

Advies betreffende: **Pilot study of prime-boost immunization with recombinant canarypox virus expressing the MAGE-1.A1 and MAGE-3.A1 cytolytic T-lymphocytes epitopes [ALVAC-MAGE 1,3 Minigene (vP1469A)] followed by MAGE-1.A1 and MAGE-3.A1 peptides in cancer patients**

Kennisgever: **Leids Universitair Medisch Centrum**

COGEM kenmerk
CGM/020117-02

BGGO nummer
BGGO 99/18

Datum advies
17 januari 2002

De betreffende de vergunningaanvraag, waarover de COGEM eerder advies heeft uitgebracht (CGM/991215-01), maakt deel uit van een internationale studie. Recent is melding gemaakt van een tweetal Serious Adverse Events (SAEs) betreffende patiënten welke buiten Nederland zijn behandeld in het kader van deze studie. In het kader van deze Serious Adverse Events zijn door de COGEM een aantal aspecten met betrekking tot de risico's voor mens en milieu aan de orde gesteld.

1) Relatie Serious Adverse Events en de betreffende studie

Hoewel het op basis van de beschikbare gegevens niet met zekerheid is vast te stellen lijken de opgetreden SAEs in relatie te staan met de participatie van de patiënten in de betreffende studie. Het optreden van de SAEs, kort na de toediening van het vaccin suggereert een verband. De impressie dat er een verband bestaat tussen de SAEs en de betreffende studie wordt versterkt doordat beide patiënten ook gedeeltelijk overeenkomstige symptomen vertoonden. Wel wil de COGEM opmerken dat gezien het optreden van de SAEs kort na vaccinatie het onwaarschijnlijk is dat de tot expressie gebrachte T-celepitopen tot de beschreven symptomen hebben geleid.

2) Herziening van de risico analyse zoals beschreven in het eerdere advies CGM/991215-01.

De COGEM acht het niet noodzakelijk om de eerder beschreven risico-analyse te herzien daar er geen aanwijzingen zijn voor een veranderd risico voor mens en milieu. Maar wel lijkt er een onverklaarbare relatie in de tijd te bestaan met ernstige gevolgen voor de patiënt.

3) Noodzakelijke maatregelen uit het oogpunt voor de veiligheid voor mens en milieu.

De COGEM ziet, op basis van de beschikbare informatie, geen noodzaak om het onderhavige protocol bij te stellen. Er zijn geen aanwijzingen dat de SAE's consequenties hebben voor het milieu en voor andere personen dan de patiënt. Vanuit het perspectief van de bescherming voor mens en milieu is de COGEM van mening dat er geen gegronde redenen bestaan welke het eisen van andere of aanvullende maatregelen noodzakelijk maken.

4) Aanvullende informatie betreffende de relatie tussen de SAEs en de betreffende studie

Om de relatie tussen de SAEs en deelname aan de onderhavige studie te verhelderen acht de COGEM het wenselijk dat de aanvragers de onderstaande vragen beantwoorden.

- Is de patiënt (0505 PIC-CH) voor een tweede maal gevaccineerd? Mocht dit het geval zijn, wat waren hiervan de resultaten en zijn er nog bijzonderheden over deze tweede vaccinatie te melden?
- Bij hoeveel patiënten is het vaccin in het kader van de onderhavige studie inmiddels toegediend?
- Welk percentage van de behandelde patiënten vertoonde bijwerkingen en wat waren deze bijwerkingen?
- Is er aanvullende informatie beschikbaar betreffende de replicatie van de vector, zo die niet reeds in de onderhavige aanvraag wordt beschreven?
- Wat is er bekend over de frequentie van het optreden van de gesignaleerde dyspneu en hypoxie na toediening van de in de onderhavige studie gebruikte vectoren?
- Wat is er bekend over het gebruik van ALVAC gebaseerde vectoren bij patiënten in het algemeen en het optreden van bijwerkingen in het bijzonder?

Aanvullend wil de COGEM signaleren dat beide patiënten in een zeer slechte conditie verkeerden en in verschillende mate leden of geleden hebben aan een infectie(s) en / of een verminderde longfunctie. Dit suggereert dat, ook al is er wellicht geen specifieke verklaring voor het ontstaan van de SAE's, de vaccinatie een zodanige belasting was dat de klachten van de betreffende patiënten verergerden of uitgelokt werden. In de toekomst dienen patiënten niet gevaccineerd te worden wanneer zij geleden hebben aan een infectie(s) en / of een verminderde longfunctie. De COGEM signaleert dat alvorens patiënten onder het protocol behandeld mogen worden, zij tenminste gedurende een week vrij dienen te zijn van bovengenoemde klachten. De COGEM signaleert dat waarschijnlijk additionele eisen met betrekking tot de patiënt noodzakelijk zijn, dit valt echter buiten de bevoegdheid van de COGEM. Overwogen moet worden de CCMO hierover te raadplegen.

De COGEM komt tot de conclusie dat zij op basis van de gerapporteerde SAEs geen aanleiding ziet haar risicobeoordeling, zoals beschreven in het advies (CGM/991215-01), te wijzigen. Behalve voor de te behandelen patiënten lijkt er geen verhoogd risico te bestaan voor mens en milieu.