



**VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN DE BIOVEILIGHEIDSRaad  
EN HET WETENSCHAPPELIJK COMITÉ “RECOMBINANTE VIRALE  
VECTOREN, VIROSOMEN, RECOMBINANTE VACCINS,  
GENTHERAPIE” OP 27 JUNI 2000**

ONDERWERP VAN DE VERGADERING

- Evaluatie van de Belgische reglementering inzake gentherapie omwille van het eerste gerapporteerde sterfgeval ten gevolge van gentherapie

PLAATS VAN DE VERGADERING

Zaal Nélis, WIV, J. Wytsmanstraat 14, 1050 Brussel

DEELNEMERS

**1. VOORZITTER VAN DE VERGADERING**

MOENS W., Secretariaat van de Raad

**2. VERTEGENWOORDIGERS VAN DE FEDERALE EN GEWESTELIJKE MINISTERIES**

*Aanwezig:*

GUYOT F., Ministerie van Werkgelegenheid

JIJAKLI H., Ministerie van Wetenschappelijk Onderzoek

LAMBEIR A.M., Lid van de Bioveiligheidsraad, vertegenwoordiger van de Vlaamse Regering

MOUYART M.A., Ministerie van Volksgezondheid, Algemene Farmaceutische Inspectie

NOORTS F., Lid van de Bioveiligheidsraad, vertegenwoordiger van de Vlaamse Regering

SAELEMAEKERS G., Lid van de Bioveiligheidsraad, vertegenwoordiger van de Vlaamse Regering  
SORMANN M., Lid van de Bioveiligheidsraad, vertegenwoordiger van de Vlaamse Regering

*Verontschuldigd:*

BOVY L., Kabinet van de Minister van Werkgelegenheid  
BRASSEUR P., Waals Gewest, DGRNE  
MARCOURT J.C., Kabinet van de Minister van Werkgelegenheid

*Werden ook uitgenodigd:*

Kabinet van de Minister van Volksgezondheid  
Kabinet van de Minister van de Waalse Gewestelijke Regering van Leefmilieu  
BEQUET B., Waals Gewest, DGRNE  
BOULAND C., Gewoon lid van de Bioveiligheidsraad, vertegenwoordiger van de Brusselse Hoofdstelike Regering, BIM  
DELBEUCQ C., Waals Gewest, DGRNE  
DELFOSSÉ J., Vervangend lid van de Bioveiligheidsraad, vertegenwoordiger van de Brusselse Hoofdstelike Regering, BIM  
HANNEQUART J.P., Gewoon lid van de Bioveiligheidsraad, vertegenwoordiger van de Brusselse Hoofdstelike Regering, BIM  
LAMOTTE M., Ministerie van Werkgelegenheid  
MEURRENS A., Vervangend lid van de Bioveiligheidsraad, vertegenwoordiger van de Brusselse Hoofdstelike Regering, BIM  
VAN DEN BOSSCHE N., Kabinet van de Minister van Wetenschappelijk Onderzoek

**3. SECRETARIAAT VAN DE BIOVEILIGHEIDSRAAD**

*Aanwezig:*

DUMON J.C.  
RENCKENS S.  
SNEYERS M.  
VAN HAVER E.  
VAN VAERENBERGH B.

**4. WETENSCHAPPELIJKE EXPERTS VAN HET WETENSCHAPPELIJK COMITÉ  
“RECOMBINANTE VIRALE VECTOREN, VIROSOMEN, RECOMBINANTE VACCINS,  
GENTHERAPIE”**

*Aanwezig:*

BERNEMAN Z., UZA  
BEYAERT R., UG  
CALBERG-BACQ C., ULg  
CHATELAIN C., UCL  
CROKAERT F., ULB - Institut J. Bordet  
DEBYSER Z., KUL - Rega Instituut  
DUPONT F., ULB  
FLANDROY L., CERIA  
HERMANS P., ULB - Hôpital St-Pierre  
KETTMANN R., FUSAGx  
MARYNEN P., KUL  
PORTETELLE D., FUSAGx  
THIELEMANS K., VUB  
VAN TENDELOO V., UZA

