

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
dhr. M.G.J. Harbers
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 29 mei 2024
KENMERK CGM/240529-01
ONDERWERP Advies inschaling productiewerkzaamheden met gg-cellen verkregen met 3e generatie SIN lentivirale vectoren

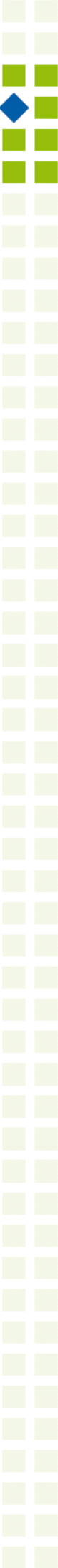
Geachte heer Harbers,

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag betreffende het dossier getiteld 'Pilot-scale production of membrane particles' (IG 23-203_2.8-000), ingediend door Kiadis Pharma Netherlands, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

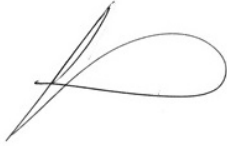
De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van productiewerkzaamheden met genetisch gemodificeerde (gg-)cellen in een 'single-use bioreactor' (SUB). De gg-cellen (CSTX002) zijn elders vervaardigd met behulp van een 3^e generatie SIN lentivirale vector, en brengen twee membraaneiwitten tot expressie. Na de kweek van de gg-cellen in de SUB zullen de cellen gelyseerd worden om membraanblaasjes met deze eiwitten op te zuiveren. De aanvrager verzoekt om de kweek van de gg-cellen plaats te laten vinden op inperkingsniveau MI-II. Hiervoor dient volgens de Regeling ggo onder andere aangetoond te worden dat er geen replicatiecompetent lentivirus (RCL) aanwezig is in de CSTX002 cellen, en mogen geen residuele lentivirale vectordeeltjes aanwezig zijn.

De aanvrager heeft gegevens van verscheidene analyses aangeleverd en concludeert op basis van de testresultaten dat er geen RCL of vrije vectordeeltjes in de CSTX002 cellen aanwezig zijn. De COGEM merkt op dat voor verscheidene analyses enkel het eindresultaat genoemd is en verdere gegevens over de testen ontbreken. Op basis van de gebruikte vectoren is de COGEM van oordeel dat de kans op aanwezigheid van RCL verwaarloosbaar klein is. Zij acht afdoende aangetoond dat er geen andere retrovirussen in de gg-cellen zijn. Op basis van de COGEM formule acht zij eveneens de kans op aanwezigheid van vrije vectordeeltjes gedurende de kweek, verwaarloosbaar klein. Concluderend kan zij instemmen met de uitvoering van de voorgenomen werkzaamheden op inperkingsniveau MI-II.



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. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo
 - Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal

Advies inschaling productiewerkzaamheden met genetisch gemodificeerde cellen verkregen met 3^e generatie lentivirale SIN-vectoren

COGEM advies CGM/240529-01

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde (gg-)cellen in een ‘single-use bioreactor’ (SUB) voor grootschalige productie (IG 23-203). De aanvraag is afkomstig van Kiadis Pharma Netherlands. De gg-cellen zijn elders vervaardigd door transductie met 3^e generatie zelf-inactiverende (SIN) lentivirale vectoren en zullen in een STR-bioreactor met een maximaal volume van 200 liter gekweekt worden. In de gg-cellen komen twee membraangebonden eiwitten (cytokinen) tot expressie; 4-1BBL en IL-21. Na de kweek worden de cellen geoogst en gelyseerd om plasmamembraanblaasjes met deze eiwitten te extraheren en op te zuiveren. De aanvrager is reeds in het bezit van een vergunning om werkzaamheden in een <100 liter bioreactor op ML-I uit te voeren. Volgens de ‘Regeling genetisch gemodificeerde organismen’ (Regeling ggo)¹ geldt dat werkzaamheden die kleinschalig op ML-I gehanteerd mogen worden, voor grootschalige productie standaard op MI-III ingeschaald worden. De aanvrager verzoekt derhalve een omlaagschaling van inperkingsniveau MI-III naar MI-II. Om hiervoor in aanmerking te komen dienen de ggo’s te voldoen aan bijlage 6.1 van de Regeling ggo, waarbij onder andere als voorwaarde gehanteerd wordt dat er geen replicatiecompetent lentivirus (RCL) gevormd kan worden, en geen residuele lentivirale vectordeeltjes aanwezig zijn. De COGEM is gevraagd of voldoende aangetoond is dat cellen vrij zijn van virale sequenties die tot productie van virus kunnen leiden en vrij zijn van residuele lentivirale vectordeeltjes, en of zij kan instemmen met een inschaling op MI-II.

