

# 'Rode biotechnologie' in België: juridisch kader en bioveiligheid van medicinale GGO's

*Martine Goossens en Philippe Herman  
Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid*



Een genetisch gemodificeerd organisme (GGO) is 'een organisme, met uitzondering van menselijke wezens, waarvan het genetische materiaal veranderd is op een wijze die van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinitie onmogelijk is' (1). Voor het grote publiek doet het begrip GGO in het algemeen denken aan gewassen (maïs, aardappelen, rijst,...) bestemd als voedsel voor mens of dier en genetisch gewijzigd om resistent te zijn tegen herbiciden en/of vernielende insecten. Naast de 'groene biotechnologie' bestaat er sinds twintig jaar ook een 'rode biotechnologie', ontwikkeld om genterapeutische medicijnen of vaccins te ontwikkelen die efficiënter zijn of meer zekerheid bieden. Het onderzoek en de ontwikkeling van medicinale GGO's is uiteraard gebaseerd op klinische proeven. Ons land wordt hier vaak bij betrokken. Dit artikel beschrijft het juridisch kader van deze enigszins bijzondere klinische proeven en overloopt de ondertussen lange geschiedenis ervan in België alsook de rol van de Adviesraad voor Bioveiligheid (ARB) en de Dienst Bioveiligheid en Biotechnologie (SBB) van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) in de evaluatie van de bioveiligheid van medicinale GGO's.

## Het juridisch kader

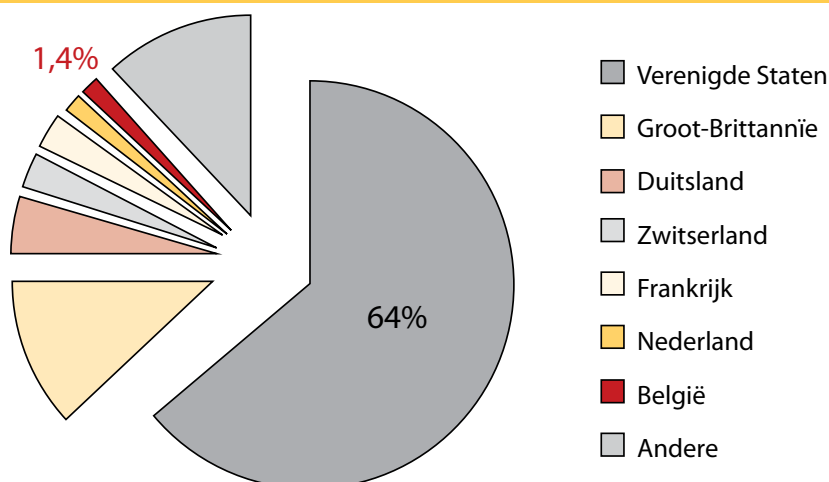
Zoals elke klinische proef onder personen in België worden klinische genterapeutische proeven, gebruikmakend van genetisch gemodificeerde organismen of met geneesmiddelen die GGO's bevatten, geregeld door de wet van 7 mei 2004 betreffende experimenten op de mens (2), die de Europese richtlijn 2001/20/EG omzet. Overeenkomstig deze wet moeten dergelijke proeven door een erkend ethisch comité worden goedgekeurd, voldoen aan de beschikkingen van de reglementen inzake bioveiligheid en het voorwerp uitmaken van de voorafgaande schriftelijke toelating van de minister bevoegd voor volksgezondheid.

In elk geval moeten de activiteiten die zich afspelen in ingeperkte installaties, bijvoorbeeld ziekenhuizen, de toestemming krijgen van de regionale overheden bevoegd voor het verlenen van milieuvergunningen. Wij nodigen de lezer die hier meer over wenst te weten uit om de website van de SBB te raadplegen en meer bepaald de pagina's over het ingeperkt gebruik (3).

