastructuur en bedrijfsmatige organisatie die het werken volgens deze kwaliteitsborgingssystemen vereist. Die zullen zij van de grond af moeten opbouwen, wat geen geringe opgave is. De benodigde voorzieningen zijn duur en de kosten van de exploitatie zo hoog dat een dergelijke onderneming op kleine schaal doorgaans niet rendabel is. De mogelijkheid bestaat om onderdelen — bijvoorbeeld een productiestap onder GMP — uit te besteden aan een commercieel bedrijf, maar wanneer de potentiële commerciële waarde in eerste aanleg beperkt is, vinden onderzoekers voor hun ideeën niet altijd voldoende steun bij de industrie.

Bundeling van krachten is noodzakelijk om het patiëntgebonden onderzoek op het terrein van gentherapie in ons land tot ontwikkeling te brengen. De commissie staat een laagdrempelige, breed toegankelijke centrale faciliteit voor ogen waarin kennis en ervaring gedeeld worden ten behoeve van de productie en de kwaliteitscontrole (eventueel ook de ontwikkeling) van klinische proefmaterialen voor het gentherapie-onderzoek. In Engeland zijn de plannen voor een dergelijke faciliteit met subsidie van de overheid in een vergevorderd stadium (Eur97). Het idee is ontstaan nadat de technologie voor drie gentherapie-onderzoeken voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose in afzonderlijke laboratoria ontwikkeld was. Berekeringen leren dat de ontwikkeling en productie van gentherapeutica via een centrale faciliteit kosten bespaart.

Voor ons land denkt de commissie aan een door universiteiten en onderzoeksinstituten met steun van de overheid in het leven te roepen faciliteit die functioneert als een

tijdelijk onderdak voor onderzoeksgroepen. Een dergelijke faciliteit zou gelieerd moeten zijn aan een grotere wetenschappelijke instelling vanwege het noodzakelijke wetenschappelijke klimaat. Samenwerking met het bedrijfsleven behoort tot de mogelijkheden, voor zover het onderzoek en het delen van kennis en ervaring betreft. Een dergelijk initiatief zou nog aan belang kunnen winnen door het niet als een strikt nationale aangelegenheid te beschouwen, maar het in Europees verband te plaatsen en de faciliteit ook voor buitenlandse onderzoekers open te stellen.

De commissie adviseert de overheid op korte termijn een onderzoek te entameren naar de haalbaarheid van een centrale faciliteit, onder de gezamenlijke verantwoordelijkheid van de departementen van VWS, EZ, OCW en VROM. Dat onderzoek moet duidelijkheid verschaffen over het draagvlak voor een centrale voorziening op basis van een inventarisatie van de wensen en mogelijkheden omtrent positionering, omvang, doelen, financiering, participatie van het bedrijfsleven en de rol van de Europese Unie.

6.5 De Centrale Commissie

Met betrekking tot de centrale toetsing van genterapieprotocollen brengt de commissie de volgende punten onder de aandacht:

- In plaats van een geheel eigen Nederlandse koers te varen, ligt het voor de hand om in de voorbereidingsfase te rade te gaan bij instellingen elders in de wereld die ervaring hebben opgedaan met een centrale procedure voor de toetsing van genterapie-onderzoek, met name Engeland (GTAC). Een situatie als in Frankrijk, waar genterapieprotocollen vele instanties moet passeren die lang elkaar heen werken, is ongewenst.
- Voor een adequate beoordeling is het betrekken van deskundigen uit het veld van de genterapie, zonodig uit het buitenland, essentieel.
- Slagvaardigheid moet het toetsingsbeleid kenmerken. Een bezinning vooraf op de relatie tussen de lokale ethische commissies en de Centrale Commissie is onontbeerlijk om conflicten tussen verschillende niveaus te voorkómen.
- Centrale toetsing is in principe bedoeld voor de eerste fase van het genterapie-onderzoek bij mensen. In een later stadium, wanneer een beter inzicht bestaat in de risico's, kan wellicht worden volstaan met decentrale toetsing. In dit verband stelt de commissie voor een evaluatiemoment op te nemen in de desbetreffende algemene maatregel van bestuur bij de WMO.

6.6 Eén loket

De overheid heeft zich nadrukkelijk uitgesproken voor een sterke bemoeienis met het terrein van de genterapie. De commissie erkent dat de veiligheid voor mens en milieu

enerzijds en de medisch-ethische aspecten anderzijds, afzonderlijk beschouwing verdienen. Zoals in hoofdstuk 5 is beschreven, vindt landelijke toetsing van genterapieprotocollen momenteel plaats door twee instanties: COGEM (VROM) en KEMO, in de toekomst CeCo (VWS). Gescheiden opereren van beide instanties zal onherroepelijk leiden tot verlies van slagvaardigheid en tot communicatieproblemen en misverstanden tussen overheid en onderzoekers op een terrein dat juist om grote zorgvuldigheid vraagt. De commissie acht coördinatie van de landelijke toetsingsprocedures aangewezen. Wat de vorm betreft, staat haar één duidelijk aanspreekpunt — één ‘loket’ — voor ogen, gesitueerd bij VWS, waartoe de onderzoekers zich kunnen wenden voor alle aspecten van humaan genterapie-onderzoek. Het uitvoeren van de aanbeveling om specifieke ggo-regelgeving voor de toepassing van genetische modificatie bij mensen voor te bereiden, zal in verband met de noodzakelijke wetswijziging enige tijd vergen. Dit mag geen beletsel zijn om het loket reeds in de overgangsfase bij VWS te situeren.

In verband met de complexiteit van de regelgeving zou de overheid er goed aan doen haar beleidslijnen en de vigerende voorschriften met betrekking tot genterapie-onderzoek bij mensen in een brochure uiteen te zetten. Met een dergelijke brochure bewijst zij het veld een grote dienst en bevordert zij tevens de afstemming binnen en tussen (afdelingen) van de betrokken departementen.

Rijswijk, 4 juni 1997,
voor de commissie

dr Yvonne A van Duivenboden,
secretaris

prof. dr WG van Aken,
voorzitter

Literatuur

-
- Ali94 Ali M, Lemoine NR, Ring CJ. The use of DNA viruses as vectors for gene therapy. *Gene Ther* 1994; 1: 367-84.
- Alp96 Alper JS. Genetic complexity in single gene diseases. *Br Med J* 1996; 312: 196-7.
- And84 Anderson WF. Prospects for human gene therapy. *Science* 1984; 226: 401-9.
- And94 Anderson WF. Gene therapy for AIDS. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 149-50.
- Ano94 Anoniem. Gene therapy and genetic alteration. Excerpts from Proceed with care-Final report of the Royal Commission on New Reproductive Technologies. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 603-14.
- Ano96 Anoniem. Human gene therapy clinical trials in Europe. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 1258-9.
- Ask96 Askari FK, McDonnell WM. Molecular medicine. Antisense-oligonucleotide therapy. *N Engl J Med* 1996; 334: 316-8.
- Bag94 Bagley R, Erickson A, Wang K, e.a. In vitro delivery of CFTR using virosomes. *Proceedings 1994 Cystic Fibrosis Conference*: 236.
- Bec95 Becker Y, Darai G. Gene transfer by viral vectors for gene therapy. *J Mol Med* 1995; 73: 103-5.
- Bed97a Bedell MA, Jenkins NA, Copeland NG. Mouse models of human disease. Part I: Techniques and resources for genetic analysis in mice. *Genes Dev* 1997; 11: 1-10.
- Bed97b Bedell MA, Largaespada DA, Jenkins NA, e.a. Mouse models of human disease. Part II: Recent progress and future directions. *Genes Dev* 1997; 11: 11-43.
- Ber95 Berneman ZN. A potentially novel approach for the gene therapy of HIV-1 disease. *J Mol Med* 1995; 73: 581-2.
- Beu90 van Beusechem VW, Kukler A, Einerhand MPW, e.a. Expression of human adenosine deaminase in mice transplanted with hemopoietic stem cells infected with amphotropic retroviruses. *J Exp Med* 1990; 172: 729-36.
-