2. Lentivirussen en lentivirale vectoren

Lentivirussen kunnen hun virale genoom in het genoom van de gastheercel integreren. Vanwege deze eigenschap worden replicatiedeficiënte vectoren op basis van lentivirussen ontwikkeld en toegepast als gentransfersysteem. Veel lentivirale vectorsystemen zijn afgeleid van het Human immunodeficiency virus 1 (HIV-1, huidige naam *Lentivirus humimdef1*).

2.1 *Lentivirus HIV-1*

HIV-1 is een enkelstrengs RNA virus en behoort tot het genus van *Lentivirus* (subfamilie: *Orthoretrovirinae*).² Het genoom bevat drie structurele genen (*gag*, *pol* en *env*), twee essentiële regulatoire genen (*tat* en *rev*), een viertal accessoire genen (*vif*, *vpr*, *vpu* en *nef*), een packagingsignaal (Ψ), Rev-responsive element (RRE) en aan weerszijden een zogenaamde ‘Long Terminal Repeat’ (LTR).

Het genoom is ingepakt in capsid-eiwitten (gecodeerd door het *gag*-gen) en wordt omhuld door een lipidenmembraan, de zogenoemde ‘envelop’. In de envelop bevinden zich envelopeiwitten (gecodeerd door het *env*-gen) die het gastheertropisme van het virus bepalen. Het derde structurele gen *pol*, codeert voor een virus-specifieke polymerase: het reverse transcriptase (RT) dat het virale RNA omzet naar dubbelstrengs DNA, het provirale genoom.^{3,4} Daarnaast codeert *pol* ook voor het enzym integrase, waardoor het provirale

genoom in het DNA van de geïnfecteerde cel wordt geïntegreerd. De transcriptiemachinerie van de gastheercel zorgt voor de synthese van viraal RNA vanaf het geïntegreerde provirale DNA.

Het regulatoire gen *tat* codeert voor het Tat eiwit dat noodzakelijk is om de transcriptie te activeren. Het *rev*-gen codeert voor een eiwit dat aan het RRE in het virale RNA bindt en een belangrijke rol heeft in de export van dit RNA van de kern naar het cytoplasma. Voor de binding van het capsid-eiwit met het virale RNA en de uiteindelijke vorming van virusdeeltjes is het packagingsignaal Ψ in het RNA essentieel.

De accessoire genen zijn *in vitro*, d.w.z. in virus-cel cultures in het laboratorium, niet essentieel voor virusreproductie, maar *in vivo* spelen ze een belangrijke rol in de virulentie.^{4,5,6} Zonder de accessoire genen kunnen deze lentivirussen niet efficiënt repliceren in de mens (HIV-1 en HIV-2) of apen (SIV, Simian immunodeficiency virus).⁴ De precieze functie van de verschillende accessoire eiwitten is echter nog niet geheel duidelijk.

2.2 Lentivirale vectoren

Voor de productie van replicatiedeficiënte lentivirale vectordeeltjes wordt gebruik gemaakt van zogenaamde 'split packaging' systemen. Daartoe worden de verschillende virale genen en sequenties opgesplitst, en *in trans* over meerdere vectoren verdeeld. Door deze opsplitsing moet de vorming van RCL voorkomen worden. De volgende vectoren moeten gezamenlijk in een gastheercel getransfecteerd worden om virusdeeltjes te produceren:

- 1) de 'transfervector'. Dit construct bevat het gewenste transgen, geflankeerd door virale LTRs, en het packagingsignaal.
- 2) de 'pseudotyping vector'. Dit is een expressievector voor een envelopeiwit. Meestal wordt VSV-G als envelopeiwit gebruikt, waardoor de resulterende lentivirale vector een veel breder spectrum van doelwitcellen kan infecteren dan HIV-1.
- 3) het 'packagingconstruct'. Deze vector (of set van vectoren) codeert de HIV-1 eiwitten die nodig zijn voor de productie van virusdeeltjes. De *gag*, *pol* en *rev* genen zijn de minimale componenten, maar daarnaast kan ook het *tat* gen aanwezig zijn.

