



Aan de minister van
Volkshuisvesting, Ruimtelijke
Ordening en Milieubeheer
Mevrouw dr. J.M. Cramer
POSTBUS 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 21 oktober 2009
KENMERK CGM/091021-02
ONDERWERP Advies: Aanvullende informatie over een klinische studie met adenovirussen

Geachte mevrouw Cramer,

De COGEM is gevraagd te adviseren over een klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirussen, uit te voeren door het Erasmus Medisch Centrum en het VU Medisch Centrum. Naar aanleiding van de ontwerpbeschikking voor de vergunningaanvraag, waarin onder meer aanvullende informatie is opgenomen naar aanleiding van een eerder COGEM advies, adviseert de COGEM als volgt.

Samenvatting

De COGEM is verzocht te adviseren over een vergunningaanvraag voor een klinische fase I/II studie met genetisch gemodificeerde adenovirussen bij patiënten met een hersentumor. De studie maakt gebruik van een conditioneel-replicerend adenovirus met een verhoogd gastceltropisme. Het ggo zal in de hersenen worden toegediend en infecteert en doodt vervolgens snel delende cellen, zoals tumorcellen.

In april 2009 heeft de COGEM in een vroegtijdig stadium in de procedure van vergunningverlening een advies uitgebracht over deze studie, omdat deze uniek is in Nederland. Mede vanwege het feit dat niet uitgesloten kan worden dat een patiënt het ziekenhuis voor beëindiging van het experiment verlaat, achtte de COGEM de risico's van de klinische studie niet verwaarloosbaar klein. Wel was de COGEM van mening dat onder de aanvullende voorwaarden de risico's van de klinische studie voldoende geminimaliseerd zijn om een vergunning te rechtvaardigen.

Naar aanleiding van het advies van de COGEM heeft het ministerie van VROM de aanvragers om aanvullende informatie gevraagd. De aanvragers hebben aannemelijk gemaakt dat de patiënten het ziekenhuis niet zullen verlaten voordat zij drie opeenvolgende dagen negatief zijn bevonden voor uitscheiding van het ggo. Indien een patiënt desondanks het ziekenhuis eerder wil of moet verlaten, zal deze een 24-uurs verpleging ontvangen in de thuissituatie, waarbij de inperkende en monitorende maatregelen gehandhaafd worden zoals dat in de kliniek het geval zou zijn. Op grond van deze aanvullende informatie, acht de COGEM de risico's voor mens en milieu van deze klinische studie verwaarloosbaar klein.

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

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop on the left and a long horizontal stroke extending to the right.

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

c.c. Drs. H.P. de Wijs
Dr. I. van der Leij

Aanvullende informatie over een klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirussen

COGEM advies CGM/091021-02

1. Inleiding

De onderhavige adviesvraag betreft een vergunningaanvraag (IM 08-008/IM 08-009) voor een klinische fase I/II studie bij patiënten met een hersentumor. De vergunningaanvraag is ingediend door het Erasmus Medisch Centrum en het VU Medisch Centrum.

Voor de klinische studie zal gebruik worden gemaakt van een genetisch gemodificeerd adenovirus. Het virus is afgeleid van een groep C serotype 5 adenovirus (hAd5). Infectie met het wildtype hAd5 virus kan leiden tot verkoudheidsverschijnselen. Het hAd5 virus uit de aanvraag heeft twee modificaties, waardoor het virus een groter bereik aan gastheercellen (celtropisme) heeft, maar alleen nog effectief kan repliceren in sneldelende tumorcellen. Het resultaat hiervan is een conditioneel-replicerend adenovirus met de naam Ad5-Delta24-RGD.

De patiënten die deelnemen aan de studie hebben een hersentumor (glioblastoma multiforme), die bij sommige patiënten operatief gedeeltelijk is verwijderd. Het genetisch gemodificeerde virus zal door infusie via katheters in de hersenen worden gebracht. Daar zal het virus in het tumorweefsel repliceren, waardoor de tumorcellen zullen lyseren.

De toediening van het genetisch gemodificeerde organisme (ggo) zal in een isolatiekamer plaatsvinden. Na afloop van de toediening worden de katheters verwijderd en de wonden gehecht en afgeplakt. Tot 24 uur na de toediening zal de patiënt in de isolatiekamer blijven. Hierna wordt hij of zij overgebracht naar een verpleegruimte zonder inperkende maatregelen.