- Beu92 van Beusechem VW, Kukler A, Heidt PJ, e.a. Longterm expression of human adenosine deaminase in rhesus monkeys transplanted with retrovirus-infected bone marrow cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7640-4.
- Bla93 Blaese RM. Development of gene therapy for immunodeficiency: adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Res* 1993; 33(suppl): S49-55.
- Bla95a Blaese M, Blankenstein T, Brenner M, e.a. European school of oncology position paper: gene therapy for the medical oncologist. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1531-7.
- Bla95b Blaese RM, Culver KW, Miller AD, e.a. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475-80.
- Bla95c Blau HM, Springer ML. Gene therapy — a novel form of drug delivery. *N Engl J Med* 1995; 333: 1204-7.
- Bor95 Bordignon C, Notarangelo LD, Nobili N, e.a. Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients. *Science* 1995; 270: 470-5.
- Bre93a Brenner MK, Rill DR, Moen RC, e.a. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993; 341: 85-6.
- Bre93b Brenner MK, Rill DR, Holladay MS, e.a. Gene marking to determine whether autologous marrow infusion restores long-term haemopoiesis in cancer patients. *Lancet* 1993; 342: 1134-7.
- Bre96 Brenner MK. Gene marking. *Gene Ther* 1996; 3: 278-9.
- Bri95 Bridges SH, Sarver N. Gene therapy and immune restoration for HIV disease. *Lancet* 1995; 345: 427-32.
- Bro94 Brown MS, Goldstein JL, Havel RJ, e.a. Gene therapy for cholesterol. *Nature Genet* 1994; 7: 349-50.
- Bud96 Budker V, Zhang G, Knechtle S, e.a. Naked DNA delivered intraportally expresses efficiently in hepatocytes. *Gene Ther* 1996; 3: 593-8.
- Byr96 Byrnes AP, Wood MJA, Charlton HM. Role of T cells in inflammation caused by adenovirus vectors in the brain. *Gene Ther* 1996; 3: 644-51.
- Byu96 Byun J, Kim SH, Kim JM, e.a. Analysis of the relative level of gene expression from different retroviral vectors used for gene therapy. *Gene Ther* 1996; 3: 780-8.
- Cap95 Caplen NJ, Alton EFWF, Middleton PG, e.a. Liposome-mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Nature Med* 1995; 1: 39-41.
- Cog95 Coghlan A. Sick babies pioneer enzyme implant. *New Sci* 1995; 146 (1973): 19.
- Coh95a Cohen-Haguenauer O. Overview of regulation of gene therapy in Europe: A current statement including reference to US regulation. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 773-85.
- Coh95b Cohen P. Creators of the forty-seventh chromosome. *New Sci* 1995; 148: 34-7.
- Cor96 Cornetta K, Srour EF, Moore A, e.a. Retroviral gene transfer in autologous bone marrow transplantation for adult acute leukemia. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 1323-9.
- Cou90 Cournoyer D, Caskey CT. Gene transfer into humans: a first step. *N Eng J Med* 1990; 9: 601-3.
- Cou95 Coutelle C, Douar A, Cooledge WH. The challenge of fetal gene therapy. *Nature Med* 1995; 1 : 864-6.
- CPMP97 Europees Comité voor de farmaceutische specialiteiten. Note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95). Londen: CPMP, 1997.
- Cry94 Crystal RG, McElvaney NG, Rosenfeld MA, e.a. Administration of an adenovirus containing the human CFTR cDNA to the respiratory tract of individuals with cystic fibrosis. *Nature Genet* 1994; 8: 42-51.
-

- Cry95a Crystal RG. The gene as the drug. *Nature Med* 1995; 1: 15-7.
- Cry95b Crystal RG. Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success. *Science* 1995; 270: 404-10.
- Cul94 Culver KW, Blaese RM. Gene therapy for cancer. *Trends Genet* 1994; 10: 174-8.
- Cul95 Culliton BJ. Politics and genes. *Nature Med* 1995; 1: 181.
- Dav95 Davies NP. How long should we wait for a big MAC? *Gene Ther* 1995; 2: 299-300.
- Deg96 Deglon N, Baetge E, Aebischer P. Development of gene therapy for the treatment of neurodegenerative diseases. In: OECD. *Gene Delivery Systems. A State-of-the-Art review*. Paris: OECD, 1996: 73-6.
- Dij96 van Dijk J. De media en de beeldvorming over de geneeskunde. *Med Contact* 1996; 51: 527-9.
- Don96 Dong JY, Wang D, van Ginkel FW, e.a. Systematic analysis of repeated gene delivery into animal lungs with a recombinant adenovirus vector. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 319-31.
- Dor96 Dorin J. Somatic gene therapy. Optimism tempered by reality. *Br Med J* 1996; 312: 323-4.
- Dza94 Dzau VJ, Gibbons GH, Morishita R, e.a. New perspectives in hypertension research. Potentials of vascular biology. *Hypertension* 1994; 23(6 pt 2): 1132-40.
- Dzi88 Dzierzak EA, Papayannopoulou T, Mulligan RC. Lineage specific expression of human b-globin gene in murine bone marrow transplant recipients reconstituted with retrovirus transduced stem cells. *Nature* 1988; 331: 35-41.
- Ede96 Edelman GE. Gene knockout by viral delivery. *Nature Biotechnol* 1996; 14: 1537.
- Eld96 Elder EM, Lotze MT, Whiteside TL. Successful culture and selection of cytokine gene-modified human dermal fibroblasts for the biologic therapy of patients with cancer. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 479-87.
- EU86 Europese Unie. Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 24 november 1986 inzake de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de Lid-Staten betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (86/609/EEG). Documentnummer 386L0609.
- EU87 Europese Unie. Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 18 december 1986 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen (87/18/EEG). Documentnummer 387L0018.
- EU88 Europese Unie. Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 9 juni 1988 inzake de inspectie en de verificatie van de goede laboratoriumpraktijken (GLP) (88/320/EEG). Documentnummer 388L0320.
- EU90a Europese Unie. Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 23 april 1990 inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen (90/219/EEG). Documentnummer 390L0219.
- EU90b Europese Unie. Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 23 april 1990 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu (90/220/EEG). Documentnummer 390L0220.

- EU91 Europese Unie. Richtlijn van de Europese Commissie van 13 juni 1991 tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor toepassing bij de mens (91/356/EEG).
- EU93a Europese Unie. Verordening nr. 2309/93 van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling. PB, nr L/214 van 24 augustus 1993.
- EU93b Good Clinical Practice voor het onderzoek met geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap. Utrecht: Nederlandse Stichting ter Bevordering van Medisch-Farmaceutische Research, 1993.
- Eur96a European Commission. Gene therapy product quality aspects in the production of vectors and genetically modified somatic cells. In: *The rules governing medicinal products in the European Union, Vol III, part 2. Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use in the EU*. Brussels: EC, 1996: 173-80.
- Eur96b European Commission. Proposal for a European Parliament and Council Regulation on orphan medicinal products. European Commission, Directorate General III-Industry, III-E Consumer goods industry, Unit III-E-3 Pharmaceutical Products. Brussels: EC, 1996.
- Eur97 European Commission. Gene therapy. Current status in the European Union. European Commission, Directorate General III-Industry, III-E-3- Pharmaceutical Products. Brussels: EC, 1997.
- Eva94a Evans MI, Adzick NS, Johnson MP, e.a. Fetal therapy—1994. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6: 58-64.
- Eva94b Evans C, Robbins PD. Prospects for treating arthritis by gene therapy. *J Rheumatol* 1994; 21: 779-82.
- EWGT96 European Working Group on Human Gene Transfer and Therapy (EWGT). Currently ongoing or planned (close to initiation) clinical trials in Europe (as of January 1996). *EWTG Newslett* 1996; 5: 6-7.
- Fen97 Fender P, Ruigrok RWH, Gout E, e.a. Adenovirus dodecahedron, a new vector for human gene transfer. *Nature Biotechnol* 1997; 15: 52-6.
- Fle96 Fletcher JC, Richter G. Human fetal gene therapy: moral and ethical questions. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 1605-14.
- Flo95 Flotte TR, Carter BJ. Adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Gene Ther* 1995; 2: 357-62.
- Fra95 Franklin C. Golden gun blasts cancer cells. *New Sci* 1995; 145 (1970): 23.
- Fri92 Friedmann T. A brief history of gene therapy. *Nature Genet* 1992; 2: 93-8.
- Fri96 Friedmann T. Human gene therapy — an immature genie, but certainly out of the bottle. *Nature Med* 1996; 2: 144-7.
- Fuj94 Fujiwara T, Grimm EA, Roth JA. Gene therapeutics and gene therapy for cancer. *Curr Opin Oncol* 1994; 6: 96-105.
- Gav95 Gavaghan H. Future perfect of imperfect? *Nature Med* 1995; 1: 186-7.
- GHI92 Staatstoezicht op de Volksgezondheid. Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid. Infectiepreventie: informatie en advies. Rijswijk: GHI/INFZ, 1992; (Circulaire GHI/INFZ.922856).
- Gil94 Gilboa E, Smith C. Gene therapy for infectious diseases: the AIDS model. *Trends Genet* 1994; 10: 139-44.
- Glo95 Glorioso J. Gene therapy 1995: developments on the horizon. *Gene Ther* 1995; 2: 81-3.
-

