

Aan de staatssecretaris van Openbaar Vervoer en Milieu
Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat
De heer Ch.A. Jansen
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 15 mei 2025
KENMERK CGM/250515-02
ONDERWERP Advies Klinische studies met MDG1015, retroviraal getransduceerde gg-T-cellen

Geachte heer Jansen,

Naar aanleiding van twee adviesvragen over de identieke dossiers IM-MV 25-005_001 en IM-MV 25-006_001, beide getiteld 'EPITOME-1015-I: A Phase I Study to Investigate the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of a Third Generation TCR-T therapy, MDG1015, in Epithelial Ovarian Carcinoma, Gastroesophageal (Junction) Adenocarcinoma, Myxoid (Round Cell) Liposarcoma and/or Synovial Sarcoma Subjects with Advanced Disease Expressing NY-ESO-1 and/or LAGE-1a' deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

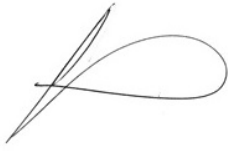
De COGEM is gevraagd te adviseren over de milieurisico's van twee identieke klinische studies waarbij patiënten met vergevorderde kanker worden behandeld met genetisch gemodificeerde (gg) afweercellen. Hierbij worden T-cellen (een type afweercellen) van de patiënt buiten het lichaam (*ex vivo*) genetisch aangepast met behulp van zogenoemde retrovirale vectoren. Na deze aanpassing kunnen de gg-T-cellen specifieke kankercellen herkennen en een afweerreactie tegen deze cellen op gang brengen.

In 2020 heeft de COGEM voor klinische studies met gg-cellen die *ex vivo* met lenti- of retrovirale vectoren aangepast worden een generieke milieurisicobeoordeling uitgebracht. De gg-T-cellen in beide studies voldoen grotendeels aan de voorwaarden zoals gesteld in het generieke advies. Er kan echter niet uitgesloten worden dat er bij het toedienen van de gg-T-cellen nog een kleine hoeveelheid vrije deeltjes van de retrovirale vectoren aanwezig zijn. Er is berekend dat dit maximaal 330 vrije vectordeeltjes kunnen zijn.

Deze vrije vectordeeltjes zouden in theorie naar derden kunnen worden overgedragen via bloed-bloedcontact. Omdat bij dergelijk onbedoeld contact een zeer beperkte hoeveelheid bloed overgedragen wordt, acht de COGEM de kans op overdracht van vrije vectordeeltjes en een eventueel schadelijk effect hiervan bij derden, verwaarloosbaar klein. Gezien deze overwegingen is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu bij het uitvoeren van deze twee identieke klinische studies 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. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo
- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal
- Dr. ir. M.M.C. Gielkens, Loket Gentherapie
- Dr. K.R.J. Vanmolkot, Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
- Drs. K.E. Kok, Ministerie van VWS
- Drs. W.T. Leijds, Ministerie van VWS

Advies Twee klinische studies met MDG1015; retrovirale ex vivo getransduceerde autologe gg-T-cellen

COGEM-advies CGM/250515-02

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de vergunningaanvragen (IM-MV 25-005 en IM-MV 25-006) van twee identieke klinische studies met genetisch gemodificeerde (gg-)T-cellen. De aanvragen zijn afkomstig van het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (NKI-AVL) en het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). In de klinische studies wordt het medische product, MDG1015 genaamd, gebruikt ter behandeling van verschillende vormen van vergevorderde kanker. MDG1015 bestaat uit genetisch gemodificeerde (gg-)T-cellen die worden geproduceerd door T-cellen van de patiënt *ex vivo* te transduceren met retrovirale vectoren, waardoor deze een T-cel receptor (TCR) en het costimulatoire schakeleiwit ‘programmed cell death 1’ PD1-41BB tot expressie brengen. De retrovirale vectoren die gebruikt worden zijn replicatiedeficiënte zelf-inactiverende (‘self-inactivating’; SIN) vectoren gebaseerd op het gammaretrovirus Moloney murine leukemia virus (MoMLV; ICTV taxonomie *Gammaretrovirus murleu*).

