

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 14 december 2020

KENMERK CGM/201214-02

ONDERWERP Advies betreffende procedures van markttoelatingen van medische ggo-producten die onder de generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies vallen

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Bij aanvragen voor de toelating van producten die genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) bevatten op de Europese markt, wordt de COGEM gevraagd om te adviseren over de eventuele milieurisico's. Hieronder vallen ook medische en veterinaire toepassingen of producten die via de aanvraagprocedures van de European Medicines Agency (EMA) ingediend worden. Een deel van deze vergunningaanvragen betreft ggo's of gg-toepassingen waarover de COGEM eerder adviezen met generieke milieurisicobeoordelingen voor klinische studies heeft uitgebracht.

In 2019 en 2020 heeft de COGEM drie generieke milieurisicobeoordelingen uitgebracht betreffende klinische studies met Adeno-associated virus (AAV)-vectoren^a, *ex vivo* retro- en lentiviraal getransduceerde cellen in afwezigheid van vrije vectordeeltjes^b, en *ex vivo* lentiviraal getransduceerde cellen in aanwezigheid van vrije lentivirale vectordeeltjes in het medisch product.^c Het doel van deze generieke adviezen is de vergunningverleningsprocedure voor dit type studies te vereenvoudigen. In deze generieke milieurisicobeoordelingen worden de randvoorwaarden genoemd waaraan het ggo(-product) dient te voldoen om bij klinische studies

^a COGEM (2019). Generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met AAV-vectoren. COGEM advies CGM/190905-01

^b COGEM (2019). Generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex vivo* retro- en lentiviraal getransduceerde cellen. COGEM advies CGM/190729-01

^c COGEM (2020). Generiek advies over de milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex vivo* lentiviraal getransduceerde cellen: aanwezigheid van vrije vectordeeltjes in het medisch product. COGEM advies CGM/200507-01



een verwaarloosbaar klein milieurisico te vormen. Nadien zijn door voortschrijdend inzicht in enkele gevallen wijzigingen van de randvoorwaarden doorgevoerd (zie Bijlage A voor een overzicht van de nu geldende randvoorwaarden).

Voor klinische studies met ggo-producten die voldoen aan de voorwaarden van de generieke milieurisicobeoordelingen voor AAV-vectoren of *ex vivo* retro- of lentiviraal getransduceerde cellen, geldt dat de milieurisico's op voorhand verwaarloosbaar klein zijn. De aanvragen voor deze klinische studies worden derhalve niet meer aan de COGEM voor advies voorgelegd.

De COGEM merkt op dat ook voor marktaanvragen van de boven genoemde ggo-producten haar eerder uitgebrachte generieke milieurisicobeoordelingen van toepassing zijn. Derhalve zal de COGEM bij adviesvragen over marktaanvragen voor gg-medicijnen of gg-toepassingen die blijken te voldoen aan de randvoorwaarden van de eerder uitgebrachte generieke milieurisicobeoordelingen voor klinische studies, niet langer een separaat advies uitbrengen, maar volstaan met een verwijzing naar de generieke adviezen.

De COGEM hoopt hiermee onnodige werklast bij de COGEM en andere betrokken instanties te verminderen, en een bijdrage te leveren aan het versnellen van vergunningprocedures door onnodige administratieve belasting te verminderen.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

- c.c.
- Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo
 - Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
DG Milieu en Internationaal

Bijlage:

A. Randvoorwaarden behorende bij de generieke milieurisicobeoordelingen



Bijlage A. Randvoorwaarden behorende bij de generieke milieurisicobeoordelingen^d

Randvoorwaarden AAV-vectoren

Vanwege het replicatiedeficiënte karakter van AAV-vectoren, en het feit dat alleen de ITR's van AAV nog maar aanwezig zijn, oordeelde de COGEM dat de risico's voor mens en milieu bij klinische studies met AAV-vectoren verwaarloosbaar klein zijn, mits aan de volgende randvoorwaarden wordt voldaan¹:

- de ITR's en capsid-eiwitten zijn afkomstig van AAV's, dat wil zeggen virussen behorende tot het genus *Dependoparvovirus* die voor *in vivo* replicatie afhankelijk zijn van een helpervirus (zoals *Adeno-associated dependo-parvovirus A*, *Adeno-associated dependoparvovirus B*, *Avian dependoparvovirus 1*, *Chiropteran dependoparvovirus 1*, *Pinniped dependoparvovirus 1* en *Squamate dependoparvovirus 1*);
- indien ten behoeve van de vectorproductie gebruik is gemaakt van helpervirus, dient dit te zijn geïnactiveerd of verwijderd;
- de gehele nucleotidensequentie van het AAV-vectorgenoom is vastgesteld en dient ter verificatie te zijn vergeleken met de nucleotidensequentie van de beoogde vector;
- het gebruikte transgen codeert niet voor sequenties die in staat zijn de vector te complementeren, of voor schadelijke genproducten of (proto)oncogenen.

In navolging op een nadere discussie over de moleculaire karakterisering van de AAV-vectoren² acht de COGEM de moleculaire karakterisering eveneens voldoende wanneer:

- vectorkaartjes en beschrijvingen van de productieplasmiden worden overlegd door de aanvrager;
- de aanvrager heeft aangegeven dat deze plasmiden gesequenced zijn en dat de AAV-sequenties in de plasmiden identiek zijn aan de beoogde sequentie.