- GR89 Gezondheidsraad. Commissie erfelijkheidsgenetherapie. Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. Den Haag: Gezondheidsraad, 1989; publicatie nr 1989/31.
- GR91 Gezondheidsraad: Beraadsgroep Genetica. Het belang van transgene dieren voor medisch biologisch onderzoek. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991; publicatie nr 1991/20.
- GR97 Gezondheidsraad. Werkprogramma 1997-1998. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatienr A97/03.
- Gro94 Grossman M, Raper SE, Kozarsky K, e.a. Successful ex vivo gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolaemia. *Nature Genet* 1994; 6: 335-41.
- Gro95 Grossman M, Rader DJ, Muller DWM, e.a. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Nature Med* 1995; 1 : 1148-54.
- Gut92 Gutierrez AA, Lemoine NR, Sikora K. Gene therapy for cancer. *Lancet* 1992; 339: 715-21.
- Hal96 Hallman WK. Public perceptions of biotechnology: another look. *Biotechnology* 1996; 14: 35-8.
- Han95 Hanania EG, Kavanagh J, Hortobagyi G, e.a. Recent advances in the application of gene therapy to human disease. *Am J Med* 1995; 99: 537-52.
- Har94 Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994; 266: 1821-8.
- Har97 Harrington JJ, van Bokkelen G, Mays RW, e.a. Formation of de novo centromeres and construction of first-generation human artificial microchromosomes. *Nature Genet* 1997; 15: 345-55.
- Hil94 Hilleman MR. Recombinant vector vaccines in vaccinology. *Dev Biol Standard* 1994; 82: 3-20.
- Hod96 Hodgson CP, Solaiman F. Virosomes: cationic liposomes enhance retroviral transduction. *Nature Biotechnol* 1996; 14: 339.
- Hoo92 Hoogerbrugge PM, van Beusechem VW, Vossen JMJJ, e.a. Treatment of patients with severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase (ADA) deficiency by autologous transplantation of genetically modified bone marrow cells. *Hum Gen Ther* 1992; 3: 553-8.
- Hoo96 Hoogerbrugge PM, van Beusechem VW, Fischer A, e.a. Bone marrow gene transfer in three patients with adenosine deaminase deficiency. *Gene Ther* 1996; 3: 179-83.
- Hos95 Hospers GAP, Mulder NH. Het gebruik van genen bij de behandeling van kanker. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1995; 139 (26): 1316-9.
- Hug94 Hughes M, Vassilakos A, Andrews DW, e.a. Delivery of a secretable adenosine deaminase through microcapsules—a novel approach to somatic gene therapy. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 1445-55.
- Hux94 Huxley C. Mammalian artificial chromosomes: a new tool for gene therapy. *Gene Ther* 1994; 1: 7-12.
- Isn94 Isner JM, Feldman LJ. Gene therapy for arterial disease. *Lancet* 1994; 344: 1653-4.
- Isn96 Isner JM, Walsh K, Rosenfield K, e.a. Arterial gene therapy for restenosis. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 989-1011.
- Izq96 Izquierdo M, Martin V, de Felipe P, e.a. Human malignant brain tumor response to herpes simplex thymidine kinase (HSVtk)/ganciclovir gene therapy. *Gene Ther* 1996; 3: 491-5.
- Kal90 Kaleko M, Garcia JV, Osborne WRA. Expression of human adenosine deaminase in mice after transplantation of genetically-modified bone marrow. *Blood* 1990; 75: 1733-41.
- Kap93 Kaptein LC, Einerhand MP, Braakman E, e.a. Bone marrow gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *Immunodeficiency* 1993; 4(1-4): 335-45.
-

- Kar95 Karp JE, Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nature Med* 1995; 1: 309-20.
- Kas96 Kass-Eisler A, Leinwand L, Gall J, e.a. Circumventing the immune response to adenovirus-mediated gene therapy. *Gene Ther* 1996; 3: 154-62.
- Kat94 Katsumi A, Emi N, Abe A, e.a. Humoral and cellular immunity to an encoded protein induced by direct DNA injection. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 1335-9.
- Kes93 Kessler DA, Siegel JP, Noguchi PD, e.a. Regulation of somatic-cell therapy and gene therapy by the Food and Drug Administration. *N Eng J Med* 1993; 329: 1169-73.
- Kno95 Knowles MR, Hohneker KW, Zhaoqing-Zhou RN, e.a. A controlled study of adenoviral-vector-mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 823-31.
- Koe96 Koenig S. A lesson from the HIV patient: The immune response is still the bane (or promise) of gene therapy. *Nature Med* 1996; 2: 165-7.
- Kol96 Kollaritsch H, Furer E, Herzog C, e.a. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of combined *Salmonella typhi* Ty21a and *Vibrio cholerae* CVD 103-HgR live oral vaccines. *Infect Immun* 1996; 64: 1454-7.
- Kot95 Koth K. Recombinant proteins for medical use: the attractions and challenges. *Curr Opin Biotechnol* 1995; 6: 681-7.
- Las95 Lasic DD, Papahadjopoulos D. Liposomes revisited. *Science* 1995; 267: 1275-6.
- Lat94 Latchman DS. Germline gene therapy? *Gene Ther* 1994; 1: 277-9.
- Led95 Ledley FD. Nonviral gene therapy: the promise of genes as pharmaceutical products. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 1129-44.
- Lei95 Leiden JM. Gene therapy — promise, pitfalls and prognosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 871-2.
- Lev93 Levine F, Friedmann T. Gene therapy. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1167-74.
- Lev95 Levine AJ. The genetic origins of neoplasia. *JAMA* 1995; 273: 592.
- Lev96 Lever AM. HIV and other lentivirus-based vectors. *Gene Ther* 1996; 3: 470-1.
- Lim89 Lim B, Apperley JF, Orkin ST, e.a. Long-term expression of human adenosine deaminase in mice transplanted with retrovirus-infected hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8892-6.
- Lys94 Lysaght MJ, Frydel B, Gentile F, e.a. Recent progress in immunisolated cell therapy. *J Cell Biochem* 1994; 56: 196-203.
- Mac95a Macer D R, Akiyama S, Alora A T, e.a. International perceptions and approval of gene therapy. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 791-803.
- Mac95b Maciejewski JP, Weichold FF, Young NS, e.a. Intracellular expression of antibody fragments directed against HIV reverse transcriptase prevents HIV infection in vitro. *Nature Med* 1995; 1: 667.
- Mar95 Marshall E. Gene therapy's growing pains. *Science* 1995; 269: 1050-5.
- McC95 McCoy RD, Davidson BL, Roessler BJ, e.a. Pulmonary inflammation induced by incomplete or inactivated adenoviral particles. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 1553-60.
- Mek94 Mekalanos JJ. Live bacterial vaccines: environmental aspects. *Curr Opin Biotechnol* 1994; 5: 312-9.
- Men95 Mendell JR, Kissel JT, Amato AA, e.a. Myoblast transfer in the treatment of Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 832-8.
-

