

Aan de staatssecretaris
van Infrastructuur en Milieu
Mevrouw W.J. Mansveld
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 10 april 2013
KENMERK CGM/130410-01
ONDERWERP Advies: Melding SAE in klinische studie met CRAd

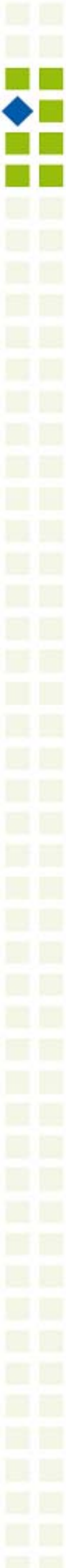
Geachte mevrouw Mansveld,

De COGEM is gevraagd te adviseren over de eventuele milieurisico's van een bijwerking, die is waargenomen in de klinische studie met een conditioneel replicerende adenovirusvector in patiënten met een hersentumor.

Samenvatting:

In een klinische fase I/II studie met genetisch gemodificeerde adenovirussen bij patiënten met een hersentumor is een ernstige bijwerking (SAE) waargenomen. Enkele weken na de behandeling met de virusvector kreeg de betreffende patiënt last van een hersenvliesontsteking en heeft de patiënt gedurende enkele dagen virus DNA uitgescheiden. Vanwege dit voorval is de klinische studie tijdelijk opgeschort. Naar aanleiding van de melding van deze bijwerking is de COGEM gevraagd te adviseren over de eventuele risico's voor mens en milieu.

De COGEM merkt op dat de aangeleverde informatie in het kader van de milieurisicobeoordeling veel vragen onbeantwoord laat. In de melding over de bijwerking ontbreekt bijvoorbeeld een conclusie over de oorzaak van de hersenvliesontsteking, de informatie over de toegediende dosis van de virusvector, de aard van het uitgescheiden virus DNA en de infectieuze titer van het uitgescheiden virus. Tevens is het onduidelijk in hoeverre de voorzorgsmaatregelen zijn nageleefd die eventuele milieurisico's minimaliseren in het geval een patiënt in de thuissituatie verpleegd moet worden. De COGEM is van mening dat deze aspecten van invloed kunnen zijn op de uitkomst van de beoordeling van eventuele milieurisico's die ten gevolge van genoemde bijwerking kunnen zijn ontstaan. Voordat de COGEM kan adviseren over de mogelijke risico's voor mens en milieu en een eventuele voortzetting van de klinische studie acht zij aanvullende informatie hieromtrent noodzakelijk. Ten behoeve van de aanlevering van de benodigde informatie pleit de COGEM ervoor een gezamenlijk overleg met alle betrokken partijen te beleggen.



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

Hoogachtend,



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

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo
Dr. I. van der Leij, Ministerie van IenM

**Beoordeling van milieurisico's ten gevolge van bijwerking in klinische studie
met conditioneel replicerende adenovirusvector
COGEM Advies CGM/130410-01**

Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over eventuele milieurisico's ten gevolge van een ernstige bijwerking (SAE), die is waargenomen in de klinische studie met de conditioneel replicerende adenovirusvector, Ad5-Delta24-RGD in patiënten met een hersentumor. Het betreft de eerste klinische studie met conditioneel replicerende virusvectoren in Nederland, waardoor er relatief weinig ervaring is met de eventuele milieurisico's van dit type onderzoek. De melding betrof een patiënt die twee weken na de behandeling symptomen van meningitis kreeg en lekkage van de hoofdwondjes, waarbij adenovirus (DNA) werd uitgescheiden.