*Verontschuldigd:*

BEGUIN Y., ULg  
BONIVER J., ULg  
CASSIMAN J.J., KUL, vervangen door MARYNEN P.  
CHRISTOPHE D., ULB  
CONTRERAS R., UG, vervangen door BEYAERT R.  
FERRANT A., UCL - Cliniques Universitaires St-Luc  
GHANEM E., ULB - Institut J. Bordet  
GUILLAUME T., UCL  
HANSON B.  
HUYLEBROECK D., KUL  
LIESNARD C., ULB  
MERREGAERT J., UIA, vervangen door BERNEMAN Z. en VAN TENDELOO V.,  
UZA  
MEULEMANS G., CERVA  
PASTORET P.P., ULg  
REMAUT E., UG  
ROMBAUT B., VUB  
THIRY E., ULg  
THOMAS I., ISP  
VAN DEN BERG T., CERVA  
VAN LEUVEN F., KUL  
VANDERPLASSCHEN A., ULg  
VRANCKX R., ISP

*Wensen niet meer deel te nemen aan het Wetenschappelijk Comité:*

BOON B.

PAUWELS R., UZG

*Werden ook uitgenodigd:*

BOSSUYT C., Algemene Farmaceutische Inspectie

CHUAH M., KUL

DOBBELAER R., ISP

HENDRIKS L., UIA

JADOT M., FUNDP

KERKHOF P., CERVA

LEVIVIER M., ULB

MARTIAT P., ULB - Institut J. Bordet

OCTAVE J.N., UCL

PENSAERT M., UG

ROBBERECHT W., KUL - UZ Gasthuisberg

RUYSSCHAERT J.M., ULB

SYMANN F., UCL

TENENBAUM L., ULB

VAN BROECKHOVEN C., UIA

VAN CAMP B., AZ-VUB

VAN DE VEN W., KUL

VAN DEN BERGHE H., KUL

VAN STEIRTEGHEM A., AZ-VUB

VANDENDRIESSCHE T., KUL

WATTIAUX R., FUNDP

## **5. VERTEGENWOORDIGER VAN DE LOKALE COMITÉS VOOR MEDISCHE ETHIEK**

*Aanwezig:*

HERCHUELZ A., Hôpital Erasme

*Verontschuldigd:*

MALOTEAUX J.M., Cliniques Universitaires St-Luc

*Werden ook uitgenodigd:*

Voorzitters van de Commissies voor Medische Ethiek van

AZ St-Augustinus

AZ-VUB

UZA

UZ Gasthuisberg

UZ Gent

---

Juliette Wytsmanstraat, 14 - B 1050 Brussel - BELGIË

Tel: 32-2-642.52.93 | Fax: 32-2-642.52.92 | Email: [helpsbb@sbb.ihe.be](mailto:helpsbb@sbb.ihe.be) | Web server: <http://biosafety.ihe.be>

---

## **6. VERTEGENWOORDIGERS VAN HET RAADGEVEND COMITÉ VOOR BIO-ETHIEK VAN BELGIË**

*Verontschuldigd:*

MORBE Eric  
SOMVILLE Michel  
VERMEERSCH E.

## **7. ONDERZOEKERS OF "GEBRUIKERS" BETROKKEN BIJ DE KLINISCHE PROTOCOLLEN VAN GENTHERAPIE DIE IN BELGIË ZIJN GOEDGEKEURD**

*Aanwezig:*

MARCHAND M., vergezeld van VERFAILLE C., Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer  
VELU T., Hôpital Erasme  
VAN BELLE S., UZ Gent  
VAN OOSTEROM A.T., UZ Gasthuisberg

*Verontschuldigd:*

ANNE J., UZ Gasthuisberg  
DE GREVE J., AZ-VUB  
D'HONDT V., Clinique Universitaire St-Luc  
DUMEZ H., UZ Gasthuisberg  
HAUSTERMANS K., UZ Gasthuisberg  
SCHRIJVERS D., UZA  
VAN DEN BOGAERT W., UZ Gasthuisberg  
VAN LAER C., UZA

*Werden ook uitgenodigd:*

BROTCHI J., Hôpital Erasme  
DELAERE P., UZ Gasthuisberg  
DIRIX L., AZ St-Augustinus  
LAMBIN P., UZ Gasthuisberg  
VAN DE KELFT E., UZA

