

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

DATUM 02 juli 2026
KENMERK CGM/260702-02
ONDERWERP Advies Bezwaar afwijzing verzoek omlaagschaling getransduceerde cellijnen

Geachte mevrouw Bertram,

Naar aanleiding van een adviesvraag van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over een bezwaar van Amsterdam UMC tegen de negatieve beschikking over een verzoek om omlaagschaling van twee lentiviraal getransduceerde cellijnen (DWJZ-2026W00086/IG 250095_001), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:


De COGEM is gevraagd te adviseren naar aanleiding van een door het Amsterdam UMC ingediend bezwaar tegen het besluit tot afwijzing van een 2.8-verzoek om omlaagschaling van werkzaamheden met twee lentiviraal getransduceerde cellijnen naar inperkingsniveau ML-II. De COGEM had positief geadviseerd over het verzoek, mits een aantal aanvullende maatregelen werden genomen. Deze maatregelen werden geadviseerd omdat niet kon worden uitgesloten dat in deze cellijnen lentivirus aanwezig is dat zich kan vermenigvuldigen (replicatiecompetent lentivirus, RCL).

De vergunningverlenende instantie heeft, vanwege de mogelijke aanwezigheid van RCL, de omlaagschaling afgewezen. In de bezwaarprocedure heeft de aanvrager aanvullende gegevens overgelegd over de kweekhistorie van de cellen en over de RCL-test. De COGEM is van oordeel dat de aanvullende gegevens over de gebruikte RCL-test, in combinatie met de informatie over de kweekhistorie van de cellijnen in het laboratorium van vervaardiging, afdoende zijn om de aanwezigheid van RCL in de cellijnen uit te sluiten.

De COGEM is daarom van oordeel dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn als de voorgenomen werkzaamheden worden uitgevoerd op ML-II, met inbegrip van de door de aanvrager voorgestelde maatregelen.

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.

- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Directie Wetgeving en Juridische Zaken, Afdeling Bezwaar en Beroep
- RIVM, Afdeling Gentechnologie en Biologische Veiligheid, Bureau ggo
- Ministerie van IenW, DG Milieu en Internationaal, Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's

Met het oog op eventuele belangenverstremeling is COGEM lid dr. A.T. Das niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Advies Bezwaar afwijzing verzoek tot omlaagschaling van twee lentiviraal getransduceerde cellijnen naar ML-II

COGEM-advies CGM/260702-02

1. Inleiding

De COGEM is door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) verzocht te adviseren naar aanleiding van een bezwaar van het Amsterdam UMC tegen het besluit tot afwijzing van een 2.8-verzoek om omlaagschaling van werkzaamheden met twee lentiviraal getransduceerde cellijnen (DWJZ-2026W00086/IG 250095_001).

De COGEM heeft in december 2025 over dit verzoek geadviseerd.¹ Zij concludeerde dat niet kon worden uitgesloten dat de cellijnen gecontamineerd zijn met het Human immunodeficiency virus (HIV) als gevolg van kweek op een ML-III laboratorium. Daarnaast concludeerde de COGEM dat de aanvraag onvoldoende gegevens bevatte over de uitgevoerde test om replicatiecompetent lentivirus (RCL) te detecteren en dat zij daarom niet kon uitsluiten dat er RCL aanwezig is in de cellijnen. De COGEM was wel van oordeel dat de werkzaamheden op ML-II uitgevoerd kunnen worden, met inachtneming van een aantal aanvullende maatregelen.

Vanwege de mogelijkheid dat RCL in de cellijnen aanwezig is, is het COGEM-advies niet overgenomen en bij beschikking de aanvraag voor omlaagschaling van de cellijnen door de vergunningverlener afgewezen.² Tegen deze beschikking heeft het Amsterdam UMC bezwaar ingediend. Tijdens de bezwaarprocedure zijn additionele bewijsstukken over de historie van de cellijnen en de RCL-test overlegd. De COGEM is verzocht om een nieuw advies uit te brengen over de aanvraag, met inachtneming van de in bezwaar aangeleverde toelichting en bewijsstukken.

2. Achtergrondinformatie

2.1 Initiële 2.8-verzoek om omlaagschaling

In de initiële vergunningaanvraag verzocht de aanvrager om omlaagschaling van werkzaamheden met twee lentiviraal getransduceerde cellijnen naar ML-II. Voor vervaardiging van de cellijnen is gebruik gemaakt van niet-SIN lentivirale vectordeeltjes, geproduceerd met een 2^e generatie lentiviraal vectorsysteem. Voorafgaand aan de transductie heeft geen RCL-test plaatsgevonden.