Bij een 3^e generatie lentiviraal vectorsysteem zijn de *gag* en *pol* genen op één packagingconstruct aanwezig, ontbreekt het *tat* gen, en is het *rev* gen aanwezig op een afzonderlijk plasmide. Het packagingsignaal en de LTRs ontbreken in de packagingconstructen. Daarnaast zijn er zelf-inactiverende (self inactivating; SIN) transfervectoren ontwikkeld. In deze vectoren ontbreekt het domein van de 3' LTR dat de promotor en 'enhancer' elementen van de LTR bevat. Tijdens reverse transcriptie naar het provirale genoom wordt deze deletie overgenomen in de 5' LTR waardoor de in het DNA geïntegreerde vector geen functionele LTR promotor/enhancer activiteit meer bezit. Hierdoor wordt de initiatie van transcriptie verhinderd. Dit reduceert de kans op mobilisatie van de vector uit het genoom van de gastheer aanzienlijk.

3. Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is voornemens om grote hoeveelheden gg-cellen te kweken om plasmamembraan partikels (PM21) te produceren die gebruikt kunnen worden voor de expansie van 'natural killer' (NK-)cellen die ingezet worden als kankerbehandeling.⁷ De membraanpartikels worden geproduceerd door de gg-cel lijn

CSTX002, waarin de membraangebonden cytokinen 4-1BBL en IL-21 tot expressie komen. De aanvrager is voornemens de werkzaamheden op te schalen van een kleine bioreactor (<100 liter, op ML-I) naar een grote SUB van maximaal 200 liter.

3.1 Lentivirale SIN-vectoren

Voor de vervaardiging van CSTX002 zijn twee lentivirale SIN-vectoren gebruikt, gepseudotypeerd met het glycoproteïne van het vesicular stomatitis virus (VSV-G). Deze vectoren zijn geproduceerd door een extern bedrijf in de Verenigde Staten, en hierbij is gebruik gemaakt van een derde generatie productiesysteem. De vergunningaanvraag bevat informatie die door de aanvrager als vertrouwelijk is aangemerkt, deze informatie is door de COGEM ingezien en betreft vectorkaartjes van de transferplasmiden en een schematische weergave van de helperplasmiden in het productiesysteem.

3.2 De gg-celijn CSTX002

De gg-celijn CSTX002 is tot stand gekomen door de celijn K562 te transduceren met derde generatie lentivirale SIN-vectoren. De humane celijn K562 bestaat uit lymfoblasten, verkregen uit het beenmerg van een 53-jarige patiënt met chronische myeloïde leukemie. De aanvrager stelt dat de K562 celijn vrij is van HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, SIV en andere lentivirussen, en additioneel getest is en negatief bevonden is voor hepatitis B virus, hepatitis C virus, humaan papillomavirus (HPV), Epstein-barrvirus (EBV) en cytomegalovirus (CMV). De K562 cellen zijn tweemaal getransduceerd: de eerste keer met een lentivirale SIN-vector voor de expressie van humaan 4-1BBL (een transmembraan cytokine van de 'tumor necrosis factor' (TNF) familie) en een tweede keer voor de expressie van humaan membraangebonden interleukin 21 (mbIL-21; een immuunregulatorisch cytokine). In de resulterende gg-celijn CSTX002 komen hierdoor zowel 4-1BBL als mbIL-21 tot expressie op het celmembraan. De gg-celijn CSTX002 is elders vervaardigd. Kiadis Pharma zal voor de kweek van CSTX002 in de SUB gebruik maken van een Master Cell Bank (MCB).

3.2.1 Aanwezigheid RCL in de CSTX002 MCB

De MCB van CSTX002 is onder andere getest op aanwezigheid van RCL, HIV-1/2, HTLV-1/2 en reverse transcriptase (niet-specifieke virale contaminatie). Deze testen zijn uitgevoerd door een externe partij, en hiervan zijn rapporten aangeleverd met de testresultaten. De aanwezigheid van RCL in CSTX002 is getest met behulp van een co-cultuur met C8166 cellen. C8166 cellen zijn permissief voor infectie door HIV-1 en sterk verzwakte HIV-varianten. Na de co-cultuur van de MCB en C8166 cellen wordt na een aantal passages het supernatant verzameld en getest op RCL door middel van een p24 capside ELISA. De aanwezigheid van HIV-1/2 en HTLV-1/2 in CSTX002 is getest met behulp van (Taqman) qPCR. Voor HIV-1, HIV-2 en HTLV-1 is een 'limit of detection' van 10 kopieën vermeld, voor HTLV-2 is dit 100 kopieën. De aanwezigheid van reverse transcriptase (aanwezig in retrovirussen) is getest met een fluorescerende PCR-gebaseerde reverse transcription assay (F-PBRT). De aanvrager meldt dat hierbij geen replicatiecompetente virussen gedetecteerd zijn.