## **OVERHANDIGDE DOCUMENTEN**

- i. Voorlopige agenda
- ii. Commentaar van Dr. Bernard Hanson over het verslag (brief van 25/6/2000)
- iii. Commentaar van Dr. J. De Grève over het verslag (fax JDG/200082/pc van 26/06/2000)
- iv. Commentaar van Dr. D. Schrijvers over het verslag (fax van 26/06/2000)

- v. Artikel: "Principles dor Human Gene Therapy Studies" Théodore Friedmann, Science, 287: 2163-2166
- vi. Proposition modifiée de directive du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain  
Accord politique/position commune  
N° doc.: 8621/00 ECO 142 SAN 45 CODEC 372
- vii. Gewijzigd voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de invoering van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik  
Politiek akkoord/gemeenschappelijk standpunt  
nr. doc.: 8621/00 ECO 142 SAN 45 CODEC 372

1. AGENDA:

De volgende agenda werd goedgekeurd :

- 1. Goedkeuring van de dagagenda
- 2. Voorstelling van het conceptrapport getiteld "Eerste gerapporteerde sterfgeval ten gevolge van genterapie" en discussie
- 3. Huidige en toekomstige reglementaire situatie en discussie
- 4. Voorstellen
- 5. Besluit

2. VOORSTELLING VAN HET VERSLAG GETITELD "EERSTE GERAPPORTEERDE STERFGEVAL TEN GEVOLGE VAN GENTHERAPIE"

De heer Jean-Claude Dumon zet de voornaamste elementen van zijn rapport getiteld "Eerste gerapporteerde sterfgeval ten gevolge van genterapie" uiteen.

3. HUIDIGE EN TOEKOMSTIGE REGLEMENTAIRE SITUATIE

In bijlage vindt u een kopie van de transparanten die Dr. Myriam Sneyers toelichtte.

4. DISCUSSIES

De discussies hadden vooral betrekking op de volgende punten :

#### 4.1. Noodzaak al dan niet om de protocollen van gentherapie ter sprake te brengen?

Het geval « Gelsinger », het eerste sterfgeval ten gevolge van gentherapie, trekt het klinisch onderzoek van gentherapie niet in twijfel. De patiënt is immers niet overleden aan de gevolgen van gentransfer, dan wel aan een intense ontstekingsreactie die werd geïnduceerd door de capside van de adenovirale vector.

Het is uiteraard erg moeilijk om a posteriori in te schatten in welke mate dit overlijden al dan niet voorspelbaar was, nu een dergelijk geval van zowel lever-, long- en ontstekings symptomen bij dit vectortype bekend is. Er moet echter worden onderstreept dat de keuze van de vector een essentieel element vormt voor de evaluatie van de verhouding risico/nut voor de patiënt. Met andere woorden, het gebruik van een adenovirale vector voor de behandeling van een monogenetische aandoening lijkt nu meer risico's dan voordelen in te houden (risico's die voortvloeien uit een ontstekingsreactie voor een erg transitorische expressie van het transgen), wat niet het geval is wanneer dit vectortype wordt gebruikt voor de behandeling van kankeraandoeningen.

#### 4.2. Huidige reglementering voor de klinische proeven van gentherapie en bescherming van de patiënt?

Het geval « Gelsinger » toont geen grote lacunes aan wat betreft de reglementering van de klinische proeven van gentherapie in de Verenigde Staten van Amerika, maar brengt wel de verantwoordelijkheid van de onderzoekers ter sprake (zie de 18 schendingen van het protocol vastgesteld bij de uitvoering van deze klinische proef).

In België is de bescherming van de patiënten die zijn betrokken bij een klinische proef op verschillende niveaus verzekerd. (i) De rol van het lokaal ethisch comité in de bescherming van de patiënt is essentieel en effectief door de herziening van de protocollen, het verifiëren van de opgestelde documenten voor de « informed consents » alsook de opvolging van hun octrooi en de compilatie van de « serious adverse events ». Ook alle amendementen van het protocol die significant zijn moeten aan het ethisch

