

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

DATUM 06 december2018
KENMERK CGM/181206-01
ONDERWERP Advies klinische studie gg-T-cellen KITE-585 tegen B-cel maligniteiten

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IM-MV 18-009_000 getiteld: 'Clinical testing of KITE-585, an autologous cellular immunotherapy composed of T cells genetically modified ex vivo to express a chimeric antigen receptor (CAR) that, upon reinfusion into the patient, recognize and kill B-cell maturation antigen (BCMA)-expressing tumor cells' van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd om te adviseren over de milieurisico's van een klinische studie met genetisch gemodificeerde (gg-)T-cellen in patiënten met kwaadaardige bloedcellen. De patiënten worden behandeld met lichaamseigen T-cellen die door genetische modificatie een chimere antigen receptor (CAR) tot expressie brengen. Deze gg-T-cellen worden vervolgens teruggeplaatst in de patiënt om een effectieve afweerreactie tegen de ziekte te bewerkstelligen.

Mogelijke risico's die bij deze klinische studie kunnen optreden, hebben vooral betrekking op de eventuele vorming en verspreiding van replicatiecompetent lentivirus (RCL) en de aanwezigheid van vrije virale vectordeeltjes in het medisch product.

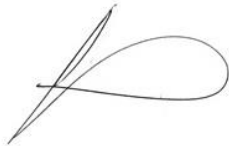
De aanvrager voert meerdere testen uit om de aanwezigheid van RCL tijdens de productie van de virale vector en in het medische product uit te sluiten. De COGEM acht deze testen toereikend en acht de kans op de aanwezigheid van RCL in het medische eindproduct, mede gezien het gebruikte productiesysteem, verwaarloosbaar klein. Door de kweek- en wasprocedures tijdens de productie van de gg-T-cellen, worden eventueel aanwezige infectieuze vectordeeltjes zodanig verdund, dat de kans op aanwezigheid van infectieuze vectordeeltjes in het medisch product verwaarloosbaar klein is. Indien de gg-T-cellen door een incident in derden terecht komen, acht de COGEM de kans op nadelige effecten verwaarloosbaar klein. De patiënt-specifieke T-cellen worden bij andere mensen door het immuunsysteem afgestoten en kunnen buiten het lichaam niet overleven.

Op basis van bovenstaande gegevens is de COGEM van oordeel de risico's voor mens en milieu verbonden aan deze klinische studie met deze gg-T-cellen verwaarloosbaar klein zijn.



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

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
 Dr. B.M. te Riet-Schulte, Loket Gentherapie

Klinische studie met lentiviraal getransduceerde T-cellen (KITE-585) tegen B-cel maligniteiten

COGEM advies CGM/181206-01

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een aanvraag (IM-MV 18-009) voor een klinische studie waarbij genetisch gemodificeerde (gg-)T-cellen (KITE-585) als immunotherapie aan patiënten met B-cel maligniteiten worden toegediend. KITE-585 wordt vervaardigd door patiëntspecifieke, lichaamseigen T-cellen *ex vivo* te transduceren met een replicatie-deficiënte lentivirale SIN vector. Deze vector bevat sequenties voor een ‘chimere antigen receptor’ (CAR) gericht tegen het ‘B-cell maturation antigen’ (BCMA), dat aanwezig is op het celoppervlak van specifieke (maligne) B-cellen. De gg-T-cellen worden vervolgens teruggeplaatst in de patiënt om de ziekte te behandelen. Het doel van de klinische studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van KITE-585 te onderzoeken. De werkzaamheden voor deze studie zullen worden uitgevoerd in het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

1.1 Achtergrondinformatie

De afgelopen jaren zijn er verschillende vergunningaanvragen beoordeeld voor klinische studies waarbij retro- of lentiviraal getransduceerde gg-T-cellen ingezet worden als immunotherapie tegen (voornamelijk) B-cel maligniteiten.^{1,2,3,4,5} B-cellen (ook wel B-lymfocyten genoemd) worden in het beenmerg gevormd en zijn onderdeel van het humorale immuunsysteem van gewervelden. In de mens komen verschillende typen B-cellen voor met ieder een unieke B-cel receptor op hun celmembraan.⁶ Het therapeutische doelwit in de huidige vergunning aanvraag, BCMA, is van nature aanwezig op het celoppervlak van plasmacellen, specifieke B-cellen, en plasmacytoïde dendritische cellen, maar komt in multiple myeloomcellen en bij andere B-cellen maligniteiten in hogere mate tot expressie.