De aanvrager gaf aan dat de gg-cellijnen in het laboratorium waar zij zijn vervaardigd, gedurende langere tijd en over meerdere passages zijn gekweekt op ML-III niveau. In de aanvraag was niet nader gespecificeerd om welke termijn of welk aantal passages het gaat. Verder meldde de aanvrager dat voorafgaand aan de voorgenomen omlaagschaling van elk van de getransduceerde cellijnen een monster afgenomen werd, waaruit DNA is geïsoleerd. De monsters zijn met behulp van een real-time PCR-test onderzocht op de aanwezigheid van HIV-1 en HIV-2 en negatief bevonden. De hiervoor gebruikte primers zijn volgens de aanvrager gericht op HIV-*gag*. In afwezigheid van HIV-Gag kan geen HIV-replicatie plaatsvinden, en volgens de aanvrager wordt met deze test aangetoond dat er geen RCL aanwezig is in deze cellijnen.

Op basis van de negatieve PCR-resultaten verzocht de aanvrager om omlaagschaling van de werkzaamheden van inperkingsniveau ML-III naar ML-II, met inbegrip van enkele aanvullende voorschriften.

2.2 Het COGEM-advies over het 2.8-verzoek

De COGEM heeft eind 2025 geadviseerd over het 2.8-verzoek om omlaagschaling van de getransduceerde cellijnen.¹ Voorafgaand aan de transductie van de cellijnen was geen test gedaan om RCL in de vectorbatch aan te tonen, hetgeen door de COGEM als voorwaarde wordt gesteld voor omlaagschaling naar ML-II. Daarnaast waren de getransduceerde cellen volgens de aanvrager in het land van vervaardiging op ML-III gehanteerd, wat het risico op HIV-contaminatie met zich meebrengt, omdat op ML-III met HIV gewerkt mag worden.

De aanvrager had een RCL-test op de cellijnen laten uitvoeren. De COGEM werd gevraagd of de beschreven PCR-test geschikt is om RCL te detecteren en of op basis van de negatieve testuitslag en verdere gegevens geconcludeerd kon worden dat er geen RCL in de getransduceerde cellen aanwezig is. De aanvrager stelde dat de betreffende real-time PCR-test, ontwikkeld en gevalideerd was om ≤ 10 template kopieën per PCR-reactie te detecteren. Specifieke gegevens van de voor de aanvraag gebruikte PCR-test (protocol, sensitiviteit en validatie- en controlegegevens) waren echter volgens de aanvrager niet voorhanden.

De COGEM was van oordeel dat, zonder verdere gegevens over de gevoeligheid van de specifieke HIV-*gag* real-time PCR en de gebruikte controles, niet kan worden gesteld dat HIV-*gag* niet aanwezig is, maar slechts dat HIV-*gag* niet is gedetecteerd. Zij concludeerde daarom dat zij niet geheel kon uitsluiten dat er RCL aanwezig is in de getransduceerde cellen.

Concluderend kon de COGEM instemmen met het uitvoeren van de voorgenomen werkzaamheden op ML-II, met inachtneming van de door de aanvrager voorgestelde maatregelen:

- i. het te gebruiken gastheermateriaal is vrij van HIV-1, HIV-2, HTLV-1 en -2, SIV en andere lentivirussen;
- ii. open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet van klasse II (VK-II);
- iii. tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen.

Daarnaast adviseerde de COGEM het volgende aanvullende voorschrift:

- Het gebruik van 'sharps' moet tot een minimum worden beperkt en is alleen toegestaan onder condities waarbij prik- en snijaccidenten worden voorkomen (bijvoorbeeld in combinatie met kevlarhandschoenen).

2.3 Het besluit van afwijzing

Omdat niet kon worden uitgesloten dat RCL aanwezig is in de gg-cellijnen, heeft de vergunningverlener besloten het COGEM-advies niet te volgen en het verzoek om omlaagschaling van de cellijnen naar ML-II af te wijzen: “Volgens de inschalingsystematiek van de Regeling ggo worden werkzaamheden met een (lenti)virus van pathogeniteitsklasse 3 ingeschaald op inperkingsniveau ML-III. Een lagere inschaling kan uitsluitend aan de orde zijn in geval van afwezigheid van HIV en in geval van een bewezen afwezigheid en/of attenuering van RCL.”

3. Overweging

De aanvrager heeft bezwaar gemaakt tegen het besluit tot afwijzing van het verzoek om omlaagschaling van de cellijnen. In de bezwaarprocedure heeft de aanvrager aanvullende informatie over de historie van de getransduceerde cellijnen en de uitgevoerde real-time PCR-test aangeleverd. De COGEM is gevraagd om opnieuw advies uit te brengen over de aanvraag, met inachtneming van de in bezwaar aangeleverde toelichting en bewijsstukken.