comité worden voorgelegd. (ii) Indien de klinische studie wordt gesponsord door een onderneming, dit is het geval van de overgrote meerderheid van de klinische proeven, controleert de onderneming regelmatig de aanmonstering, de monitoring en de opvolging van de patiënten door audits uit te voeren. Bovendien heeft het rapport van de « serious adverse events » rechtstreekse gevolgen voor de continuïteit of de vroegtijdige stopzetting van een klinische proef. (iii) Tot slot, sommige verenigingen van onderzoekers hebben zich bijvoorbeeld op Europees niveau georganiseerd om het klinisch onderzoek te optimaliseren. Zo werkten zij onder meer de organisatie van interne audits uit : een nieuwe garantie voor de patiënt (zie werking van de EORTC in het onderzoek naar therapieën om kanker te bestrijden).

Inzake klinisch onderzoek en in het bijzonder wat betreft het klinisch onderzoek van gentherapie, is er volgens de interveniënten geen reden om de huidige reglementering te wijzigen met als doel de veiligheid van de patiënt kracht bij te zetten maar wel om de inachtneming van de bestaande regels te verzekeren. Er worden meerdere mogelijkheden aangehaald. (i) Er kunnen criteria worden bepaald voor opleiding en ervaring (met name inzake GCP) waaraan de verschillende leden van een team voor klinisch onderzoek moeten voldoen en er kan een accreditatiesysteem van dergelijke teams worden overwogen. (ii) Een andere veiligheidsgarantie voor de patiënt is ervoor te zorgen dat de clinicus beschikt over alle nodige informatie over het product dat moet worden toegediend en het voorwerp is van het klinisch onderzoek. In geval van klinische proeven gesponsord door farmaceutische ondernemingen komt het immers vaak voor dat bepaalde informatie, onder de dekmantel van de vertrouwelijkheid, niet ter beschikking van de clinicus wordt gesteld. Deze feitelijke situatie wordt opgelegd door de ondernemingen maar zou moeten worden omgekeerd : de clinici dienen de informatie te kunnen eisen die nodig is om de klinische proef onder de beste omstandigheden te kunnen uitvoeren, ten behoeve van de patiënt. Laten we er toch even aan herinneren dat het ethisch comité op dit ogenblik vrij bijkomende informatie mag vragen wanneer het dit nodig acht (de verder vermelde concept-richtlijn GCP voorziet in het feit dat dit slechts één keer mogelijk zal zijn).



#### 4.3. Richtlijn GCP en klinische proeven van genterapie

In het kader van de toekomstige toepassing van de richtlijn "Good Clinical Practice (GCP)" (als deze wordt goedgekeurd) in Europa en haar implementatie in België, kan het geval « Gelsing » dienen als basis om de betrouwbaarheid van deze richtlijn te bepalen. Het staat als een paal boven water dat preciseringen of zelfs wijzigingen zouden moeten worden aangebracht aan de voorgestelde tekst, allereerst wat betreft de bevoegdheid van de vrager van de klinische proef (i). Volgens sommige interveniënten dient de vrager van de klinische proef bij voorkeur de sponsor te zijn. De sponsors zijn immers het best uitgerust (SOP, "guidelines", auditprocedures) om een aanvraag voor een klinische proef in te dienen. Daarentegen vinden andere interveniënten dat indien de onderzoeker de aanvraag voor een klinische proef indient, dit de betrokkenheid van zijn verantwoordelijkheid ten overstaan van deze proef garandeert. Dit beleid zou dan inhouden dat elke aanvraag voor een klinische proef die een sponsor rechtstreeks bij het lokaal ethisch comité indient, systematisch wordt verworpen, zoals op dit ogenblik al het geval is bij het lokaal ethisch comité van het Erasmus Ziekenhuis. Vanuit deze verschillende standpunten lijkt het ideaal om een systeem te organiseren waarbij zowel de sponsor als de onderzoeker worden betrokken. Het is anderzijds duidelijk dat het nuttig zou zijn om een onderscheid te maken tussen enerzijds, de respectievelijke verantwoordelijkheden en anderzijds, de niveaus en types van toelatingen of kennisgevingen (de overheid voor de procedures met betrekking tot de medicatie en het ethisch comité voor de aspecten van de bioveiligheid) : in het kader van de richtlijn "klinische proeven" is en dient de aanvrager de promotor te zijn die de verantwoordelijkheid draagt van de lancering, het beheer en/of de financiering van de klinische proef; de onderzoekers zijn verantwoordelijk voor de uitvoering van de klinische proef (zie art. 2. 5 en 6); het principe, ondersteund door de bevoegde Belgische overheden, bestaat uit een schakel tussen onderzoeker en ethisch comité en in geen geval tussen sponsor en ethisch comité.

(ii) de verantwoordelijkheid bij een ongeval tijdens een klinische proef is moeilijk te bepalen en moet worden verduidelijkt. Op dit ogenblik varieert die verantwoordelijkheid van instelling tot instelling met als gevolg verschillen inzake verzekering (verzekering genomen door het ziekenhuis, verzekering van de sponsor en/of bijzondere clausules). De respectievelijke verantwoordelijkheden van de sponsor en de onderzoeker zouden beter moeten worden begrensd.

(iii) Om de bijzondere karakteristieken van de reglementering van de klinische proeven van genterapie efficiënter te beheren, is er voorgesteld om een coördinatie tussen de Bioveiligheidsraad en de lokale ethische comités op het getouw te zetten. De concept-richtlijn "klinische proeven" voorziet in geval van genterapie in een stelsel van schriftelijke toelatingen die worden gegeven zonder afbreuk te doen op de beschikkingen van de richtlijnen 90/219/EEG en 90/220/EEG. In afwachting moet ook rekening worden gehouden met de inhoud van omzendbrief 391 die is opgesteld door de Algemene Farmaceutische Inspectie. Deze omzendbrief voorziet in de kennisgeving, de indiening van het dossier voor de aangifte en in de noodzaak om te beschikken over een toelating die is gegeven op basis van het KB van 06/06/60 voor alle farmaceutische handelingen, gaande van de fabricage, de bewaring en de verspreiding tot de import en de export, wat de inachtneming van GMP en GDP met zich brengt.

(iv) Het geval « Gelsinger » onderstreept tot slot de noodzaak om snel een inspectiesysteem voor klinische proeven te bewerkstelligen. Om de bescherming van de patiënt te maximaliseren, dient dit inspectiesysteem onafhankelijk te zijn van de sponsors en van de instelling waar de klinische proef wordt uitgevoerd. Om in België de verwezenlijking van een geloofwaardig inspectiesysteem te kunnen garanderen, zouden de verschillende wereldwijde, Europese enz. agentschappen/verenigingen die op dit ogenblik dergelijke inspecties uitvoeren, moeten worden geraadpleegd. Dit inspectiesysteem is niet in detail beschreven maar is gepland in de richtlijn "klinische proeven" (art. 2, 13 en art. 13) en behoort tot de bevoegdheid van de verschillende nationale overheden. Dergelijke inspecties moeten worden gecoördineerd door EMEA, met name wanneer het gaat om geneesmiddelen voor de genterapie.

#### 4.4. Richtlijnen inzake bioveiligheid en klinische proeven van gentherapie

In het kader van de ontwikkeling van de multicentrische studies op Europees niveau is er klaarblijkelijk een wil, zowel op het niveau van de sponsors als van de onderzoekers en sommige « regulatory bodies », om de reglementering van de klinische proeven van gentherapie te harmoniseren.

Als we de huidige situatie van België nader bekijken, vallen de klinische proeven van gentherapie onder de toepassing van de reglementaire teksten die de richtlijnen inzake bioveiligheid 90/219/EEG en 90/220/EEG implementeren. De gewestelijke besluiten voor de implementatie van richtlijn 90/219/EEG zijn in alle gevallen van toepassing; het koninklijk besluit voor de implementatie van richtlijn 90/220/EEG dient te worden toegepast bij de uitvoering van klinische proeven waarbij de ambulante geneeskunde met een risico op uitscheiding van GGO's in het milieu is betrokken. Richtlijn 90/220/EEG kan ook in het kader van multicentrische klinische proeven worden aangewend. De potentiële toepassing van beide richtlijnen enerzijds, en de verschillen inzake implementatie van richtlijn 90/219/EEG tussen de drie gewesten (vooral administratieve verschillen) anderzijds, werpen de noodzaak op om "guidelines", alsook specifieke beschikkingen uit te werken voor de toepassing van deze reglementaire teksten in het bijzondere geval van klinische proeven van gentherapie. Deze richtlijnen en beschikkingen zouden het mogelijk moeten maken om de procedures voor de toelating en opvolging van de klinische proeven van gentherapie te optimaliseren, al dan niet in het licht van een toekomstige Europese harmonisatie (zie ook punt 4.3 iii).

