

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

DATUM 20 januari 2026
KENMERK CGM/260120-01
ONDERWERP Advies Wijzigingsverzoek aanvullend voorschrift klinische studie met AdV-vector

Geachte heer Aartsen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IM-MV 25-004_001 met de titel 'Endocardial Delivery of XCoo1 Gene Therapy for Refractory Angina Coronary Treatment: A 26-Week (with 26 Week Extension) Phase 2b Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Sham Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety (EXACT 2)' van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over een wijzigingsverzoek met betrekking tot een aanvullend voorschrift voor een klinische studie met een adenovirale vector. In een eerder advies over deze studie adviseerde de COGEM om twee aanvullende voorschriften in de vergunning op te nemen. Eén van deze voorschriften betreft het testen van replicatiecompetent adenovirus (RCA) op de aanwezigheid van het VEGF-A-transgen, omdat op basis van de aangeleverde gegevens, niet kon worden uitgesloten dat tijdens het productieproces RCA ontstaat dat ook het VEGF-A-transgen bevat. De COGEM was van oordeel dat dit noodzakelijk was, mede omdat de risico's van expressie van het VEGF-A-transgen in derden onbekend zijn.

De aanvrager verzoekt om de aanvullende maatregel met betrekking tot het testen van het RCA in het medische product te laten vervallen. Ter onderbouwing van het verzoek heeft de aanvrager onder meer een nieuwe uitgebreide risicoanalyse uitgevoerd, aanvullende informatie aangeleverd over de toedieningswijze en stelt zij extra hygiënemaatregelen voor patiënt, verplegend personeel en familie voor.

Op basis van deze aanvullende informatie, en onder de voorwaarde dat de voorgestelde extra maatregelen worden nageleefd, is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van deze klinische studie verwaarloosbaar klein zijn. De COGEM kan daarom instemmen met het laten vervallen van de aanvullende maatregel betreffende het testen van RCA op aanwezigheid van het transgen.

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
- Dr. J.I. Udo De Haes, Ministerie van VWS

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling zijn de COGEM leden dr. M.C.W. Feltkamp en prof. dr. R.C. Hoebe niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Advies Wijzigingsverzoek aanvullend voorschrift klinische studie met een adenovirale vector in patiënten met chronische hartziekte

COGEM-advies CGM/260120-01

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een wijzigingsverzoek van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC, IM-MV 25-004_002) betreffende een aanvullend voorschrift voor een klinische studie met een adenovirale vector. In de fase II klinische studie wordt een genetisch gemodificeerde, replicatiedeficiënte adenovirale vector (AdVEGFXC1) gebruikt, afgeleid van humaan adenovirus type 5 (HAdV-5, soort *Mastadenovirus caesari*, voorheen Human mastadenovirus C, type 5). De vector bevat een transgen voor humaan vasculair endotheliale groeifactor A (VEGF-A) en wordt via transendomyocardiale injectie in de hartspier toegediend.

In juli 2025 heeft de COGEM advies uitgebracht over de voorgenomen klinische studie met het medische product XCo01, dat de vector AdVEGFXC1 bevat.¹ Daarin stelde de COGEM vast dat de klinische studie voldoet aan de meeste criteria van de generieke milieurisicobeoordeling,² met uitzondering van de randvoorwaarde over de afwezigheid van replicatie-competent adenovirus (RCA) in het klinisch product.

Tijdens het productieproces van de AdV-vector ontstaan lage hoeveelheden RCA als gevolg van recombinatie. Ook na toediening is het mogelijk dat, in geval van co-infectie met een wildtype AdV, RCA ontstaat na recombinatie. De COGEM was van oordeel dat de ontstane RCA's door de E3-deletie sterk geattenuëerd zijn. Het was echter op basis van de door de aanvrager aangeleverde gegevens niet uit te sluiten dat een RCA kan ontstaan dat het VEGF-A transgen bevat.

Omdat de eventuele risico's van blootstelling van derden aan RCA met transgen onbekend zijn, was de COGEM van oordeel dat, uit voorzorg om blootstelling aan derden te voorkomen, de volgende aanvullende maatregelen genomen moeten worden:

- Het tijdens het productieproces ontstane RCA moet worden getest op afwezigheid van het VEGF-A transgen;
- De patiënt moet de 48 uur voorafgaand aan toediening negatief getest worden op de aanwezigheid van een actieve adenovirusinfectie.