De adenovirusvector

Voor bovengenoemde studie wordt gebruik gemaakt van een genetisch gemodificeerde adenovirusvector (Ad-Delta24-RGD) die ten opzichte van een wildtype adenovirus op twee punten is aangepast. De eerste modificatie betreft een toevoeging van een RGD-motief aan de eiwitstructuur die betrokken is bij de binding van het virus aan de gastheercel. Door de toevoeging van het RGD-motief wordt het tropisme van het virus uitgebreid en is de adenovirale vector in staat cellen met integrine-moleculen op het oppervak, waaronder de beoogde hersentumorcellen effectief te infecteren. De tweede modificatie betreft een deletie van 24 basen uit het adenovirale E1A gen. Hierdoor wordt efficiënte replicatie van deze vector beperkt tot snel delende tumorcellen. Door deze replicatie lysisen de tumorcellen, wat de tumor zal doen verdwijnen. Niet delende (normale) cellen kunnen wel geïnfecteerd worden, maar in deze cellen vindt geen replicatie plaats.

Voorzorgsmaatregelen voor klinische studie

Het virus wordt met een infuus via katheters in de hersenen van patiënten gebracht. De behandeling vindt plaats in een isolatiekamer, waarin onderdruk heerst en die alleen toegankelijk is via een sluis. Hierdoor kan het virus zich in beginsel niet naar de omgeving verspreiden. Personeel dat in de isolatiekamer aanwezig is, draagt een FFP2 masker, beschermende bril, disposable muts, jas en handschoenen. Na afloop van de toediening worden de katheters verwijderd en de wonden gehecht en afgeplakt. De patiënt mag pas overgebracht worden naar een reguliere éénpersoonskamer als drie opeenvolgende inspecties (minimaal zes uur na toediening) hebben uitgewezen dat de wondjes geen vocht meer afscheiden.

Tijdens het verblijf op de éénpersoonskamer dient een mondkapje, handschoenen en een gesloten jas gedragen te worden door de werknemers en bezoekers. Het beddengoed en jassen dienen afzonderlijk ingezameld en gesteriliseerd te worden. Betreffende maatregelen zijn nodig totdat shedding gedurende minimaal drie opeenvolgende dagen niet meer gedetecteerd wordt.

In de thuissituatie dienen vergelijkbare risicobeheersmaatregelen gehanteerd te worden als in het ziekenhuis. Dit betekent onder andere 24-uurs verpleging in een afzonderlijke kamer, beschermende kleding en mondkapje voor bezoek en naasten, en het verzamelen, verpakken en afvoeren van besmet afval.

Melding van ernstige bijwerking

De vergunninghouder heeft onlangs een ernstige bijwerking gemeld die twee weken na de behandeling met de virusvector optrad. De betreffende patiënt was 6 dagen na de behandeling ontslagen uit het ziekenhuis en de hoofdwondjes waren op dat moment dicht. Twee weken na de infusie kreeg de patiënt echter lekkage uit de hoofdwondjes en vertoonde de patiënt symptomen die naar de mening van de vergunninghouder wezen op een bacteriële meningitis. De wondjes zijn in de thuissituatie verbonden en gedicht, en tevens is antibiotica voorgeschreven. Ondanks de behandeling bleven de wondjes lekken, waardoor de patiënt op de vierde dag na het begin van de lekkage is opgenomen in het ziekenhuis. Ruim een week na opname in het ziekenhuis was de patiënt hersteld.

Lekkage van de hoofdwondjes is volgens de vergunninghouder vermoedelijk het gevolg van een liquor resorptiestoornis die veroorzaakt kan zijn door een bacteriële meningitis, maar ook beschreven is bij virale meningitis. PCR analyse wees uit dat er adenovirus DNA aanwezig was in de uitgescheiden liquor. De vergunninghouder geeft aan dat gedurende de studie al vaker klachten zijn gemeld die wijzen op meningitis, maar dit heeft niet eerder geleid tot een liquorresorptie stoornis en uitscheiding van virus.

Eerder COGEM advies

De COGEM heeft drie keer geadviseerd over de vergunningaanvraag voor deze klinische studie. In het eerste advies heeft de COGEM aangegeven, dat zij van mening was dat het ggo verzwakt is ten opzichte van het oudervirus.¹ Na toediening kon echter niet uitgesloten worden dat het ggo zich vanuit de hersenen zou verspreiden naar andere delen van het lichaam en via lichaamsvloeistoffen uitgescheiden zou worden. In het 'worst case' scenario zou recombinatie van het ggo met een wildtype adenovirus kunnen leiden tot een virus met een normaal (wildtype) replicatieprofiel en een vergroot celtropisme.