De klinische studies vallen buiten de generieke milieuriscoboordeling, omdat er lage hoeveelheden residuele vectordeeltjes in het product aanwezig kunnen zijn. Hierdoor voldoen deze vergunningaanvragen niet aan de voorwaarden voor een Vergunning onder Voorwaarden (VoV), noch aan de voorwaarden opgesteld in de generieke COGEM-adviezen over *ex vivo* retroviraal getransduceerde humane cellen waarop de VoVs grotendeels zijn gebaseerd.

2. Eerdere COGEM-adviezen

De COGEM heeft in het verleden meerdere malen adviezen uitgebracht over klinische studies met retroviraal getransduceerde humane T-cellen.^{1,2,3,4,5,6,7,8} In 2020 heeft de COGEM een generieke milieuriscoboordeling uitgevoerd voor onder andere klinische studies met *ex vivo* retroviraal getransduceerde cellen waarbij gebruik gemaakt wordt van een retroviraal vectorsysteem gebaseerd op MoMLV. Zij is van oordeel dat de milieurisico's voor dergelijke klinische studies verwaarloosbaar klein zijn, mits er aan enkele voorwaarden wordt voldaan.^{9,10,11} De randvoorwaarden die gelden voor klinische studies met retroviraal getransduceerde cellen zijn als volgt:^{9,10,11}

- Het gebruikte transgen codeert niet voor sequenties die in staat zijn de replicatie-deficiënte retrovirale vector te complementeren, of voor schadelijke genproducten of (proto)oncogenen.
- Er mogen sequenties van onder andere virale promotoren, niet-virale introns, IRES-elementen en ribosomale skip-sequenties aanwezig zijn in de transfervector, mits hiervoor geen lenti- of retrovirale sequenties worden gebruikt.¹² Enkele specifieke lenti- en retrovirale promotorsequenties zijn wel toegestaan.¹³
- 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;

- 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;
- Het medische product betreft geen macrofagen.

Voor twee klinische studies met retroviraal getransduceerde cellen die niet voldeden aan de voorwaarden van de generieke milieurisicobeoordelingen, heeft de COGEM afzonderlijk advies uitgebracht.^{14,15} De COGEM heeft daarnaast ook advies uitgegeven over de risico's voor derden bij klinische studies met gg-T-cellen.^{16,17} Naar aanleiding van dit advies worden eventuele mensgebonden risico's van donatie van lichaamsmateriaal, zwangerschap, het geven van borstvoeding en moedermelkdonatie niet meer onder de vergunningverlening van gg-organismen (ggo's) beoordeeld en geadresseerd.^{17,18}

3. Informatie over de klinische studie en het medisch product MDG1015

De klinische studies met het medisch product MDG1015 zullen worden uitgevoerd in het AVL of het UMCG, waarbij per locatie maximaal 20 proefpersonen behandeld worden. MDG1015 bestaat uit autologe gg-T-cellen die *ex vivo* zijn getransduceerd met een replicatiedeficiënte, zelf-inactiverende (SIN) retrovirale vector. Na transductie brengen de gg-T-cellen een TCR en het PD1-41BB-eiwit tot expressie. Deze gg-T-cellen zullen intraveneus worden toegediend, onder naleving van de standaard ziekenhuishygiënemaatregelen. MDG1015 is bedoeld voor de behandeling van tumoren waarin de tumormerkers NY-ESO-1 en/of LAGE-1a tot expressie komen, bij patiënten met gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom, gastro-oesofageaal overgangsadencarcinoom, myxoïde liposarcoom of synoviaal sarcoom.