2. Eerder advies

De COGEM heeft in april 2009 al geadviseerd over de onderhavige vergunningaanvraag.¹ Het is de eerste keer dat in Nederland conditioneel-replicerende adenovirussen in een klinische studie gebruikt zullen worden. Deze bijzondere situatie leidde ertoe dat de COGEM in een vroegtijdig stadium in de procedure van vergunningverlening om advies werd gevraagd. In haar advies van april 2009 is de vergunningaanvraag in detail toegelicht en zijn de verschillende risico's van de studie uitvoerig beschreven. Hieronder staat een samenvatting van de risico's en risicomanagement-maatregelen bij uitvoering van de klinische studie, en de mening van de COGEM hierover.

Risico's

De risico's van deze klinische studie hebben betrekking op de pathogeniteit van het gemodificeerde virus, de kans op uitscheiding ('shedding') van het ggo door de patiënt en de kans op recombinatie van het ggo met wildtype adenovirussen.

Alhoewel het virus een vergroot celtropisme heeft, kan het slechts in tumorcellen effectief repliceren. Gezien de aard van het gemodificeerde virus is de COGEM van mening dat het ggo verzwakt is ten opzichte van het oudervirus.

Na toediening van het ggo aan de patiënt, kan niet uitgesloten worden dat het ggo zich vanuit de hersenen verspreidt naar andere delen van het lichaam. Hoewel het lichaam het ggo snel zal inactiveren, valt shedding van het virus via lichaamsvloeistoffen, feces of aerosolen (via de luchtwegen) naar de mening van de COGEM niet geheel uit te sluiten.

Daarnaast is er een ‘worst-case’ scenario waarbij recombinatie van het ggo met een wildtype adenovirus optreedt. Dit zou theoretisch kunnen leiden tot de vorming van een adenovirus dat in staat is een groter aantal celtypes te infecteren, alsmede in staat is om te repliceren in gezonde, niet sneldelende cellen. De COGEM is van mening dat deze recombinant met vergroot celtropisme hoogstwaarschijnlijk niet minder pathogeen is dan het wildtype adenovirus. Of de risico’s van een infectie met een dergelijk virus groter zijn dan van een infectie met een wildtype adenovirus, is moeilijk te voorspellen.

Maatregelen ten behoeve van risicomangement

Om de risico’s van de klinische studie te beperken, worden risicomangement-maatregelen toegepast. Deze maatregelen hebben betrekking op de deelname van patiënten, het monitoren van shedding en het beschermen van de patiënt en de medewerkers of bezoekers.

Om de kans op inclusie van een patiënt met een actieve adenovirale infectie in de studie te verkleinen, worden de patiënten voor de toediening van het ggo beoordeeld op de klinische verschijnselen van een actieve virusinfectie (bijvoorbeeld koorts) en worden zij getest op de aanwezigheid van adenovirussen. Deze test moet naar de mening van de COGEM maximaal vijf dagen, maar zo kort als technisch mogelijk vóór toediening van het ggo plaatsvinden. Patiënten met een actieve infectie worden uitgesloten van deelname aan de studie.

Het monitoren van shedding van het gemodificeerde virus is van belang om te bepalen of voorzorgsmaatregelen voor bescherming van werknemers en bezoekers nodig zijn. De COGEM adviseert om de eerste week na toediening dagelijks te testen op shedding van het ggo totdat dit minimaal drie opeenvolgende dagen niet meer wordt gedetecteerd.

Om werknemers en bezoekers te beschermen tegen contact en mogelijk infectie met het ggo, dienen zij in de isolatiekamer beschermende kleding te dragen. Met deze voorzorgsmaatregelen acht de COGEM de kans op een eventuele verspreiding van het ggo of de recombinanten naar derden in de isolatiekamer verwaarloosbaar klein.

Buiten de isolatiekamer zijn aanvullende voorzorgsmaatregelen noodzakelijk, totdat shedding tenminste drie opeenvolgende dagen niet wordt gedetecteerd. Patiënten kunnen echter niet verplicht worden om in het ziekenhuis te blijven. Het uitvoeren van inperkende en monitoringsmaatregelen door patiënten of hun verzorgers, is in de thuissituatie lastig.

Conclusie COGEM

Mede vanwege het feit dat niet uitgesloten kan worden dat een patiënt het ziekenhuis vóór beëindiging van het experiment verlaat, achtte de COGEM de risico’s van de klinische studie niet verwaarloosbaar klein. Wel was de COGEM van mening dat onder de aanvullende voorwaarden de risico’s van de klinische studie voldoende geminimaliseerd zijn om een vergunning te rechtvaardigen.