Voor de productie van gg-T-cellen worden retro- of lentivirale vectoren gebruikt. In de onderhavige aanvraag wordt gebruik gemaakt van een zelf-inactiverende (SIN) lentivirale vector, afgeleid van het *Human immunodeficiency virus 1* (HIV-1). Het genoom van HIV-1 heeft aan weerszijden een Long Terminal Repeat (LTR). Daarnaast bevat het genoom een ‘packaging’ signaal (ψ), drie structurele genen (*gag*, *pol* en *env*), vier accessoire genen (*vif*, *vpr*, *vpu* en *nef*) en twee regulatoire genen (*tat* en *rev*).⁷ Tijdens de productie van de lentivirale vector worden de verschillende virusgenen opgesplitst en verdeeld over vier verschillende plasmiden. Deze plasmiden moeten gezamenlijk in een gastheercel getransfecteerd worden om vectordeeltjes te kunnen produceren.^{7,8} Door deze opsplitsing wordt de kans op het ontstaan van replicatiecompetent lentivirus (RCL) tijdens de productie van lentivirale vectoren gereduceerd. Ook is bij de vector in de huidige aanvraag een deel van de 5’ en 3’LTR verwijderd (dit type vectoren worden zelf-inactiverende (SIN) vectoren genoemd),^{9,10} waardoor de kans op mobilisatie van de vector uit het genoom van de gastheer aanzienlijk gereduceerd wordt.

Van nature infecteert HIV-1 de verschillende cellen van het immuunsysteem zoals T-lymfocyten, macrofagen en monocytten. Voor een bredere toepasbaarheid van lentivirale vectoren wordt het

gastheerbereik meestal uitgebreid door pseudotypering van de lentivirale deeltjes met een oppervlakte eiwit (glycoproteïne) van het vesicular stomatitis virus (VSV, huidige naamgeving: *Indiana vesiculovirus* (VSIV)). Ook in de onderhavige aanvraag is het VSV glycoproteïne (VSV-G) gebruikt voor een efficiënte transductie van de T-cellen.

1.2 productie van de replicatie-deficiente lentivirale SIN vector

De lentivirale vector die gebruikt wordt voor de transductie van de autologe T-cellen, wordt geproduceerd met een productiesysteem van de derde generatie. Daarvoor worden een transferplasmide en drie verschillende (helper)plasmiden gezamenlijk getransfecteerd in 293FT cellen, een snelgroeiende cellijn afgeleid van de HEK293 ('Human Embryonic Kidney') cellijn. Het transferplasmide codeert voor het genoom van de bovenbeschreven lentivirale vector en bevat onder meer de SIN 5'en 3'LTR, het 'packaging' (ψ) signaal, het 'Rev Response element' (RRE), een 'Woodchuck hepatitis virus post-transcriptional regulatory element' (WPRE) fragment en de (CAR) sequentie. Het anti-BCMA CAR gen is samengesteld uit een 'single-chain antibody fragment' (scFv) afkomstig van een humaan anti-humaan BCMA monokonaal antilichaam, een humaan CD8 α signaal peptide, een humaan CD28 'hinge', transmembraandomein en intracellulair signaleringsdomein, en een humaan CD3 ζ activatiedomein. Twee helperplasmiden bevatten de coderende sequentie voor HIV componenten die essentieel zijn voor virusproductie. Dit zijn respectievelijk de eiwitten Gag, Pol en Rev waarbij de coderende sequentie voor Gag en Pol gezamenlijk op één plasmide ligt. Het derde plasmide codeert voor het glycoproteïne afkomstig van VSV. De niet-essentiële accessoire en regulatoire HIV-1 genen zijn uit het vectorsysteem verwijderd. Na co-transfectie van 293FT cellen met het transferplasmide en de drie helperplasmiden wordt een VSV-G gepseudotyperde lentivirale SIN vector (293FT-K585) geproduceerd waarmee de T-cellen worden getransduceerd.