- Mer80 Mercola KE, Cline MJ. The potentials of inserting new genetic information. *N Engl J Med* 1980; 292: 1297-1300.
- Mig96 Migliaccio AR. Circulating hematopoietic stem cells. In: OECD. *Gene Delivery Systems. A State-of-the-Art Review*. Paris: OECD, 1996: 195-205.
- Mil96 Miller R, Curiel DT. Towards the use of replicative adenoviral vectors for cancer gene therapy. *Gene Ther* 1996; 3: 557-9.
- Moo90 Moore KA, Fletcher FA, Villalon DK, e.a. Human adenosine deaminase in mice. *Blood* 1990; 75: 2085-92.
- Mor93 Morsy MA, Mitani K, Clemens P, e.a. Progress toward human gene therapy. *JAMA* 1993; 270: 2338-45.
- Mor97 Morsey MA, Caskey CT. Safe gene vectors made simpler. *Nature Biotechnol* 1997; 15: 17.
- Mou95 Moullier P, Bohl D, Cardoso J, e.a. Long-term delivery of a lysosomal enzyme by genetically modified fibroblasts in dogs. *Nature Med* 1995; 1: 353-7.
- Mul93 Mulligan RC. The basic science of gene therapy. *Science* 1993; 260: 926-32.
- Mül94 Müller H, Siegenthaler-Zuber G. Medizinisch-ethische Aspekte der Gentechnologie. *Internist (Berlin)* 1994; 35: 172-7.
- Mul96 Mullen CA, Snitzer K, Culver KW, e.a. Molecular analysis of T lymphocyte-directed gene therapy for adenosine deaminase deficiency: long-term expression in vivo of genes introduced with a retroviral vector. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 1123-9.
- NBSB96 National Biological Standards Board. Review of the scientific basis of standardization and quality control/safety monitoring of biological substances used in medicine. A report to the UK National Biological Standards Board. National Biological Standards Board, juli 1996.
- NIH95 National Institutes of Health. Panel to assess the NIH investment in research on gene therapy. Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy. [Http://www.nih.gov/news/panelrep.html](http://www.nih.gov/news/panelrep.html) 1995.
- Nil96 Nilson BH, Morling FJ, Cosset FL, e.a. Targeting of retroviral vectors through protease-substrate interactions. *Gene Ther* 1996; 3: 280-6.
- Os90 Osborne WRA, Hock RA, Kaleko M, e.a. Long-term expression of human adenosine deaminase in mice after transplantation of bone marrow infected with amphotropic retroviral vectors. *Hum Gene Ther* 1990; 1: 31-41.
- Pom95 Pomerantz RJ, Trono D. Genetic therapies for HIV infections: promise for the future. *AIDS* 1995; 9: 985-93.
- Pon96 Poncet P, Panczak A, Goupy C, e.a. Antifection: an antibody-mediated method to introduce genes into lymphoid cells in vitro and in vivo. *Gene Therapy* 1996; 3: 731-8.
- Res94 Resnik D. Debunking the slippery slope argument against human germ-line gene therapy. *J Med Philos* 1994; 19: 23-40.
- Rid96 Riddell SR, Elliot M, Lewinsohn DA, e.a. T-cell mediated rejection of gene-modified HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in HIV-infected patients. *Nature Med* 1996; 2: 216-23.
- Rob96 Robbins PD, Evans CH. Prospects for treating autoimmune and inflammatory diseases by gene therapy. *Gene Ther* 1996; 3: 187-9.
-

- Ron96 Ronchi E. Biotechnology and the new revolution in health care and pharmaceuticals. In: OECD. STI Review no.19. Special issue on biotechnology. Paris: OECD, 1996: 19-43.
- Ros90 Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, e.a. Gene transfer into humans — immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med* 1990; 323: 570-8.
- Ros94 Rosenthal N. Tools of the trade — recombinant DNA. *N Engl J Med* 1994; 331: 315-7.
- Ros96a Rosenberg SA. Development of cancer immunotherapies based on identification of the genes encoding cancer regression antigens. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1635-44.
- Ros96b Rosenberg SA, Blaese RM, Brenner MK, e.a. Human gene marker/therapy clinical protocols. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 1621-47.
- Ros96c Roses AD. From genes to mechanisms to therapies: Lessons to be learned from neurological disorders. *Nature Med* 1996; 2: 267-9.
- Ros96d Ross G, Erickson R, Knorr D, e.a. Gene therapy in the United States: a five-year status report. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 1781-90.
- Ros97 Rosenfeld MA. Human artificial chromosomes get real. *Nature Genet* 1997; 15: 333-5.
- Rot96 Roth JA, Nguyen D, Lawrence DD, e.a. Retrovirus-mediated wild-type *p53* gene transfer to tumors of patients with lung cancer. *Nat Med* 1996; 2: 985-91.
- Rot97 Roth JA, Cristiano RJ. Gene therapy for cancer: what have we done and where are we going? *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 21-39.
- Rub95 Rubenstein DS, Thomasma DC, Schon EA, e.a. Germ-line therapy to cure mitochondrial disease: protocol and ethics of in vitro ovum nuclear transplantation. *Cambridge Q Healthcare Ethics* 1995; 4: 316-39.
- Shu96 Shuldiner AR. Molecular medicine. Transgenic animals. *N Engl J Med* 1996; 334: 653-5.
- Sik94 Sikora K. Genes, dreams, and cancer. *Br Med J* 1994; 308: 1217-21.
- Sim93 Simanjuntak CH, O'Hanley P, Punjabi NH, e.a. Safety, immunogenicity, and transmissibility of single-dose live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR in 24- to 59-month-old Indonesian children. *J Infect Dis* 1993; 168: 1169-76.
- Smi96a Smith KT, Shepherd AJ, Boyd JE, e.a. Gene delivery systems for use in gene therapy: an overview of quality assurance and safety issues. *Gene Ther* 1996; 3: 190-200.
- Smi96b Smith TA, White BD, Gardner JM, e.a. Transient immunosuppression permits successful repetitive intravenous administration of an adenovirus vector. *Gene Ther* 1996; 3: 496-502.
- Stb58 Wet van 28 juli 1958, Staatsblad 408, houdende nieuwe regeling nopens de geneesmiddelenvoorziening en de uitoefening der artsenijsbereidkunst (Wet op de Geneesmiddelenvoorziening).
- Stb93a Besluit van 5 januari 1993, Staatsblad 50, houdende uitvoering van de hoofdstukken 1 en 8 van de Wet milieubeheer en hoofdstuk V van de Wet geluidhinder (Inrichtingen- en vergunningenbesluit milieubeheer).
- Stb93b Besluit van 25 januari 1990, Staatsblad 1993, 435, tot vaststelling van een algemene maatregel van bestuur krachtens artikel 24 van de Wet milieugevaarlijke stoffen (Besluit genetisch gemodificeerde organismen Wet milieugevaarlijke stoffen).
- Stb94a Wet van 13 juni 1979 (Wet milieubeheer) zoals geplaatst in Staatsblad 1992, 551 en Staatsblad 1994, 80.

