

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
dhr. J.J. Atsma
POSTBUS 30945
2500 GX Den Haag

TEL.: 030 274 2777
FAX: 030 274 4476
INFO@COGEM.NET
WWW.COGEM.NET

DATUM 13 september 2011
KENMERK CGM/110913-01
ONDERWERP Advies: Klinische studie met retroviraal getransduceerde T-cellen tegen leukemie

Geachte heer Atsma,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IM 11-003 met de titel 'Toediening van donor virus specifieke T cellen die ex vivo getransduceerd zijn met een retrovirale vector coderend voor de HA-1-TCR, als behandeling na allogene stamceltransplantatie voor patiënten met HA-1-positieve refractaire of recidief hematologische maligniteiten' van het Academisch Ziekenhuis Leiden, deelt de COGEM u het volgende mee.

De COGEM is verzocht te adviseren over een behandelmethode waarbij genetisch gemodificeerde afweercellen worden gebruikt voor de behandeling van leukemie. De gegevens uit deze studie zullen worden gebruikt om de haalbaarheid, veiligheid en immunologische effecten van TCR getransduceerde T-cellen te bepalen.

Risico's die bij deze studie op kunnen treden hebben betrekking op de eventuele vorming en de verspreiding van replicatiecompetent retrovirus (RCR) of recombinant virus, de aanwezigheid van vrije virusdeeltjes na transductie van de T-cellen en de effecten van de mogelijke verspreiding van de getransduceerde T-cellen in het milieu.

De virale vector wordt in Duitsland geproduceerd en gecontroleerd. Uit de aangeleverde gegevens van de uitgevoerde tests blijkt dat in geen van de gevallen RCR aangetoond kon worden in de vectorbatch. De COGEM acht de kans op aanwezigheid van RCR in de vectorbatch daarom verwaarloosbaar klein. Daarnaast acht de COGEM de risico's op het ontstaan van RCR of recombinant virus na toediening in de patiënt, mede vanwege het gebrek aan homologie met humane retrovirussen, verwaarloosbaar klein.

De aanvrager heeft de mogelijke aanwezigheid van vrije infectieuze virusdeeltjes berekend met een door COGEM opgestelde formule. Hieruit blijkt dat de door COGEM gestelde minimale reductieratio wordt bereikt. De COGEM acht de kans daarom verwaarloosbaar klein dat er nog infectieuze vrije virusdeeltjes in het preparaat zullen zitten op het moment dat dit aan de patiënt wordt toegediend.

Indien de getransduceerde T-cellen uit de patiënt vrijkomen zijn de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein, omdat de cellen buiten het lichaam niet kunnen overleven en direct afgestoten zullen worden wanneer zij in een ander lichaam terecht zouden komen.

Op basis van bovenstaande gegevens is de COGEM van mening dat de milieurisico's verbonden aan deze klinische studie met retroviraal getransduceerde T-cellen verwaarloosbaar klein zijn.

De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop followed by a horizontal stroke and a small dash.

Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs
Dr. I. van der Leij

Klinische studie met retroviraal getransduceerde humane T-lymfocyten in leukemiepatiënten

COGEM advies CGM/110913-01

Inleiding

De aanvrager is van plan een behandelmethode te testen waarbij genetisch gemodificeerde CMV- en EBV-specifieke donor T-cellen worden gebruikt die leukemiecellen kunnen herkennen en vernietigen. In deze studie worden allogene T-cellen *ex vivo* getransduceerd met een retrovirale vector coderend voor een HA-1 antigeen specifieke T-cel receptor. Het HA-1 antigeen komt selectief tot expressie op hematopoietische cellen, inclusief leukemiecellen.¹ De aanvrager geeft aan dat de getransduceerde T-cellen geen antigenen herkennen op andere cellen dan hematopoietische cellen. Enkele dagen na transductie worden de T-cellen aan patiënten gegeven met leukemie. De gegevens uit deze studie zullen worden gebruikt om de haalbaarheid, veiligheid en immunologische effecten van TCR getransduceerde T-cellen te bepalen.