Randvoorwaarden ex vivo retro- en lentiviraal getransduceerde cellen

Het generieke advies voor klinische studies met *ex vivo* retro- en lentiviraal getransduceerde cellen is van toepassing wanneer gebruik gemaakt wordt van retrovirale vectoren gebaseerd op het Moloney murine leukemia virus (MoMLV), of zelf-inactiverende (SIN) vectoren afgeleid van *Human immunodeficiency virus 1* (HIV-1), welke zijn geproduceerd met behulp van een 3^e generatie productiesysteem.³ In navolging op dit advies is in 2020 een aanvullende advies uitgebracht over de aanwezigheid van vrije lentivirale vectordeeltjes in het medische product,⁴ en zijn door voortschrijdend inzicht in enkele gevallen wijzigingen van de randvoorwaarden voorgesteld.

Samengevat acht de COGEM voor de generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex vivo* retro- en lentiviraal getransduceerde cellen het van belang dat:

^d Deze randvoorwaarden zijn herzien op basis van recente COGEM adviezen en besprekingen in vergaderingen van de subcommissie Medisch Veterinair van de COGEM.



- het gebruikte transgen niet codeert voor sequenties die in staat zijn de replicatiedeficiënte retro- of lentivirale vector te complementeren, of voor schadelijke genproducten of (proto)oncogenen;
- voor de moleculaire karakterisering geldt dat minimaal de vectorkaartjes en beschrijvingen van de productieplasmiden zijn overlegd door de aanvrager, en dat de aanvrager heeft bevestigd dat deze plasmiden gesequenced zijn en dat de retrovirale of lentivirale sequenties in de plasmiden identiek zijn aan de beoogde sequenties.²
- in tegenstelling tot het eerste generieke advies over *ex vivo* getransduceerde cellen³, is de generieke milieurisicobeoordeling van toepassing op zowel autologe als allogene^{5,6} cellen.

Specifiek voor klinische studies met lentivirale vectoren hanteert de COGEM daarnaast de volgende randvoorwaarden:

- Als de aanwezigheid van vrije lentivirale vectordeeltjes niet uitgesloten kan worden, dienen de volgende generieke maatregelen in acht genomen te worden⁴:
 - na toediening van het medisch product (*ex vivo* lentiviraal getransduceerde gg-cellen) blijft de patiënt minimaal 16 uur in het ziekenhuis opgenomen, zodat de standaard ziekenhuishygiënische maatregelen in acht genomen kunnen worden;
 - na toediening van het medisch product wordt de infuusinsteekplaats met een adequate methode gedesinfecteerd om resterende cellen en vectordeeltjes te inactiveren, en worden standaard ziekenhuishygiënische maatregelen tijdens de verzorging van de patiënt in acht genomen;
 - patiënt, medisch personeel en bezoekers worden voorgelicht hoe de eerste 16 uur na toediening van het medisch product er ten aanzien van wondverzorging en besmet materiaal moet worden omgegaan.

Het uitsluiten van HIV-1 en HIV-2 patiënten bij klinische studies met lentivirale vectoren is vervallen als randvoorwaarde van de generieke milieurisicobeoordeling.⁷

Specifiek voor klinische studies met retrovirale vectoren hanteert de COGEM de volgende aanvullende randvoorwaarden:

- Er zijn geen vrije infectieuze vectordeeltjes in het terug te plaatsen medische product aanwezig;
- De vectorbatch, de 'end of production' cellen, of het uiteindelijke medische product (de getransduceerde cellen) worden door middel van een gevalideerde test gecontroleerd op de afwezigheid van replicatiecompetent retrovirus (RCR).
- Het medische product betreft geen macrofagen.

Indien aan de bovengenoemde randvoorwaarden wordt voldaan acht de COGEM de risico's voor mens en milieu bij klinische studies met *ex vivo* retro- en lentiviraal getransduceerde cellen verwaarloosbaar klein.



Referenties:

1. COGEM (2019). Generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met AAV-vectoren. COGEM advies CGM/190905-01.
2. Besproken in de vergadering van de COGEM subcommissie Medisch Veterinair van 30 januari 2020.
3. COGEM (2019). Generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex vivo* retro- en lentiviraal getransduceerde cellen. COGEM advies CGM/190729-01.
4. COGEM (2020). Generiek advies over de milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex vivo* lentiviraal getransduceerde cellen: aanwezigheid van vrije vectordeeltjes in het medisch product. COGEM advies CGM/200507-01.
5. Besproken in de vergadering van de COGEM subcommissie Medisch Veterinair van 27 november 2019.
6. In een recent advies over allogene cellen die dusdanig gemodificeerd zijn dat de kans op afstoting verminderd is, heeft de COGEM gesignaleerd dat in deze gevallen bij directe overdracht van de cellen een potentieel risico voor derden bestaat en dat de instanties die betrokken zijn bij donatie van lichaamsmateriaal zich bewust moeten zijn van de mogelijke overdrachtsrisico's en geïnformeerd moeten worden over de behandeling die de patiënten hebben ondergaan, zodat zij dit in hun overwegingen mee kunnen nemen. COGEM (2020). Klinische studie met allogene *ex vivo* recombinant AAV-vector getransduceerde T-cellen (CTX130). CGM/201029-01
7. Besproken in de vergadering van de COGEM subcommissie Medisch Veterinair van 25 juni 2020.