

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

**DATUM** 17 juli 2018  
**KENMERK** CGM/180717-02  
**ONDERWERP** Vervolgadvies over voorgenomen wijzigingen Regeling ggo lentivirale vectoren

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

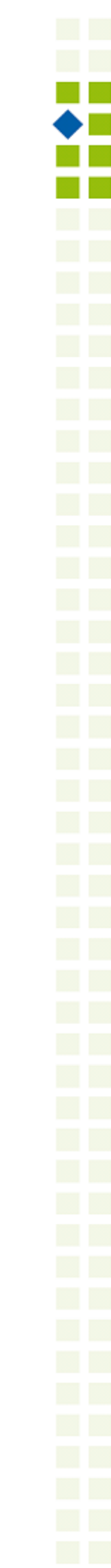
Naar aanleiding van een advies van de COGEM (CGM/180608-01) over de voorgenomen wijzigingen van de Regeling ggo, is een aanvullende adviesvraag (COG 18-002\_000) gesteld ten aanzien van werkzaamheden met lentivirale vectoren. Deze adviesvraag heeft betrekking op het toevoegen van een nieuwe definitie aan artikel 2 van de Regeling ggo en op de hantering van een aanvullend voorschrift. De COGEM zal de adviesvraag hieronder beantwoorden en daarbij nadere toelichting geven.

#### Vraag 1

*'In eerdere adviezen (CGM/070726-01, CGM/080310-01 en CGM/090331-03) heeft de COGEM de transienti en lenti-X lentivirale vectorsystemen als aparte systemen beoordeeld met eigen voorwaarden per systeem en heeft zij aangegeven welke aanvullende voorschriften per systeem van toepassing zijn. In het advies naar aanleiding van de voorpublicatie van de wijziging van de Regeling (CGM/180608-01) geeft de COGEM aan dat er geen reden is voor onderscheid tussen beide begrippen in artikel 2 en dat beide systemen gecombineerd kunnen worden tot één systeem en tot één definitie in artikel 2. De COGEM wordt verzocht nader toe te lichten waarom er geen reden is voor onderscheid in de voorwaarden die aan beide systemen worden gesteld en de aanvullende voorschriften die worden opgelegd.'*

#### Antwoord

De COGEM is in 2007 en 2008 om advies gevraagd over twee vergunningaanvragen betreffende werkzaamheden met deze destijds nieuw ontwikkelde lentivirale productiesystemen. In het advies CGM/070726-01 adviseerde de COGEM over het transienti



productiesysteem, waarbij tijdens de werkzaamheden een SIN-transfervector werd gebruikt tijdens de productie van de lentivirale vectordeeltjes. In CGM/080310-01 adviseerde de COGEM over werkzaamheden met het lenti-X productiesysteem, waarbij een niet-SIN-transfervector werd gehanteerd tijdens de productie van de lentivirale vectordeeltjes. In haar adviezen beschouwde de COGEM beide productiesystemen als vergelijkbaar op basis van het aantal plasmiden en de verdeling van de verschillende HIV genen over deze plasmiden. De COGEM was van oordeel dat de kans op vorming van replicatie-competent lentivirus (RCL) tijdens de werkzaamheden met beide productiesystemen verwaarloosbaar klein is. Met in achtneming van een aantal aanvullende voorschriften adviseerde de COGEM om de werkzaamheden met beide productiesystemen op ML-II uit te voeren. Bij de adviesvraag aangaande de werkzaamheden met het lenti-X productiesysteem werden een tweetal extra aanvullende voorschriften geadviseerd om eventuele risico's verder te minimaliseren tijdens de transductiewerkzaamheden.

Door de ontwikkelingen in, en het toenemende gebruik van de diverse lentivirale productiesystemen heeft de COGEM in 2009 een generiek advies uitgebracht aangaande de inschaling van laboratoriumwerkzaamheden met lentivirale vectoren (CGM/090331-03). In dit advies beschouwt de COGEM het translenti en lenti-X productiesysteem als vergelijkbaar, omdat hetzelfde type packagingsysteem in deze productiesystemen wordt gehanteerd (CGM/090331-03, p.16). Ten gevolge hiervan maakt de COGEM geen onderscheid ten aanzien van het inperkingsniveau en de te hanteren voorschriften aangaande beide productiesystemen (CGM/090331-03, Tabellen 1 en 2; Figuren 1 en 2). De aanvullende voorschriften zijn in dit generieke advies, bij nadere beschouwing, gelijk getrokken voor transductiewerkzaamheden met lentivirale vectoren, geproduceerd met het lenti-X of het translenti productiesysteem waarbij een niet-SIN- of SIN-transfervector wordt gebruikt (CGM/090331-03, p.30-31).