De replicatiedeficiënte SIN-retrovirale vector die wordt gebruikt, is gebaseerd op MoMLV. In de retrovirale vector zijn de genen die essentieel zijn voor replicatie van het virus, de *gag*-, *pol*- en *env*-genen, niet aanwezig. De virale vector bevat wel de long terminal repeats (LTRs) en het packagingsignaal van MoMLV. In de 3'-LTR is de U3 regio gedeleteerd, waardoor de retrovirale vector zelf-inactiverend (SIN) is. De genen benodigd voor vorming van virale vectordeeltjes zijn aanwezig in de productiecellijn. De productiecellen bevatten een plasmide met de sequentie voor het gag-pol eiwit van MoLMV, een plasmide met de sequentie voor het envelopeiwit van gammaretrovirus gibbon ape leukemia virus (GALV), en een plasmide dat de retrovirale vectorsequentie inclusief de transgenen bevat. De productiecellen zijn getest en vrij van HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, en SV40. De transgenen brengen een TCR en het PD1-41BB-eiwit tot expressie. De aanvragers geven aan dat deze niet coderen voor sequenties die in staat zijn de replicatiedeficiënte eigenschap van de vector te complementeren, en dat er geen andere retrovirale sequenties aanwezig zijn. De productie van deze retrovirale vector en de gg-T-cellen valt buiten deze aanvragen.

4. Overwegingen

De COGEM heeft randvoorwaarden gedefinieerd voor een generieke milieurisicobeoordeling voor klinische studies met *ex vivo* retroviraal getransduceerde cellen. De onderhavige klinische studies vallen buiten deze generieke milieurisicobeoordeling, omdat er lage hoeveelheden residuele vectordeeltjes in het product aanwezig kunnen zijn, en hiermee niet wordt voldaan aan de voorwaarden voor een Vergunning onder Voorwaarden (VoV), noch aan de voorwaarden opgesteld in de generieke COGEM-adviezen waarop de VoVs grotendeels zijn gebaseerd.

4.1 Moleculaire karakterisering van de retrovirale vector

In de onderhavige aanvragen zijn vectorkaartjes en beschrijvingen van de elementen in de MoMLV-vector aanwezig in het vertrouwelijke deel van de aanvragen. Bij de productie van de vector zijn geen helperplasmiden toegepast, maar is gebruik gemaakt van een productieceldlijn. De aanvragers geven aan dat de retrovirale vectorsequentie in deze productieceldlijn (de Master Cell Bank) is geverifieerd door (targeted-locus amplification) sequencing, alsmede door middel van sequencing van de geïntegreerde vector in cellen getransduceerd met de retrovirale partikels geproduceerd door deze productieceldlijn.

De COGEM is van oordeel dat de aanvragers de moleculaire karakterisering voldoende hebben uitgevoerd.

4.2 Controle op aanwezigheid van replicatiecompetent retrovirus

Een mogelijk risico bij de productie van retrovirale vectordeeltjes is het ontstaan van replicatiecompetent retrovirus (RCR). In theorie zou RCR kunnen ontstaan door recombinatie tussen de verschillende plasmiden die benodigd zijn voor de productie van de virale vector, of door recombinatie van de vectoren met endogene retrovirussequenties die in het genoom van de gebruikte productieceldlijn aanwezig zijn.

De productie van het medisch product MDG1015 valt buiten de aanvragen van de klinische studies. In de SIN-retrovirale vector (gebaseerd op gammaretrovirus MoMLV) zijn de genen die essentieel zijn voor de levenscyclus van het virusdeeltje afwezig. Er zijn daardoor meerdere recombinaties nodig om een replicatiecompetente vector te verkrijgen, wat de kans op het ontstaan van RCR vermindert.¹⁹ De COGEM acht het theoretisch echter niet geheel uit te sluiten dat er RCR zou kunnen ontstaan bij de productie van de virale vector. Daarom is een gevalideerde RCR-test noodzakelijk om dit aan te tonen.

De aanvragers geven aan een gevalideerde RCR-test te hebben gebruikt om afwezigheid van RCR in de productiecellen en de retrovirale vectorbatch aan te tonen. De verschillende assay's worden in het vertrouwelijke deel van het dossier beschreven. Er wordt vermeld dat de detectielimiet van de assay 10 focus forming units (ffu) betreft voor de retrovirale vector, en 1 ffu voor de master cell bank.

De COGEM acht de assay's gevoelig genoeg om RCR te detecteren. De aanvragers geven aan dat er middels deze assay geen RCR gedetecteerd zou zijn, maar geeft geen inzage in de daadwerkelijke uitkomsten van de RCR-testen. De COGEM acht de kans verwaarloosbaar klein dat er RCR aanwezig is in het medisch product. Wel had zij graag gezien dat de daadwerkelijke uitkomsten van de RCR-test in het dossier waren opgenomen en dat er hierover in meer detail was getreden.