1.3 Productie van KITE-585

Voor de productie van de gg-T-cellen (KITE-585) worden T-cellen uit het bloed van de patiënt geïsoleerd, en *ex vivo* getransduceerd met de replicatie-deficiënte lentivirale SIN vector 293FT-K585. Na integratie van het CAR gen in het genoom van de gg-T-cellen worden de cellen vermeerderd en gecryopreserveerd. De productie van de gg-T-cellen (vector productie, transductie en vermeerdering van gg-T-cellen) vindt plaats in het buitenland en valt niet onder deze vergunningaanvraag. De gg-T-cellen worden vervolgens naar Nederland verscheept en via infusie teruggebracht in de patiënt.

2. Voorgenomen werkzaamheden

Via een centrale veneuze katheter wordt KITE-585 intraveneus toegediend aan 400 volwassen en pediatrische patiënten met verschillende B-cel maligniteiten waarbij het BCMA tot expressie komt. De aanvrager hanteert daarbij als criterium dat patiënten met actieve of chronische infecties met de lenti- en retrovirussen HIV en HTLV (Human T-lymphotropic virus), en de hepatitisvirussen HBV en HCV worden uitgesloten van deelname aan de klinische studie. Personeel dat de zakken met KITE-585 hanteert, draagt beschermende kleding en handschoenen. KITE-585 zal worden toegediend in een enkele dosis van maximaal 1×10^9 getransduceerde cellen. In een later stadium zal de dosering mogelijk verhoogd worden, maar zal nooit hoger zijn dan 2×10^9 CAR T-cellen.

Op korte en lange termijn worden op verschillende momenten monsters (onder meer bloed, urine, hersenvocht en beenmerg) afgenomen. Als onderdeel van de patiëntmonitoring zullen gedurende 15 jaar testen uitgevoerd worden op aanwezigheid van RCL in het bloed van de patiënt. Ook wordt de hoeveelheid gg-T-cellen in bloed gemonitord. Bij deelname aan deze klinische studie worden de patiënten door de aanvrager geïnstrueerd om na toediening van de gg-T-cellen geen organen, weefsels of bloed(producten) te doneren.

3. Overweging

In de onderhavige aanvraag worden gg-T-cellen (KITE-585) toegediend aan patiënten met BCMA-B-cel maligniteiten. Mogelijke risico's die hierbij kunnen optreden, hebben betrekking op (1) de eventuele vorming van RCL of recombinant virus, (2) de aanwezigheid van vrije vectordeeltjes en (3) de effecten van mogelijke verspreiding van de gg-T-cellen in het milieu. Door deze verspreiding zouden andere personen dan de deelnemende patiënten gecontamineerd kunnen raken met de gg-T-cellen of geïnfecteerd met een recombinant virus. Om eventuele milieurisico's die hieruit voortvloeien te kunnen beoordelen, is een karakterisering van de gg-T-cellen van belang.

3.1 Moleculaire karakterisering

De COGEM heeft in 2013 criteria voor de moleculaire karakterisering van ggo's voor medische toepassingen vastgesteld. Hierin staat vermeld dat het insert in het ggo volledig gesequenced dient te worden. De sequentieanalyse dient het insert met eventueel gebruikte recombinatiesequenties te omvatten en dient aan weerszijden van het insert enkele tientallen nucleotiden door te lopen in het genoom van het acceptororganisme.¹¹

