

Advies betreffende: **Neoadjuvant pre-radical prostatectomy gene therapy in patients with poor prognostic indicators**

Kennisgever: **Academisch Ziekenhuis Rotterdam**

COGEM kenmerk
CGM/030528-01

BGGO nummer
BGGO 99/15

Datum advies
28 mei 2003

Inleiding

Na longkanker is prostaatkanker de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Jaarlijks wordt in Nederland bij ruim 6000 mannen prostaatkanker vastgesteld¹. Indien er geen uitzaaiingen in de lymfeklieren zijn, kan het verwijderen van de prostaat (radicale prostatectomie) tot genezing leiden. Bij een groot aantal mannen wordt echter na verwijdering van de prostaat uitbreiding van tumorcellen net buiten deze klier waargenomen. Daarom wordt er gezocht naar een effectieve behandeling van de tumorcellen voorafgaand aan de verwijdering van de prostaat om de slagingskans van de operatie te verhogen².

De aanvraag betreft een verzoek tot wijziging op de reeds bestaande vergunning; klinisch protocol BGGO 99/15. Het onderzoek betreft een genterapiestudie waarbij, voorafgaand aan de verwijdering van de hele prostaat, tumorcellen worden behandeld. In deze studie wordt het effect bepaald op uitbreiding van tumorcellen na inbrengen van het thymidine gen in de tumorcellen gevolgd door een behandeling met Ganciclovir. Genetisch gemodificeerde replicatiedeficiënte adenovirale vectoren, met daarin het thymidine-kinase gen van Herpes simplex virus (*HSV-tk* gen), worden in de prostaatcellen geïnjecteerd. Expressie van het *tk*-gen in de cellen heeft geen direct gevolg, pas na toedienen van het middel Ganciclovir wordt het gevormde enzym actief. In cellen waarin het *tk*-gen tot expressie komt vindt omzetting plaats van Ganciclovir in ganciclovirtrifosfaat. Dit product verstoort tijdens de replicatiefase de verlenging van het DNA waardoor de celdeling stopt en de cellen uiteindelijk afsterven. Omdat het cytotoxisch effect zich beperkt tot delende cellen, worden in het behandelde weefsel voornamelijk de tumorcellen vernietigd.

In de huidige wijzigingsaanvraag verzoekt de aanvrager om wijziging van de definitie van de vectordosis, een verhoging van de maximaal toegediende vectordosis en de daarmee samenhangende uitbreiding van het aantal te includeren patiënten.

De COGEM heeft eerder een advies uitgebracht (CGM/990924-10) en heeft destijds aangegeven dat uit oogpunt van de veiligheid voor mens en milieu, mits voldaan aan de door de COGEM voorgeschreven voorwaarden, er geen bezwaren tegen de uitvoering van de experimenten waren.

Overwegingen en Advies

Wijziging van de definitie

De aanvrager stelt voor om de definitie van de vectordosis te wijzigen waardoor deze in overeenstemming is met de richtlijnen van de Food en Drug Administration (FDA) van de Verenigde Staten.

De FDA schrijft voor om de dosis van adenovirale virussen te baseren op de hoeveelheid virusdeeltjes: 'Virus Particles' (VP) in plaats van infectieuze deeltjes: 'Infectious Units'(IU) of 'Plaque Forming Units' (PFU). Als redenen wordt aangevoerd dat 1) het aantal virusdeeltjes (VP) nauwkeuriger te bepalen is dan de infectieuze titer en 2) de primaire toxiciteit gemedieerd wordt door een immuunreactie tegen virale manteleiwitten, een reactie die grotendeels onafhankelijk is van het transgen dat door de vector tot expressie wordt gebracht.

De COGEM stemt in met de wijziging van de definitie van de vectordosis en de daarmee samenhangende omzetting van het aantal IU naar VP volgens de ratio VP: IU = 9:1, op basis van bovengenoemde gegevens.

Verhogen van de vectordosis

De aanvrager geeft aan de maximaal toegediende vectordosis te willen verhogen van 9×10^{10} VP (= 1×10^{10} IU) naar 9×10^{11} VP. Het voorstel is om vier patiënten te behandelen met deze hogere dosis.

Het betreft hier een toepassing van de replicatiedeficiënte adenovirale vector (ADV/RSV-*tk*) die het thymidine kinase (*tk*) gen van Herpes simplex virus draagt. Tijdens het productieproces van deze replicatiedeficiënte vectoren wordt echter gebruik gemaakt van een systeem van productiecellen waarbij replicatiecompetente adenovirale deeltjes (RCA) kunnen ontstaan. In de vergunning, artikel 4 is opgenomen dat voorafgaand aan gebruik de vectorbatch getoetst moet worden op de aanwezigheid van replicatiecompetente deeltjes. Aangetoond moet worden dat het aantal RCA's minder dan 1 bedraagt. De COGEM is van mening dat wanneer bij verhogen van de vectordosis tot 9×10^{11} VP, voldaan wordt aan deze voorwaarde, er dientengevolge geen toename van het aantal infectieuze deeltjes en daarbij van het risico van verspreiding naar personeel en familieleden verwacht hoeft te worden.

Uit literatuurgegevens blijkt dat bij een vectordosis van 2×10^{12} VP weglekken van vectordeeltjes naar de circulatie of naar andere urogenitaire delen plaatsvindt. Deeltjes werden, variërend van 4 tot 32 dagen na injectie, teruggevonden in urine van behandelde patiënten. In het enige spermamonster dat beschikbaar kwam werden ook virusdeeltjes aangetroffen (2).

De COGEM is van mening dat, ondanks dat de risico's die aan een verspreiding verbonden klein zijn, adequate voorzorgsmaatregelen getroffen moeten worden om verspreiding van de vector zoveel mogelijk tegen te gaan. De voorwaarden, waaronder het opvangen van urine en sperma, zoals opgenomen in de beschikking (99/15); appendix B en het patiëntenformulier, voorzien volgens de COGEM ook bij een verhoogde vectordosis.

De COGEM is van mening dat verhoging van de vectordosis en de daarmee samenhangende uitbreiding van het aantal te includeren patiënten niet leidt tot een aantoonbare wijziging van de risico's voor mens en milieu. De COGEM acht derhalve uitbreiding van de aanvullende voorschriften niet noodzakelijk.

1. www.prostaat.nl (25/05/2003)
2. Herman, J.R., Adler, H.L, Aguilar-Cordova, E., Rojas-Martinez, A., Woo, S., Timme, T.L., Wheeler, T.M., Thompson, T.C., Scardino, P.T. (1999). Human gene therapy 10, blz. 1239-49