#### 4.5. Transparantie en klinische proef van gentherapie

Het feit dat klinische proeven van gentherapie in de Verenigde Staten van Amerika in twijfel worden getrokken, getuigt van een gebrek aan betrouwbare informatie en van het wantrouwen van het publiek aangaande dat gebrek aan transparantie vanwege de

Amerikaanse overheid. Om een dergelijke situatie, waarvan we de desastreuze gevolgen kennen, vooral op het vlak van het klinisch onderzoek, in België te vermijden, lijkt het belangrijk en dringend om duidelijke en betrouwbare informatie te verspreiden over de klinische proeven van gentherapie. De Dienst Bioveiligheid en Biotechnologie heeft al een gegevensbank gecreëerd van de klinische proeven van gentherapie die in België zijn uitgevoerd. Deze gegevensbank zou toegankelijk kunnen worden gemaakt via internet, maar de inhoud van de informatie die moet worden verspreid, dient nog te worden bevestigd.

De Algemene Farmaceutische Inspectie voegt hier de volgende opmerking aan toe : er dient inderdaad met de allergrootste omzichtigheid te worden gehandeld (zie considerans 7 en 13 evenals art. 9.3 van de richtlijn "klinische proeven"). Er moet inderdaad rekening worden gehouden met de vereisten inzake vertrouwelijkheid waarin de wetgeving voorziet en met de vereisten inzake publiciteit voor de geneesmiddelen (verboden voor niet geregistreerde geneesmiddelen). De richtlijn voorziet in de oprichting van een Europese gegevensbank waarvan de inhoud en de toegang zullen worden bepaald.

## 5. BESLUIT EN BESCHIKKINGEN

1. Het rapport getiteld "Eerste gerapporteerde sterfgeval ten gevolge van gentherapie", voorgesteld tijdens deze Bioveiligheidsraad, wordt goedgekeurd mits wijziging van de volgende punten : duidelijk onderscheid tussen de gepubliceerde informatie in wetenschappelijke tijdschriften of op officiële internetsites (bv. NIH) en de informatie die wordt verspreid in "news" op internet of via de pers.
2. Vanuit wetenschappelijk standpunt lijkt het erg belangrijk om de diversiteit van de ontwikkelde vectoren van gentherapie te bevorderen en om de aard van de vector op basis van de verhouding risico/nut voor de patiënt te kiezen.

3. In het kader van de discussies over de bescherming van de patiënt en de toekomstige toepassing van een GCP-richtlijn, is het belangrijk om het professionalisme van de teams voor klinisch onderzoek te bevorderen, ervoor te zorgen dat de onderzoekers van de farmaceutische ondernemingen alle nodige informatie krijgen voor een vlot verloop van het klinisch onderzoek, de mogelijkheid te bestuderen om een systeem te organiseren voor het indienen van een aanvraag voor een klinische proef waarbij zowel de sponsor als de onderzoeker worden betrokken, duidelijk te bepalen welke de verantwoordelijkheden zijn van de sponsor, de onderzoeker en de instelling inzake klinische proeven en tot slot, om nu reeds een onafhankelijk inspectiesysteem te ontwikkelen.
  
4. Omwille van het speciale statuut van de klinische proeven van gentherapie is het belangrijk om bij de implementatie van de nieuwe richtlijn 98/81/EG een eigen statuut te geven aan klinische proeven en om het samenwerkingsakkoord inzake bioveiligheid te benutten met als doel een intergewestelijke harmonisatie te ontwikkelen voor de toelating van klinische proeven van gentherapie in België. De eisen van de wetgeving aangaande het gebruik en de verspreiding van GGO's, een wetgeving waarvoor gewestelijke bevoegdheden zijn bepaald, en de federale en Europese eisen inzake geneesmiddelen moeten worden gecombineerd aangezien gentherapie inderdaad deel uitmaakt van de wetgeving aangaande medicinale substanties.