Aangezien het destijds nieuw ontwikkelde productiesystemen betrof en de COGEM in de periode voorafgaand aan het generieke advies expliciet om advies was gevraagd over beide productiesystemen, werd gekozen om beide productiesystemen apart te benoemen en niet de betiteling van 'vierde generatie productiesysteem' te verkiezen (CGM/090331-03, p.16).

### Vraag 2

*Bureau GGO heeft een nieuwe definitie voor de lenti-X en translenti lentivirale systemen opgesteld, waarbij beide systemen zijn samengevoegd. De voorgestelde aanpassing van artikel 2 is als volgt:*

*translentiviraal packagingsysteem:* productiesysteem voor lentivirus dat aan de volgende criteria voldoet voor de productie van het virus:

- a. de genen gag-pro, vpr-pol, tat, rev, tTA, het transgen en het gen dat codeert voor de pseudotyperingsenvelop zijn verdeeld over zes individuele plasmiden;
- b. de accessoire genen vif, vpu en nef ontbreken;
- c. het plasmide met het transgen (de transfer vector) bevat het packagingsignaal en de LTR's, waarbij al dan niet de promoter en enhancer sequenties zijn verwijderd;
- d. het plasmide waarop vpr-pol is gelegen mag maximaal één LTR bevatten;

e. de overige genen voor replicatie en packaging zijn verdeeld over de andere vier plasmiden, het packagingsignaal en de LTR's ontbreken en het pseudotyperingsenvelopeiwit is afkomstig van het vesiculaire stomatitis virus.

*'Kan de COGEM instemmen met de voorgestelde aanpassingen van artikel 2'?*

Antwoord

Ja, de COGEM stemt in met de aangepaste definitie, behalve met lid e. In haar advies over de voorgenomen wijzigingen in de Regeling ggo (CGM/180608-01) heeft de COGEM aangegeven dat aan lid e., naast het pseudotyperingsenvelopeiwit van het vesiculaire stomatitis virus, het ecotrope muizen lentivirus envelopeiwit toegevoegd dient te worden. Dit advies blijft ongewijzigd van kracht.

Vraag 3

Naar aanleiding van een binnengekomen zienswijze van de vereniging BVF platform op de voorgenomen wijziging van de Regeling ggo wordt de COGEM gevraagd naar de hantering van een aanvullend voorschrift dat als doel heeft om kruiscontaminatie te voorkomen tijdens werkzaamheden met lentivirale vectorsystemen in hetzelfde veiligheidskabinet.

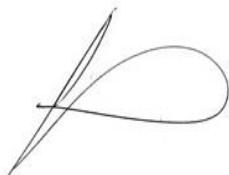
*'Is de COGEM van mening dat het voorschrift zoals genoemd onder 9.1.1.3.3.22.d en 9.1.1.3.3.23.e (Het is niet toegestaan deze activiteiten uit te voeren in een tijdsbestek van minder dan 30 minuten nadat handelingen met andere lentivirale vectorsystemen en lentivirus-bevattende kweken in hetzelfde veiligheidskabinet hebben plaatsgevonden) als aanvullend voorschrift kan komen te vervallen aangezien dit voorschrift al wordt afgedekt doordat kruiscontaminatie altijd voorkomen dient te worden? De COGEM wordt verzocht haar antwoord toe te lichten.'*

Antwoord

De COGEM is het eens met de opmerking dat kruiscontaminatie te allen tijde voorkomen dient te worden bij werkzaamheden met lentivirale vectorsystemen en stemt daarom in met het voorstel om het bovengenoemde aanvullende voorschrift te laten vervallen.

Aangezien het antwoord op vraag 3 bevestigend is, vervalt vraag 4 van de adviesvraag. De COGEM hoopt met bovenstaande antwoorden 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