3.1 Mogelijke contaminatie van de cellijnen

In het bezwaarschrift geeft de aanvrager aan dat de COGEM, als gevolg van een onduidelijke formulering in de initiële aanvraag, ten onrechte heeft aangenomen dat de twee cellijnen in het laboratorium van vervaardiging op ML-III zijn gehanteerd. De aanvrager meldt dat de cellijnen zijn vervaardigd in een oncologie-onderzoekslaboratorium in de Verenigde Staten waar niet met HIV wordt gewerkt. In dat laboratorium zijn de cellen op het laagste inperkingsniveau gehanteerd. Na vervaardiging zijn de cellijnen naar Nederland geïmporteerd en pro forma in een ML-III-laboratorium opgeslagen. De aanvrager stelt dat de cellijnen nooit op ML-III-niveau zijn gekweekt en concludeert dat het uitgesloten is dat de cellijnen gecontamineerd zijn met HIV.

Op basis van de nieuw overlegde informatie, waaruit blijkt dat de twee lentiviraal getransduceerde cellijnen zijn vervaardigd in afwezigheid van HIV en in het laboratorium van vervaardiging zijn gekweekt op het laagste inperkingsniveau, is de COGEM van oordeel dat de kans dat de cellijnen zijn gecontamineerd met HIV verwaarloosbaar klein is.

3.2 Real-time PCR-test

De aanvrager heeft de cellijnen met een real-time PCR-test, met primers complementair aan de HIV-*gag* sequentie, laten analyseren op de aanwezigheid van RCL. In de initiële aanvraag is aangegeven dat beide samples negatief testten, maar de aanvrager gaf aan dat gegevens over het gebruikte protocol en over de specificiteit en gevoeligheid van de test niet voorhanden waren. In de bezwaarprocedure heeft de aanvrager alsnog aanvullende gegevens over de real-time PCR-test overlegd. Uit deze gegevens blijkt dat de primers gericht zijn tegen een gebied in HIV-*gag* dat niet aanwezig is in de transfervector en dat de PCR-test 100% specifiek is. De gevoeligheid van de PCR-test bedraagt 10 kopieën HIV-*gag* template.

Omdat de cellen getransduceerd zijn met een niet-SIN lentivirale vector, is de aanwezigheid van RCL niet op voorhand uit te sluiten en is het noodzakelijk om de cellen te testen met een gevalideerde testmethode. De COGEM is van oordeel dat de door de aanvrager gebruikte PCR-test afdoende is om te kunnen dienen als RCL-test. In theorie is het mogelijk dat een lage hoeveelheid RCL, onder de detectielimiet van de PCR-test, in de cellijnen aanwezig is. Infectie met RCL geeft echter een lytische infectie en eventueel aanwezig RCL zou daarom tijdens het kweken in de Verenigde Staten opgemerkt moeten zijn.

Op basis de negatieve testuitslag in combinatie met de kweekhistorie van de cellijnen in de VS is de COGEM van oordeel dat de kans dat RCL aanwezig is in de cellijnen verwaarloosbaar klein is. De COGEM is daarom van oordeel dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn bij de aangevraagde omlaagschaling van werkzaamheden naar ML-II, met de aanvullende maatregelen die door de aanvrager zijn voorgesteld:

- i. het te gebruiken gastheermateriaal is vrij van HIV-1, HIV-2, HTLV-1 en -2, SIV en andere lentivirussen;
- ii. open handelingen vinden plaats in een VK-II;
- iii. tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen.

De COGEM is van oordeel dat, op basis van de aanvullende informatie, de eerder door haar geadviseerde aanvullende maatregel (het vermijden van sharps) niet hoeft te worden gehanteerd.

4. Advies

Mede gezien de door de aanvrager nieuw verstrekte informatie is de COGEM van oordeel dat, bij uitvoering van de voorgenomen werkzaamheden op inperkingsniveau ML-II en met inachtneming van de door de aanvrager voorgestelde aanvullende maatregelen, de risico's van de werkzaamheden met de twee niet-SIN lentiviraal getransduceerde cellijnen voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. COGEM (2025). Advies Inschaling van werkzaamheden met niet-SIN lentiviraal getransduceerde cellen op ML-II. CGM/251222-01
2. Bureau GGO (2026). Opvolging COGEM advies CGM/251222-01.
https://cogem.net/app/uploads/2026/02/BGGO_Opvolging-COGEM-advies-CGM251222-01.pdf