

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

DATUM 08 oktober 2026
KENMERK CGM/261008-01
ONDERWERP Advies Toepassing van gammaretrovirale promotoren in SIN-lentivirale vectoren

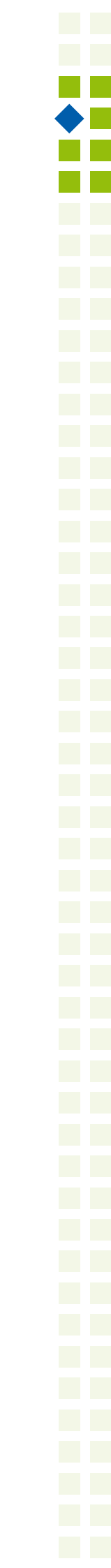
Geachte mevrouw Bertram,

Voor gentherapiestudies waarbij menselijke cellen buiten het lichaam worden aangepast en daarna weer aan de patiënt worden toegediend, kan in sommige gevallen gebruik worden gemaakt van een vereenvoudigde vergunningprocedure. De COGEM heeft hiervoor eerder een generieke milieuriscobehoordeling uitgevoerd en daarbij een aantal voorwaarden vastgesteld. Indien aan deze voorwaarden wordt voldaan, is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van de voorgenen klinische studie verwaarloosbaar klein zijn. De COGEM is gevraagd te adviseren over de vraag of gammaretrovirale promotorsequenties, gebruikt in zelf-inactiverende (SIN) lentivirale vectorsystemen die worden geproduceerd met een productiesysteem van de derde generatie, onder de gestelde voorwaarden vallen. De COGEM is van oordeel dat de kans op recombinatie tussen de gammaretrovirale promotorsequenties en de SIN-lentivirale vector verwaarloosbaar klein is. Daarom kunnen gammaretrovirale promotorsequenties worden toegevoegd aan de lijst van promotorsequenties die onder de eerder door de COGEM vastgestelde voorwaarden van de generieke milieuriscobehoordeling vallen.

1. Achtergrond

In januari 2025 heeft de COGEM een briefadvies uitgebracht waarin de lentivirale of gammaretrovirale promotorsequenties zijn beschreven die in klinische studies met lentivirale of gammaretrovirale vectoren zijn toegepast en waarover eerder positief is geadviseerd door de COGEM, of die via de vereenvoudigde procedure (vergunning onder voorwaarden; VoV) zijn vergund.^a De COGEM heeft daarin onderscheid gemaakt tussen lentivirale en gammaretrovirale sequenties die worden toegepast in niet-‘self inactivating’ (niet-SIN) gammaretrovirale

a. COGEM (2025). Advies virale promotorsequenties in lenti- en retrovirale vectoren. COGEM-advies CGM/250122-01



vectoren gebaseerd op MoMuLV en SIN-lentivirale vectoren geproduceerd met een 3^e-generatie productiesysteem. De COGEM concludeerde dat de in dat advies genoemde lentivirale en gammaretrovirale promotorsequenties beschouwd kunnen worden als vallend onder de eerder gestelde randvoorwaarden van de COGEM.^b

Voor de niet-SIN-gammaretrovirale vectoren gebaseerd op MoMuLV was de COGEM van oordeel dat het milieurisico van het uitwisselen van gammaretrovirale LTR- en leadersequenties in dergelijke gammaretrovirale vectoren verwaarloosbaar klein is.^c Hierbij worden namelijk geen retrovirale elementen aan het systeem toegevoegd die recombinatie en complementatie mogelijk maken, waardoor de kans op het ontstaan van replicatiecompetent retrovirus (RCR) niet zal toenemen.

In de SIN-lentivirale vectoren geproduceerd met een 3^e-generatie productiesysteem gaat het om het gebruik van de volgende promotorsequenties om het in de vector aanwezige transgen tot expressie te brengen:

- Murine stem cell virus (MSCV) promotor;
- 'Myeloproliferative sarcoma virus (MPSV) enhancer, negative control region (NCR) deleted, dl587rev primer-binding site (PBS) substituted' (MND) promotor afgeleid van MoMLV, ook wel MNDU3 genoemd. Dit promotorelement bevat de U3 regio van de MoMLV LTR-sequentie met de MPSV enhancer, waarin de NCR gedeleteerd is en waarbij de MoMLV PBS vervangen is door de PBS van de MoMLV dl587rev stam;
- Chimere promotor bestaande uit een humane promotor en een partiële LTR sequentie van human T-lymphotropic virus (HTLV) waaruit het U3-domein en een deel van het U5-domein zijn verwijderd.

