

Advies betreffende: **Gene modified tumor cell vaccine against malignant melanoma**

Kennisgever: **Academisch Ziekenhuis Leiden**

COGEM kenmerk
CGM/011029-03

BGGO nummer
BGGO 01/07

Datum advies
29 oktober 2001

Betreffende de onderhavige aanvraag is, op basis van de gegevens beschreven in BGGO 00/05 op 6 februari 2001 door de COGEM geadviseerd (CGM/010206-01). In dit advies werd geconcludeerd dat op de aanvraag in deze vorm en de hierbij uitgevoerde risico-analyse geen positief advies gegeven kon worden. De aanvrager werd gesuggereerd gebruik te maken van verbeterde productiesystemen dan wel te voorzien in een monitoringsysteem waarmee shedding bij patiënten waargenomen kan worden. De aanvrager heeft vervolgens de aanvraag (BGGO 00/05) ingetrokken, waarna overleg heeft plaatsgevonden tussen de aanvrager en een afvaardiging van het Bureau GGO en van de COGEM. Bij die gelegenheid is gesproken over de wijze waarop monitoring zou moeten plaatsvinden. Vervolgens is een nieuwe aanvraag ingediend, BGGO 01/07 welke behandeld is in de vergadering van de Subcommissie Medisch Veterinair, op 23 april 2001. In het advies van 2 juli 2001 (CGM/010702-02) schrijft de commissie dat shedding van het virus niet uitgesloten kan worden. Tevens werd beredeneerd dat bij mensen, die ten gevolge van deze shedding geïnfecteerd worden met de vector, het ontstaan van autoimmunreacties niet uitgesloten kan worden. Om die reden heeft de COGEM in haar advies (CGM/010702-02) aangegeven dat de aanvrager dient te voorzien in een monitoringsprotocol om te controleren of eventuele shedding van de vector plaatsvindt.

Bij het opstellen van de ontwerpbeschikking is op verzoek van het Ministerie van VROM door Bureau GGO in een schrijven van 19 juli 2001 aangegeven dat in het advies CGM/010702-02 de potentiële effecten voor de volksgezondheid in bredere zin nog niet geheel zijn uitgewerkt; de beantwoording van de volgende vragen wordt noodzakelijk geacht:

1. Wat zijn de mogelijke effecten van de expressie van de genen B7.2 en GM-CSF in personen met een secundaire infectie met de recombinant AAV vector in de populatie? Wat is de kans en de omvang van die eventuele effecten?
2. Hoe groot is de waarschijnlijkheid dat een patiënt gedurende de behandeling en/of daarna shedding vertoont? Gedurende welke termijn na de vaccinatie kan de patiënt theoretisch nog shedding vertonen en hoe weerspiegelt dit zich in de voor te schrijven termijn van het monitoren van de patiënt.
3. Welke (beschikbare) beheersingsmaatregelen dienen te worden genomen wanneer behandelde personen rAAV uitscheiden?

Naar aanleiding van deze vragen heeft de COGEM haar advies opnieuw overwogen.

Overwegingen en advies

De COGEM veronderstelt dat AAV beschouwd kan worden als een relatief ongevaarlijk virus. Voor de beoordeling van het virus als vector is met name de biodistributie van de vector na toediening van belang. Echter, over de biodistributie van AAV zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een volledig onderbouwde inschatting te maken. Bestudering van de biodistributie van AAV wordt bemoeilijkt doordat deze afhankelijk is van de aanwezigheid van andere satellietvirussen. Om deze reden gaat de COGEM in haar advisering uit van een worst case scenario waarin verspreiding van de vector in het milieu niet kan worden uitgesloten.

In de huidige aanvraag wordt onvoldoende aanvullende informatie geleverd om het inzicht van de commissie hierin te verbeteren. Het is daardoor voor de commissie erg lastig geweest om tot een sluitend advies over de aanvraag te komen.

De uiteindelijke overwegingen van de commissie zijn als volgt:

1. Betreffende de mogelijke effecten van de expressie van de genen B7.2 en GM-CSF :

De in de vector gebrachte genen coderen voor de productie van GM-CSF en B7.2. Deze genen komen in melanoom cellen over het algemeen niet tot expressie. De AAV vector wordt gebruikt om cellen van de patiënt ex vivo te transformeren waarna deze cellen na bestraling parenteraal worden teruggeven. Zowel GM-CSF als B7.2 staan onder controle van een CMV promotor, waardoor beiden constitutief tot expressie komen. De verwachting is dat door expressie van deze genproducten een reeds geïnitieerde immuunrespons tegen melanocyten versterkt kan worden. Het kan niet uitgesloten worden dat een kleine hoeveelheid vector aan de buitenkant van de cellen de patiënt bereikt en niet-doelwitcellen kan infecteren waarna expressie van GM-CSF en B7.2 in deze cellen plaats kan vinden. Een dergelijke onbedoelde expressie van GM-CSF en B7.2 zou theoretisch een immuunreactie tegen eigen antigenen kunnen initiëren, waardoor een auto-immuunreactie tegen deze niet-doelcellen op kan treden. Echter de versterkte immuunrespons waarop de therapie is gebaseerd is een gevolg van stimulering van een reeds enigszins op gang gekomen immuunreactie tegen de melanoomcellen, en niet het opwekken van een geheel nieuwe immuunrespons. Om deze reden acht de commissie de kans op het ontstaan van een autoimmuunreactie als uiterst gering. Het risico dat individuen in de omgeving van de patiënt in contact komen met de vector via een eventuele excretie wordt door de COGEM als verwaarloosbaar klein ingeschat. Bij de zeer geringe kans op excretie van de vector is volgens de COGEM geen sprake van een onaanvaardbaar risico voor mens en milieu. Als eventuele shedding al zal leiden tot effecten dan zullen die slechts van beperkte omvang zijn.