3.2.2 Aanwezigheid residuele lentivirale vectordeeltjes

In de aanvraag zijn gegevens aangeleverd om aan te tonen dat CSTX002 geen replicatie-deficiënte lentivirale partikels meer bevat. Hiervoor is door een extern bedrijf een beschrijving van een elektronenmicroscopie-analyse aangeleverd, met de bijbehorende testresultaten. Daarnaast heeft de aanvrager de COGEM formule^{8,9} toegepast, om de theoretische reductie van het aantal vrije lentivirale vectordeeltjes te bepalen. De aanvrager stelt dat op basis van de gebruikte virustiter voor vervaardiging van CSTX002 ($<2 \times 10^8$ deeltjes per ml), de kweekdagen tussen de transductie en de start van het inoculum voor de 200 liter SUB (53 dagen), en de halfwaardetijd van het VSV-G pseudotyperingseiwit (0,7), een reductieratio van 147 bereikt wordt. Dit komt overeen met 0,007 deeltjes. Volgens de aanvrager zal de daadwerkelijke reductiefactor hoger zijn, omdat trypsinebehandelingen en verdunningen tijdens celkweek, en wasstappen ter voorbereiding op de FACs, niet meegerekend zijn.

3.3 *Werkzaamheden met de single-use bioreactor (SUB)*

Voorafgaand aan het gebruik van de SUB in de MI-II productieruimte worden de CSTX002 cellen eerst opgekweekt in 50 liter medium in een ML-I laboratorium. Dit wordt vervolgens overgebracht in een gesloten 'leakproof' container naar de SUB, een Sartorius BIOSTAT STR200, met een maximum werkvolume van 200 liter, in een faciliteit voor grootschalige productie. De integriteit van de SUB wordt voorafgaand aan de werkzaamheden gecontroleerd door deze te vullen met 150 liter medium met een lichte overdruk. De SUB en daaraan gekoppelde verbindingen en slangen zullen dagelijks worden gecontroleerd op lekkage.

Bij in gebruik name van de SUB wordt er dagelijks 200 tot 400 liter celvrij permeaat onttrokken uit de bioreactor, waarbij de gg-cellen door een ATF filter tegengehouden worden. Het werkvolume zal gelijk gehouden worden door de aanvoer van eenzelfde hoeveelheid vers medium. Het permeaat wordt afgevoerd in een 'kill tank'. De aanvrager geeft aan dat er gedurende het proces ongeveer 2500 liter afval wordt afgevoerd, al wordt ook beschreven dat het proces 9 dagen duurt wat uitkomt op maximaal (9 x 400) 3600 liter. De SUB wordt steriel gehouden met behulp van diverse 'connectors' en 'separators' waarmee buizen worden vastgemaakt dan wel afgesloten. De SUB wordt onder een lichte overdruk gehouden door een continue aanvoer van lucht. De uitgaande luchtstroom wordt gefilterd met behulp van een hydrofoob 0.2 micron filter.

Na ongeveer 9 dagen worden de cellen verzameld, gewassen en geconcentreerd tot een celsuspensie van ongeveer 40 liter door gebruik te maken van een centrifuge voor eenmalig gebruik die aseptisch verbonden is met de SUB. De cellen worden vervolgens in een 'microfluidics' systeem gehomogeniseerd, eveneens aseptisch aangesloten op de SUB. Dit systeem is niet voor eenmalig gebruik en wordt ontsmet door te spoelen met een oplossing van 0,5 M NaOH oplossing, gevolgd door 70% ethanol. Het homogenaat wordt vervolgens opnieuw gecentrifugeerd om het celdebris te scheiden en verzameld in containers om over te brengen naar een ML-I laboratorium. Het gehele proces om het homogenaat te verkrijgen betreft een gesloten systeem.

4. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft in 2021 een generiek advies uitgebracht over handelingen met lenti- en retrovirale vectoren en hiermee getransduceerde cellen.¹⁰ Hierin heeft zij geadviseerd dat werkzaamheden met productie van lentivirale vectoren of hiermee getransduceerde cellen op ML-I kunnen plaatsvinden, mits hierbij geen RCL gevormd kan worden. De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over grootschalige productie van gg-cellen die verkregen zijn met behulp van derde generatie lentivirale SIN-vectoren. De COGEM heeft in het verleden wel verschillende keren geadviseerd over grootschalige producties in SUB's op MI-III inperkingsniveau^{e.g.,11,12,13,14} en op MI-I,^{15,16,17} waaronder de omlaagschaling van cellen die met AAV partikels zijn vervaardigd naar MI-I.¹⁷

5. Overweging

In de onderhavige vergunningaanvraag wordt verzocht om grootschalige productie van lentiviraal getransduceerde cellen plaats te laten vinden op MI-II, waarbij gebruik gemaakt wordt van een SUB met een maximaal volume van 200 liter. Om dergelijke werkzaamheden op MI-II uit te mogen voeren, is het van belang dat er geen replicatiecompetent virus is de cellen aanwezig in, of gevormd kan worden. Ook dienen volgens de Regeling ggo residuele vectordeeltjes afwezig te zijn. De COGEM is gevraagd of de aangeleverde gegevens voldoende aantonen dat aan deze volwaarden voldaan wordt, en of inschaling van werkzaamheden op MI-II mogelijk zijn. In onderstaande paragrafen zal de COGEM ingaan op deze aspecten.

5.1 Aanwezigheid van replicatiecompetent lentivirus in de CSTX002 cellen

Op basis van de aangeleverde informatie is de COGEM van oordeel dat voldoende bevestigd is dat voor vervaardiging van de gg-cellen (CSTX002) gebruik is gemaakt van een 3^e generatie lentiviraal productiesysteem, met een SIN-transfer vector. De aanvrager heeft de CSTX002 cellen getest op RCL door middel van co-cultuur met C8166 cellen, waarbij het supernatant na enkele passages gebruikt is voor een p24 capside ELISA. De COGEM acht deze assay geschikt voor de detectie van RCL, maar merkt op dat enkel het eindresultaat inzichtelijk is en verdere informatie over deze assay (waaronder de detectielimiet en de gebruikte controles) ontbreekt. Echter, de COGEM heeft eerder vastgesteld dat bij werkzaamheden met cellen getransduceerd met een (SIN) vector geproduceerd met een 3e generatie lentiviraal systeem, de kans op vorming van RCL verwaarloosbaar klein is en een RCL test daarom niet noodzakelijk is.¹⁰ Zij is derhalve van oordeel dat de kans op aanwezigheid van RCL afkomstig uit het productiesysteem in de CSTX002 cellijn, verwaarloosbaar klein is.

Daarnaast heeft de aanvrager met qPCR specifiek getest op de aanwezigheid van HIV-1 en -2 en HTLV-1 en -2, en is een reverse transcriptase assay uitgevoerd om retrovirussen te detecteren. Ook hier ontbreken verdere gegevens van de gebruikte test, maar de COGEM is van mening dat op basis van de algemene gevoeligheid van een qPCR en de combinatie met de reverse transcriptase assay, aangenomen kan worden dat de kans op aanwezigheid van wildtype retrovirussen in deze gg-cellen verwaarloosbaar klein is.

5.2 Aanwezigheid residuele vectordeeltjes

Om te bevestigen dat er geen vrije lentivirale vectordeeltjes aanwezig zijn in de CSTX002 cellen heeft de aanvrager resultaten van een elektronenmicroscopie-analyse aangeleverd en de COGEM formule toegepast

om een theoretische benadering van het aantal deeltjes te bepalen. De COGEM is van oordeel dat elektronenmicroscopie geen geschikte methode is om de aanwezigheid van vrije vectordeeltjes uit te sluiten. Bij deze techniek wordt gekeken naar de ultrastructurele morfologische karakteristieken van de gg-cellen, waarmee virus-cel interacties kunnen worden waargenomen. Eventuele vectordeeltjes die wel in het medium, maar niet op cellen aanwezig zijn, worden hierbij over het hoofd gezien. Daarnaast zijn 200 cellen bekeken, en is niet duidelijk of dit aantal geschikt is om de aanwezigheid van residuele vectordeeltjes uit te sluiten. Gegevens over de detectiegevoeligheid ontbreken. Op basis van de COGEM formule kan echter wel bevestigd worden dat de kans op aanwezigheid van residuele vectordeeltjes verwaarloosbaar klein is. De COGEM is het met de aanvrager eens dat de werkelijke reductieratio waarschijnlijk veel hoger zal liggen, omdat alleen de kweektijd door de aanvrager in de formule is opgenomen, en de wasstappen niet zijn meegeteld.