Om de risico's van deze klinische studie te beperken heeft de COGEM geadviseerd verschillende risicomangementmaatregelen toe te passen. Deze maatregelen hadden onder andere betrekking op de inclusiecriteria voor de patiënten. De patiënt diende een goed functionerend immuunsysteem te bezitten en geen (adenovirus)infectie. Na de behandeling diende de excreta en secreta gecontroleerd te worden op uitscheiding van de virusvector en zijn kledingvoorschriften opgesteld voor de patiënt en de medewerkers of bezoekers. Mede vanwege de mogelijkheid dat een patiënt het ziekenhuis voor beëindiging van het experiment zou kunnen verlaten, achtte de COGEM de risico's van de klinische studie aanvankelijk echter niet verwaarloosbaar klein.

Op basis van dit eerste advies heeft de aanvrager aanvullende informatie aangeleverd over de conditie van de patiënten, de kans dat zij het ziekenhuis voortijdig verlaten en het handhaven van inperkingmaatregelen in een andere omgeving (thuis) dan het ziekenhuis. Op basis van deze aanvullende informatie achtte de COGEM, in haar tweede advies de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein, en adviseerde zij positief over de vergunningaanvraag.²

In een later stadium heeft de aanvrager verzocht de periode, die de patiënt in een isolatiekamer moest verblijven, in te mogen korten. De COGEM heeft daarmee ingestemd indien de wonden na drie opeenvolgende inspecties geen vocht afscheidden.³

Overweging

De vergunninghouder is van mening dat de gemelde uitscheiding van virus uit de hoofdwondjes het gevolg is van een verhoogde liquordruk, die waarschijnlijk is ontstaan door een liquorresorptiestoornis. Een dergelijke stoornis is niet ongebruikelijk bij meningitis. De patiënt was reeds uit het ziekenhuis ontslagen toen de verschijnselen zich openbaarden. Uit de melding van dit voorval wordt niet duidelijk of de meningitis is veroorzaakt door de virusvector, door een infectie met een ander virus of door een bacteriële infectie. De vergunninghouder geeft aan dat hij de oorzaak niet heeft kunnen vaststellen.

De klinische studie is een zogenaamde dosis-escalatie studie waarbij de dosis die de patiënten krijgen toegediend volgens een van tevoren bepaald schema toeneemt. In de melding wordt niet aangegeven welke dosis de betreffende patiënt heeft ontvangen en hoe die zich verhoudt tot de patiënten, waarvan de vergunninghouder vermeldt dat zij ook meningitis-achtige symptomen hadden. Hierdoor kan de COGEM niet beoordelen of Ad-Delta24-RGD al dan niet afhankelijk van de dosis, van invloed is op de waargenomen meningitis en lekkage van de hoofdwondjes. Dit zou kunnen betekenen dat de virale vector mogelijk virulenter is dan aanvankelijk gedacht.

De COGEM is van mening dat de oorzaak van belang is voor de milieurisicobeoordeling en de uitkomst van de milieurisicobeoordeling die voorafgaand aan de studie door de COGEM is uitgevoerd, kan beïnvloeden.¹

Onafhankelijk van de oorzaak van de meningitis merkt de COGEM op dat drie weken na de infusie volgens de aanvrager nog een hoge concentratie virus DNA in het liquor aanwezig is. De daadwerkelijk gemeten hoeveelheid wordt niet door de vergunninghouder vermeld. Ook wordt niet duidelijk of het hier inderdaad om infectieus adenovirus gaat. De COGEM is van mening dat de aanwezigheid van een hoge concentratie virusvector DNA verklaard zou kunnen worden doordat de replicatie van de virusvector langer aanhoudt dan gedacht. Anderzijds is het ook mogelijk dat de virusvector langere tijd vrij in de hersenen aanwezig blijft. Beide verklaringen zijn geen reden om de milieurisicobeoordeling te herzien. Daarentegen is het ook mogelijk dat de virusvector *in vivo* beter replicateert op normale cellen dan was voorzien. Deze informatie zou een heroverweging van de risicobeoordeling nodig maken.