De aanvrager heeft middels een wijzigingsverzoek verzocht om één van de door de COGEM geadviseerde aanvullende voorschriften, het testen van RCA op aanwezigheid van het transgen, te laten vervallen.

2. Informatie over de klinische studie en het medisch product

2.1 Doel en opzet van het onderzoek

Tijdens de klinische studie zullen maximaal 200 proefpersonen behandeld worden met het medisch product XCo01. Het medisch product bevat als actief ingrediënt de vector AdVEGFXC1, hierbij gaat het om een genetisch gemodificeerde (gg-) replicatiedeficiënte AdV-vector. Het medisch product zal toegediend worden aan patiënten met refractaire angina pectoris, een vorm van chronische pijn op de borst als gevolg van ischemische hartziekte. Tijdens deze studie zal de vector middels 22 injecties van elk 0,1 ml in het hartspierweefsel (transendomyocardiaal) toegediend worden aan de patiënt met een totaal van 4×10^{11} vectordeeltjes per patiënt. Tijdens alle handelingen met het medisch product worden standaardhygiënemaatregelen in acht genomen.

2.2 De adenovirale vector AdVEGFXC1

De adenovirale vector AdVEGFXC1 is een zogenaamde 'eerste generatie' AdV-vector met een deletie in de 'Early region' E1. Volgens de aanvrager is het E1A-gen compleet verwijderd uit het genoom en het E1B-gen gedeeltelijk. Op de plek van de E1-deletie is een expressiecassette opgenomen met het transgen coderend voor de humane vasculaire endotheliale groeifactor A (VEGF-A). Daarnaast bevat de vector een deletie van de E3-regio.

Het transgen betreft een VEGF-A gen. Door modificaties in sequenties die betrokken zijn bij de splicing van RNA-transcripten worden bepaalde isovormen van het VEGF-A transgen verhoogd tot expressie gebracht. VEGF-A bestaat uit acht exonen; de exonen 2 tot en met 8 zijn belangrijk voor de binding van het eiwit aan receptoren.³ Alternatieve splicing van VEGF-A-transcripten leidt tot de productie van negen verschillende isovormen. VEGF-A stimuleert de vorming van nieuwe bloedvaten (angiogenese). Tijdens normale fysiologische processen speelt VEGF-A daarom een belangrijke rol bij de vorming van nieuw weefsel en het herstel van weefsels zoals bij wondgenezing.⁴ Vanwege de belangrijke rol van VEGF-A bij angiogenese kan VEGF-A echter ook overleving en groei van een tumor bij al bestaande kanker stimuleren.⁵

De expressiecassette is opgebouwd uit een cytomegalovirus (CMV) promoter/enhancer en een polyA-sigitaal afkomstig van het simian virus 40 (SV40). De productie van de vector vindt plaats in HEK293-T cellen die het E1-eiwit, afkomstig van HAdV-5, tot expressie brengen.

3. Aanvullende informatie in het wijzigingsverzoek

Het medisch product XCo01 bevat replicatiecompetent adenovirus (RCA). In haar advies over deze klinische studie concludeerde de COGEM dat, op basis van ongepubliceerde gegevens, niet kan worden uitgesloten dat er tijdens het productieproces RCA ontstaat dat zowel de E1-regio als het VEGF-A-transgen bevat.¹ De eventuele risico's van expressie van het VEGF-A-transgen in derden zijn onbekend. Daarom adviseerde de COGEM om RCA, dat tijdens het productieproces ontstaat, te testen op de afwezigheid van het VEGF-A-transgen.

De aanvrager acht het testen van het RCA in het medische product op aanwezigheid van het transgen praktisch niet mogelijk. In het huidige wijzigingsverzoek verzoekt de aanvrager om deze aanvullende maatregel voor de klinische studie te laten vervallen. Dit verzoek onderbouwt de aanvrager onder

meer met een aanvullende milieurisicoanalyse, aanvullende gegevens over de toedieningswijze en aanvullende hygiënemaatregelen voor patiënt, verplegend personeel en familie.