Leukemie

Leukemie is een verzamelnaam voor verschillende soorten kanker van witte bloedcellen (leukocyten). Er wordt onderscheid gemaakt tussen een acute en chronische vorm van leukemie. Daarnaast wordt er op basis van het celtype ook een onderscheid gemaakt tussen lymfatische en myeloïde leukemie. Deze vormen verschillen van elkaar in de mate van rijping van de maligne cellen. Bij acute leukemie rijpen de witte bloedcellen in het beenmerg niet uit, waardoor er snel een tekort ontstaat aan rijpe witte bloedcellen en binnen enkele weken klachten ontstaan. Per jaar wordt deze vorm van leukemie in Nederland bij gemiddeld 800 mensen vastgesteld.² In het geval van chronische leukemie rijpen de cellen nog in beperkte mate uit, waardoor het proces langzamer verloopt en de klachten langer uit kunnen blijven. Per jaar wordt in Nederland bij gemiddeld 950 mensen chronische leukemie vastgesteld.³

Afhankelijk van het type leukemie bestaat de behandeling uit chemotherapie, toediening van een signaalremmer of allogene stamceltransplantatie (allo-SCT).^{2,3} Een bekende en veelvuldig voorkomende complicatie van de allo-SCT is de omgekeerde afstoting, het zogenaamde ‘Graft versus host disease’ (GvHD). Hoewel dit voorkomen kan worden door vooraf de donor T-cellen uit het transplantaat te verwijderen, neemt de effectiviteit van deze behandeling daarmee af. Onderhavige studie onderzoekt de mogelijkheid om T-cellen te creëren met leukemie-specifieke reactiviteit zonder dat er GvHD optreedt.

De retrovirale vector

De aanvrager maakt voor de studie gebruik van de retrovirale vector MP71. Deze vector is afgeleid van de dl587 mutant van *Molony murine leukemia virus* (MoMLV). MP71 is replicatiedeficiënt door het ontbreken van de *gag*, *pol* en *env* genen. De *gag* eiwitten vormen de matrix- en kapsel-eiwitten en de nucleoproteïnen van het virus. *Pol* codeert voor enzymen die

nodig zijn voor replicatie en integratie van het virale genoom in het DNA van de gastheer. Het gen *env* codeert voor het oppervlakte-eiwit dat nodig is voor herkenning van cellen en daarmee voor de infectie. Deze onderdelen zijn essentieel voor replicatie en virulentie

Daarnaast bevat de vector *Long Terminal Repeat* (LTR) sequenties van *Myeloproliferative sarcoma virus* (MPSV) Deze LTRs zijn essentieel voor de replicatie van het virus. Verder bevat MP71 een 'leader' sequentie afkomstig van *Murine embryonic stem cell virus* (MESV). Deze 'leader' sequentie is belangrijk voor een hoge expressie in de getransduceerde cel.

Al deze virussen behoren tot het *Gammaretrovirus* genus van de familie *Retroviridae*.⁴ De COGEM is niet bekend met publicaties waaruit blijkt dat de genoemde virussen pathogeen zijn voor de mens.

Molony murine leukemia virus

MoMLV is een ecotroop muizenvirus dat T-cel lymfomen kan veroorzaken bij knaagdieren.⁵ Het virus is echter alleen pathogeen wanneer de infectie optreedt in pasgeboren knaagdieren en er sprake is van meerdere integraties en persisterende viremie.⁵ Een replicatiecompetent MoMLV gepseudotypeerd met een amphotrope receptor bleek ook lymfomen te veroorzaken in niet-humane primaten met een onderdrukt immuunsysteem.⁶ Er is volgens de aanvrager geen indicatie dat replicatiedeficiënt MoMLV schadelijk is in gezonde niet-humane primaten en mensen. De aanvrager baseert zich onder andere op recente Amerikaanse studies waarbij melanoom patiënten zijn behandeld met T-cellen die getransduceerd zijn met retrovirale vectoren gebaseerd op het nauw verwante *Murine stem cell virus* (MSCV). Tijdens deze studies zijn er geen problemen gesignaleerd als gevolg van de virale integratie.^{7,8}