- Stb94b Besluit van 17 mei 1994 tot vaststelling van minimum voorschriften ter bescherming van werknemers tegen de gevaren van blootstelling aan biologische agentia op het werk (Besluit biologische agentia).
- Str96 Strauss M. Gene transfer on its long path to therapeutic application. *J Mol Med* 1996; 74: 167-9.
- TK91 Erfelijkheidsdiagnostiek en gentherapie. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1991-1992, nr 21948- 6. Den Haag: SDU, 1991.
- TK92a Regelen inzake medische experimenten (Wet inzake medische experimenten). Voorstel van wet. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1991-1992, nr 22 588-1-2. Den Haag: SDU, 1992.
- TK92b Regelen inzake medische experimenten (Wet inzake medische experimenten). Memorie van toelichting. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1991-1992, nr 22 588-3. Den Haag: SDU, 1992.
- TK95 Regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen). Memorie van antwoord. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1994-1995, nr 22 588-7. Den Haag: SDU, 1995.
- TK96 Regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen). Nota naar aanleiding van het eindverslag. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1995-1996, nr 22 588-11. Den Haag: SDU, 1996.
- TMC95 TMC Development. The RAC and worldwide gene therapy report. Parijs: TMC, 1995.
- TMC96 TMC Development. The RAC and worldwide gene therapy report. Parijs: TMC, 1996.
- Tor95 Torres JM. The importance of accurate terminology in the field of human gene transfer. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 133-5.
- Tou96 Touchette N. Gene therapy: not ready for prime time. *Nature Med* 1996; 2: 7-8.
- Tur96 Turney J. Public understanding of science. *Lancet* 1996; 347: 1087-90.
- Tus96 Tuszyński MH, Roberts J, Senut MC, e.a. Gene therapy in the adult primate brain: intraparenchymal grafts of cells genetically modified to produce nerve growth factor prevent cholinergic neuronal degeneration. *Gene Ther* 1996; 3: 305-14.
- Val93 Valerio D. Gentherapie: Van veelbeloven(d) naar werkelijkheid. (Universitaire rede). Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1993.
- Vil94 Vile R, Russell SJ. Gene transfer technologies for the gene therapy of cancer. *Gene Ther* 1994; 1: 88-98.
- VWS97 Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Brief aan de directies van de ziekenhuizen in Nederland inzake toetsing (gentherapeutisch) onderzoek, kenmerk CSZ/ME-966311 d.d. 10 januari 1997.
- Wal86 Walters L. The ethics of human gene therapy. *Nature* 1986; 320: 225-7.
- Wal91 Walters L. Human gene therapy: Ethics and public policy. *Hum Gene Ther* 1991; 2: 115-22.
- Wat96 Watson JD, Gilman M, Witkowski J, e.a. Recombinant DNA in medicine and industry. In: *Recombinant DNA*. (2e druk). New York: Scientific American Books, 1996: 453-70.
- Wil90 Wilson JM, Danos O, Grossman M, e.a. Expression of human adenosine deaminase in mice reconstituted with retro-virus-transduced haematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 439-43.
- Wil95a Wilson JM. Gene therapy for cystic fibrosis: challenges and future directions. *J Clin Invest* 1995; 96: 2547-54.
- Wil95b Wilson JM, Caplan AL. Gene therapy in academic medical centers. *Gene Ther* 1995; 2: 169-70.
- Wil95c Williams RS. Human gene therapy — of tortoises and hares. *Nature Med* 1995; 1: 1137-8.

- Wil96 Wilson JM. Adenoviruses as gene-delivery vehicles. *N Engl J Med* 1996; 334: 1185-7.
- Woh96 Wohlgemuth JG, Kang SH, Bulboaca GH, e.a. Long-term gene expression from autonomously replicating vectors in mammalian cells. *Gene Ther* 1996; 3: 503-12.
- Wol94a Wolfe JH. Recent progress in gene therapy for inherited diseases. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 213-8.
- Wol94b Wolff JA, Lederberg J. An early history of gene transfer and therapy. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 469-80.
- Yan95 Yang Y, Li Q, Ert H, e.a. Cellular and humoral immune responses to viral antigens create barriers to lung-directed gene therapy with recombinant adenoviruses. *J Virol* 1995; 69: 2004-15.
- Yos96 Yoshimoto K, Murakami R, Moritani M, e.a. Loss of ganciclovir sensitivity by exclusion of thymidine kinase gene from transplanted proinsulin-producing fibroblasts as a gene therapy model for diabetes. *Gene Ther* 1996; 3: 230-4.
- Yu94 Yu M, Poeschla E, Wong-Staal F. Progress towards gene therapy for HIV infection. *Gene Ther* 1994; 1: 13-26.
- Zec94 Zechendorf B. What the public thinks about biotechnology. Better than synthetic food but worse than organ transplantation: A survey of opinion polls. *Biotechnology* 1994; 12: 870-5.
-

-
- A De aanvraag
-
- B De commissie
-
- C Getherapie-strategieën bij kanker
-
- D Nederlands getherapie-onderzoek bij mensen
-
- E Conclusies en aanbevelingen van een commissie van de National Institutes of Health in de Verenigde Staten
-
- F Overzicht van instanties en regelgeving
-
- G Verklarende woordenlijst

Bijlagen

De aanvraag

De voorzitter van de Gezondheidsraad ontving de volgende brief, gedateerd 28 oktober 1994, nr ZZT/TOPAZ/944771, van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Dankzij een wereldwijde inspanning om het menselijk genoom steeds verder in kaart te brengen, wordt de relatie van ziekten, lichamelijke en geestelijke afwijkingen met genetische afwijkingen steeds beter begrepen en vastgesteld. De vorderingen op dit gebied hangen nauw samen met de toegenomen mogelijkheden van recombinant DNA-technieken en DNA-diagnostiek, methoden om genetische afwijkingen vast te kunnen stellen. Deze technieken worden steeds meer verfijnd of worden vervangen door nieuwe methoden die meer precieze informatie opleveren. In een toenemend aantal gevallen worden de onderzoeksmethoden hierbij sterk vereenvoudigd.

In samenhang met het bovenstaande ontwikkelt zich thans in snel tempo, zoals ook wordt gesignaleerd door de Voorlopige Commissie Genetische Modificatie, een scala aan mogelijkheden voor de toepassing van genterapie. Tot voor kort werd aangenomen dat de toepassing van genterapie beperkt zou blijven tot een kleine groep van ernstige monogene genetische afwijkingen. Inmiddels blijken de toegepaste technieken tevens bruikbaar bij therapie van verschillende vormen van kanker, aids en neurologische aandoeningen. Naar het zich laat aanzien is een geheel nieuwe loot gegroeid aan de medische tak van de wetenschap, waarbinnen zich reeds nu een diversiteit van deelterreinen aftekent.

Gaarne ontvang ik uw advies hierover. Ik verzoek u daarbij aandacht te geven aan de volgende punten.

- 1 Wat is de stand van de wetenschap met betrekking tot genterapie?
 - 2 Zijn er, in het kader van de te verwachten ontwikkelingen, bepaalde maatschappelijke en medisch-ethische aspecten die van overheidswege nadere aandacht behoeven?
 - 3 Welke deskundigheden zijn met het oog op kwalitatief goede toepassing vereist?
-

- 4 Welke andere randvoorwaarden/kwaliteitseisen dienen te worden gesteld bij de toepassing van gentherapie?
- 5 Acht u in de komende periode concentratie van dergelijke behandelingen gewenst?
Indien ja, langs welke weg?

Ik verzoek u voor het adviestraject als adviseur van de zijde van het departement dr GJ Olthof aan te wijzen.

De Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

w.g. dr E Borst-Eilers

De commissie

-
- dr WG van Aken, *voorzitter*
hoogleraar inwendige geneeskunde, Universiteit Twente; Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam
 - dr ThJC van Berkel
hoogleraar biofarmacie, Rijksuniversiteit Leiden
 - dr AJM Berns
hoogleraar experimentele moleculaire genetica van erfelijke aandoeningen, Universiteit van Amsterdam; afdeling Moleculaire Genetica, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam; adviseur bij Somatix Therapy Corporation, Verenigde Staten
 - dr Helena M van den Dungen, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Rijswijk
 - dr AJ van der Eb
hoogleraar moleculaire carcinogenese, Rijksuniversiteit Leiden
 - dr CG Figdor
hoogleraar celbiofysica, Universiteit Twente; afdeling Tumor Immunologie, Katholieke Universiteit Nijmegen
 - dr FG Grosveld
hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam; adviseur bij Therexsys, Groot-Brittannië
 - dr B Löwenberg
hoogleraar hematologie, Erasmus Universiteit Rotterdam; adviseur bij Introgene BV, Leiden
-

- mr drs PJ van der Meer, *adviseur*
Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Den Haag
- dr NH Mulder
hoogleraar inwendige geneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen
- dr GJ Olthof, *adviseur*
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Rijswijk
- dr S Rodenhuis
hoogleraar klinische oncologie, Universiteit van Amsterdam; afdeling Interne Specialismen, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- dr HDC Roscam Abbing
hoogleraar gezondheidsrecht, Rijksuniversiteit Utrecht
- dr E Schroten
hoogleraar christelijke ethiek, Universiteit Utrecht
- dr PJ Strijkert
Raad van Commissarissen van Introgene BV, Leiden; Board of Directors van Chiron, Verenigde Staten
- dr OT Terpstra
hoogleraar algemene heelkunde, Rijksuniversiteit Leiden
- dr D Valerio
hoogleraar toegepaste moleculaire genetica in het bijzonder de genterapie, Rijksuniversiteit Leiden; Directie Introgene BV, Leiden
- dr PC van der Vliet
hoogleraar fysiologische chemie, Rijksuniversiteit Utrecht
- dr JMJJ Vossen
hoogleraar kindergeneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden
- dr Yvonne A van Duivenboden, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk

Als project-assistent fungeerde mr Claudia Fortman; Gezondheidsraad, Rijswijk.

