

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Waterstaat
Mevrouw drs. S. van Veldhoven-van der Meer
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 02 juli 2018
KENMERK CGM/180702-01
ONDERWERP Vervolgadvies over vrije virusdeeltjes in klinische studie gg-T-cellen JCAR017 tegen B-cel maligniteiten

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Naar aanleiding van een advies van de COGEM (CGM/180612-01) over de milieurisico's van een klinische studie met genetisch gemodificeerde (gg-)T-cellen in patiënten met bloedkanker heeft Bureau GGO een aanvullende adviesvraag gesteld. Deze adviesvraag heeft betrekking op de mogelijke risico's voor mens en milieu ten aanzien van de aanwezigheid van vrije virusdeeltjes in de toe te dienen batches van gg-T-cellen. De COGEM zal deze vraag hieronder beantwoorden en daarbij nadere toelichting geven.

Adviesvraag van Bureau GGO

“In uw advies van 12 juni 2018 (CGM/180612-01) geeft u aan dat onder het voorbehoud dat de virusreductie na herberekening binnen de veiligheidsmarge valt, de COGEM van oordeel is dat de risico's voor mens en milieu verbonden aan deze klinische studie met gg-T-cellen verwaarloosbaar klein zijn. In dit advies gaat de COGEM echter niet in op de mogelijke risico's voor mens en milieu die zij ziet van de maximaal 5 lentivirale partikels die aanwezig kunnen zijn in de toe te dienen batch genetisch gemodificeerde T-cellen. Uit de door ons aangeleverde milieurisicobeoordeling blijkt dat de risico's voor mens en milieu van de voorgestelde klinische studie verwaarloosbaar klein zijn. De COGEM wordt verzocht aan te geven of zij het risico voor mens en milieu van deze klinische studie verwaarloosbaar klein acht, ondanks dat er een reductieratio van 0.2 wordt gehanteerd. Zo niet, dan wordt de COGEM verzocht aan te geven welke risico's voor mens en milieu zij ziet.”



Antwoord

De vergunningaanvrager is voornemens een klinische studie uit te voeren waarbij T-cellen van een patiënt worden getransduceerd met een replicatiedeficiënte lentivirale SIN vector. Zoals de COGEM in haar advies (CGM/180612-01) vermeldt, kunnen vrije virusdeeltjes in het te testen medisch product achterblijven.¹

Blootstelling van derden aan vrije virusdeeltjes moet voorkomen worden, omdat ze bij besmetting mogelijk kunnen leiden tot schadelijke effecten. Verspreiding van vrije virusdeeltjes kan zich voordoen bij prikincidenten, of shedding door de patiënt. Indien replicatiedeficiënte virusdeeltjes in het lichaam komen, kunnen ze eenmalig infecteren. Aangezien er in de geïnfecteerde cel geen nieuwe replicatiecompetente virusdeeltjes gevormd kunnen worden, zal de infectie beperkt blijven tot de plaats van besmetting.² Afhankelijk van het insert en de plaats van insertie in het genoom van de geïnfecteerde cel, kan niet uitgesloten worden dat er een kans is op het ontstaan van tumoren (insertionele mutagenese).³ De COGEM is daarom van oordeel dat vanwege milieurisico-overwegingen het noodzakelijk is dat incidentele overdracht van vrije virusdeeltjes naar derden voorkomen dient te worden, zoals zich voor kan doen bij prikincidenten, of shedding door de patiënt.


In 2009 heeft de COGEM een formule opgesteld teneinde het theoretisch aantal vrije lentivirale vectordeeltjes in een preparaat te kunnen berekenen (CGM/090331-03).⁴ Door de kweek- en wasprocedures die veelal worden gevolgd, voordat het uiteindelijke preparaat wordt verkregen, kan het aantal vrije virusdeeltjes worden gereduceerd. De COGEM merkt op dat sommige elementen in deze formule op theoretische aannames berusten en niet ondersteund worden door experimentele data. Zo is bijvoorbeeld de reductie van vrije virusdeeltjes door wasstappen gebaseerd op de hoeveelheid medium van het totaal volume dat bij iedere wasstap vervangen wordt, waarbij verondersteld wordt dat de virusdeeltjes uniform verdeeld zijn over het medium. Ook wordt het verlies van infectieuze vectordeeltjes door de beoogde infectie van cellen niet meegerekend. Gezien de onzekerheden betreffende de theoretische berekening en de daadwerkelijke hoeveelheid aanwezige virusdeeltjes, hanteert de COGEM in haar overwegingen een veiligheidsmarge. Om open handelingen met getransduceerde zoogdiercellen in ML-I laboratoria uit te kunnen voeren, heeft de COGEM een reductieratio van minimaal 100 geadviseerd. In het geval de reductieratio zich tussen 1 en 100 bevindt, adviseert de COGEM om open handelingen onder ML-II condities uit te voeren.