Voor de productie van het medisch product worden van iedere patiënt de lichaamseigen T-cellen gebruikt. Hierdoor is het medische product voor iedere patiënt uniek. Aangezien de integratie-sites van de lentivirale vector in het gastheergenoom tot op zekere hoogte willekeurig zijn, zorgt dit binnen het medische product voor verschillen tussen de getransduceerde cellen onderling. Ook kan de COGEM niet geheel uitsluiten dat er tijdens het productieproces van het medische product enkele puntmutaties in het in de T-cellen geïntegreerde virale vectorgenoom ontstaan. De aanvrager heeft de identiteit van het CAR fragment in de getransduceerde cellen bevestigd met behulp van 'Sanger sequencing', en ook heeft de aanvrager de vector laten integreren in 293FT cellen, waarbij de geïntegreerde sequentie 100% identiek is bevonden aan de referentiesequentie. De sequentie van het insert wordt niet in elk KITE-585 eindproduct gecontroleerd. Met het oog op de genoemde verschillen tussen de getransduceerde cellen acht de COGEM een exacte moleculaire karakterisering van de gg-T-cellen praktisch gezien ook niet haalbaar. De COGEM is van mening dat de kans verwaarloosbaar klein is dat deze beperking in de moleculaire karakterisering van de gg-T-cellen tot een misrekening kan leiden in de milieurisicobeoordeling.

De aanvrager stelt dat de vier plasmiden allen volledig zijn gesequenced door middel van 'double stranded primer-walking sequencing' en dat de sequentiegegevens geverifieerd en naar verwachting

zijn. De COGEM is van oordeel dat de aanvrager de moleculaire karakterisering afdoende heeft uitgevoerd.

3.2 De kans op vorming van RCL of recombinant virus

Een mogelijk risico bij de productie van lentivirale vectordeeltjes is het ontstaan van RCL. In theorie zou RCL kunnen ontstaan door recombinatie tussen de verschillende plasmiden benodigd voor de productie van de virale vector, of met endogene retrovirussequenties die in het genoom van de gebruikte cellijn aanwezig zijn.

Vorming van RCL tijdens de productie van de virale vector

De kans op het ontstaan van RCL tijdens de productie van de virale vector is afhankelijk van het aantal recombinatie ‘events’ dat nodig is om een replicatiecompetent vectordeeltje te construeren. Tijdens de productie van lentivirale SIN vectoren met het productiesysteem van de derde generatie moeten minimaal drie recombinatie gebeurtenissen plaatsvinden, moeten de ontbrekende accessoire genen worden opgenomen in het genoom van de vector en dient de LTR van het SIN-construct gerepareerd te worden, alvorens RCL zou kunnen ontstaan. In de wetenschappelijke literatuur zijn nooit meldingen geweest van RCL bij gebruik van een derde generatie productiesysteem.^{12,13}

In onderhavige aanvraag wordt gebruik gemaakt van een SIN lentiviraal productiesysteem van de derde generatie. Hierin zijn de sequenties die nodig zijn voor productie van de lentivirale vector verdeeld over vier verschillende plasmiden. Tevens zijn de niet essentiële HIV-1 genen *tat*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *env* en *nef* uit het systeem verwijderd. De aanvrager geeft aan dat er enkele homologe regio's zijn tussen de vier plasmiden die gebruikt worden om de lentivirale vector te produceren. Ondanks dat voor de reconstructie van het gehele genoom meerdere recombinatie ‘events’ nodig zijn om een infectieus vectordeeltje te construeren, is de uitvoerder voornemens om RCL testen uit te voeren ter controle.

De aanvrager stelt dat het medische eindproduct getest wordt op RCL met behulp van qPCR (detectielimiet: 10 kopieën/200ng DNA), waarbij getest wordt op aanwezigheid van VSV-G, en *gag-pol* sequenties. De COGEM acht de gevoeligheid van de RCL testen afdoende om RCL te detecteren. De gebruikte test heeft de grootste gevoeligheid die momenteel bereikt kan worden in het werkveld zonder amplificatiekweek. De COGEM merkt op dat er in het dossier geen verwijzing opgenomen is naar de primaire validatiegegevens van de gebruikte assay. De COGEM is van oordeel dat een dergelijke referentie in het dossier opgenomen zou moeten worden.