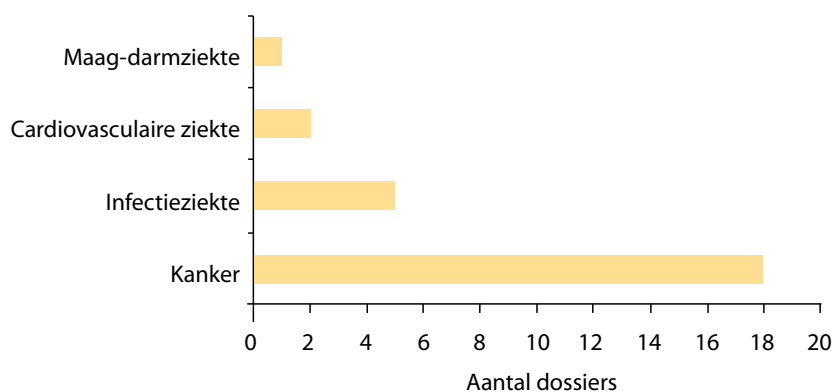
In bepaalde gevallen kan een bijkomende toestemming worden gevraagd overeenkomstig de beschikkingen van het Koninklijk Besluit van 21 februari 2005 dat de doelbewuste introductie van GGO's in het leefmilieu reglementeert (1). Het gaat bijvoorbeeld om bepaalde multicentrische proeven of proeven waarbij de lichamelijke en/of biologische inperking niet kan worden gegarandeerd ten gevolge van de aard van de klinische proef (proeven die ambulante geneeskunde impliceren) of van het gebruikte type GGO. De gevolgde procedure is in grote lijnen identiek aan de procedure die wordt gevolgd voor een aanvraag voor de doelbewuste introductie van een GG-plant en de bevoegde overheid moet het advies van de Adviesraad voor Bioveiligheid inwinnen alvorens zij haar toestemming voor de proef geeft.

Deze ontwikkeling tussen beide reglementen eigen aan de bioveiligheid (ingeperkt gebruik en introductie in het leefmilieu) is op Belgisch niveau gekozen (sinds 1998) om een optimale evaluatie te garanderen van de risico's voor de gezondheid van de mens en het leefmilieu verband houdend met het gebruik van een GGO in een klinische proef. De bevoegde overheid beslist om een klinische proef al dan niet in het kader van het Koninklijk Besluit van 21

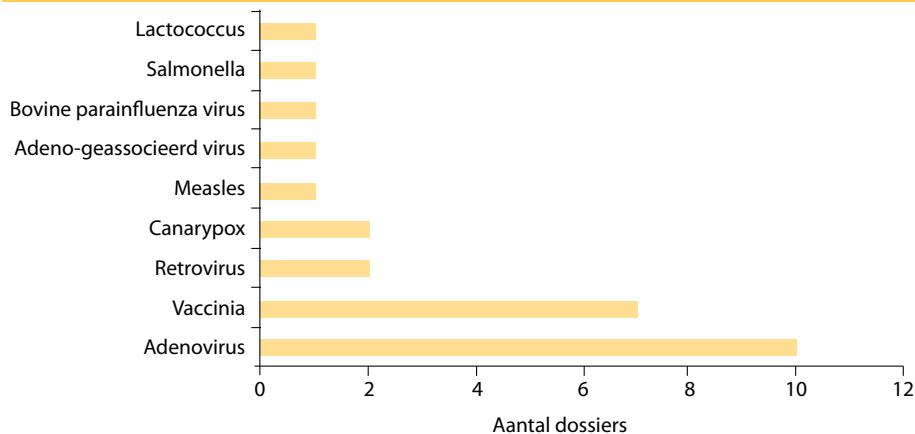
**Figuur 1: Wereldwijd kennisgegeven genterapeutische proeven (bron: Journal of Gene Medicine, 2012).**



**Figuur 2: In België kennisgegeven dossiers: verdeling volgens therapeutische indicatie.**



**Figuur 3: In België kennisgegeven dossiers: verdeling volgens soort GGO.**



februari 2005 te evalueren. Dit gebeurt geval per geval, op basis van de informatie die de kennisgever levert en na overleg met de SBB.

