

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Waterstaat  
Mr. drs. A.W.H. Bertram  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 23 april 2026

**KENMERK** CGM/260423-01

**ONDERWERP** Advies Klinische studie met AdV-vector als aanvulling op coronaire bypassoperatie

Geachte mevrouw Bertram,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IM-MV 260004\_001 met de titel 'A 26-Week (with 26 Week Extension) Randomized, Multi-Center, Double-Blind Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of XCo01 Gene Therapy as an Adjunct to Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Patients with Symptomatic Coronary Artery Disease with Left Ventricular Dysfunction at Risk for Incomplete Revascularization (EXACT-CABG)' van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over een vergunningaanvraag voor een klinische studie met AdVEGF<sub>XC1</sub>. Dit is een genetisch gemodificeerd (gg-)adenovirus dat als aanvullende behandeling wordt onderzocht bij patiënten die een coronaire bypassoperatie ondergaan. AdVEGF<sub>XC1</sub> bevat een humaan gen (VEGF-A), dat de groei van bloedvaten stimuleert en zo de doorbloeding van het hart moet verbeteren.

Omdat delen van het virale genoom zijn verwijderd, kan AdVEGF<sub>XC1</sub> niet meer vermenigvuldigen (repliceren) en verder verspreiden. Tijdens de productie van AdVEGF<sub>XC1</sub> ontstaan echter kleine hoeveelheden van een verzwakt, replicerend adenovirus. Theoretisch zouden ook na toediening aan de patiënt genen kunnen worden uitgewisseld met normaal, wildtype adenovirus, als de patiënt met beide virussen tegelijk is besmet. Om de eventuele risico's van de aanwezigheid van replicerend adenovirus te beperken, stelt de aanvrager extra maatregelen voor. De patiënten zullen na toediening in druppel- en contactisolatie verblijven in het ziekenhuis. De COGEM is van oordeel dat deze isolatie gedurende 48 uur na toediening voldoende is om de risico's van uitscheiding van replicerend adenovirus te beperken. Daarnaast zullen de patiënten 48 uur voorafgaand aan toediening negatief getest zijn op infectie met adenovirussen.

Onder de voorwaarde dat de 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 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. Hoeben niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.***

# Advies Klinische studie met een adenovirale vector als aanvullende behandeling bij een coronaire bypassoperatie

## COGEM-advies CGM/260423-01

### 1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een vergunningaanvraag van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC, IM-MV 260004\_001). De aanvraag betreft een klinische studie waarbij gebruik wordt gemaakt van een genetisch gemodificeerde (gg-)replicatiedeficiënte adenovirale vector (AdVEGFXC<sub>1</sub>) die is afgeleid van humaan adenovirus 5 (HAdV-5, soort *Mastadenovirus caesari*, voorheen Human mastadenovirus C, type 5). De gg-vector AdVEGFXC<sub>1</sub> bevat een transgen coderend voor humaan vasculair endotheliale groeifactor A (VEGF-A) en zal tijdens een coronaire bypassoperatie toegediend worden aan het hart via injecties in de hartspier (epicardium). Naar verwachting zal het transgen VEGF-A tot expressie komen in de hartspier, waardoor de groei van bloedvaten wordt gestimuleerd en de doorbloeding verbetert. De vector is bedoeld als aanvulling op de coronaire bypassoperatie bij patiënten met symptomatische coronaire hartziekte en linkerventrikeldisfunctie die risico lopen op incomplete revascularisatie. De studie beoogt de veiligheid, uitvoerbaarheid en effectiviteit van deze behandeling met het medisch product dat de gg-vector AdVEGFXC<sub>1</sub> bevat en XCo01 is genoemd.