4.3 De aanwezigheid en mogelijke verspreiding van vrije retrovirale vectordeeltjes in MDG1015

De COGEM is er voorstander van dat aanvragers experimenteel onderzoeken of er vrije vectordeeltjes in *ex vivo* getransduceerde celsuspensies aanwezig zijn. Zij is van oordeel dat, als er geen gevalideerde test is aangeleverd, een theoretische benadering van de hoeveelheid vrije deeltjes aan de hand van een berekening inzicht geeft in de waarschijnlijkheid dat er nog vrije deeltjes aanwezig zijn, bijvoorbeeld door het gebruik van de COGEM-formule.²⁰

De aanvragers hebben de halfwaardetijd van de vector experimenteel bepaald door de retrovirale vector te incuberen op 37 °C en vervolgens op verschillende tijden cellen te transduceren. Door middel van deze experimenten is berekend dat de halfwaardetijd van de vector 12 uur is.

De aanvragers hebben middels de COGEM-formule vervolgens de hoeveelheid vrije virusdeeltjes in het medisch product (MDG1015) berekend. Deze berekening is gebaseerd op de virustiter die gebruikt is voor vervaardiging van het eindproduct, de 3 dagen tussen transductie en het oogsten van de gg-T-cellen, de door de aanvragers bepaalde halfwaardetijd, en de toegepaste was- en verdunningsstappen. Op basis van deze gegevens concluderen de aanvragers dat de totale reductieratio 0,005956 bedraagt. Dit komt overeen met 165 vectordeeltjes per batch. Bij de productie van MDG1015 kunnen twee batches samengevoegd worden tot één toe te dienen volume. Er kunnen derhalve maximaal 330 vrije deeltjes aanwezig zijn in het medische product.

De COGEM is van oordeel dat de aanvragers de COGEM-formule op correcte wijze hebben toegepast. Zij acht het derhalve aannemelijk dat er nog vrije vectordeeltjes aanwezig zijn in het medische product. De grootste kans dat deze deeltjes na toediening van de gg-cellen aan de patiënt worden overgedragen aan derden (omstanders, zoals familie) is via accidenteel bloed-bloedcontact. Indien dit plaatsvindt, heeft de COGEM eerder ingeschat in dat bij een dergelijk incident het maximaal overgedragen bloedvolume 100 µl zal zijn.²¹ Het medisch product MDG1015 bevat maximaal 330 vrije retrovirale deeltjes. Uitgaande van een gemiddeld bloedvolume van 5 liter in de patiënt, en de verdunning die in de patiënt optreedt na toediening, zullen in 100 µl bloed dat overgedragen wordt in het geval van accidenteel bloed-bloed contact, maximaal 0,0066 vectordeeltjes aanwezig zijn.

Op grond van deze berekening is de COGEM van oordeel dat de kans verwaarloosbaar klein is dat na toediening van het medisch product de vrije infectieuze retrovirale vectordeeltjes verspreid kunnen worden naar derden.

5. Conclusie en advies

De aanvragers zijn voornemens om in twee identieke klinische studies het medisch product MDG1015 toe te dienen aan patiënten met verschillende vormen van vergevorderde kanker. MDG1015 bestaat uit patiënteigen *ex vivo* retroviraal getransduceerde gg-T-cellen. De COGEM heeft eerder een generieke milieurisicobeoordeling verricht voor klinische studies met *ex vivo* getransduceerde cellen, verkregen met een retro- of lentivirale vector.^{9,10,11} Van klinische studies die voldoen aan de hierin genoemde voorwaarden, is het milieurisico verwaarloosbaar klein.

De COGEM stelt vast dat in de twee voorgenomen identieke klinische studies de te gebruiken gg-T-cellen voldoen aan de meeste criteria van de generieke milieurisicobeoordeling, met uitzondering van

de eis van afwezigheid van vrije infectieuze vectordeeltjes in het medisch product, dat maximaal 330 vrije deeltjes kan bevatten.