## Medicinale GGO's sinds 1996 in België geëvalueerd

In België is de eerste klinische proef met een geneesmiddel dat GGO's bevat in 1996 kennisgegeven. Het ging om een genterapeutische proef met een recombinant

Herpes simplex-virus ontwikkeld voor de behandeling van kankers. Van 1996 tot 2011 zijn in totaal 26 klinische proeven kennisgegeven, hetzij een gemiddelde van 1 à 2 proeven per jaar. Ons land ligt dus ver achter de Verenigde Staten, die 64% van de GGO-proeven in de wereld leiden. Met zijn aandeel van 1,4% van de genterapeutische proeven, behoort België evenwel tot de koplopers in Europa (Figuur 1).

De Belgische ziekenhuizen die om deze proeven worden gevraagd, zijn hoofdzakelijk grote universitaire centra gelegen in zowel Brussel als in het noorden en het zuiden van ons land. De overgrote meerderheid van de proeven in België heeft betrekking op therapeutische vaccinaties voor de behandeling van kanker waarbij voornamelijk sprake is van adenovirussen en vacciniavirussen (Figuren 2 en 3). Een gedetailleerde beschrijving van elke proef (titel van het protocol, sponsor van de studie, type recombinante vector, toelatingsprocedure, ziekenhuis waar de proef zich heeft afgespeeld, naam van de onderzoekers,...) staat op de *Belgian Biosafety Server*, de website beheerd door de SBB (4).

Het doel van alle klinische proeven die tot op vandaag in België zijn kennisgegeven, is het op de markt brengen van nieuwe medicijnen. De meeste zijn proeven van fase I of II. Er zijn niettemin 8 proeven in fase III maar voor geen enkel GGO-medicijn getest in België is een vergunning verleend voor commercialisering binnen de Europese Unie.

Er moest bovendien tot januari 2011 worden gewacht vooraleer het op de markt brengen van het eerste GGO-medicijn voor de mens door de Europese Commissie werd goedgekeurd. Het gaat om *Fluenz®* (gecommercialiseerd door de firma *MedImmune, LLC*, een filiaal van *AstraZeneca*), een trivalent vaccin met drie verzwakte en reassortante stammen van het influenzavirus verkregen door genetische manipulatie (opm.: in België zijn er geen klinische proeven met dit vaccin uitgevoerd). Vandaag weten wij echter nog niet of dit vaccin, uitsluitend bestemd voor de vaccinatie van kinderen en adolescenten via intranasale toediening, in ons land ter beschikking zal worden gesteld van de artsen voor de vaccinatiecampagne van 2012-2013.

Voor de behandeling van kanker heeft alleen China de toestemming gegeven voor het op de markt brengen van twee genterapeutische producten, meer bepaald twee recombinante adenovirussen: *Gendicine®*, in 2003 toegelaten voor de behandeling van verschillende kankers en *Oncorine™*, in 2005 toegelaten voor de behandeling van neus- en keelkanker. Ter vergelijking, de medicinale GGO's voor veterinair gebruik zijn veel talrijker. Sinds 1993 hebben in Europa 13 GGO-vaccins voor veterinair gebruik de toelating gekregen om op de markt te worden gebracht.

## De rol van de SBB en

## de Adviesraad voor Bioveiligheid (ARB)

De SBB bestaat uit 11 wetenschappers betrokken bij expertisetaken in het kader van de bioveiligheid. De Bioveiligheidsraad is samengesteld met vertegenwoordigers van de federale ministers bevoegd voor Landbouw en Volksgezondheid evenals vertegenwoordigers aangeduid door de regionale ministers. Ook de minister van Tewerkstelling, Arbeid en Sociaal Overleg en de minister van Wetenschapsbeleid zijn vertegenwoordigd. Samen zijn er 12 effectieve leden en evenveel vervangende leden.