### 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. XCo01 bevat als actief ingrediënt de vector AdVEGFXC<sub>1</sub>, een genetisch gemodificeerde (gg-) replicatiedeficiënte adenovirale (AdV) vector. Het medisch product zal toegediend worden aan patiënten met symptomatische coronaire hartziekte en linkerventrikeldisfunctie die risico lopen op incomplete revascularisatie. De toediening zal plaatsvinden tijdens een coronaire bypassoperatie. De vector zal middels 22 injecties van elk 0,1 mL in de hartspier (epicardiaal) van een stilstaand hart toegediend worden met een totaal van  $4 \times 10^{11}$  vectordeeltjes per patiënt. De injecties zullen worden toegediend in het linker ventrikel aan de vrije wand in gebieden van de hartspier die risico lopen op onvolledige revascularisatie. Tijdens alle handelingen met het medisch product worden standaardhygiënemaatregelen in acht genomen. Daarnaast hanteert de aanvrager de volgende aanvullende maatregelen voor deze klinische studie:

- Patiënten die binnen 48 uur voorafgaand aan de toediening positief testen op een actieve adenovirusinfectie, worden uitgesloten;
- Na toediening verblijven patiënten minimaal vijf nachten in het ziekenhuis waarbij de patiënten zullen verblijven in zogenaamde druppel-/ contactisolatie.

Ook geeft de aanvrager aan dat immuungecompromitteerde patiënten, waaronder degenen die worden behandeld met hoge doses chronische corticosteroïdtherapie en cytostatica, zijn uitgesloten van de klinische studie, deels vanwege de aanwezigheid van replicatie-competent adenovirus (RCA) in het medisch product.

## **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.<sup>1</sup> Alternatieve splicing van VEGF-A-transcripten leidt tot de productie van negen verschillende isovormen. VEGF-A stimuleert de vorming van nieuwe bloedvaten (angiogenese). Tijdens reguliere fysiologische processen speelt VEGF-A daarom een belangrijke rol bij de vorming van nieuw weefsel en het herstel van weefsels zoals bij wondgenezing.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup>

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

## **3. Eerder COGEM-advies over het medisch product XCo01**

De COGEM heeft eerder in een advies randvoorwaarden gedefinieerd voor een generieke milieurisicobeoordeling voor klinische studies met AdV-vectoren.<sup>4</sup> Klinische studies met AdV-vectoren die voldoen aan de opgestelde randvoorwaarden, hoeven niet meer aan de COGEM voor advies te worden voorgelegd.

De COGEM heeft tweemaal eerder geadviseerd over het gebruik van het medisch product XCo01 in een andere klinische studie.<sup>5,6</sup> Omdat het medisch product RCA kan bevatten, wijkt het gebruik ervan af van de generieke randvoorwaarden die gelden voor klinische studies. In de genoemde eerdere studie werd XCo01 toegepast bij een andere patiëntgroep en via een andere toedieningswijze, namelijk via transendomyocardiale injectie in de hartspier. Het doel was toen om patiënten met refractaire angina pectoris te behandelen, een vorm van chronische pijn op de borst als gevolg van ischemische hartziekte.

In haar eerste advies was de COGEM van oordeel dat het niet uit te sluiten is dat RCA met het VEGF-A-transgen aanwezig is in het medische product of in de patiënt. Eventueel ontstane RCA's met transgen zijn door de E3-deletie sterk gattenuëerd. Echter, omdat de eventuele risico's van blootstelling van derden aan RCA met het VEGF-A-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.

In haar tweede advies heeft de COGEM geadviseerd over een wijzigingsverzoek op deze aanvraag. De aanvrager verzocht om één van de door de COGEM geadviseerde aanvullende voorschriften, namelijk het testen van RCA op aanwezigheid van het transgen, te laten vervallen. Op basis van de aanvullende informatie over de toedieningswijze en de aanvullende hygiënemaatregelen oordeelde de COGEM dat de kans op verspreiding van RCA voldoende was gereduceerd dat de eventuele risico's voor derden door uitscheiding verwaarloosbaar klein zijn. Daarom stemde de COGEM in met het laten vervallen van deze maatregel, mits wordt voldaan aan de aanvullende voorwaarden dat de patiënt 48 uur voorafgaand aan de toediening negatief getest moet worden op aanwezigheid van een actieve adenovirusinfectie en onder naleving van de aanvullende hygiënevoorschriften voor de patiënt, verplegend personeel en familie gedurende de eerste 48 uur na toediening.<sup>6</sup>