Myeloproliferative sarcoma virus

Het MPSV is een replicatiedeficiënt tumorvirus bij de muis. Het virus induceert efficiënte fibroblasttransformatie *in vitro* en veroorzaakt sarcoma's na intramusculaire injectie van volwassen muizen. Daarnaast veroorzaakt het virus proliferatie van erythroïde voorlopercellen en hematopoïetische stamcellen.⁹

Murine embryonic stem cell virus

MESV is een retrovirale vector die is afgeleid van een mutant van het *Myeloproliferative sarcoma virus* genaamd PCC4-cell-passaged myeloproliferative sarcoma virus (PCMV).¹⁰ Dit virus komt tot expressie in embryonale carcinoma's, maar niet in embryonale stamcellen. Doordat bepaalde sequenties in de 5' untranslated regions vervangen zijn met sequenties afkomstig van de dl587 mutant van MoMLV, is MESV zowel actief in embryonale carcinoma's als in embryonale stamcellen van de muis.¹⁰

Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is van plan om een behandelmethode te testen waarbij genetisch gemodificeerde T-cellen worden gebruikt die leukemiecellen kunnen herkennen en vernietigen. In deze studie worden allogene T-cellen gebruikt die geïsoleerd zijn uit het bloed van donoren. Deze T-cellen

worden *ex vivo* getransduceerd met de retrovirale vector MP71 die codeert voor een leukemiespecifieke TCR. De transductie van de humane T-cellen en het kweken van de getransduceerde cellen vindt plaats in een ML-II laboratorium. De getransduceerde T-cellen worden na een kweekperiode van minimaal 8 dagen en minimaal 3 wasstappen aan de patiënt via intraveneuze infusie gegeven.

De toediening van getransduceerde cellen aan de patiënt vindt plaats volgens de WIP richtlijn gentherapie. Alle patiënten krijgen intraveneus 3×10^6 getransduceerde T-cellen/kg in een tijdbestek van dertig minuten toegediend. Temperatuur, pols, ademhaling, bloeddruk en zuurstofsaturatie zal vóór toediening en elke vijftien minuten na toediening gedurende één uur op de afdeling worden gemeten. Als de klinische conditie van de patiënt goed is, kan de patiënt dezelfde dag nog het ziekenhuis verlaten.

Om te kunnen volgen of de TCR-gemodificeerde virus-specifieke T-cellen bij een patiënt persisteren zullen zowel bloedmonsters als beenmergaspiraats afgenomen worden. Bloedafname zal plaatsvinden op dag 1, dag 3, dag 7 en vervolgens in week 3, 6, 9, 12, 15 en 18. Beenmergaspiraats zal na 1 week, 3 weken, 6 weken, 12 weken en 18 weken na toediening van de TCR-gemodificeerde donor T-cellen afgenomen worden.

Elementen van MP71

De aanvrager maakt voor de studie gebruik van de retrovirale vector MP71 die wordt geproduceerd en gecontroleerd door het bedrijf Eufets AG in Duitsland. De virale vector bevat een transgen dat codeert voor een leukemiespecifieke T-cel receptor. Deze receptor komt na transductie van de allogene virus-specifieke T-cellen tot expressie. De TCR is reactief tegen het HA-1 antigeen dat selectief tot expressie komt op hematopoietische cellen, inclusief leukemiecellen.¹

De vector is replicatiedeficiënt door het ontbreken van de *gag*, *pol* en *env* genen. In de vector zijn de LTRs vervangen door LTRs gebaseerd op MPSV. Deze LTRs zijn volledig aanwezig waardoor de vector niet-zelfinactiverend (niet-SIN) is. Een zelfinactiverende (SIN) vector mist het U3 domein uit de 3' LTR waardoor de kans op mobilisatie van de SIN vector uit het genoom van de gastheer aanzienlijk verminderd is. De niet-SIN vector die de aanvrager van plan is te gebruiken heeft deze extra veiligheid niet, waardoor mobilisatie van de vector uit het genoom van de gastheer in theorie niet uitgesloten kan worden.