De ARB verleent de bevoegde overheden advies aangaande de bioveiligheid van de activiteiten waarbij GGO's en pathogene organismen betrokken zijn. Hij is verplicht om advies te verlenen aan de bevoegde overheden in het kader van aanvragen voor het op de markt brengen van producten bestaande uit GGO's of die GGO's bevatten, aanvragen voor veldproeven met transgene planten en aanvragen voor klinische proeven waarbij de kans bestaat dat GGO's in het leefmilieu worden verspreid. De SBB biedt continu wetenschappelijke ondersteuning voor de expertiseactiviteiten geleid door de ARB en staat in voor het secretariaat ervan. Bovendien verleent de SBB advies aan de regionale overheden bevoegd voor bioveiligheid over het ingeperkte gebruik van GGO's en/of pathogenen.

De SBB en de ARB brengen wetenschappelijke experts bijeen. Hiertoe is een gemeenschappelijke lijst van experts opgesteld. Deze experts worden aan een gegevensbank toegevoegd die regelmatig wordt geactualiseerd. De lijst wordt op de website van de Bioveiligheidsraad gezet (5). De experts van de twee wetenschappelijke comités, 'Recombinante virale vectoren, virosomen, recombinante vaccins, genterapie' en 'Genetisch gemodificeerde micro-organismen – bacteriën en schimmels', worden heel regelmatig gevraagd in het kader van de voorbereiding van de adviezen van de Raad.

In de expertise en het finaal advies van de ARB of de SBB wordt rekening gehouden met alle technische gegevens die door de kennisgever van een klinische proef worden geleverd en die noodzakelijk zijn voor de evaluatie van de risico's voor de

gezondheid van de mens en het leefmilieu. In elk geval houdt de evaluatie rekening met alle karakteristieken van de GGO, de beschrijving van de nieuwe genetische eigenschap of eigenschappen die worden uitgedrukt en de eigenschappen die het niet meer kunnen zijn, de stabiliteit van de GGO, de activiteit van de uitgedrukte proteïne(n), de toxische of allergene effecten van de GGO en/of zijn metabole producten. In geval van doelbewuste verspreiding wordt extra aandacht geschonken aan de omstandigheden van de verspreiding en aan de informatie over de interacties tussen het of de GGO en het leefmilieu, inclusief de risico's voor het verzorgend personeel en de naaste omgeving van de behandelde patiënt. In geval van ingeperkt gebruik gaat alle aandacht naar de werkpraktijken en de risico's voor de werknemers.

## Conclusies

De 'rode biotechnologie' vormt een apart onderdeel van het klinisch onderzoek in België en de wetgever wenste een gegarandeerde strikte omkadering voor dergelijke activiteiten op zowel federaal als regionaal niveau en berustend op de expertise van de SBB en de ARB inzake bioveiligheid. Hoewel onbekend bij het grote publiek, is de 'rode biotechnologie' gezien het aantal klinische proeven geleid in de Belgische ziekenhuizen wel degelijk aanwezig in ons land. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de goede reputatie van de Belgische ziekenhuizen op het vlak van het klinisch onderzoek, meer dan van de technologie zelf. Concrete resultaten laten echter op zich wachten: in Europa heeft slechts één GGO-medicijn voor humaan gebruik de toestemming gekregen om op de markt te worden gebracht maar het klinisch onderzoek is altijd een investering van heel lange adem geweest en alleen de toekomst zal uitwijzen of de medicinale GGO's voor humaan gebruik zich zullen kunnen ontwikkelen naar het voorbeeld van de veterinaire GGO-vaccins.

### Referenties

1. Koninklijk Besluit van 21 februari 2005 tot reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of van producten die er bevatten - Belgisch Staatsblad - 24.02.2005 - Bz 7129-7165
2. Wet inzake experimenten op de menselijke persoon - 7.05.2004 - Belgisch Staatsblad 18.05.2004 - Bz 59516-39534
3. [www.biosafety.be/CU/EN/CUMenu.html](http://www.biosafety.be/CU/EN/CUMenu.html)
4. [www.biosécurité.be/GT/Regulatory/GTTrials.html](http://www.biosécurité.be/GT/Regulatory/GTTrials.html)
5. [www.bio-council.be/arb\\_experten\\_lijst.html](http://www.bio-council.be/arb_experten_lijst.html)