De COGEM acht de retrovirale vector afdoende molecuair gekarakteriseerd en acht het bewezen dat er geen RCR aanwezig is in het medisch product. Zij is van oordeel dat de kans op accidentele overdracht van vrije vectordeeltjes, en het mogelijk daarmee gepaard gaande schadelijke effect van de vrije vectordeeltjes, verwaarloosbaar klein is. De COGEM zal in een later stadium een apart advies uitbrengen waarin zij ingaat op deze aanpassing van de randvoorwaarde betreffende de aanwezigheid van vrije vectordeeltjes in het medische product bij klinische studies met lenti- en retrovirale vectoren.

Alles in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu bij de twee voorgenomen klinische studies met deze retroviraal getransduceerde gg-T-cellen verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. COGEM (2011). Klinische studie met retroviraal getransduceerde humane T-lymfocyten. COGEM-advies CGM/110831-01
2. COGEM (2011). Aanvullende informatie over de klinische studie met retroviraal getransduceerde humane T-lymfocyten. COGEM-advies CGM/111012-03
3. COGEM (2011). Klinische studie met retroviraal getransduceerde T-cellen tegen leukemie. COGEM-advies CGM/110913-01
4. COGEM (2016). Klinische studie met getransduceerde T-cellen tegen B-cel maligniteiten. COGEM-advies CGM/161130-01
5. COGEM (2017). Aanvullende informatie klinische studie met KTE-C19. COGEM-advies CGM/170224-04
6. COGEM (2017). Klinische studie met TEG001 ter behandeling van hematologische en solide tumoren. COGEM-advies CGM/171013-02
7. COGEM (2018). Klinische studie met retroviraal getransduceerde T-cellen tegen hematologische maligniteiten. COGEM-advies 180103-02
8. COGEM (2019). Klinische studie met retroviraal getransduceerde T-cellen tegen hematologische maligniteiten. COGEM-advies CGM/190722-01
9. COGEM (2019). Generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex vivo* retro- en lentiviraal getransduceerde cellen. COGEM-advies CGM/190729-01
10. 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
11. COGEM (2020). Briefadvies Markttoelatingen van medische ggo-producten die onder de generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies vallen. COGEM-advies CGM/201214-02
12. COGEM (2024). Generiek advies over elementen in lenti- en retrovirale vectoren. COGEM-advies CGM/240612-01
13. COGEM (2025). Advies Virale promotorsequenties in lenti- en retrovirale vectoren. COGEM-advies CGM/250122-01
14. COGEM (2020). Gentherapiestudie met retroviraal getransduceerde T-cellen ter behandeling van CLDN6-positieve maligniteiten. COGEM-advies CGM/200616-01
15. COGEM (2024). Fase I klinische studie met genetisch gemodificeerde CAR T-cellen verkregen met een retrovirale vector en waarin met CRISPR-Cas9 wijzigingen zijn aangebracht (Allo-RevCAR01-T). COGEM-advies CGM/240321-01
16. COGEM (2019). Immunotherapie met genetisch gemodificeerde T-cellen: onbedoelde blootstelling en potentiële risico's. COGEM-signalering CGM/190227-01
17. COGEM (2020). Beoordeling van risico's voor derden bij gentherapiestudies met replicatie-deficiënte ggo's en gg-T-cellen. COGEM-advies CGM/2000123-01
18. Minister van Infrastructuur en Waterstaat (2020). Beleidsnota Biotechnologie 27428, nr. 366. <https://zoek.officiëlebezoekingen.nl/kst-27428-366.html> (bezoekt op 4 maart 2025)
19. Bear AS *et al.* (2012). Replication-competent retroviruses in gene-modified T cells used in clinical trials: is it time to revise the testing requirements? *Mol. Ther.* 20: 246-249

20. Dautzenberg IJC & Hoebe RC (2019). The COGEM formula revisited. Experimental validation of the reduction ratio formula for three lentiviral particles. COGEM-onderzoeksrapport CGM/2020-01
21. 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