3.1 Experimentele detectie van RCA met transgen

Het klinische product bevat $1,83 \times 10^{11}$ vectordeeltjes per milliliter. Naar schatting van de aanvrager zijn er 10 infectieuze eenheden (RCA) per 10^{11} vectordeeltjes aanwezig. De aanvrager stelt dat voor een betrouwbare bepaling van de nucleotidesequentie van het RCA via 'whole-genome sequencing' echter circa 1×10^5 deeltjes nodig zijn, wat overeenkomt met ongeveer 7.500 ml van het medische product. Volgens de aanvrager is het praktisch onmogelijk om deze hoeveelheid te testen.

Een mogelijke oplossing zou zijn om het RCA in het medische product te vermeerderen, zodat voldoende materiaal beschikbaar komt voor sequencing. Dit kan door het medische product te kweken op cellen die wel RCA, maar geen replicatiedeficiënte vector laten vermeerderen. De aanvrager voorziet echter dat het RCA in deze kweek de replicatiedeficiënte vector in trans kan complementeren, wat kan leiden tot vals-positieve resultaten.

3.2 Theoretisch ontstaan van RCA met transgen

De aanvrager heeft aanvullende informatie aangeleverd over de grootte van mogelijk ontstane replicatiecompetente recombinanten. Theoretisch kan een AdV-vector van maximaal circa 38 kb worden verpakt in een vectordeeltje ('packaging capacity').⁶ De replicatiedeficiënte vector XCOO1 bestaat uit 35.371 bp. Wanneer door homologe recombinatie het VEGF-A-transgen wordt ingebouwd in het vector genoom waarin zowel de volledige E1-regio als de E3-regio aanwezig is, zal het DNA circa 41 kb groot zijn, wat te groot is voor packaging.

Wanneer door recombinatie gedurende het productieproces een RCA ontstaat met de volledige E1-regio en het transgen, ontstaat een verzwakt virus door de E3-deletie. E3-coderende sequenties zijn niet aanwezig in de cellen die gebruikt worden voor productie van de vector. E3-eiwitten zijn betrokken bij het blokkeren van de afweerreactie tegen het virus; cellen geïnfecteerd met een RCA met een E3-deletie zullen door het immuunsysteem worden opgeruimd.⁷ Bij de mens is het voorkomen van adenovirussen met een E3-deletie uiterst zeldzaam. Er zijn enkele meldingen bekend van patiënten die geïnfecteerd waren met een HAdV met een gedeeltelijke deletie in de E3-regio.^{8,9,10} Dit suggereert dat adenovirussen met een E3-deletie zich niet efficiënt onder mensen kunnen verspreiden.

Theoretisch bestaat volgens de aanvrager de mogelijkheid dat door recombinatie tijdens het productieproces een RCA ontstaat waarin de volledige E1-regio samen met de eerste vijf exonen van het VEGF-A-transgen aanwezig zijn. In een patiënt die gelijktijdig een adenovirale infectie doormaakt, zou dit RCA door homologe recombinatie de E3-regio kunnen verkrijgen van een wildtype adenovirus. Het genoom van dit virus zou dan circa 37.300 bp groot zijn, wat binnen de packaging capaciteit valt.

Het volledige VEGF-A-transcript bestaat uit acht exonen, maar isovormen gebaseerd op de eerste vier of vijf exonen bezitten ook receptorbindende eigenschappen.^{3,11} Deze verkorte isovormen kunnen echter niet binden aan de co-receptor van VEGF-A, neuropilin-1, waardoor de activatie van angiogenese verminderd is.^{12,13}

3.3 Uitscheiding en verspreiding in het milieu

Voor uitscheiding van het RCA vanuit de patiënt is het noodzakelijk dat het RCA uit de hartspeer in de bloedbaan terechtkomt. De aanvrager heeft in het wijzigingsdossier aanvullende informatie aangeleverd over de toedieningswijze. De gebruikte naald voor toediening van het medische product is dunner dan die in een eerdere klinische studie met XCo01, waarin geen lekkage werd gedetecteerd. Volgens de aanvrager verkleint een dunnere naald de kans op lekkage van RCA naar de bloedbaan verder.

De aanvrager stelt dat de uitscheiding na transendomyocardiale toediening het meest overeenkomt met intramyocardiale, intracoronaire, intrapleurale en intramusculaire toedieningsroutes. De aanvrager verwijst naar een aantal klinische studies met AdV5-vectoren, waarin na toediening via deze routes geen uitscheiding van de vector is gedetecteerd in neusholte, keel (of speeksel), rectum (of ontlasting), urine en sperma.^{14,15,16,17,18} De aanvrager stelt dat door de afwezigheid van uitscheiding in deze studies het onwaarschijnlijk is dat de behandeling met XCo01 tot uitscheiding van de AdV-vector zal leiden.