3. Overweging en advies

In reactie op het COGEM advies van april 2009, heeft het ministerie van VROM de aanvragers om aanvullende informatie gevraagd. De aanvragers hebben nadere informatie en uitleg gegeven over de conditie van de patiënten, de kans dat zij het ziekenhuis voortijdig zullen verlaten, en het uitvoeren van inperkingsmaatregelen in een andere omgeving dan het ziekenhuis. Het ministerie van VROM heeft hierop advies gevraagd aan de COGEM over de onderhavige vergunningaanvraag, in het bijzonder over de ontwerpbeschikking waarin de aanvullende informatie van de aanvragers is verwerkt.

Testen op afwezigheid van wildtype adenovirussen

Vanwege het belang van de afwezigheid van wildtype adenovirussen, concretiseert de COGEM haar advies over de maximale periode van testen op wildtype adenovirus vóór aanvang van de ggo-toediening. De COGEM acht een test, uitgevoerd één dag voor toediening van het ggo, technisch haalbaar. Indien de patiënt hierbij positief is bevonden voor adenovirussen, wordt hij of zij uitgesloten van deelname aan de studie.

Conditie patiënten

De aanvragers maken duidelijk dat de conditie van de patiënten die aan de klinische studie mee zullen doen, zowel lichamelijk als geestelijk behoorlijk moet zijn. Voor het lichamelijk functioneren dient de patiënt zelf minstens voor zijn lichamelijke basisbehoeften te kunnen zorgen. Ook dient de patiënt te beschikken over een normaal begrip zonder oordeels- of kritiekstoornissen, een goede uitdrukkingsvaardigheid en een volledige handelingsbekwaamheid. Deze geestelijke conditie is mede van belang omdat de patiënten toestemming moeten geven voor de behandeling, waarbij zij verklaren op de hoogte te zijn van de risico's en gevolgen van de behandeling.

Daarnaast merken de aanvragers op dat het voorkomen van psychoses bij patiënten met een hersentumor zeldzaam is.² Indien een psychose toch op zou treden, kunnen er in het ziekenhuis maatregelen worden getroffen om te voorkomen, dat de patiënt een gevaar voor zichzelf of zijn omgeving vormt. Daarmee wordt voorkomen dat een psychotische patiënt het ziekenhuis zal verlaten.

In de ervaring van beide aanvragers is het nog nooit voorgekomen dat een patiënt met glioblastoma multiforme het ziekenhuis voortijdig heeft verlaten bij behandeling of klinisch onderzoek. Zij achten het hoogst onwaarschijnlijk dat een patiënt zich voortijdig aan de studie zal onttrekken.

Het bovenstaande in overweging nemende, acht de COGEM de kans dat patiënten het ziekenhuis vóór beëindiging van het experiment zullen verlaten, zeer klein.

Uitvoeren van inperkingsmaatregelen buiten het ziekenhuis

Naast vrijwillige verlating van het ziekenhuis tijdens de studie, is het denkbaar dat het ziekenhuis ontruimd moet worden bij bijvoorbeeld een brand. Indien plaatsing in een andere geïsoleerde ruimte binnen hetzelfde ziekenhuis of het andere Medisch Centrum niet mogelijk is, of in het

onwaarschijnlijke geval dat een patiënt toch naar huis wenst te gaan, zullen de aanvragers zorg dragen dat adequate verpleging bij de patiënten thuis opgezet wordt. De patiënten zullen 24-uurs professionele zorg ontvangen in een (waar mogelijk) afgezonderde ruimte. De onderzoeksverpleegkundige die betrokken is bij de klinische studie zal in dit geval, samen met collega's, ervoor zorgen dat de inperkende maatregelen toegepast worden. Besmet afval en lichaamsmaterialen zullen verzameld worden en adequaat verpakt, afgevoerd en indien nodig getest worden. De werknemers en bezoekers zullen door middel van kleding en mondklappers beschermd worden. De COGEM is van mening dat onder de voorgestelde voorzorgsmaatregelen, de risico's van shedding en recombinitie in de thuissituatie geminimaliseerd worden en vergelijkbaar zijn met een situatie binnen het ziekenhuis, wanneer de patiënt de isolatiekamer heeft verlaten.

Conclusie en advies

De aanvullende informatie in overweging nemende, concludeert de COGEM, aan de hand van de kans op en de risico's van voortijdige verlating van het experiment door een patiënt, dat de risico's van de onderhavige klinische studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De COGEM adviseert daarom positief over de vergunningaanvraag van de onderhavige klinische studie.

Referenties

1. COGEM (2009). Klinische studie met een conditioneel-replicerende adenovirale vector. Advies CGM/090429-04
2. Lisanby SH *et al.* (1998). Psychosis secondary to brain tumor. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 3: 12-22