Verder bevat MP71 een 'leader' sequentie afkomstig van MESV. In de 'leader' sequentie zijn alle afwijkende startcodons verwijderd die mogelijk zouden kunnen leiden tot translatie van ongewenste eiwitten. Tevens zijn uit MP71 virale sequenties verwijderd waarvan bekend is dat zij makkelijk tot recombinatie leiden.

Eerder COGEM advies

De COGEM heeft in 2007 een advies uitgebracht over de omlaagschaling van handelingen met retroviraal getransduceerde cellen met een op MoMLV gebaseerde vector.¹¹ De COGEM concludeerde dat handelingen met getransduceerde cellen konden plaatsvinden op ML-I niveau mits aan een aantal aanvullende voorschriften wordt voldaan. Zo moeten de cellen getest worden

op afwezigheid van RCR. Tevens zijn er aanvullende voorschriften opgesteld om te voorkomen dat tijdens de kweekprocedure op ML-II niveau RCR gevormd wordt door insleep van virussen.

Overweging

In de onderhavige aanvraag worden retroviraal getransduceerde T-cellen met genen coderend voor een leukemie specifieke TCR aan patiënten met refractaire of recidief hematologische maligniteiten toegediend. Risico's die hierbij kunnen optreden hebben betrekking op (1) de eventuele vorming en de verspreiding van replicatiecompetent retrovirus of recombinant virus, (2) de aanwezigheid van vrije virusdeeltjes en (3) de effecten van de mogelijke verspreiding van de getransduceerde T-cellen in het milieu. Door deze verspreiding zouden andere personen dan de deelnemende patiënten geïnfecteerd kunnen raken met het ggo of met een recombinant virus.

1. De eventuele vorming en de verspreiding van replicatiecompetent retrovirus of recombinant virus

Vorming van RCRs tijdens het productieproces

Een risico bij de productie van retrovirale vectorpartikels is het ontstaan van RCR. De vectorproductie vindt plaats door zogenoemde 293T cellen (humane embryonale niercellen) te transfecteren met een transfervector, een construct coderend voor gag/pol (de packaging vector) en een construct coderend voor het oppervlakte-eiwit afkomstig van *Vesicular stomatitis virus* (de pseudotyping vector). Vervolgens worden de hiermee geproduceerde viruspartikels gebruikt voor transductie van PG13 cellen (murine embryo fibroblast cellen). Deze cellijn brengt de gag/pol eiwitten en het *Gibbon ape leukemia virus* oppervlakte-eiwit (GaLV) stabiel tot expressie. De virale helper elementen in zowel de primaire (293T) als de secundaire (PG13) packaging cellen zijn afkomstig van twee afzonderlijke plasmiden.

Om potentieel RCR te vormen moeten zowel het *gag-pol* construct als het *env* construct recombineren met de transfervector. Hoewel er regio's van homologie zijn tussen de transfervector en beide packaging en pseudotyping vectoren, acht de COGEM de kans op het ontstaan van RCR tijdens het productieproces zeer klein omdat er zowel in de primaire als in de secundaire packaging cellen drie verschillende recombinaties nodig zijn voor de vorming van RCRs.

Test op afwezigheid van RCR in aangeleverde vectorbatch

Tijdens het productieproces wordt er op vier verschillende momenten getest op de mogelijke aanwezigheid van RCRs. Van twee van deze testen zijn de gegevens door de aanvrager meegeleverd. Het betreft de RCR test op het retrovirale supernatant dat gebruikt wordt voor de transductie van de T-cellen en de RCR test op de cellen die gebruikt zijn om het retrovirale supernatant te produceren. De detectielimiet op het retrovirale supernatant is 10 RCR/500ml. De detectielimiet van de test op de cellen is 1 RCR/2x10⁶ cellen. Uit de aangeleverde gegevens van de uitgevoerde tests blijkt dat in geen van de gevallen RCR aangetoond kon worden. Gezien de zeer kleine kans dat er replicatiecompetent retrovirus tijdens het productieproces gevormd kan

worden en op basis van de uitslag van de testen is de COGEM van mening dat de kans verwaarloosbaar klein is dat er in het te gebruiken retrovirale supernatant replicatiecompetent retrovirus aanwezig is.

Vorming van RCR in patiënt

Een mogelijk risico bij het uitvoeren van de studie zou het ontstaan en de verspreiding van replicatiecompetent retrovirus of recombinant virus kunnen zijn. De verloren functies van de MP71 retrovirale vector zouden gecompenseerd kunnen worden door aanwezigheid van een retrovirus in dezelfde cel als de vector. Bovendien is door het gebruik van een niet-SIN vector de kans op mobilisatie van de vector niet geheel uit te sluiten.

De aanvrager geeft aan dat de patiënten worden getest op de aanwezigheid van HIV. Ook de donoren van de T-cellen worden getest op de aanwezigheid van HIV. De COGEM merkt op dat er nauwelijks homologie is tussen de sequenties van de retrovirale vector en humane retrovirussen. Bovendien repliceren de Mo-MuLV-achtige virussen in humane T-cellen zeer slecht. Beide factoren zijn nodig voor recombinatie. De COGEM acht de kans op het ontstaan van replicatiecompetent retrovirus in de T-cellen daarom verwaarloosbaar klein. Door de beperkte replicatie is de COGEM tevens van mening dat de aanwezigheid van intacte LTRs niet tot een grotere kans op mobilisatie leidt dan wanneer een SIN vector gebruikt was.

Op grond van bovenstaande gegevens acht de COGEM de risico's op het ontstaan van replicatiecompetent retrovirus of recombinant virus verwaarloosbaar klein.

2. Aanwezigheid van vrije virusdeeltjes

Replicatiedeficiënte vrije vectordeeltjes kunnen in het kweekmedium van de T-cellen aanwezig zijn als gevolg van achtergebleven inoculum. In geval van een incident kunnen deze deeltjes in het milieu terecht komen. Laboratoriummedewerkers kunnen bijvoorbeeld besmet raken door prikincidenten. Aangezien de deeltjes replicatiedeficiënt zijn, zullen deze slechts eenmalig een cel infecteren. Geïnfecteerde cellen kunnen geen nieuwe replicatiecompetente virusdeeltjes meer maken, zodat de infectie beperkt blijft tot de plaats van besmetting. Afhankelijk van de insertie in het genoom bestaat er een theoretische kans op het ontstaan van tumoren bij besmette laboratoriummedewerkers.

Reductie van de vectordeeltjes wordt bewerkstelligd door de kweek- en wasprocedure. De COGEM heeft in 2005 geadviseerd over de risico's van handelingen met lentiviraal getransduceerde zoogdiercellen bij ingeperkt gebruik. In dit advies wordt een formule gegeven voor de reductie van de vectordeeltjes in de kweken die wordt bewerkstelligd door kweek- en wasprocedures.¹² Het betreft de volgende formule:

$$(20^W * 200^I * 2^{2,4T}) / V \geq 100$$

Hierbij is V de titer van het oorspronkelijke inoculum, W het aantal wasstappen en T de kweektijd in dagen. Met I wordt het aantal inactiverende wasstappen bedoeld met trypsine of humaan serum.

Indien geen wasstappen (W of I) worden toegepast kan de betreffende parameter achterwege gelaten worden. Volgens deze formule dient de reductiefactor van het aantal vrije infectieuze vectordeeltjes uiteindelijk 100 maal hoger te zijn dan de oorspronkelijke inoculum dosis. De formule is destijds opgesteld voor lentivirale vectoren. Echter, zoals aangegeven in een advies uit 2007 over retrovirale vectoren is de COGEM van mening dat deze formule ook toegepast kan worden op de onderhavige retrovirale vector.¹¹

De getransduceerde T-cellen worden na een kweekperiode van minimaal 8 dagen (T) en minimaal 3 wasstappen (W) aan de patiënt gegeven. Uit de aangeleverde gegevens blijkt dat de inoculum dosis (V) 4×10^7 pfu/ml is en niet de door de aanvrager gebruikte 1×10^6 pfu/ml. Na invulling van bovengenoemde formule wordt er voor de toediening van de getransduceerde cellen aan de patiënt een reductieratio bereikt van honderdentwintig. Hiermee wordt voldaan aan de door COGEM gestelde minimale reductieratio van 100. Op het moment van toediening zijn er daarom maximaal 0.008 deeltjes in het T-cel preparaat aanwezig. De COGEM acht de kans verwaarloosbaar klein dat er nog infectieuze vrije virusdeeltjes in het preparaat zullen zitten op het moment dat dit aan de patiënt wordt toegediend.

3. Effecten van de mogelijke verspreiding van de getransduceerde T-cellen in het milieu

De getransduceerde cellen worden via intraveneuze toediening aan de patiënten gegeven. Tijdens de toediening en bij de afname van monsters is de kans aanwezig dat het ggo vrijkomt en zich verspreidt in het milieu. Door accidentele bloedcontacten kan het medische personeel besmet raken met de getransduceerde cellen, bijvoorbeeld als gevolg van prikaccidenten. De aanvrager geeft aan dat er standaard maatregelen van kracht zijn om deze kans te minimaliseren. Als een gezond individu door een prikaccident gemodificeerde T-cellen krijgt, is de kans groot dat deze cellen direct worden herkend en geëlimineerd door de afweercellen van de ontvanger. De cellen kunnen alleen overleven wanneer de HLA (Humaan Leukocyten Antigen) moleculen volledig gelijk zijn aan die van de patiënt. De kans dat twee niet verwante individuen volledig HLA-identiek zijn is bijzonder klein, omdat er theoretisch gezien meer dan één miljoen verschillende haplotypen zijn. Bovendien heeft ieder individu twee HLA-haplotypen. In het onwaarschijnlijke geval dat de HLA moleculen volledig gelijk zijn, kunnen de getransduceerde T-cellen zich niet naar anderen verspreiden.

Gezien het bovenstaande acht de COGEM de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat getransduceerde T-cellen na toediening enkele maanden aanwezig blijven in patiënten.¹³ Vanuit de proefpersonen zouden de getransduceerde T-cellen via bloed of lymfe terecht kunnen komen in het milieu, bijvoorbeeld als gevolg van een verwonding waarbij een open wond ontstaat. Echter, de cellen zijn buiten het lichaam niet levensvatbaar en worden direct afgebroken indien zij in het bloed van een ander persoon terecht zouden komen.

Gebaseerd op het bovenstaande is de COGEM van mening dat de risico's als gevolg van de verspreiding van getransduceerde T-cellen verwaarloosbaar klein zijn.

Conclusie

De aanvrager is voornemens een klinische studie fase I/II uit te voeren waarbij humane T-lymfocyten retroviraal getransduceerd worden met genen coderend voor een leukemie specifieke T-cel receptor (TCR).

Risico's die hierbij kunnen optreden hebben betrekking op (1) de eventuele vorming en de verspreiding van replicatiecompetent retrovirus of recombinant virus, (2) de aanwezigheid van vrije virusdeeltjes en (3) de effecten van de mogelijke verspreiding van de getransduceerde T-cellen in het milieu.

De virale vector wordt in Duitsland geproduceerd en gecontroleerd. Een risico bij de productie van retrovirale vectorpartikels is het ontstaan van RCR. Hoewel er regio's van homologie zijn tussen de transfervector en beide packaging en pseudotyping vectoren, acht de COGEM de kans op het ontstaan van RCR tijdens het productieproces zeer klein. Uit de aangeleverde gegevens van de uitgevoerde tests blijkt dat in geen van de gevallen RCR aangetoond kon worden in de vectorbatch. De COGEM acht de kans op aanwezigheid van RCR in de vectorbatch daarom verwaarloosbaar klein. Daarnaast acht de COGEM de risico's op het ontstaan van RCR of recombinant virus na toediening in de patiënt, mede vanwege het gebrek aan homologie met humane retrovirussen verwaarloosbaar klein.

Uit de aangeleverde gegevens blijkt dat er bij de berekening van het aantal vrije virusdeeltjes die na transductie nog aanwezig kunnen zijn, een reductiefactor wordt bereikt die hoger is dan de veiligheidsmarge die de COGEM hanteert. De COGEM acht daarom de kans verwaarloosbaar klein dat er nog infectieuze vrije virusdeeltjes in het preparaat zullen zitten op het moment dat dit aan de patiënt wordt toegediend.

Indien de getransduceerde T-cellen uit de patiënt vrijkomen zijn de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein, omdat de cellen buiten het lichaam niet kunnen overleven en direct afgestoten zullen worden wanneer zij in een ander lichaam terecht zouden komen.

Op basis van bovenstaande gegevens is de COGEM van mening dat de milieurisico's verbonden aan deze klinische studie met retroviraal getransduceerde T-cellen verwaarloosbaar klein zijn. De COGEM heeft daarom geen bezwaar tegen onderhavige klinische studie.

Referenties

1. Harst van der D *et al.* (1994). Recognition of minor histocompatibility antigens on lymphocytic and myeloid leukemic cells by cytotoxic T-cell clones. *Blood* 83:1060-66
2. KWF kanker bestrijding. <http://kanker.kwfkankerbestrijding.nl/soorten-kanker/Pages/soorten-kanker-acute-leukemie.aspx> (04-09-'11)
3. KWF kanker bestrijding. <http://kanker.kwfkankerbestrijding.nl/soorten-kanker/Pages/soorten-kanker-chronische-leukemie.aspx> (04-09-'11)
4. Goff SP (2007). Retroviridae: The retroviruses and their replication. In: *Fields virology*, volume two, fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp1401-1441

5. Molony murine leukemia virus safety data sheet. [http://www.pediatrics.ucsd.edu/Research/Labs/Atsushi%20Miyanohara%20PhD%20%20Vecto/Safety%20Information/Moloney%20M urine%20Leukemia%20virus/Pages/default.aspx](http://www.pediatrics.ucsd.edu/Research/Labs/Atsushi%20Miyanohara%20PhD%20%20Vecto/Safety%20Information/Moloney%20M%20urine%20Leukemia%20virus/Pages/default.aspx) (16-8-2011)
6. Donahue RE *et al.* (1992). Helper virus induced T cell lymphoma in nonhuman primates after retroviral mediated gene transfer. *J Exp Med* 176: 1125-35
7. Morgan RA *et al.* (2006). Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314:126-9
8. Johnson LA *et al.* (2009). Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 114:535-46
9. Stocking C *et al.* (1985). Long terminal repeat sequences impart hematopoietic transformation properties to the myeloproliferative sarcoma virus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 82:5746-5750
10. Grez M *et al.* (1990). Embryonic stem cell virus, a recombinant murine retrovirus with expression in embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87:9202-9206
11. COGEM 2007. Omlaagschaling van handelingen met retroviraal getransduceerde cellen. Advies CGM/070405-02
12. COGEM 2005. Advies Handelingen met lentivirale vectoren getransduceerde zoogdiercellen. Advies CGM/051215-01
13. Morgan RA *et al.* (2006). Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314:126-9