2. Betreffende de waarschijnlijkheid dat een patiënt gedurende de behandeling en/of daarna shedding vertoont:

De aanvrager draagt literatuurgegevens aan waaruit blijkt dat er een reële kans bestaat dat shedding optreedt, wanneer een patiënt met een hoge dosis AAV wordt behandeld.

Deze informatie is eveneens beschreven in het vorige advies betreffende het onderhavige dossier (CGM/010702-02). Echter in de door de aanvrager beschreven behandeling wordt slechts een kleine hoeveelheid van de vrije vector toegediend. De verwachting is dat in dit geval shedding slechts dan kan optreden wanneer replicatie van de vector plaatsvindt. Om twee redenen verwacht de commissie dat replicatie van de vector slechts op zeer beperkte schaal plaats zou kunnen vinden.

De aanvrager suggereert dat bij de patiënt aanwezige antilichamen tegen AAV, en daarmee tegen de vector, in staat zijn om verspreiding van de vector tegen te gaan. Hoewel de commissie een dergelijk scenario mogelijk acht bestaat hierover geen zekerheid. Door de aanwezigheid van rcAAV samen met rAAV kan niet geheel worden uitgesloten dat er replicatie van de vector optreedt. De screening van patiënten voor afwezigheid van een acute infectie met Adenovirus of Herpes Simplex Virus (HSV) geeft wel enige zekerheid dat die replicatie beperkt zal blijven.

Ten tweede is de wijze van toediening van de vector, i.e. subcutaan ingespoten afgedode cellen met daaraan slechts een geringe hoeveelheid niet geïnternaliseerde vector en rcAAV, van dien aard dat replicatie op grote schaal niet erg waarschijnlijk is, ook niet als er in een later stadium toch nog een infectie van de patiënt met Adenovirus of HSV plaatsvindt.

Concluderend verwacht de COGEM dat de kans op replicatie minimaal is en dat wanneer er al replicatie op zal treden dit slechts op zeer beperkte schaal plaats zal vinden.

3. Betreffende de noodzakelijke beheersingsmaatregelen wanneer behandelde personen rAAV uitscheiden.

Zoals reeds aangegeven is er waarschijnlijk slechts een uiterst gering risico verbonden aan de eventuele verspreiding van de vector in het milieu. Bovendien is de kans dat deze verspreiding plaatsvindt zeer klein, gesteld dat de veronderstellingen in de risico-analyse juist zijn. Deze analyse berust echter hoofdzakelijk op aannames; de empirische onderbouwing, met name de onderbouwing over de biodistributie van de vector na toediening, ontbreekt vrijwel geheel.

Om deze reden hecht de commissie veel waarde aan een monitoring om te bepalen of de aannames in de risico-analyse correct zijn. Adequate monitoring zou bestaan uit het bepalen van de aanwezigheid van de vector in het serum van drie patiënten, gedurende de eerste 48 uur na iedere toediening. Een positief resultaat is een indicatie dat er vectordeeltjes circuleren in de bloedbaan van de patiënt. Van een dergelijk resultaat moet direct een melding aan de minister worden gedaan; de voortgang van alle werkzaamheden onder de vergunning moet in dit geval onmiddellijk worden opgeschort. Daarna is het van belang de oorzaak op te sporen van de verspreiding van de vector binnen het lichaam van de patiënt, en de omvang van een eventuele verspreiding buiten de patiënt vast te stellen. Het is in deze situatie wenselijk dat de vergunningverlener, de COGEM en de aanvrager in overleg bepalen welke stappen ondernomen moeten worden. Voor isolatie van de patiënt in kwestie hoeven geen bijzondere maatregelen te worden genomen. Ook bij eventuele verspreiding van de vector in de omgeving wordt het risico van één incidenteel geval uiterst gering geacht. Als maatregel tegen verspreiding is het daarom voldoende om iedere verdere toediening van de vector op te schorten.

Aanvullend acht de COGEM het wenselijk een monitoring uit te voeren die gericht is op de detectie van de vector, of vector fragmenten, in heel bloed. Met een dergelijke test kunnen bijvoorbeeld ook lymfocyten gedetecteerd worden die betrokken zijn bij het 'opruimen' van het vaccin. De test geeft een indicatie over de gevoeligheid van de testmethode. Een positief resultaat betekent niet dat er circulerende deeltjes aanwezig zijn en hoeft niet tot gevolg te hebben dat een verdere behandeling wordt opgeschort. Middels de eerder beschreven test, op serum van de patiënt, kan uitsluitel worden verkregen of het gaat om circulerende vectordeeltje.

Tot slot wil de COGEM benadrukken dat de resultaten van de monitoring alleen waarde hebben voor de in deze aanvraag beschreven wijze van toediening van AAV vectoren. De toegediende dosis is zo laag, dat verwacht moet worden dat het resultaat van de monitoring negatief is, tenzij er uitgebreide replicatie van de vector optreedt. Bij een nieuwe aanvraag voor gebruik van AAV vectoren zullen de vragen rond biodistributie en de mogelijkheden voor verspreiding van de vector opnieuw moeten worden bezien.