Gentherapie-strategieën bij kanker

Het veranderen van tumorcellen in normale cellen

Er zijn twee groepen genen te onderscheiden die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van kanker: de proto-oncogenen en de tumorsuppressorgenen. Proto-oncogenen zijn betrokken bij de celdeling onder invloed van groeistimulerende signalen. Als gevolg van bepaalde mutaties kunnen deze genen overgaan in oncogenen die de eigenschap hebben de celdeling te stimuleren, onafhankelijk van de rol van groeistimulerende signalen. Tumorsuppressorgenen doen juist het tegenovergestelde. In de normale cel produceren ze eiwitten die de celgroei onderdrukken en die zo het ontstaan van kanker voorkomen. Door mutaties in tumorsuppressorgenen kunnen ze deze eigenschap verliezen. Men onderzoekt de mogelijkheid om door middel van gentherapie het groeigedrag van tumorcellen te normaliseren.

Verhoging van de afweerreactie

Het afweersysteem is in staat om afwijkende cellen uit te schakelen, bijvoorbeeld cellen die met micro-organismen geïnfecteerd zijn. Vermoedelijk worden kankercellen niet als afwijkend herkend door het afweersysteem. Met behulp van gentherapie denkt men het afweersysteem aan te zetten tot grotere activiteit.

Dit kan men bijvoorbeeld doen door *in vitro* genetische modificatie toe te passen op tumorcellen van een patiënt, met het doel de cellen interleukines te laten produceren. Dat zijn stoffen die het afweersysteem activeren. Die cellen kan men als autoloog vac-

cin toedienen. Een andere mogelijkheid is vaccinatie met genetisch gemodificeerde cellen die een overmaat aan tumorspecifieke eiwitten produceren of vaccinatie met voor dergelijke stoffen coderend DNA in een geschikte vector.

Pro-drug toediening

Bij deze methode dient men de patiënt een stof toe die op zich niet giftig is (pro-drug), maar die door enzymatische omzetting giftig wordt. Vóór toediening van een dergelijke stof wordt in de tumorcellen van de patiënt het gen ingebracht dat codeert voor het enzym dat voor de omzetting tot de giftige stof zorgt. Dit is een methode om tumorcellen van binnen uit te doden. De genen die voor dergelijke enzymen coderen noemt men dan ook 'zelfmoordgenen'.

Bescherming van gezonde cellen tegen de schade van chemotherapie

Chemotherapie is een gebruikelijke behandeling bij patiënten met kanker. Deze therapie gaat echter gepaard met grote schade aan het beenmerg. Autologe beenmergtransplantatie is een manier om het herstel van de bloedvorming na een chemokuur te bespoedigen (GR95). Door toepassing van gentherapie hoopt men de schade aan het beenmerg nog verder te kunnen beperken. Het is de bedoeling stamcellen zodanig te modificeren dat een zogeheten 'multi drug resistance' (MDR) gen na terugplaatsing in de patiënt tot expressie komt. Deze gemodificeerde cellen zouden dan in staat moeten zijn cytostatica naar buiten te pompen, waardoor ze beschermd zijn tegen het vernietigende effect van deze stoffen. Men verwacht dat de patiënten door deze behandeling hogere doseringen cytostatica aan kunnen en verscheidene kuren achtereen kunnen ondergaan met als gevolg dat de chemotherapie meer effect heeft.

Nederlands gentherapie-onderzoek bij mensen

Stand van zaken per 1 april 1997

aandoening	aantal patiënten		omschrijving	locatie(s)
	gepland	behandeld		
• recidief glioblastoom ^a	15	4	retrovirus; herpes simplex thymidinekinase-gen; intratumorale injectie van vector producerende muizencellen (VPC's); <i>in vivo</i>	Groningen
• onbehandeld glioblastoom ^a	30	4	retrovirus; herpes simplex thymidinekinase-gen; intratumorale injectie van vector producerende muizencellen (VPC's); <i>in vivo</i>	Groningen
• huidtumor	14	2	kanariepokkenvirus; IL-2 gen; intratumorale injectie; <i>in vivo</i>	Groningen
• borstkanker en melanoom ^b	15	0	adenovirus; P53-gen; intratumorale injectie; <i>in vivo</i>	Groningen
• melanoom ^b	35	35	plasmide; IL-2-gen; melanoomcellen; tumorcelvaccin; <i>ex vivo</i>	Leiden
• glioblastoma multiforme ^a	246	0	retrovirus; herpes simplex thymidinekinase-gen; intratumorale injectie van vector producerende muizencellen (VPC's); <i>in vivo</i>	Leiden
• borstkanker en melanoom ^b	36	1	adenovirus; P53-gen; intratumorale injectie; <i>in vivo</i>	Leiden
• melanoom ^b	7-10	7	plasmide; IL-2-gen; melanoomcellen; tumorcelvaccin; <i>ex vivo</i>	Nijmegen
• gemetastaseerd melanoom ^b	38	38	retrovirale MFG-vector; autoloog tumorcelvaccin; <i>ex vivo</i>	Amsterdam
• adenosine-deaminasedeficiëntie (ADA)	?	3	retrovirus; ADA-gen; <i>ex vivo</i>	Londen, Parijs, Zürich
• non-Hodgkin lymfoom ^c	5-15	0	retrovirus; MDR-gen; <i>ex vivo</i>	Rotterdam
• borstkanker	5-15	2	retrovirus; MDR-gen; <i>ex vivo</i>	Rotterdam
• blaaskanker	5-15	3	retrovirus; MDR-gen; <i>ex vivo</i>	Rotterdam
• leukemie	12-1	0	retrovirus; merker-gen; optimalisering behandeling; <i>ex vivo</i>	Rotterdam
• glioom ^a	5 15-2 0	0	adenovirus; herpes simplex thymidinekinase-gen; intratumorale injectie; <i>in vivo</i>	Amsterdam, Groningen, Rotterdam, Nij-

National Institutes of Health

Conclusies en aanbevelingen van een commissie van de NIH

Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy

Stuart H Orkin, MD
Arno G Motulsky, MD
Co-chairs
December 7, 1995

Executive Summary of Findings and Recommendations

Dr. Harold Varmus, Director, National Institutes of Health (NIH), appointed an ad hoc committee to assess the current status and promise of gene therapy and provide recommendations regarding future NIH-sponsored research in this area. The Panel was asked specifically to comment on how funds and efforts should be distributed among various research areas and what funding mechanisms would be most effective in meeting research goals.

The Panel finds that:

1 Somatic gene therapy is a logical and natural progression in the application of fundamental biomedical science to medicine and offers extraordinary potential, in the long-term, for the management and correction of human disease, including inherited and acquired disorders, cancer, and AIDS. The concept that gene transfer might be used to treat disease is founded on the remarkable advances of the past two decades in re-

combinant DNA technology. The types of diseases under consideration for gene therapy are diverse; hence, many different treatment strategies are being investigated, each with its own set of scientific and clinical challenges.

2 While the expectations and the promise of gene therapy are great, clinical efficacy has not been definitively demonstrated at this time in any gene therapy protocol, despite anecdotal claims of successful therapy and the initiation of more than 100 Recombinant DNA Advisory Committee (RAC-)approved protocols.

3 Significant problems remain in all basic aspects of gene therapy. Major difficulties at the basic level include shortcomings in all current gene transfer vectors and an inadequate understanding of the biological interaction of these vectors with the host.

4 In the enthusiasm to proceed to clinical trials, basic studies of disease pathophysiology, which are likely to be critical to the eventual success of gene therapy, have not been given attention. Such studies can lead to better definition of the important target cell(s) and to more effective design of the therapeutic approach. They often can be carried out in appropriate animal models. Pathophysiologic studies may also suggest alternative treatment strategies.

5 There is a clear and legitimate need for clinical studies to evaluate various aspects of gene therapy approaches. Although animal investigations are often valuable, it is not always possible to extrapolate directly from animal experiments to human studies. Indeed, in some cases, such as cystic fibrosis, cancer, and AIDS, animal models do not satisfactorily mimic the major manifestations of the corresponding human disease. Clinical studies represent not only practical implementation of basic discoveries, but also critical experiments which refine and define new questions to be addressed by non-clinical investigation.

6 Interpretation of the results of many gene therapy protocols has been hindered by a very low frequency of gene transfer, reliance on qualitative rather than quantitative assessments of gene transfer and expression, lack of suitable controls, and lack of rigorously defined biochemical or disease endpoints. The impression of the Panel is that only a minority of clinical studies, illustrated by some gene marking experiments, have been designed to yield useful basic information.

7 Overselling of the results of laboratory and clinical studies by investigators and their sponsors — be they academic, federal, or industrial — has led to the mistaken and widespread perception that gene therapy is further developed and more successful than it actually is. Such inaccurate portrayals threaten confidence in the integrity of the field and may ultimately hinder progress toward successful application of gene therapy to human disease.

Based on these findings, the Panel recommends the following:

1 In order to confront the major outstanding obstacles to successful somatic gene therapy, greater focus on basic aspects of gene transfer, and gene expression within the context of gene transfer approaches, is required. Such efforts need to be applied to improving vectors for gene delivery, enhancing and maintaining high level expression of genes transferred to somatic cells, achieving tissue-specific and regulated expression of transferred genes, and directing gene transfer to specific cell types. To stimulate innovative research, the Panel recommends the use of interdisciplinary workshops, specific program announcements in these areas, and the use of short-term, pilot grants for testing new ideas and for encouraging investigators from other areas to enter the field of gene therapy.

2 To address important biological questions and provide a basis for the discovery of alternative treatment modalities, the Panel recommends increased emphasis on research dealing with the mechanisms of disease pathogenesis, further development of animal models of disease, enhanced use of preclinical gene therapy approaches in these models, and greater study of stem cell biology in diverse organ systems.

3 Strict adherence to high standards for excellence in clinical protocols must be demanded of investigators. Gene therapy protocols need to meet the same high standards required for all forms of translational (or clinical) research, whatever the enthusiasm for this (or any other) treatment approach.

4 To enhance the overall level of research in this area, the Panel recommends that NIH support broad interdisciplinary postdoctoral training of MD, and PhD investigators at the interface of clinical and basic science. Mechanisms for physician training in this area might include use of career development awards based on a program announcement in gene therapy.

5 Investigators in the field and their supporters need to be more restrained in their public discussion of findings, publications, and immediate prospects for the successful implementation of gene therapy approaches. The Panel recommends a concerted effort on the part of scientists, clinicians, science writers, research advocates, research institutions, industry, and the press to inform the public about not only the extraordinary promise of gene therapy, but also its current limitations.

6 NIH has already provided an appropriate initial investment in gene therapy. Future gene therapy research should compete with other forms of biomedical research for funding under stringent peer review. Only with fair, yet critical, peer review will high standards be met and maintained. The Panel specifically does not recommend special gene therapy study sections, expansion of existing center programs in gene transfer, or expansion of the recently funded core vector production program. To ensure that the level of support maintains appropriate, the NIH investment in this field should be reexamined periodically.

7 To enhance the contribution of industry to the field, the Panel recommends that NIH encourage collaborative arrangements between academic institutions and industry that complement NIH-supported research, and also implement mechanisms that facilitate the distribution and testing of vectors and adjunct materials for use in clinical studies.

8 In an effort to improve gene therapy research and reduce duplication of effort, the Panel urges better coordination and scientific review of such research throughout the NIH Intramural Program. In addition, NIH Institute Directors should resist pressures to include gene therapy research in their portfolios (either Intramural or Extramural) to ‘round out’ their programs or compete with other Institutes. Instead, they should include such research only when there are compelling scientific reasons to go forward. Institute Directors should take the lead, where it seems appropriate, to focus efforts on improvement of diagnosis and understanding of disease pathogenesis and await further developments in vector technology before expanding clinical gene therapy programs.

Overzicht van instanties en regelgeving

(voor details en afkortingen: zie hoofdstuk 5)

1 Instanties

VROM

- Ministerie
- Bureau GGO (extern adviesbureau)
- COGEM
- Vergunningverlening in het kader van het Besluit GGO
- Voorbereiding vergunningverlening in het kader van het Besluit GGO
- Adviesorgaan van VROM ten behoeve van vergunningverlening

VWS

- Ministerie
- Afgifte fabrikantenvergunning
- GMP-inspectie
- Instemming bij vergunningverlening door VROM in het kader van Besluit GGO
- Vergunningverlening in het kader van de WMO (na inwerkingtreding WMO)
- VHI
- GLP-inspectie
- IGZ
- Toezicht op de naleving van de wettelijke regels; in dit verband met name: GCP, infectiepreventie, WOG.
- KEMO
- Toetsing van protocollen voor gentherapie-onderzoek bij mensen (tot inwerkingtreding WMO)
- Centrale Commissie (CeCo)
- Toetsing van protocollen voor gentherapie-onderzoek bij mensen (na inwerkingtreding WMO)
- EMEA in samenwerking met CBG
- Toelating van gentherapeutica tot de markt

2 Bestaande regelgeving

Bescherming van mens en milieu

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Wet milieubeheer en Inrichtingen- en vergunningenbesluit Wet milieubeheer | • Eisen aan gesloten (werk)ruimten, waar werkzaamheden met ggo's worden verricht |
| • Besluit genetisch gemanipuleerde organismen Wet milieugevaarlijke stoffen | • Eisen aan werkzaamheden met ggo's in gesloten ruimten en aan andere activiteiten met ggo's, waaronder bepaalde genterapiebehandelingen van patiënten |
| • EU-richtlijn voor introductie van ggo's in het milieu | • Eisen aan het in de handel brengen van genterapeutica die geheel of gedeeltelijk bestaan uit ggo's |
| • Kwaliteitswet zorginstellingen; WIP-richtlijnen | • Hygiënische maatregelen ter voorkoming van ongewenste verspreiding van ggo's |
| • Besluit Biologische agentia Arbeidsomstandighedenwet | • Maatregelen ter bescherming van de gezondheid van werknemers bij werkzaamheden met ggo's |
-

Veiligheid en kwaliteit van producten en handelingen

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • EU-verordening geneesmiddelen | • Toelating geneesmiddelen op de markt; centrale Europese toelatingsprocedure voor biotechnologisch bereide geneesmiddelen |
| • EU-GLP-richtsnoeren | • Eisen aan proefdieronderzoek naar schadelijkheid van stoffen |
| • EU-GMP-richtsnoeren, in het bijzonder de Annex voor klinische proefmaterialen | • Productieproces en kwaliteitscontrole van geneesmiddelen voor patiëntgebonden onderzoek in het algemeen |
| • EU-richtstoesnoer kwaliteit genterapeutica | • Productieproces en kwaliteitscontrole specifiek van genterapeutica |
| • EU-GCP-richtsnoer | • Algemene kwaliteitseisen voor producten bestemd voor patiëntgebonden onderzoek |
| • Wet op de geneesmiddelenvoorziening (WOG) | • Algemene eisen voor toelating, voorschrijven en kwaliteit van geneesmiddelen |
| • Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten WOG: artikel 55 | • Algemene kwaliteitseisen voor producten bestemd voor patiëntgebonden onderzoek |
| • WOG: artikel 2 | • Regeling van bevoegdheden inzake bereiding en afgifte van producten bestemd voor patiëntgebonden onderzoek |
-

Rechtswaarborging voor en bescherming van mensen in wetenschappelijk onderzoek

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| • EU-GCP-richtsnoer | • Algemene regels voor de kwaliteit van geneesmiddelenonderzoek bij mensen binnen de EU |
| • (Voorgenomen) Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) | • Informed consent
• Aansprakelijkheid
• Ethische toetsing van onderzoeksprotocollen |
-

NB: Geen regels voor:

- de kwaliteit van de bereiding en afgifte van genetisch gemodificeerde cellen in het kader van ex vivo genterapie
 - weesgeneesmiddelen
-