De bovengenoemde promotorsequenties hebben geringe sequentieovereenkomst met Human immunodeficiency virus 1 (HIV-1; species *Lentivirus humimdefi*), het virus waarop de lentivirale vectoren zijn gebaseerd. Recombinatie van deze promotorsequenties met de SIN-LTR in de lentivirale vector, waardoor een volledig actieve (niet-SIN) LTR in de lentivirale vector zou kunnen ontstaan, is daarom onwaarschijnlijk. De COGEM was daarom van oordeel dat het gebruik van deze promotorsequenties de kans op de vorming van replicatiecompetent lentivirus (RCL) bij SIN-lentivirale vectoren geproduceerd met een 3^e-generatie productiesysteem niet zal vergroten, en zij achtte de kans op RCL-vorming verwaarloosbaar klein.^{b,c}

2. Adviesvraag

Naar aanleiding van vragen uit het werkveld hebben enkele milieuveiligheidsfunctionarissen (MVF'en) een overzicht opgesteld van lentivirale en gammaretrovirale sequenties die men wil kunnen toepassen in lentivirale en gammaretrovirale vectorsystemen in klinische studies. Door deze sequenties op te nemen onder de randvoorwaarden voor de generieke

b. COGEM (2025). Advies virale promotorsequenties in lenti- en retrovirale vectoren. COGEM-advies CGM/250122-01

c. COGEM (2025). Advies Update randvoorwaarden bij generieke milieurisico-beoordeling van klinische studies en marktaanvragen met ex vivo retro- en lentiviraal getransduceerde cellen. COGEM-advies CGM/251127-01



milieurisicobeoordeling zou in meer gevallen gebruik kunnen worden gemaakt van de vereenvoudigde vergunningprocedure. Bureau GGO verzoekt de COGEM om een advies of deze sequenties “veilig” kunnen worden toegepast. Daarnaast wordt de COGEM verzocht te beoordelen of deze sequenties kunnen worden beschouwd als vallend onder de generieke randvoorwaarden die zij stelt voor klinische studies en markttoelatingen.^d Dit betreft klinische studies en markttoelatingen waarbij patiënteigen cellen of donorcellen ex vivo worden getransduceerd met behulp van gammaretrovirale vectoren gebaseerd op het Moloney murine leukemia virus (MoMuLV), dan wel zelf-inactiverende (SIN) lentivirale vectoren afgeleid van HIV-1 geproduceerd met behulp van een 3^e-generatie productiesysteem.

3. Overweging en advies

Het door de MVF'en opgestelde overzicht omvat vier punten. Bureau GGO geeft in haar adviesvraag aan de COGEM aan dat zij twee van deze punten reeds beschouwt als vallend binnen de reikwijdte van eerder uitgebrachte COGEM-adviezen. Het betreft de punten “Retained Nef-sequenties upstream van de 3’PPT” en “een HIV-1 LTR-afgeleide poly-A-sequentie op het pRSV-Rev-plasmide (Addgene #12253)”. De COGEM deelt het oordeel dat deze twee punten vallen binnen de randvoorwaarden die zij stelt voor de generieke milieurisicobeoordeling en deze zullen derhalve niet verder aan bod komen in dit advies.

De overige twee door de MVF'en aangedragen punten betreffen de toepassing van de spleen focus-forming virus (SFFV)-promotor in lenti- en gammaretrovirale vectorsystemen en de generieke toepassing van gammaretrovirale promotoren in lentivirale systemen. Deze twee punten worden in het onderhavige advies gezamenlijk behandeld omdat de SFFV-promotor al valt binnen de door de COGEM gestelde randvoorwaarden voor promotorsequenties die kunnen worden toegepast in niet-SIN gammaretrovirale vectoren gebaseerd op MoMuLV en SFFV tot het genus *Gammaretrovirus* behoort.

De International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) heeft 15 virussen ingedeeld in het genus *Gammaretrovirus*.^e De promotorsequenties van deze gammaretrovirussen vertonen slechts beperkte sequentieovereenkomst met HIV-1, het lentivirus waarop de SIN-lentivirale vectorsystemen zijn gebaseerd. Recombinatie van deze promotorsequenties met de SIN-LTR in de lentivirale vector, waardoor een volledig actieve (niet-SIN) LTR in de lentivirale vector zou kunnen ontstaan, wordt als onwaarschijnlijk beschouwd.

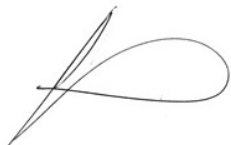
De COGEM is van oordeel dat het gebruik van deze promotorsequenties de kans op de vorming van replicatie-competent lentivirus (RCL) bij SIN-lentivirale vectoren die zijn geproduceerd met een 3^e-generatie productiesysteem niet vergroten. De kans op RCL-vorming wordt als verwaarloosbaar klein beoordeeld. De COGEM is daarom van oordeel dat promotorsequenties, bestaande uit uitsluitend de U₃- en repeat (R)-delen van de LTR, afkomstig uit virussen

d. COGEM (2025). Advies Update randvoorwaarden bij generieke milieurisico-beoordeling van klinische studies en marktaanvragen met ex vivo retro- en lentiviraal getransduceerde cellen. COGEM-advies CGM/251127-01

e. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Subfamily: *Orthoretrovirinae* genus: *Gammaretrovirus*. <https://ictv.global/report/chapter/retroviridae/retroviridae/gammaretrovirus> (bezocht op 9 september 2026)

behorend tot het genus *Gammaretrovirus*, kunnen worden beschouwd als virale sequenties die niet zullen leiden tot complementatie van een SIN-lentivirale vector geproduceerd met een 3^e-generatie productiesysteem. Deze gammaretrovirale promotorsequenties kunnen daarom worden toegevoegd aan de lijst van promotorsequenties die onder de door de COGEM vastgestelde randvoorwaarden van de generieke milieurisicobeoordeling vallen.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c.

- Bureau ggo, Afdeling Gentechnologie en Biologische Veiligheid, RIVM
- Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal, Ministerie van IenW