Alle punten in overweging nemende acht de COGEM de kans verwaarloosbaar klein dat de vectorbatch, waarmee het medische product wordt gevormd, RCL zal bevatten.

Recombinatie of complementatie van de vector in het medisch product

In theorie zou recombinatie met of complementatie van de virale vector ook kunnen plaatsvinden in de getransduceerde T-cellen met mogelijk het ontstaan van RCL of recombinant virus tot gevolg. Een eerste vereiste hiervoor is de aanwezigheid van een verwant lenti- of retrovirus in dezelfde cel als de

lentivirale vector, die de verloren functies van de vector kan complementeren. De aanvrager geeft aan dat patiënten geïnfecteerd met HIV, HTLV, of de hepatitisvirussen HBV en HCV uitgesloten worden van deelname. Hierbij wordt aangetekend dat patiënten niet actief gescreend worden op HTLV infectie, en dat exclusie alleen plaatsvindt wanneer vooraf bekend is dat de patiënt HTLV positief is. Door uitsluiting van patiënten met een HIV infectie kunnen de in de virale vector ontbrekende HIV componenten niet worden aangevuld. De COGEM is van oordeel dat het niet actief screenen op HTLV infectie geen invloed heeft op de milieurisicobeoordeling. De in deze studie te gebruiken SIN vector is namelijk speciaal ontworpen om de kans op mobilisatie van de vector te minimaliseren, zelfs bij aanwezigheid van HIV. Omdat de sequentiehomologie tussen HIV en HTLV zeer beperkt is, is de kans op vector mobilisatie door HTLV nihil. Bovendien is – zoals de aanvrager eveneens aangeeft - de seroprevalentie van HTLV in Nederland erg laag.¹⁴

Tot slot merkt de COGEM op dat ca. 8% van het humane genoom uit endogene retrovirale sequenties bestaat.¹⁵ Deze worden voornamelijk gerelateerd aan beta-retrovirussen en in een enkel geval aan gamma-retrovirussen. Door accumulatie van vele inactiverende mutaties coderen deze sequenties niet voor replicatiecompetente Human endogenous retroviruses (HERVs).^{15,16,17} Daarbij merkt de COGEM op dat het aandeel van HIV sequenties in het genoom van de virale vector tot een minimum is beperkt, wat de kans op homologe recombinatie tussen de endogene retrovirusequenties en de virale vector minimaliseert.

Tijdens de productie van de lentivirale vector vindt er daarnaast nog een RCL test plaats, en het medische product wordt ook gecontroleerd op RCL. Het product wordt alleen vrijgegeven als er geen RCL aangetoond wordt.

Op grond van bovenstaande acht de COGEM de kans op de aanwezigheid van RCL in de vectorbatch of recombinant virus door recombinatie of complementatie in de getransduceerde T-cellen verwaarloosbaar klein.

3.3 Aanwezigheid van vrije vectordeeltjes

Na transductie van de T-cellen kunnen vrije vectordeeltjes in het te testen medisch product achterblijven. In geval van calamiteiten zouden deze vrije vectordeeltjes naar derden kunnen verspreiden, zoals bij een prikincident waardoor de behandelend arts of het verplegend personeel hiermee besmet kan raken. Door de kweek- en wasprocedures die worden gevolgd, voordat het uiteindelijke medisch product wordt verkregen, kan het aantal vrije vectordeeltjes worden gereduceerd. De COGEM heeft in 2009 een formule opgesteld om de reductie van de vectordeeltjes als gevolg van de kweek- en wasprocedures te kunnen berekenen.¹⁸ De aanvrager heeft deze formule toegepast en geeft aan dat er een virusreductieratio van 146 gerealiseerd wordt (dat overeenkomt met maximaal 0,007 vectordeeltjes per toe te dienen batch KITE-585), bij een maximaal aantal van $2,5 \times 10^9$ vectordeeltjes in het inoculum. Tevens kunnen eventueel aanwezige vrije vectordeeltjes na (onbedoelde) toediening van het medische product geïnactiveerd worden door complementeiwitten in het bloed. Deze eiwitten maken onderdeel uit van het humoraal immuunsysteem, en zijn in staat om lentivirusvectoren met VSV-G envelopeiwit te inactiveren.¹⁹