#### **4. Overweging**

De onderhavige klinische studie betreft een aanvraag voor het gebruik van het medisch product XCo01 met als actief ingrediënt een replicatiedeficiënte adenovirale vector, waarbij het medisch product replicatie-competent adenovirus (RCA) kan bevatten. Hierdoor wijkt het gebruik van het medisch product af van de generieke randvoorwaarden.<sup>4</sup> In haar milieurisicobeoordeling voor de onderhavige klinische studie zal de COGEM daarom vooral ingaan op de aanwezigheid van RCA. Tevens zal de COGEM ingaan op de aspecten die anders zijn dan in de eerdere vergunningaanvraag met hetzelfde medische product XCo01.

##### **4.1 Risico's van uitscheiding RCA naar derden**

De risico's van blootstelling van derden aan RCA met (een deel van) het transgen zijn niet bekend. Voor uitscheiding van het RCA vanuit de patiënt is het noodzakelijk dat het RCA uit de hartspier in de bloedbaan terechtkomt. De toediening van het medisch product zal plaatsvinden tijdens een coronaire bypassoperatie. Tijdens deze operatie wordt een grote incisie in de borst en het borstbeen gemaakt om het hart van de patiënt te bereiken. Het hart wordt tijdens de ingreep stilgelegd en een hart-longmachine neemt de bloedsomloop over. De vector zal middels 22 injecties van elk 0,1 mL in de hartspier (epicardiaal) van een stilstaand hart toegediend worden met een totaal van  $4 \times 10^{11}$  vectordeeltjes per patiënt. De injecties zullen worden toegediend in het linker ventrikel aan de vrije wand in gebieden van de hartspier die risico lopen op onvolledige revascularisatie. De gebruikte naald voor toediening van het medische product is dunner dan die in een eerdere klinische studie met XCo01, waarin geen lekkage van het medische product buiten de injectieplaats werd gedetecteerd.

Uitscheiding van de vector na de epicardiale toedieningswijze is niet onderzocht. De aanvrager stelt dat, evenals bij de vorige klinische studie met een transendomyocardiale toedieningswijze, de uitscheiding na epicardiale 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.<sup>7,8,9,10,11</sup>

Voor de onderhavige klinische studie geeft de aanvrager aan dat patiënten als aanvullende maatregel minimaal vijf nachten in het ziekenhuis zullen verblijven in contact- en druppelisolatie. De COGEM

neemt aan dat daarmee de maatregelen zoals vastgesteld door de Samenwerkingsverband Richtlijnen Infectiepreventie (SRI) worden bedoeld.<sup>12</sup> In de eerdere klinische studie met een vergelijkbare toedieningswijze stemde de COGEM in met aanvullende hygiënevoorschriften gedurende de eerste 48 uur na toediening voor de patiënt, verplegend personeel en familie, teneinde de risico's van uitscheiding van RCA te beperken.

De COGEM merkt op dat de aard van de voorgestelde extra maatregelen, namelijk contact- en druppelisolatie, overeenkomen met de eerder geadviseerde aanvullende hygiënevoorschriften. De COGEM kan daarom instemmen met de voorgestelde langere duur van de maatregelen (vijf nachten). Echter wijst de COGEM erop dat een minimale periode van 48 uur na toediening ook voldoet om de risico's van eventuele uitscheiding van RCA voldoende te beperken. Op basis van de toedieningswijze in de onderhavige klinische studie en met inachtneming van de voorgestelde extra maatregelen, is de COGEM van oordeel dat de kans op verspreiding van RCA naar derden of het milieu verwaarloosbaar klein is.

De aanvrager sluit daarnaast patiënten uit die binnen 48 uur voorafgaand aan de toediening positief testen op een actieve adenovirusinfectie, om het risico op recombinatie of complementatie tijdens het onderzoek te verkleinen. De COGEM is van oordeel dat de risico's van vorming van RCA na toediening van het medisch product door recombinatie of complementatie met een wildtype virus een verwaarloosbaar risico voor derden vormen wanneer deze maatregel in acht wordt genomen.