De hoge virustiter en langdurige replicatie zou ook verklaard kunnen worden door mutaties ten gevolge waarvan de virusvector zich heeft geadapteerd aan replicatie in normale cellen. In de melding wordt niet beschreven in hoeverre het persisterende virus moleculair gekarakteriseerd is. Het blijft daardoor onduidelijk of het uitgescheiden virus overeenkomt met de virale vector Ad-Delta24-RGD of door mutaties en/of recombinaties is gewijzigd. Hierdoor kan de COGEM bijvoorbeeld het eerder benoemde ‘worst case’ scenario, het ontstaan van een adenovirus met wildtype replicatieprofiel en een vergroot tropisme niet uitsluiten. Ervan uitgaande dat de patiënt voldeed aan de inclusiecriteria, kan dit aanleiding zijn tot aanpassing van de risicobeoordeling van deze studie.

In Nederland kan een patiënt die meedoet aan een klinische studie, niet verplicht worden in het ziekenhuis te blijven. Hierdoor is het mogelijk dat een patiënt de studie voortijdig verlaat en naar huis gaat. Om de mogelijke risico's van uitscheiding van het ggo door een patiënt in deze situatie te minimaliseren, heeft de COGEM in een eerder advies speciale voorzorgsmaatregelen opgesteld voor verzorging van de patiënt in de thuissituatie.² Uit de aangeleverde informatie blijkt dat het verband is gedesinfecteerd in een chlooroplossing voordat het werd afgevoerd. Het wordt echter niet duidelijk in

hoeverre voldaan is aan de overige voorzorgsmaatregelen voor verpleging in de thuissituatie. Door het ontbreken van deze informatie kan de COGEM niet uitsluiten dat naasten bloot hebben gestaan aan het uitgescheiden virus.

Conclusie

Op basis van bovenstaande overweging is de COGEM van mening dat onvoldoende informatie beschikbaar is om te kunnen uitsluiten dat beschreven SAE heeft geleid tot risico's voor mens en milieu. Om een oordeel te kunnen geven acht de COGEM in ieder geval aanvullende informatie noodzakelijk over:

- de oorzaak van de meningitis;
- de aan de betreffende patiënt toegediende dosis virusvector;
- de aard en moleculaire karakterisering van het uitgescheiden virus DNA;
- de infectieuze titer van het adenovirus dat zich in de liquor bevond;
- alle inperkende maatregelen die in de thuissituatie zijn getroffen om de verspreiding van het uitgescheiden virus in het milieu te voorkomen.

Daarnaast kan ook aanvullende informatie over dosis en waargenomen meningitisverschijnselen van andere in de melding gememoreerde patiënten behulpzaam zijn bij de beoordeling.

Om de technische details van de beschreven bijwerking te kunnen bespreken en zo nodig een toelichting te geven op de informatie die de COGEM nodig acht voor het beoordelen van de eventueel ontstane milieurisico's, pleit de COGEM ervoor om een gezamenlijk overleg te beleggen met de vergunninghouder, de vergunningverlener(s) en adviserende instantie.

Pas na aanlevering van genoemde aanvullende informatie kan de COGEM met het oog op de mogelijke risico's voor mens en milieu adviseren over een eventuele voortzetting van de klinische studie.

Referenties

-
- 1 COGEM (2009). Klinische studie met een conditioneel-replicerende adenovirale vector. Advies CGM/090429-04
 - 2 COGEM (2009). Aanvullende informatie over een klinische studie met adenovirussen. Advies CGM/091021-02
 - 3 COGEM (2011). Verzoek tot wijziging vergunning fase I/II klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirussen. Advies CGM/110112-01