De COGEM is van oordeel dat de door haar opgestelde formule om het aantal vrije vectordeeltjes in te schatten op correcte wijze door de aanvrager is toegepast. Zij acht daarom de kans verwaarloosbaar klein dat er infectieuze vrije vectordeeltjes in het preparaat aanwezig zullen zijn en derden kunnen infecteren bij prikincident tijdens de toediening van het medische product aan de patiënt.

3.4. Effecten van de mogelijke blootstelling van het milieu aan de getransduceerde T-cellen

Uit studies blijkt dat getransduceerde T-cellen enkele maanden na toediening nog aanwezig kunnen zijn in patiënten.²⁰ In verschillende studies zijn gg-T-cellen langer dan 6 maanden na de behandeling aangetoond in patiënten^{21,22}, en in een enkele studie zijn een jaar na infusie gg-T-cellen gedetecteerd in twee van de 17 patiënten.²⁰ Derhalve kunnen bijvoorbeeld door een verwonding van de proefpersoon de getransduceerde T-cellen in theorie via bloed of lymfe in het milieu terecht komen. De gg-T-cellen worden niet uitgescheiden via speeksel, urine of feces. Aangezien de cellen buiten het lichaam niet kunnen overleven, acht de COGEM de kans op verspreiding in het milieu verwaarloosbaar klein.

Door incidenten, zoals een prikincident, kan het medische personeel besmet raken met de getransduceerde cellen. Als een gezond individu door een prikaccident aan gemodificeerde T-cellen wordt blootgesteld, is de kans groot dat deze cellen direct worden herkend en geëlimineerd door de afweercellen van de ontvanger. De cellen kunnen alleen overleven wanneer de MHC-moleculen volledig gelijk zijn aan die van de patiënt. De kans dat twee niet-verwante individuen volledig MHC-identiek zijn, is bijzonder klein, omdat er theoretisch gezien meer dan één miljoen verschillende haplotypen zijn. Bovendien heeft ieder individu twee MHC-haplotypen. In het onwaarschijnlijke geval dat de MHC-moleculen identiek zijn, kunnen de getransduceerde T-cellen een vergelijkbaar effect laten zien als in de beoogde patiënt.

Er is een theoretische mogelijkheid dat bij bijvoorbeeld een prikincident met een immuun-gecompromitteerd persoon geen eliminatie van de gg-T-cellen plaatsvindt. In dit geval zullen de bijwerkingen gelijk zijn aan die van de beoogde patiënt. Bij een prikincident zullen echter beduidend minder gg-T-cellen geïnjecteerd worden dan tijdens de toediening aan een patiënt.

Overdracht van T-cellen van moeder op kind

Het is niet uitgesloten dat gg-T-cellen via borstvoeding of placenta kunnen worden overgedragen van moeder op kind. Het is bij de COGEM niet bekend hoe lang dergelijke T-cellen in het kind kunnen persisteren. De COGEM zal, na nader onderzoek, terugkomen op de levensduur van gg-T-cellen, de mogelijke overdracht van gg-T-cellen van moeder op kind, en eventuele risico's van gg-T-cellen voor het kind. In het aanvraagformulier wordt melding gemaakt dat zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven uitgesloten worden van de klinische studie, wat eventuele risico's reduceert.

4. Conclusie

De aanvrager is van plan een klinische studie uit te voeren waarin lentiviraal getransduceerde T-cellen worden gebruikt die door de expressie van een CAR het BCMA antigen aanwezig op (maligne) B-cellen herkennen. Risico's die hierbij kunnen optreden, hebben betrekking op de eventuele vorming en

de verspreiding van RCL of recombinant virus, de aanwezigheid van vrije vectordeeltjes in het toe te dienen product, en de effecten van de mogelijke verspreiding van de getransduceerde T-cellen in het milieu.