Verklarende woordenlijst

Afkortingen

<i>CBG</i>	College ter beoordeling van de geneesmiddelen
<i>CeCo</i>	Centrale Commissie (in het kader van de WMO)
<i>COGEM</i>	Commissie Genetische Modificatie
<i>CPMP</i>	Europees Comité voor de farmaceutische specialiteiten
<i>EMA</i>	Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling
<i>EU</i>	Europese Unie
<i>EZ</i>	(Ministerie van) Economische zaken
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration (Verenigde Staten)
GGO; ggo	Genetisch gemodificeerd organisme
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
<i>GTAC</i>	Gene Therapy Advisory Committee (Verenigd Koninkrijk)
<i>IGZ</i>	Inspectie voor de gezondheidszorg
<i>KEMO</i>	Kerncommissie ethiek medisch onderzoek
<i>NIH</i>	National Institutes of Health (Verenigde Staten)
<i>NIPO</i>	Nederlands Instituut voor de Publieke Opiniepeiling
<i>OCW</i>	(Ministerie van) Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen

<i>RAC</i>	Recombinant Advisory Committee (Verenigde Staten)
<i>VHI</i>	Veterinaire Hoofinspectie
<i>VROM</i>	(Ministerie van) Volksgezondheid, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
<i>VSOP</i>	Vereniging samenwerkende ouder- en patiëntenorganisaties betrokken bij erfelijke en/of aangeboren afwijkingen
<i>VWS</i>	(Ministerie van) Volksgezondheid, Welzijn en Sport
<i>WIB</i>	Wet inzake de bloedtransfusie
<i>WIP</i>	Werkgroep infectiepreventie
<i>WMO</i>	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
<i>WOG</i>	Wet op de geneesmiddelenvoorziening
<i>WVC</i>	(Ministerie van) Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur

Termen

<i>allogeen</i>	van elders afkomstig; in de transplantatiegeneeskunde: afkomstig van een ander individu van dezelfde soort (aap/aap; mens/mens)
<i>antisensenucleotide</i>	synthetisch <i>nucleotide</i> dat de <i>expressie</i> van een bepaald <i>gen</i> voorkomt doordat het interfereert met het proces van overzetting van de <i>genetische code</i> in het bijbehorende eiwit
<i>autoloog</i>	op zichzelf betrekking hebbend; in de transplantatiegeneeskunde: afkomstig van de patiënt zelf, eigen
<i>cellulaire therapie</i>	de transplantatie van al dan niet voorbereide cellen; het transplantaat kan van <i>autologe</i> , <i>allogene</i> of <i>xenogene</i> oorsprong zijn; synoniemen: celtherapie of celtransplantatie
<i>celmarkering (genetische)</i>	<i>gen-overdracht</i> in cellen van mensen met als doel deze cellen van andere te onderscheiden; de methode maakt bestudering van het lot van cellen in het lichaam mogelijk
<i>code (genetische)</i>	erfelijke informatie die in het <i>DNA</i> is verankerd
<i>DNA</i>	chemische verbinding, bestaande uit ketens van <i>nucleotiden</i> , waarin de erfelijke informatie ligt opgeslagen; de in het <i>DNA</i> van de mens vervatte <i>code</i> is gegroepeerd in circa 100 000 <i>genen</i>
<i>DNA-diagnostiek</i>	onderzoek naar veranderingen en varianten in het <i>DNA</i> die samenhangen met het ontstaan of het verloop van bepaalde ziekten
<i>erfelijk materiaal</i>	zie genetisch materiaal
<i>ex vivo (gentherapie)</i>	transplantatie van cellen of weefsels die buiten het lichaam (<i>in vitro</i>) genetisch zijn veranderd

<i>expressie (van een gen)</i>	tot uiting komen van een <i>gen</i> Toelichting: De 100 000 <i>genen</i> waaruit het menselijke genoom bestaat, zijn in alle <i>lichaamscellen</i> van een individu aanwezig. De verscheidenheid aan gespecialiseerde cellen ontstaat in de loop van de ontwikkeling van bevruchte eicel tot mens doordat in bepaalde cellen slechts bepaalde <i>genen</i> tot expressie komen. Groei, ontwikkeling en instandhouding van een organisme corresponderen met het in tijd en plaats selectief tot expressie komen van zijn <i>genen</i> .
<i>foetale genterapie</i>	genterapie, toegepast bij de niet voldragen menselijke vrucht in de baarmoeder
<i>gen</i>	drager van erfelijke eigenschappen; concreet: een stuk <i>DNA</i> dat de <i>code</i> bevat voor de aanmaak van één bepaald eiwit
<i>genetisch materiaal</i>	<i>DNA</i> in de levende cel; synoniem: erfelijk materiaal
<i>genmarkering</i>	zie <i>celmarkering</i>
<i>genoom</i>	het geheel van alle <i>genen</i> in een cel van een organisme; de term wordt doorgaans gebruikt voor de genensamenstelling van een soort, bijvoorbeeld in de uitdrukking 'het menselijke genoom'
<i>gen-overdracht</i>	het toevoegen van genetisch materiaal aan cellen
<i>gen-overdrachtsysteem</i>	samenstel van componenten die overdracht van gedefinieerde <i>genen</i> mogelijk maakt; naast de over te dragen genen bevatten dergelijke systemen doorgaans ook genetische informatie voor het eigen functioneren
<i>genterapeutica</i>	voor genterapie specifieke benodigdheden, zoals <i>vectoren</i> , <i>gen-overdrachtsystemen</i> , cellijnen en dergelijke
<i>kiembaan(cellen)</i>	geslachtscellen - eicellen en zaadcellen - en hun directe voorlopers in de geslachtsorganen; via geslachtscellen vindt de overdracht van erfelijke informatie op nakomelingen plaats
<i>lichaamscellen</i>	alle cellen in het lichaam die niet tot de <i>kiembaan</i> behoren; groei, ontwikkeling en instandhouding van het individu vinden plaats dankzij het tot <i>expressie</i> komen van <i>genen</i> in lichaams- cellen; lichaamszellen zijn niet betrokken bij het proces van overdracht van erfelijke informatie op nakomelingen
<i>liposomen</i>	kunstmatige vetbolletjes, in gebruik als <i>gen-overdrachtsysteem</i>
<i>merker-gen</i>	<i>gen</i> dat bij <i>celmarkering</i> wordt gebruikt
<i>monogenetisch</i>	met één <i>gen</i> samenhangend
<i>mutatie</i>	afwijking in de samenstelling van een <i>gen</i> of het proces waardoor een dergelijke afwijking ontstaat
<i>nucleotide</i>	verbinding in <i>DNA</i> -ketens bestaande uit een suiker, een fosfaatgroep en een van vier basen: adenine(A), guanine(G), cytosine(C) en thymine(T); nucleotiden vormen de bouwstenen van het <i>DNA</i>
<i>orphan drugs</i>	zie <i>weesgeneesmiddelen</i>
<i>predispositie</i>	erfelijke aanleg
<i>recombinant-DNA-technologie</i>	moleculaire technieken om <i>DNA</i> van verschillende organismen te combineren, ten-einde genen of delen daarvan te zuiveren, te vermeerderen of te modificeren

<i>RNA</i>	chemische verbinding die een belangrijke tussenschakel vormt bij de <i>transcriptie</i> van <i>genen</i>
<i>stamcellen</i>	voorlopercellen waaruit alle bloedcellen in een organisme ontstaan
<i>transcriptie (van een gen)</i>	de eerste stap in het proces van overzetting van de genetische <i>code</i> in het desbetreffende eiwit
<i>transgene dieren</i>	dieren waarvan de erfelijke eigenschappen in de kiembaan veranderd zijn door middel van <i>recombinant-DNA-technologie</i>
<i>vector</i>	<i>DNA</i> - en <i>RNA</i> -elementen, noodzakelijk voor vermeerdering en overdracht van genetisch materiaal
<i>weesgenesmiddelen</i>	genesmiddelen voor weinig vóórkomende aandoeningen (de officiële vertaling van het Engelse 'orphan drugs')
<i>xenogeen</i>	van vreemde herkomst; in de transplantatiegeneeskunde gebruikt voor materiaal van dierlijke herkomst dat bij mensen wordt toegepast
<i>xenotransplantatie</i>	transplantatie van cellen, weefsels of organen van een donor van een andere soort; in de transplantatiegeneeskunde gebruikt voor transplantatie — in mensen — van dierlijke organen
