



Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
dhr. J.J. Atsma
POSTBUS 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 10 januari 2011
KENMERK CGM/110110-02
ONDERWERP Advies: Commerciële productie van genetisch gemodificeerde dierlijke cellen in een Single Use Bioreactor onder MI-I condities

Geachte heer Atsma,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IG 05-010 met de titel 'Commerciële productie van heterologe eiwitten in dierlijke en menselijke celcultures' van N.V. Organon, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting

De COGEM is gevraagd te adviseren over de productie van monoklonale antilichamen door genetisch gemodificeerde (gg-) dierlijke cellen in een bioreactor voor eenmalig gebruik. Het betreft hier gg-dierlijke cellen met een zogenaamde IAB erkenning. De bioreactor genaamd 'Biowave' maakt gebruik van kunststof wegwerpzakken die worden geschud op een plateau. De aanvrager wil de werkzaamheden op MI-I inperkingsniveau uitvoeren.

Werkzaamheden in kweeksystemen onder MI-I condities mogen alleen uitgevoerd worden met ggo's die een IAB erkenning hebben. Dit zijn niet-pathogene ggo's die biologisch ingeperkt zijn en geen risico's voor mens en milieu vormen wanneer zij (bijvoorbeeld als gevolg van lekkage) buiten de bioreactor komen. Gezien de afwezigheid van milieurisico's kan de COGEM instemmen met het gebruik van de Biowave in combinatie met het onderhavige ggo op MI-I niveau zonder aanvullende eisen.

De COGEM is van mening dat de Biowave voldoet aan de eisen die gesteld worden aan een kweekstelsel op MI-I niveau voor IAB erkende dierlijke cellen. Voorts is de COGEM van mening dat alle IAB erkende dierlijke cellen in disposable wavebags, die voldoen aan GMP richtlijnen, op MI-I niveau gekweekt kunnen worden zonder aanvullende voorschriften. Concluderend acht de COGEM de risico's bij de voorgenomen werkzaamheden voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.

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

Hoogachtend,

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

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

c.c. Drs. H.P. de Wijs
Dr. I. van der Leij

Commerciële productie van genetisch gemodificeerde dierlijke cellen in een Single Use Bioreactor onder MI-I condities

COGEM advies CGM/110110-02

Inleiding

De COGEM is verzocht te adviseren over een vergunningaanvraag van N.V. Organon voor de productie van een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam met behulp van genetisch gemodificeerde (gg-) dierlijke cellen. De betreffende gg-dierlijke cellen hebben een zogenaamde IAB erkenning. De aanvrager wenst voor de werkzaamheden gebruik te maken van een bioreactor voor eenmalig gebruik (de zogenaamde Single-Use Bioreactor, hierna SUB) genaamd 'Biowave'.

SUB systemen voor grootschalige productie (meer dan 20 L) bestaan doorgaans uit een kunststof zak die wordt opgehangen in een stalen omhulsel. Echter, het Biowave systeem in onderhavige aanvraag maakt gebruik van wegwerpzakken met een werkvolume van 20 of 50 liter die worden geschud op een plateau. De aanvrager wil de werkzaamheden met het specifieke ggo op MI-I inperkingsniveau uitvoeren.

De COGEM is gevraagd te adviseren over het gebruik van het Biowave systeem in combinatie met IAB erkende gg-dierlijke cellen.

Inrichtingsvoorschriften procesinstallaties

Grootschalige kweek van ggo's is gebonden aan regels die worden voorgeschreven in bijlage 4 van de Regeling ggo.¹ Binnen een MI-I inperking stelt de Regeling dat het fysisch inperkende systeem moet voldoen aan de eisen die voor het ouderorganisme gelden in procesinstallaties. Daarnaast geldt dat de werkvoorschriften gevolgd worden die gebruikelijk zijn voor activiteiten met het ouderorganisme in procesinstallaties.

Op MI-I inperkingsniveau worden uitsluitend organismen gehanteerd die voldoen aan de IAB criteria. Deze organismen zijn niet-pathogeen, bevatten een veilige vector en geen gevaarlijke sequenties. De kans dat de organismen buiten laboratoriumcondities overleven en repliceren is verwaarloosbaar klein, omdat de organismen biologisch ingeperkt zijn. Na afloop van de werkzaamheden hoeven deze ggo's niet eerst afgedood te worden, alvorens geloosd te worden.

Op MI-II inperking of hoger worden organismen gehanteerd die geen IAB erkenning hebben. In deze ruimten moet het fysisch inperkende systeem zo geconstrueerd zijn dat de verspreiding van de ggo's wordt beperkt. Tevens moeten de ggo's na afloop van de werkzaamheden volgens een gevalideerde methode zijn geïnactiveerd alvorens de inhoud van het fysisch inperkende systeem geloosd mag worden.

Eerdere COGEM adviezen

De COGEM heeft twee keer eerder geadviseerd over de toepassing van SUB's bij de grootschalige productie van monoklonale antistoffen.^{2,3} In beide gevallen betrof het werkzaamheden met ggo's zonder IA of IAB erkenning die op inperkingsniveau MI-III plaats moeten vinden.

Omdat het fysisch inperkingsstelsel op MI-III niveau de verspreiding van het ggo sterk moet beperken heeft de COGEM de integriteitstesten van beide SUB's beoordeeld en zijn de mogelijke risico's die gepaard gaan met het vrijkomen van het gebruikte ggo (bijvoorbeeld als gevolg van lekkage van de zak) bekeken. De COGEM achtte in beide gevallen de risico's van de voorgenomen werkzaamheden voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.

Eigenschappen van het ggo

De aanvrager is voornemens productieactiviteiten op grote schaal te gaan verrichten met een Chinese Hamster Ovarium cellijn (CHO-DXB11). Deze cellijn is getransfecteerd met vector pAIL23V1-K die de cDNA sequenties van de lichte en zware variabele ketens van het IL23 monoklonale antilichaam bevat.

Het ggo is IAB erkend wat betekent dat het geschikt is bevonden als veilig organisme voor zowel klein- als grootschalige handelingen. Hieruit volgt dat werkzaamheden met het IAB erkende organisme plaats kunnen vinden onder een lager inperkingsniveau dan in geval van handelingen met een niet-erkende gastheer. Het is bovendien niet noodzakelijk om een IAB organisme na werkzaamheden af te doden alvorens men zich ervan ontdoet.

Overweging

De COGEM is gevraagd te adviseren of het gebruik van 'Biowaves' als fysisch inperkend stelsel voldoende veilig wordt geacht voor werkzaamheden met IAB erkende genetisch gemodificeerde dierlijke cellen op MI-I inperkingsniveau.

De nadruk bij het hanteren van kweeksystemen onder MI-I condities ligt op de veiligheid van het organisme en daarmee minder op de fysieke inperking. Alleen als het organisme erkend veilig is, mag het op MI-I niveau gehanteerd worden. Het door aanvrager gebruikte ggo is IAB erkend aangezien de dierlijke cellen niet buiten kweekmedium kunnen overleven, niet-pathogeen zijn, een veilige vector bevatten en geen toxines e.d. produceren. Daarmee is het ggo veilig bevonden voor werkzaamheden op MI-I niveau.

In theorie bestaat er bij gebruik van een SUB, vergeleken met een conventionele roestvrijstalen bioreactor, een verhoogde kans op lekkage waarbij het genetisch gemodificeerde organisme (ggo) kan vrijkomen. Deze lekkage kan bijvoorbeeld optreden als gevolg van scheurtjes in de zak. Echter, gezien het feit dat het hier een veilig ggo betreft, leidt lekkage van het stelsel niet tot risico's voor mens en milieu. Derhalve kan de COGEM instemmen met het gebruik van deze SUB voor werkzaamheden met het ggo op MI-I niveau zonder aanvullende eisen.

Advies

Gezien bovenstaande overwegingen is de COGEM van mening dat de Biowave voldoet aan de eisen die gesteld worden aan een kweekstelsel op MI-I niveau voor IAB erkende dierlijke cellen. Voorts is de COGEM van mening dat alle IAB erkende dierlijke cellen in disposable wavebags, die voldoen aan GMP richtlijnen, op MI-I niveau gekweekt kunnen worden zonder aanvullende voorschriften. Concluderend acht de COGEM de risico's bij de voorgenomen werkzaamheden voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.

Referenties

1. Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen (2008).
2. COGEM 2010. Advies grootschalige productie monoklonale antistoffen in een SUB. COGEM advies CGM/100503-01
3. COGEM 2010. Advies Grootschalige kweek van genetisch gemodificeerde dierlijke cellen in een Single-use bioreactor. COGEM advies CGM/101028-03