Op basis van de aangeleverde informatie acht de COGEM de moleculaire karakterisering afdoende en het aantal vrije vectordeeltjes in KITE-585 voldoende gereduceerd. Daarnaast beschouwt zij de kans op de aanwezigheid van RCL of recombinant virus in KITE-585 verwaarloosbaar klein. Tevens acht zij de kans op nadelige effecten bij blootstelling van derden aan de gg-T-cellen verwaarloosbaar klein. De COGEM is daarom van oordeel dat de milieurisico's verbonden aan deze klinische studie met lentivirale-vector getransduceerde T-cellen verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. COGEM (2018). Klinische studie met lentiviraal getransduceerde T-cellen (JCAR017) tegen B-cel maligniteiten. COGEM advies CGM/180612-01
2. COGEM (2018). Klinische studie met retroviraal getransduceerde T-cellen tegen hematologische maligniteiten. COGEM advies CGM/180103-02
3. COGEM (2017). Klinische studie met TEG001 ter behandeling van hematologische en solide tumoren. COGEM advies CGM/171013-02
4. COGEM (2016). Klinische studie met getransduceerde T-cellen tegen B-cel maligniteiten. COGEM advies CGM/161130-01
5. COGEM (2016). Klinische studie met lentiviraal getransduceerde T-cellen tegen B-cel maligniteiten. COGEM advies CGM/160229-01
6. Volk WA *et al.* (1996). B cell Development, Receptors and genes. In: Essentials of Medical Microbiology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
7. Freed EO & Martin MA (2013), Human Immunodeficient Viruses: Replication. In: Fields virology, volume 2, sixth edition. Ed. Knipe DM *et al.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
8. Cockrell AS & Kafri T (2007). Gene delivery by lentivirus vectors. *Mol. Biotechnol.* 36: 184-204
9. Zufferey R *et al.* (1998). Self-inactivating lentivirus vector for safe and efficient in vivo gene delivery. *J. Virol.* 72: 9873-9880
10. Miyoshi H *et al.* (1998). Development of a self-inactivating lentivirus vector. *J. Virol.* 72: 8150-8157
11. COGEM (2013). Criteria voor moleculaire karakterisering van ggo's voor medische en veterinaire toepassing. COGEM advies CGM/130227-05
12. Sastry L *et al.* (2003) Certification assays for HIV-1-based vector: frequent passage of gag sequences without evidence of replication-competent viruses. *Mol. Ther.* 8: 830-839
13. Cornetta K *et al.* (2018). Absence of replication competent lentivirus in the clinic: analysis of infused T cell products. *Mol Ther.* 26: 280-288
14. Zaaijer HL *et al.* (1994). Results of 1-year screening of donors in The Netherlands for human T-lymphotropic virus (HTLV) type I: significance of Western blot patterns for confirmation of HTLV infection. *Transfusion* 34: 877-880
15. Lander ES *et al.* (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921

16. Dewannieux M & Heidmann T (2013). Endogenous retroviruses: acquisition, amplification and taming of genome invaders. *Curr. Opin. Virol.* 3: 646-656
17. Villesen P *et al.* (2004). Identification of endogenous retroviral reading frames in the human genome. *Retrovirology* 1: 32-44
18. COGEM (2009). Inschaling van laboratoriumwerkzaamheden met lentivirale vectoren. COGEM advies CGM/090331-03
19. DePolo NJ *et al.* (2000). VSV-G pseudotyped lentiviral vector particles produced in human cells are inactivated by human serum. *Mol Ther.* 2: 218-222
20. Morgan RA *et al.* (2006). Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314: 126-129
21. Porter DL *et al.* (2011). Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 365: 725-733
22. Kalos M *et al.* (2011). T Cells with Chimeric Antigen Receptors Have Potent Antitumor Effects and Can Establish Memory in Patients with Advanced Leukemia. *Sci. Transl. Med.* 3: 95ra73