

Advies betreffende: **Phase I clinical studies of gene directed enzyme prodrug therapy, CTL102/CB 1954, in primary and metastatic liver cancer and head and neck cancer: intratumoural administration of CTL 102, a replication deficient recombinant adenovirus bearing the nitroreductase gene, with intravenous administration of the prodrug substrate, CB 1954'**

Kennisgever: **Academisch Ziekenhuis VU, AMC**

COGEM kenmerk
CGM/010829-02

BGGO nummer
BGGO 01/01+ 01/04

Datum advies
29 augustus 2001

Inleiding

Beide vergunningen betreffen fase I klinische studies met een prodrug therapie ('Gene-Directed Enzyme Prodrug Therapy' of GDEPT) op basis van een door een transgen gecodeerd enzym in primaire en gemetastaseerde leverkanker en kanker van hoofd en hals. In de vergunning wordt gesteld dat behandelde patiënten pas ontslagen mogen worden nadat is aangetoond dat monsters van serum, feces en urine van de patiënt vrij zijn van de vector CTL 102. Deze vergunningen zijn onlangs getekend door de minister van VROM. Vooruitlopend op de beslissing heeft de sponsor reeds voorwerk gedaan om de protocollen onder deze vergunningen aan te passen aan de voorschriften. De aanvrager stelt in dit protocol een shedding assay voor gebaseerd op PCR.

Door de aanvrager zijn gegevens verstrekt over de validatie en de gevoeligheid van deze bepaling. Door gebruik te maken van real time PCR is men in staat om een kwantitatief signaal te krijgen in het bereik van 1 tot 1×10^8 kopieën van een plasmide met het CTL 102 construct. Per monster van 250 mg feces, urine of plasma is men in principe in staat om minimaal 2×10^3 virusdeeltjes (equivalent met 1×10^2 pfu) aan te tonen. Feitelijk is dit de detectielimiet van de PCR assay gemeten op een zuiver preparaat. Echter, DNA afkomstig van patiëntmateriaal, met name uit feces, bevat PCR remmende activiteit. Door het uitvoeren van een spiking experiment werd gevonden dat de PCR detectielimiet hierdoor wordt verhoogd naar $2,5 \times 10^3$ pfu per 250 mg feces.

Als eerste is aan de COGEM gevraagd een oordeel te geven over de detectielimiet van de bepaling. Kan deze limiet vergeleken worden met de detectielimiet die verkregen wordt met andere methoden (zoals bijvoorbeeld een ELISA)? Als tweede punt wordt een oordeel gevraagd over de methodologie van de bepaling, met name met het oog op de variabele remmende werking van monsters. Zijn de beschouwingen van de aanvrager voldoende?

Overwegingen en advies

De COGEM is van mening dat de shedding assay gebaseerd op PCR moeilijk te valideren is. ELISA is eveneens niet echt een standaardtest. Een bepaling gebaseerd op ELISA is bovendien minder gevoelig en in geval van lage titers kunnen vals negatieven

verkregen worden. Ook bij PCR bestaat de mogelijkheid op het ontstaan van vals negatieven in verband met de mogelijke aanwezigheid van PCR-remmers in feces. Om het ontstaan van vals negatieven zoveel mogelijk uit te sluiten stelt de aanvrager voor om naast een voor elk monster uitgevoerde PCR assay, een extra PCR assay uit te voeren met een interne controle. Indien beide naast elkaar uitgevoerde assays geen signaal geven, is de COGEM van mening dat geconcludeerd moet worden dat er sprake is van een niet interpreteerbaar resultaat, en zal de test moeten worden overgedaan. De COGEM gaat akkoord met de voorgestelde validatie assays, zowel wat betreft de detectielimiet als de methodologie van de bepaling, mits daarbij de juiste controles gebruikt worden. Dit betekent dat ook de voorgestelde interne controle uitgevoerd moet worden.

Kort samengevat betekent dit dat de COGEM akkoord gaat met de gepresenteerde opzet van de medische protocollen onder de vergunningen BGGO 01/01 en 01/04.