Hoewel de toedieningswijze de kans op uitscheiding van RCA sterk reduceert, onderscheidt de aanvrager twee scenario's voor secundaire infectie na eventuele uitscheiding van RCA: infectie van verplegend personeel en van familieleden van de patiënt. Omdat de vorming van RCA met (gedeeltelijk) transgen niet volledig kan worden uitgesloten, heeft de aanvrager aanvullende hygiënemaatregelen voorgesteld voor patiënt, verplegend personeel en familieleden om eventuele blootstelling te voorkomen.

Aanvullende hygiënemaatregelen voor de patiënt

Eerste 48 uur (de dag van ontslag en de dag erna):

- Draag een chirurgisch mondmasker wanneer u in de buurt bent van andere mensen, ook thuis;
- Beperk het aantal bezoekers en vermijd drukke of gedeelde ruimtes zoveel mogelijk;
- Was regelmatig uw handen, vooral voordat u verzorgers of gezinsleden aanraakt;
- Draag wegwerphandschoenen bij nauw contact met anderen;
- Vermijd nauw lichamelijk contact;
- Deel geen bestek, drankjes, rietjes of tandenborstels;
- Houd voldoende afstand bij het praten of eten met anderen;
- Gebruik eigen handdoeken, beddengoed en persoonlijke verzorgingsartikelen.

Aanvullende hygiënemaatregelen voor verplegend personeel en familie

Eerste 48 uur (de dag van ontslag en de dag erna):

- Draag een chirurgisch mondmasker wanneer u in contact bent met de deelnemer en wanneer u in de buurt bent van andere mensen;
- Was regelmatig uw handen, vooral na contact met de deelnemer, hun lichaamsvloeistoffen of afvalmateriaal;
- Draag altijd een mondmasker en wegwerphandschoenen wanneer u mogelijk in contact komt met lichaamsvloeistoffen van de deelnemer, zoals urine, ontlasting, braaksel, gebruikt papier, verband, wondvocht en bij het hanteren van bevuild was;
- Was uw handen direct nadat u de handschoenen heeft uitgedaan;

- Was bevulde kleding en beddengoed apart van andere was, met heet water en wasmiddel. Droog deze volledig voordat u ze opnieuw gebruikt. Dubbel verpak afval (zoals wegwerpluiers, bevulde materialen, papieren zakdoekjes, handschoenen, mondmaskers) en doe deze in een speciale biohazard-afvalzak voordat u het in het gewone afval gooit;
- Maak po's, postoeletoelen of opvangbakken leeg met handschoenen aan, spoel ze goed na met water en reinig ze ten minste eenmaal per dag met zeep;
- Maak oppervlakken die vaak worden aangeraakt dagelijks schoon gedurende 7 tot 14 dagen, waaronder deurklinken, lichtschakelaars, telefoons, afstandsbedieningen, toiletten en kranen;
- Gebruik huishoudelijke desinfectiedoeekjes of bleekmiddel houdende schoonmaakmiddelen voor het reinigen.

4. Overweging en advies

In het voorliggende wijzigingsverzoek vraagt de aanvrager om het aanvullende voorschrift voor het testen van RCA op aanwezigheid van het transgen te laten vervallen. Ter onderbouwing van het wijzigingsverzoek is door de aanvrager een aanvullende milieurisicoanalyse uitgevoerd en is onder meer aanvullende informatie aangeleverd over het toedieningsproces. Op basis hiervan concludeert de aanvrager dat de risico's voor mens en milieu van deze studie verwaarloosbaar klein zijn, indien aanvullende hygiënemaatregelen wordt gevolgd, ook zonder het testen van RCA op aanwezigheid van het transgen.

De COGEM is van oordeel dat het niet kan worden uitgesloten dat RCA met (een deel van) het VEGF-A-transgen aanwezig is in het medische product of in de patiënt. De risico's van blootstelling van derden aan RCA met (een deel van) het transgen zijn niet bekend. Daarom heeft de COGEM in haar eerdere advies voorgeschreven om RCA in het medische product te testen op afwezigheid van het VEGF-A-transgen.

De COGEM is echter van oordeel dat door de toedieningswijze en de aanvullende hygiënemaatregelen de kans op verspreiding van RCA voldoende gereduceerd is en hiermee de eventuele risico's voor derden van uitscheiding verwaarloosbaar klein zijn.

De kans op recombinatie tussen het RCA uit het medische product (aanwezig in het hart) en een wildtype adenovirus (dat repliceert in de longen) in een patiënt is zeer klein. Om recombinatie te voorkomen, heeft de COGEM in haar eerdere advies als voorzorgsmaatregel gesteld dat patiënten 48 uur voor toediening negatief getest moeten worden op een actieve adenovirusinfectie.¹

Op basis van de aanvullende informatie van de aanvrager over de toedieningswijze en de aanvullende hygiënemaatregelen, kan de COGEM in stemmen met het vervallen van de maatregel betreffende het testen van RCA, mits wordt voldaan aan de volgende aanvullende voorwaarden:

- De patiënt moet 48 uur voorafgaand aan de toediening negatief getest worden op aanwezigheid van een actieve adenovirusinfectie;
- Naleving van de aanvullende hygiënevoorschriften voor de patiënt, verplegend personeel en familie zoals beschreven in paragraaf 3.3 van dit advies.

Alles in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu bij de voorgenomen klinische studies verwaarloosbaar klein zijn, met inachtneming van bovengenoemde voorwaarden.

Referenties

1. COGEM (2025). Advies Klinische studie met een adenovirale vector coderend voor vasculaire endotheliale groeifactor A in patiënten met chronische hartziekte. COGEM-advies CGM/250710-02
2. COGEM (2021). Generieke milieurisicobeoordeling van replicatie-deficiënte adenovirale vectoren in klinische studies. COGEM-advies CGM/210324-02
3. White AL & Bix GJ (2023) VEGFA Isoforms as Pro-Angiogenic Therapeutics for Cerebrovascular Diseases. *Biomolecules*. 13: 702
4. Eming SA & Krieg, T (2006). Molecular mechanisms of VEGF-A action during tissue repair. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 11: 79-86
5. Claesson-Welsh L & Welsh M (2013). VEGFA and tumour angiogenesis. *J. Intern. Med.* 273: 114-127
6. Brett AJ et al. (1993). Packaging capacity and stability of human adenovirus type 5 vectors. *J. Virol.* 67: 5911-5921
7. Lion T (2014). Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Rev.* 27: 441-462
8. Su X et al. (2011). Complete genome analysis of a novel E3-partial-deleted human adenovirus type 7 strain isolated in Southern China. *Virol. J.* 8: 1-5
9. Marinheiro JC et al. (2011). A naturally occurring human adenovirus type 7 variant with a 1743 bp deletion in the E3 cassette. *J. Gen. Virol.* 92: 2399-2404
10. Zhou M et al. (2025). Identification and characterization of a novel human adenovirus type HAdV-D116. *Front. Microbiol.* 16: 1566316
11. Danastas K et al. (2015). VEGF111: new insights in tissue invasion. *Front. Physiol.* 6:2
12. Fuh G et al. (2000). The interaction of neuropilin-1 with vascular endothelial growth factor and its receptor flt-1. *J. Biol. Chem.* 275: 26690-26695
13. Pan Q et al. (2007). Neuropilin-1 binds to VEGF121 and regulates endothelial cell migration and sprouting. *J. Biol. Chem.* 282: 24049-24056
14. Rosengart T et al. (1999). Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 100: 468-474
15. Serman DH et al. (2000). A pilot study of systemic corticosteroid administration in conjunction with intrapleural adenoviral vector administration in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer Gene Ther.* 7: 1511-1518
16. Grines CL et al. (2002). Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 105: 1291-1297
17. Hedman M et al. (2009). Eight-year safety follow-up of coronary artery disease patients after local intracoronary VEGF gene transfer. *Gene Ther.* 16: 629-634
18. Matyas L et al. (2005). Arteriogenic gene therapy in patients with unreconstructable critical limb ischemia: a randomized, placebo-controlled clinical trial of adenovirus 5-delivered fibroblast growth factor-4. *Hum. Gene Ther.* 16: 1202-1211