#### **4.2 HEK293-productiecellijn**

In het dossier verwijst de aanvrager incidenteel naar 'HEK293-T'-cellen voor de productie van de vector, terwijl elders in het dossier HEK293-cellen worden genoemd. De COGEM gaat ervan uit dat voor de productie van het medische product de HEK293-cellijn wordt gebruikt. HEK293-cellen worden in de regel gebruikt voor de productie van adenovirale vectoren, terwijl HEK293T-cellen gebruikt worden voor de productie van lenti- en retrovirale vectoren. HEK293T-cellen bevatten SV40-sequenties, waaronder het large T antigeen. Omdat AdVEGF<sub>FC1</sub> het SV40 poly-A signaal bevat, bestaat bij gebruik van HEK293T-cellen een risico op recombinatie. Indien het SV40 large T antigeen door recombinatie in AdVEGF<sub>FC1</sub> wordt opgenomen, kan het replicatiedeficiënte karakter van de vector verloren gaan.<sup>13</sup>

Op basis van het bovenstaande kan de COGEM alleen instemmen met de klinische studie, indien voor de productie van het medische product gebruik wordt gemaakt van HEK293-cellen.

### **5. Advies**

De COGEM is van oordeel dat het niet kan worden uitgesloten dat RCA met (een deel van) het VEGFA-transgeen aanwezig is in het medische product of in de patiënt. De risico's van blootstelling van derden aan RCA met (een deel van) dit transgeen zijn niet bekend. De COGEM is echter van oordeel dat door de toedieningswijze en de aanvullende maatregelen de kans op verspreiding van RCA voldoende gereduceerd is en hiermee de eventuele risico's voor derden van uitscheiding verwaarloosbaar klein zijn.

Alles in overweging nemende, kan de COGEM instemmen met de klinische studie, mits aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

- Voor de productie van het medische product wordt gebruik gemaakt van de HEK293-cellijn;

- De patiënt moet 48 uur voorafgaand aan de toediening negatief getest worden op aanwezigheid van een actieve adenovirusinfectie;
- De patiënt zal minimaal 48 uur na toediening in druppel- en contactisotatie verblijven volgens de infectiepreventiemaatregelen zoals vastgesteld in de SRI-richtlijn.

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

## Referenties

1. White AL & Bix GJ (2023) VEGFA Isoforms as pro-angiogenic therapeutics for cerebrovascular diseases. *Biomolecules* 13: 702
2. Eming SA & Krieg T (2006). Molecular mechanisms of VEGF-A action during tissue repair. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 11: 79-86
3. Claesson-Welsh L & Welsh M (2013). VEGFA and tumour angiogenesis. *J. Intern. Med.* 273: 114-127
4. COGEM (2021). Advies generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met replicatie-deficiënte AdV-vectoren. COGEM-advies CGM/210324-02
5. 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
6. COGEM (2026). Advies Wijzigingsverzoek aanvullend voorschrift klinische studie met een adenovirale vector in patiënten met chronische hartziekte. COGEM-advies CGM/260120-01
7. Rosengart T et al. (1999). Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF<sub>121</sub> cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 100: 468-474
8. 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
9. Grines CL et al. (2002). Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 105: 1291-1297
10. 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
11. 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
12. Samenwerkingsverband richtlijnen infectiepreventie. Infectiepreventiemaatregelen. [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/isolatie\\_sri\\_richtlijn/infectiepreventiemaatregelen\\_bij\\_rl\\_isolatie/infectiepreventiemaatregelen2.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/isolatie_sri_richtlijn/infectiepreventiemaatregelen_bij_rl_isolatie/infectiepreventiemaatregelen2.html) (bezoekt op 17 maart 2026)
13. Moran E (1988). A region of SV40 large T antigen can substitute for a transforming domain of the adenovirus E1A products. *Nature* 334: 168-170