¹ CGM/180612-01. Klinische studie met lentiviraal getransduceerde T-cellen (JCAR017) tegen B cel maligniteiten

² Knipe DM & Howley PM (eds) Fields Virology. Chap 59: HIVs and their replication. 1971-2041

³ Manilla P *et al.* (2005). Regulatory considerations for novel gene therapy products: a review of the process leading to the first clinical lentiviral vector. Hum. Gene Ther. 16: 17-25

⁴ CGM/090331-03. Inschaling van laboratoriumwerkzaamheden met lentivirale vectoren



In haar adviezen over vergunningaanvragen voor klinische studies en toelating van genterapeutica, waarbij gebruik gemaakt wordt van lentivirale en retrovirale vectoren, hanteert de COGEM de bovengenoemde formule in haar risicobeoordeling.

Ook internationaal wordt de aanwezigheid van replicatiedeficiënte vrije virusdeeltjes, vanwege de kans op het optreden van insertionele mutagenese, als risicofactor gezien.⁵ Echter het risico van insertionele mutagenese is voornamelijk gebaseerd op gegevens over experimenten en klinische studies met uit muizen afkomstige gamma-retrovirale vectoren. In de afgelopen jaren zijn er veel klinische studies met lentivirale vectoren uitgevoerd met T-cellen en ook met CD34⁺ hematopoïetische stamcellen. Hierbij zijn er zover bekend nooit gevallen van leukemie gerapporteerd. Dit roept de vraag op of oncogene transformatie als gevolg van insertionele mutagenese bij lentivirale vectoren daadwerkelijk optreedt.

Daarnaast is de kans op blootstelling van derden aan mogelijk aanwezige vrije virusdeeltjes bij klinische studies waarbij lentiviraal getransduceerde T-cellen worden gebruikt, gezien de wijze van toediening en de afbraak van virusdeeltjes door de complementeiwitten in de proefpersoon, aanzienlijk kleiner dan bij open handelingen in laboratoria.

Gezien het bovenstaande is de COGEM de milieurisico's van klinische studies en de mogelijke risico's van blootstelling aan vrije lentivirale vectordeeltjes aan het heroverwegen. In het resulterende advies zal belicht worden welke risico's voor mens en milieu verbonden zijn aan de aanwezigheid van vrije lentivirale vectordeeltjes en wat een reële grenswaarde is voor de hantering van de reductieratio. Hierbij zullen een aantal factoren in ogenschouw genomen worden zoals het type virale vector dat gehanteerd wordt, de pseudotypering van de virale vector, en de immunestatus van een individu dat met de virale vector wordt geïnfecteerd. Daarnaast zal de berekening van de virus reductieratio en de onderbouwing met experimentele data nader belicht worden.

Vooruitlopend op de uitkomsten van haar beraadslagingen, acht de COGEM een virus reductieratio van 1 acceptabel en acht ze bij deze reductieratio het milieurisico verwaarloosbaar klein in het geval van klinische studies met lentiviraal getransduceerde T-cellen, waarbij het complementsysteem van de proefpersonen niet is aangetast en de vrije lentivirale vectordeeltjes gepseudotypeerd zijn met VSV-G.

In het onderhavige geval geeft de vergunningaanvrager aan dat zij, na toepassing van de COGEM formule, uitkomt op een virus reductieratio van 0,2. De aanvrager geeft aan dat er waarschijnlijk sprake is van een hogere virusreductie, omdat zij in haar berekening geen rekening heeft gehouden met additionele mediumverversingsstappen tijdens de *ex vivo* expansie van de T-cellen na transductie. Dit betekent dat als de verversing van het medium wel meegenomen wordt, de berekende reductieratio boven de 1 zal uitkomen. Derhalve is de

⁵ Schlimgen R *et al.* (2016). Risks associated with lentiviral vector exposures and prevention strategies. *J. Occup. Environ. Med.* 58: 1159-1166



COGEM van mening dat als de vergunningaanvrager bevestigt dat er tijdens de zogenaamde expansiefase daadwerkelijk vervanging van medium heeft plaatsgevonden, de milieurisico's die verbonden zijn aan de onderhavige klinische studie verwaarloosbaar klein zijn.

De COGEM hoopt met bovenstaand antwoord de gewenste opheldering geboden te hebben.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap

Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau GGO
 Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenW