

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 10 juli 2025
KENMERK CGM/250710-02
ONDERWERP Advies Klinische studie met adenovirale vector in patiënten met chronische hartziekte

Geachte heer Aartsen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IM-MV 25-004_001 met de titel 'Endocardial Delivery of XCo01 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:

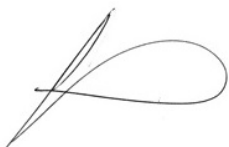
De COGEM is gevraagd te adviseren over een vergunningaanvraag voor een klinische studie met AdVEGFXC₁, een genetisch gemodificeerd (gg-)adenovirus bedoeld voor de behandeling van patiënten met aanhoudende pijn op de borst door een verminderde doorbloeding van de hartspier. AdVEGFXC₁ bevat een humaan gen (VEGF-A), dat de groei van bloedvaten stimuleert met als doel de doorbloeding van het hart te verbeteren.

Omdat delen van het virale genoom zijn verwijderd, kan AdVEGFXC₁ niet meer vermenigvuldigen (repliceren) en verder verspreiden. Tijdens de productie blijken echter kleine hoeveelheden (verzwakt) replicerend adenovirus te ontstaan. Ook na toediening aan de patiënt zouden in theorie genen kunnen worden uitgewisseld met normaal, wildtype adenovirus, wanneer de patiënt met beide virussen tegelijk is besmet.

De COGEM is van oordeel dat de milieurisico's van de voorgenomen klinische studie met AdVEGFXC₁ verwaarloosbaar klein zijn, mits wordt aangetoond dat het humane gen VEGF-A niet aanwezig is in het, tijdens de productie ontstane, replicerende adenovirus, en de proefpersonen 48 uur voorafgaand aan toediening negatief getest zijn op infectie met adenovirussen.

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
- Drs. K.E. Kok, Ministerie van VWS
- Drs. W.T. Leijds, 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 totstandkoming en besluitvorming over dit advies.

Advies Klinische studie met een adenovirale vector coderend voor vasculaire endotheliale groeifactor A in patiënten met chronische hartziekte

COGEM-advies CGM/250710-02

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een vergunningaanvraag van het Leids Universiteit Medisch Centrum (LUMC, IM-MV 25-004). De aanvraag betreft een fase II klinische studie waarbij gebruik wordt gemaakt van een genetisch gemodificeerde (gg-)replicatiedeficiënte adenovirale vector (AdVEGFXC₁) die is afgeleid van humaan adenovirus 5 (HAdV-5, soort *Mastadenovirus caesari*, voorheen Human mastadenovirus C, type 5). De gg-vector AdVEGFXC₁ bevat een transgen coderend voor humaan vasculair endotheliale groeifactor A (VEGF-A) en zal toegediend worden aan de hartspier via transendomyocardiale injectie. De vector is bedoeld als behandeling van patiënten met refractaire angina pectoris, een vorm van chronische pijn op de borst als gevolg van ischemische hartziekte. Naar verwachting zal na toediening van AdVEGFXC₁ het transgen VEGF-A tot expressie komen in de hartspier, waar het de groei van bloedvaten zal bevorderen en daarmee de doorbloeding verbetert. Het doel van de studie is om de veiligheid, uitvoerbaarheid en effectiviteit te beoordelen van de behandeling met het medisch product die XCo01 is genoemd.

2. Achtergrondinformatie adenovirussen

Adenovirale vectoren zijn afgeleid van adenovirussen (*Adenoviridae*, genus *Mastadenovirus*) en worden veelvuldig gebruikt als een effectief systeem om genen tot expressie te brengen. Er bestaan 56 verschillende soorten humane adenovirussen. Binnen de species worden adenovirussen verder onderverdeeld in (sero)typen, die met een nummer worden aangegeven.¹ Adenovirussen hebben een gastheerbereik dat beperkt is tot één of enkele nauwverwante soorten.^{2,3} Adenovirussen kunnen de luchtwegen, het maagdarmsstelsel en soms de ogen infecteren.⁴ Een infectie verloopt meestal asymptomatisch of met lichte verkoudheidssymptomen, zonder noodzaak tot medische behandeling.⁵ De infectie is doorgaans zelflimiterend. Bij patiënten met een sterk verzwakt afweersysteem kunnen ontstekingen aan de nieren en longen ontstaan met mogelijk fatale gevolgen.³

In de onderhavige adviesvraag wordt human adenovirus 5 (HAdV-5, soort *Mastadenovirus caesari*, voorheen Human mastadenovirus C, type 5) als basis gebruikt voor de adenovirale vector. Infectie met dit type adenovirus kan leiden tot verkoudheidsverschijnselen.

2.1 Immuniteit tegen HAdV-5 onder de bevolking

Nagenoeg de gehele Nederlandse bevolking is ooit (over het algemeen al tijdens de jeugd) geïnfecteerd geweest met een adenovirus.⁶ Hierdoor hebben bijna alle mensen antilichamen gericht tegen adenovirussen (humorale immuniteit). Een deel van deze antilichamen neutraliseert het virus, maar ook niet-neutraliserende antilichamen helpen bij het opruimen van het virus. In Europa bedraagt de mediane prevalentie van neutraliserende antilichamen tegen HAdV-5 onder de bevolking 58%.⁷ Dit betekent niet dat het overige deel van de bevolking geen antilichamen bezit, maar enkel dat deze niet gedetecteerd zijn. Waarschijnlijk hebben alle mensen een induceerbare geheugen-B-celrespons tegen humane

adenovirussen. Naast de humorale immuniteit hebben de meeste mensen ook een cellulaire immuniteit. De immuniteit tegen adenovirussen is levenslang en als gevolg van de opgebouwde immuniteit zijn bij mensen op latere leeftijd vrijwel uitsluitend subklinische herinfecties te zien. Dit houdt in dat de afweer voldoende is om heftige virusreproductie (en bijkomende symptomen) te voorkomen.

2.2 Structuur en genomische organisatie adenovirussen

Het genoom van adenovirussen is een lineair dubbelstrengs DNA-molecuul dat wordt omgeven door een eiwitmantel.^{2,3} Het genoom is onderverdeeld in een vroege (Early) en een late (Late) regio. De vroege regio komt kort na binnenkomst van het virus in de cel tot expressie. De late regio komt pas tot expressie als de DNA-replicatie gestart is. De transcriptie van de vroege genen leidt tot de synthese van ongeveer 17 vroege eiwitten, waaronder E1A, E1B en E3. De E1A-eiwitten zijn betrokken bij de inductie van virale replicatie en de E1B-eiwitten voorkomen geprogrammeerde celdood in de gastheercel. De E3-eiwitten blokkeren de afweerreactie tegen het virus.^{2,3,8}

3. Informatie over de klinische studie en het medisch product

3.1 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 een genetisch gemodificeerde (gg-)reproductie deficiënte adenovirale (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.

3.2 De adenovirale vector AdVEGFXC1

De adenovirale vector AdVEGFXC1 is een zogenaamde 'eerste generatie' AdV-vector met een deletie in de 'Early region' E1 en een deletie in de E3-regio. 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 verschillende isoformen van de humane vasculaire endotheliale groeifactor A (VEGF-A). Het transgen betreft een hybride VEGF-A gen, dat door specifieke exonen via alternatieve splicing zorgt voor (verhoogde) expressie van bepaalde isoformen van VEGF-A. 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.⁹ 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.¹⁰

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

4. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft alle adenovirussen waarover zij tot nu toe advies heeft uitgebracht, ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.¹¹ De COGEM heeft de afgelopen jaren meerdere keren positief geadviseerd over klinische studies met replicatiedeficiënte adenovirale vectoren.^{12,13,14,15,16} Daarnaast heeft de COGEM positief geadviseerd over de markttoelating van een op AdV gebaseerd Ebola vaccin (Ad26.ZEBOV),¹⁷ en twee vaccins tegen SARS-CoV-2 van AstraZeneca en van Janssen-Cilag^{18,19} (adviezen allen vertrouwelijk^a). De bovengenoemde vaccins zijn toegelaten op de Europese markt, maar de vaccins van Janssen-Cilag en AstraZeneca zijn respectievelijk in 2023 en 2024 van de markt gehaald op verzoek van de vergunninghouder.^{20,21,22,23}

In 2021 heeft de COGEM in een advies een generieke milieurisicobeoordeling voor klinische toepassingen met replicatiedeficiënte adenovirale vectoren opgesteld die zijn afgeleid van adenovirussen van humane oorsprong of afkomstig uit niet-humane primaten en waarbij tenminste het E1-gebied is gedeleteerd.²⁴ De COGEM is van oordeel dat de risico's voor mens en milieu bij klinische studies met AdV-vectoren verwaarloosbaar klein zijn, mits aan een aantal randvoorwaarden wordt voldaan. Zij adviseert bij deze studies de volgende randvoorwaarden in acht te nemen:

- De identiteit van het uiteindelijke klinische product is vastgesteld en er is vastgesteld dat de sequentie van het vectorgenoom overeenkomt met de beoogde sequentie. Eventuele afwijkingen in de sequentie mogen niet van invloed zijn op de uitkomst van de milieurisicobeoordeling;
- Het gebruikte transgen codeert niet voor een genproduct dat bijdraagt aan herstel van de geattenueerde eigenschappen of de replicatie-deficiënte eigenschap van de vector complementeert;
- Het uiteindelijke klinische product bevat geen replicatie-competent adenovirus (RCA). Indien de vorming van RCA tijdens de productie van een AdV-vector niet uitgesloten kan worden vanwege sequentie-overlap tussen de AdV-vector en de gebruikte productieceldlijn, dient de aanwezigheid van RCA in de klinische batch uitgesloten te worden door gebruik te maken van een gevalideerde RCA-test.

5. Milieurisicobeoordeling

Als onderdeel van de milieurisicobeoordeling worden ook de risico's van mogelijke blootstelling van derden in ogenschouw genomen. Risico's voor proefpersonen en patiënten, en risico's voor werknemers betrokken bij onderzoek vallen buiten de reikwijdte van de wettelijke adviestaak van de COGEM.^b

6. Overweging

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

a Het betreft hier een advies over een vergunningaanvraag voor markttoelating van een medische toepassing in de EU. Dergelijke dossiers en vergunningaanvragen worden in zijn geheel als vertrouwelijk verklaard door de European Medicines Agency (EMA). Conform de EMA richtlijnen mogen COGEM adviezen niet gepubliceerd of op een andere wijze openbaar gemaakt worden.

b Het toetsen van eventuele risico's voor onderzoeksdeelnemers valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), en wordt uitgevoerd door de CCMO. Het toetsen van eventuele risico's voor werknemers valt onder de Arbeidsomstandighedenwet (Arbowet, Arbobesluit en Arboregeling)

voorgelegd. De onderhavige klinische studie betreft een aanvraag voor het gebruik van een replicatie-deficiënte adenovirale vector, waarbij het medisch product replicatie-competent adenovirus (RCA) kan bevatten, waardoor het gebruik van het medisch product afwijkt van de generieke randvoorwaarden. Hieronder gaat de COGEM in op de verschillende milieurisicoaspecten aan de hand van de generieke milieurisicobeoordeling.

6.1 Moleculaire karakterisatie van de vector AdVEGFXC₁

Het actieve ingrediënt in het medisch product XCo01, bestaat uit de adenovirale vector AdVEGFXC₁ gebaseerd op HAdV-5 en bevat een transgen coderend voor de humane vasculaire endotheliale groeifactor A (VEGF-A). Volgens de aanvrager zijn de E1A- en E3-genen volledig verwijderd uit het genoom van de vector en het E1B-gen gedeeltelijk. De aanvrager stelt dat het gebruikte transgen de replicatie-deficiënte eigenschap van de vector in humane cellen niet beïnvloedt, het gastheerbereik en/of tropisme van de vector niet verandert, de virulentie van de vector niet verhoogt, en de kans op verspreiding niet doet toenemen.

Het volledige genoom van de vector in de master virus bank (MVB) en klinische batch is gesequenced door middel van 'Next Generation Sequencing' en identiek bevonden aan de beoogde sequentie. Daarnaast is de genetische stabiliteit van AdVEGFXC₁ aangetoond door 10 seriële passages van de vector in complementerende cellen waarbij na restrictie-analyse geen veranderingen zijn waargenomen.

De COGEM is van oordeel dat de aanvrager de moleculaire karakterisering van medisch product XCo01 en het actieve ingrediënt AdVEGFXC₁ adequaat heeft uitgevoerd.

6.2 Vorming van RCA tijdens de productie van de virale vector

Voor de productie van AdVEGFXC₁ wordt gebruik gemaakt van een HEK293-cel lijn. Deze cel lijn bezit nucleotiden 1 tot 4344, ongeveer 4,5 kb, van de E1-regio van HAdV-5.²⁵ Door sequentiehomologie tussen de sequenties die het transgen flankeren in de virale vector en de E1-regio in de HEK293-productiecel lijn kan tijdens de productie replicatiecompetent adenovirus (RCA) gevormd worden als gevolg van homologe recombinatie.

De aanvrager heeft de 'master virus bank' en klinische batch van AdVEGFXC₁ getest op RCA door kweekflessen met niet-complementerende cellen te infecteren met AdVEGFXC₁ uit elke batch en deze vervolgens serieel te passeren. Daarna is gekeken naar eventuele aanwezigheid van RCA in de kweekflessen, dat zichtbaar wordt door het optreden van een cytopathisch effect. Vervolgens zijn uit het aantal positieve kweekflessen de infectieuze eenheden van RCA bepaald van de oorspronkelijke batch. Het aantal RCA in de MVB is 2,1 infectieuze eenheden (i.u.)/10¹¹ virale deeltjes (vp) en in de klinische batch is het 10 i.u./10¹¹ vp. De totale dosis die aan patiënten wordt toegediend is 4 × 10¹¹ vp, waardoor per patiënt ca. 40 RCA wordt geïnjecteerd. De aanvrager geeft 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 RCA in het medisch product.

Met het oog op de algemeen aanwezige immuniteit onder de populatie zullen de meeste patiënten die deelnemen aan de onderhavige klinische studie immuniteit bezitten tegen HAdV-5. Hierdoor zal na toediening de gg-AdV vector en het aanwezige RCA waarschijnlijk snel het immuunsysteem op gang komen.^{6,31} Bovendien wordt een adenovirale vector die in de bloedbaan aanwezig is, efficiënt door

Kupffercellen in de lever opgenomen en daarbij uit de bloedcirculatie verwijderd.^{26,27} Studies waarbij een adenovirale vector systemisch werd toegediend aan dieren laten een aanzienlijke afname (meer dan 90%) van de vector zien binnen 24 uur na toediening.^{28,29,30} Deze opname door Kupffercellen is één van de grote belemmeringen voor het ontwikkelen van een systemische gentherapiebehandeling met adenovirale vectoren.^{28,26}

Het RCA dat kan ontstaan, is replicatiecompetent, maar bevat nog steeds een E3-deletie. De E3-eiwitten zijn betrokken bij de blokkering van de afweerreactie tegen het virus. Door de E3-deletie is het RCA sterk geattenuëerd en is het aannemelijk dat het in vivo niet tot een productieve infectie zal leiden, omdat de geïnfecteerde cellen door het immuunsysteem zullen worden opgeruimd.³¹ Bij de mens is het voorkomen van adenovirussen met een E3-deletie uiterst zeldzaam. Er is slechts één melding bekend van een patiënt die geïnfecteerd was met een HAdV-7 met een gedeeltelijke deletie in de E3-regio.³² Dit suggereert dat adenovirussen met een E3-deletie zich niet efficiënt onder mensen kunnen verspreiden.

In de meeste gevallen zal recombinatie van de vector met de E1-regio uit de HEK293 cellen resulteren in een RCA waarin het transgen is vervangen door de E1-regio. Er zijn echter ongepubliceerde aanwijzingen dat na recombinatie in zeldzame gevallen ook een RCA kan ontstaan waarin zowel de E1-regio is hersteld als het transgen nog aanwezig is. De aanvrager heeft geen gegevens aangeleverd over de grootte van de E1- en E3-deleties in de gg-AdV-vector. Op basis van de door de aanvrager aangeleverde gegevens is daarom niet uit te sluiten dat het genoom van het RCA waarin het transgen samen met de E1-regio aanwezig is binnen de 'packaging' capaciteit van het adenovirusdeeltje valt. Hierdoor zou tijdens productie RCA kunnen ontstaan dat zowel de E1-regio als het VEGF-A transgen bevat. Dit ontstane RCA is verzwakt door de deletie in de E3-regio en zal daarnaast door de packaging capaciteit van een AdV waarschijnlijk inefficiënt repliceren.³³

Echter, omdat de vorming RCA met het VEGF-A transgen niet kan worden uitgesloten en de risico's van een dergelijk RCA onbekend zijn, is de COGEM van oordeel dat, ter voorkoming van blootstelling aan derden, moet worden aangetoond dat het VEGF-A transgen niet aanwezig is in het ontstane RCA.

Samenvattend concludeert de COGEM dat het niet kan worden uitgesloten dat in het aanwezige RCA ook het VEGF-A transgen bevat. De COGEM is van oordeel dat aan de aanwezigheid van RCA in het klinische product geen milieurisico's verbonden zijn, mits kan worden aangetoond dat het VEGF-A transgen niet aanwezig is in het ontstane RCA.

6.3 Vorming van RCA tijdens na toediening van de virale vector

Wanneer een replicatiedeficiënte AdV-vector wordt toegediend, is er theoretisch een kans op recombinatie of complementatie wanneer co-infectie met een wildtype adenovirus optreedt. Een uitgebreide toelichting op het optreden van recombinatie en complementatie na toediening van AdV-vector is terug te vinden in het generieke advies over AdV-vectoren.²⁴

Complementatie, waarbij tijdelijk herstel van replicatie van de vector kan optreden, leidt mogelijk tot een beperkte verhoogde uitscheiding van vectoren, maar deze blijven replicatiedeficiënt en kunnen zich niet verder verspreiden.

Wanneer recombinatie leidt tot herstel van E1- en/of E3-regio, concludeert de COGEM dat dit geen verhoogd milieurisico oplevert omdat de resulterende recombinanten geen verhoogde fitness hebben ten opzichte van wildtype adenovirussen. Echter, op basis van de door de aanvrager aangeleverde gegevens

is het niet uit te sluiten dat recombinatie eventueel ook zou kunnen leiden tot herstel van de E1-regio in aanwezigheid van het transgen. Eventuele risico's van blootstelling van derden aan RCA met transgen zijn onbekend. Daarom, stelt de COGEM uit voorzorg als voorwaarde dat de patiënt 48 uur voorafgaand aan toediening negatief getest dient te worden op de aanwezigheid van een actieve adenovirusinfectie.

Concluderend is COGEM van oordeel dat, onder de voorwaarde dat de patiënt 48 uur voorafgaand aan toediening getest wordt op de aanwezigheid van een actieve adenovirusinfectie, de risico's van recombinatie of complementatie na toediening van het medicinale product een verwaarloosbaar risico voor derden vormen.

6.4 Uitscheiding en verspreiding in het milieu

Uitscheiding van XCoo1 is niet eerder onderzocht bij mensen. De aanvrager stelt dat, op basis van de toedieningswijze van XCoo1 — namelijk transendomyocardiaal (lokaal in de hartspier) — de uitscheiding van XCoo1 het meest overeenkomt met intramyocardiale, intracoronaire, intrapleurale en intramusculaire toedieningswijzen. Uit andere klinische studies met AdV5-vectoren blijkt dat uitscheiding van de vector na toediening via de bovengenoemde routes niet is gedetecteerd in de neusholte, keel (of speeksel), rectum (of ontlasting), urine en sperma.^{34,35,36,37,38} De aanvrager stelt dat door de afwezigheid van uitscheiding in deze vergelijkbare studies het onwaarschijnlijk is dat de behandeling met XCoo1 tot uitscheiding van de AdV-vector zal leiden.

De COGEM is van oordeel dat de uitscheiding van AdVEGFXC1 zeer beperkt tot afwezig zal zijn, gezien de gegevens van studies met andere vergelijkbare AdV5-vectoren die een isoform van het VEGF-A gen of andere transgenen tot expressie brengen. Gezien het geattenueerde en replicatiedeficiënte karakter van de vector, acht de COGEM de milieurisico's van eventuele verspreiding in het milieu verwaarloosbaar klein. Echter, vanwege de mogelijke aanwezigheid van RCA in het medisch product waarin ook het transgen aanwezig is, stelt de COGEM uit voorzorg de eerdergenoemde voorwaarden dat moet worden aangetoond dat het VEGF-A transgen niet aanwezig is in het ontstane RCA tijdens productie en de proefpersoon 48 uur voorafgaand aan toediening getest wordt op aanwezigheid van een adenovirusinfectie ter voorkoming van risico's van blootstelling aan derden.

De COGEM is van oordeel dat, met inachtneming van de extra voorzorgsmaatregelen, eventuele risico's van shedding voor derden verwaarloosbaar klein zijn.

7. Conclusie en advies

De COGEM heeft eerder een generieke milieurisicobeoordeling voor klinische toepassingen met replicatiedeficiënte adenovirale vectoren opgesteld. Van klinische studies die voldoen aan de hierin genoemde voorwaarden, is het milieurisico verwaarloosbaar klein. De COGEM stelt vast dat de onderhavige klinische studie voldoet aan de meeste criteria van de generieke milieurisicobeoordeling, met uitzondering van de eis van afwezigheid van RCA in het klinisch product.

Tijdens het productieproces van de AdV-vector ontstaan lage hoeveelheden replicatiecompetent adenovirus (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 ontstane RCA zijn door de E3-deletie sterk geattenuëerd. Echter, het is mogelijk dat een RCA kan ontstaan dat het VEGF-A transgen bevat.

Eventuele risico's van blootstelling van derden aan RCA met transgen zijn onbekend. Daarom is 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.

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 onder navolging van bovengenoemde voorwaarden.

Referenties

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). <https://ictv.global/report/chapter/adenoviridae/adenoviridae/mastadenovirus> (bezocht : 4 juni 2025)
2. McConnell MJ & Imperiale MJ (2004). Biology of adenovirus and its use as a vector for gene therapy. Hum. Gene Ther. 15: 1022-1033
3. Knipe DM & Howley PM (2001). Fields virology, volume two, fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
4. Vorburgen SA & Hunt KK (2002). Adenoviral gene therapy. Oncologist 7: 46-59
5. Brew BJ & Garrick R (1987). Gliomas presenting outside the central nervous system. Clin. Exp. Neurol. 23: 111-117
6. Lenaerts L et al. (2008). Clinical features and treatment of adenovirus infections. Rev. Med. Virol. 18: 357-374
7. Hong L et al. (2025). The seroprevalence of adenoviruses since 2000. Emerg. Microbes Infect. 14
8. Miller DL et al. (2006). Adenovirus type 5 exerts genome-wide control over cellular programs governing proliferation, quiescence, and survival. Genome Biol. 8: R58
9. Eming SA & Krieg, T (2006). Molecular mechanisms of VEGF-A action during tissue repair. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 11: 79-86
10. Claesson-Welsh L & Welsh M (2013). VEGFA and tumour angiogenesis. J. Intern. Med. 273: 114-127
11. COGEM (2024). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten van virussen. COGEM-advies CGM/241210-02
12. COGEM (2002). Development of an angiogenic gene therapy product for coronary artery disease. COGEM-advies CGM/020823-07
13. COGEM (2003). Gene-directed enzyme prodrug therapy. COGEM-advies CGM/030804-01
14. COGEM (2006). Toediening van een adenovirale vector coderend voor interleukine-12 aan patiënten met prostaattumoren. COGEM-advies CGM/060512-01
15. COGEM (2019). Advies klinische studie met gg-adenovirale vector (rAd-INF) bij patiënten met kwaadaardige pleurale mesothelioom. COGEM-advies CGM/191017-03
16. COGEM (2020). Klinische studie met een adenovirale vector (Ad26COVS1) ter preventie van COVID-19. COGEM-advies CGM/200710-02
17. COGEM (2019). Application for the market authorisation of Ad26.ZEBOV a recombinant, replication-deficient Ebola vaccine. COGEM-advies CGM/191212-02 [VERTROUWELIJK]
18. COGEM (2021). Application for the market authorisation of AZD1222, a replication-deficient adenovirus vector-based vaccine against COVID-19. COGEM-advies CGM/210108-02 [VERTROUWELIJK]
19. COGEM (2021). Application for the market authorisation of Ad26.COV2.S, a replication-deficient adenovirus vector-based vaccine against COVID-19. COGEM-advies CGM/210115-01 [VERTROUWELIJK]
20. European Medicines Agency (EMA). Zabdeno Ebola vaccine. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno> (bezocht: 4 juni 2025)
21. European Medicines Agency (EMA). Mvabea Ebola vaccine. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvabea> (bezocht: 4 juni 2025)
22. European Medicines Agency (EMA). Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden> (bezocht: 4 juni 2025)

23. European Medicines Agency (EMA). Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria> (bezocht: 4 juni 2025)
24. COGEM (2021). Advies generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met replicatie-deficiënte AdV-vectoren. COGEM-advies CGM/210324-02
25. Kovesdi I & Hedley SJ (2010). Adenoviral producer cells. *Viruses* 2: 1681-1703
26. Xu Z et al. (2008). Clearance of adenovirus by Kupffer cells is mediated by scavenger receptors, natural antibodies and complement. *J. Virol.* 82:11705-11713
27. Smith J et al. (2008). A quantitative assay for measuring clearance of adenovirus vectors by Kupffer cells. *J. Virol. Methods* 147: 54-60
28. Goossens PH et al. (2001). The influence of synovial fluid on adenovirus-mediated gene transfer to the synovial tissue. *Arthr. Reum.* 44: 48-52
29. Alemany R & Curiel DT (2001). CAR-binding ablation does not change biodistribution and toxicity of adenoviral vectors. *Gene Ther.* 8: 1347-1353
30. Worgall S et al. (1997). Innate immune mechanisms dominate elimination of adenoviral vectors following in vivo administration. *Hum. Gene Ther.* 8: 37-44
31. Lion T (2014). Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Rev.* 27: 441-462
32. 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
33. Bett AJ Prevec, L., & Graham, F. L. (1993). Packaging capacity and stability of human adenovirus type 5 vectors. *Journal of virology*, 67:5911-5921
34. 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
35. Sterman 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
36. Grines CL et al. (2002). Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 105: 1291-1297
37. 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
38. 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