5.3 Werkzaamheden in de SUB

Er wordt gebruik gemaakt van een gesloten systeem op MI-II, waarbij de SUB voorafgaand aan de werkzaamheden gecontroleerd wordt op integriteit en tijdens de werkzaamheden dagelijks controles op lekkage plaatsvinden. De gg-cellen die in de SUB gekweekt worden, kunnen buiten de bioreactor niet overleven. In het theoretische geval er blootstelling van een medewerker aan de gg-cellen optreedt, zullen de gg-cellen door het immuunsysteem van de medewerker vernietigd worden.

6. Advies

De COGEM is van oordeel bij de beschreven handelingen met de gg-cellen (CSTX002) in de Sartorius BIOSTAT STR200 SUB de kans op aanwezigheid van replicatiecompetent lentivirus, of replicatie-deficiënte vectordeeltjes verwaarloosbaar klein is. Al het bovenstaande in overweging nemende is de COGEM van oordeel dat bij uitvoering van de voorgenomen werkzaamheden op inperkingsniveau MI-II, de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013.
<https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072> (bezocht: 21 mei 2024)
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) taxonomy. Taxonomy of *Lentivirus humimdefl*.
https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202305030 (bezocht op 8 mei 2024)
3. Goff SP (2013). Retroviridae. In: Fields virology, volume 2, sixth edition. Ed. Knipe DM *et al.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
4. 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
5. Strebel K (2013). HIV accessory proteins versus host restriction factors. *Curr. Opin. Virol.* 3: 692-699
6. Gramberg T *et al.* (2009). Accessories to the crime: recent advances in HIV accessory protein biology. *Curr HIV/AIDS Rep.* 6: 36-42

7. Oyer JL *et al.* (2016). Natural killer cells stimulated with PM21 particles expand and biodistribute in vivo: Clinical implications for cancer treatment. *Cytotherapy* 18: 653-663
8. Dautzenberg IJ & Hoeben RC (2020). The COGEM formula revisited, experimental validation of the reduction ratio formula for free lentiviral particles. COGEM rapport CGM 2020-01
9. COGEM (2020). Generiek advies over de milieuristicobeoordeling van klinische studies met ex vivo lentiviraal getransduceerde cellen: aanwezigheid van vrije vectordeeltjes in het medisch product. COGEM advies CGM/200507-01
10. COGEM (2021). Heroverweging inschaling werkzaamheden met replicatiedeficiënte lenti- en gammaretrovirale vectordeeltjes onder Ingeperkt Gebruik. COGEM advies CGM/210218-01
11. COGEM (2010). Grootschalige kweek van genetisch gemodificeerde dierlijke cellen in een Single-Use bioreactor. COGEM advies CGM/101028-03
12. COGEM (2011). Eiwitproductie in een Single-Use Bioreactor met behulp van baculovirusexpressie-systeem. COGEM advies CGM/111128-02
13. COGEM (2015). Grootschalige kweek van genetisch gemodificeerde dierlijke cellen in de 'Single-Use Bioreactor Sartorius STR'. COGEM advies CGM/150907-01
14. COGEM (2016). Grootschalige productie van genetisch gemodificeerde adenovirale vectoren in een 'Single-Use Bioreactor'. COGEM advies CGM/160607-02
15. COGEM (2011). Grootschalige productie van monoklonale antilichamen met behulp van PER.C6 cellen in een kweekstelsel voor eenmalig gebruik. COGEM advies CGM/110503-01
16. COGEM (2011). Commerciële productie van genetisch gemodificeerde dierlijke cellen in een Single Use Bioreactor onder MI-I condities. COGEM advies CGM/110110-02
17. COGEM (2020). Omlaagschaling van grootschalige productiewerkzaamheden met gg-CHO cellen in een Single Use Bioreactor (SUB). COGEM advies CGM/200918-01