

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Waterstaat  
Mr. drs. A.W.H. Bertram  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 12 oktober 2026  
**KENMERK** CGM/261012-02  
**ONDERWERP** Advies Klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirale vector ORCA-010

Geachte mevrouw Bertram,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IM-MV 260014\_001 met de titel 'A Phase I Study using Oncolytic Adenovirus Immunotherapy with Repeat Administrations in Recurrent Glioblastoma (VIRAGO)' van het Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Erasmus MC), deelt de COGEM u het volgende mee.

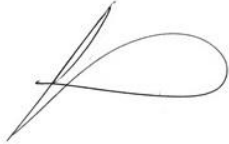
**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over een klinische studie met ORCA-010, een genetisch gemodificeerd (gg-)virus voor de behandeling van terugkerend glioblastoom, een vorm van hersenkanker. ORCA-010 is een adenovirale vector die direct in de hersentumor zal worden geïnjecteerd. Het gg-virus is zo aangepast dat het zich voornamelijk kan vermenigvuldigen in delende kankercellen, een eigenschap die 'conditioneel-replicerend' wordt genoemd. Het doel van de studie is het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van deze behandeling. Omdat ORCA-010 alleen actief is in delende cellen, beschouwt de COGEM het gg-virus als verzwakt ten opzichte van het oorspronkelijke adenovirus. De kans dat ORCA-010 zich buiten de tumor verspreidt of derden bereikt, acht de COGEM verwaarloosbaar klein. Dit komt door het verzwakte karakter van het virus, de directe toediening in de hersenen en de getroffen voorzorgsmaatregelen bij deze klinische studie. Theoretisch zou ORCA-010 genetisch materiaal kunnen uitwisselen met een wildtype adenovirus, maar daarvoor moeten beide virussen gelijktijdig dezelfde cel infecteren. De COGEM is van oordeel dat de kans hierop in deze studie verwaarloosbaar klein is.

Op basis van alle beschikbare informatie concludeert de COGEM dat de risico's voor mens en milieu van deze klinische studie met ORCA-010 verwaarloosbaar klein zijn.

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

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c.

- Bureau ggo, Afdeling Gentechnologie en Biologische Veiligheid, RIVM
- Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal, Ministerie van IenW
- Loket Gentherapie, RIVM
- Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
- Ministerie van VWS

***Met het oog op eventuele belangenverstrengeling zijn de COGEM-leden prof. dr. C.M.F. Dirven en dr. M. de Graaf niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.***

# Advies Klinische studie met de conditioneel-replicerende adenovirale vector ORCA-010 bij deelnemers met hersentumoren

## COGEM-advies CGM/261012-02

### 1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een vergunningaanvraag van het Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Erasmus MC; IM 260014\_001). Deze aanvraag betreft een klinische studie waarbij gebruik wordt gemaakt van een genetisch gemodificeerde (gg), conditioneel-replicerende adenovirale vector ORCA-010. Deze vector is afgeleid van het Humaan adenovirus 5 (HAdV-5, soort *Mastadenovirus caesari*, voorheen Human mastadenovirus C, type 5) en zal worden toegediend als behandeling voor deelnemers met terugkerend glioblastoom, een vorm van hersenkanker. In de vector zijn drie modificaties aangebracht, waardoor deze alleen repliceert in delende cellen, kankercellen beter infecteert en waardoor de vector sneller vrijkomt uit geïnfecteerde cellen. Het doel van de studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid te onderzoeken van herhaaldelijke injecties met ORCA-010.

### 2. Achtergrondinformatie adenovirussen

Adenovirussen behoren tot de familie van de *Adenoviridae* en komen voor bij gewervelde dieren. De familie *Adenoviridae* omvat zes genera (*Aviadenovirus*, *Barthadenovirus*, *Ichtadenovirus*, *Mastadenovirus*, *Siadenovirus* en *Testadenovirus*) en 125 soorten.<sup>1</sup> Humane adenovirussen (HAdV's) behoren samen met adenovirussen van andere zoogdieren tot het genus *Mastadenovirus*. Dit genus omvat 63 species, waaronder *Mastadenovirus caesari* waartoe verschillende HAdV's behoren.<sup>1</sup> Binnen de species worden adenovirussen verder onderverdeeld in serotypen of typen, die met een nummer worden aangegeven. Er worden meer dan 100 verschillende typen HAdV's onderscheiden.<sup>2</sup> Adenovirussen hebben een gastheerbereik dat beperkt is tot één of enkele nauw verwante soorten.<sup>3,4</sup> Adenovirussen kunnen de luchtwegen, het maag-darmstelsel en soms de ogen infecteren.<sup>4</sup> Een infectie verloopt meestal asymptomatisch of met lichte verkoudheidssymptomen, zonder noodzaak tot medische behandeling en is doorgaans zelflimiterend.<sup>5</sup> Bij deelnemers met een sterk verzwakt afweersysteem kunnen echter ontstekingen aan de nieren en longen ontstaan met mogelijk fatale gevolgen.<sup>5</sup>

In de onderhavige adviesvraag wordt het genoom van HAdV-5 als basis gebruikt voor de adenovirale vector. Infectie met dit type adenovirus kan leiden tot verkoudheidsverschijnselen.

#### 2.1 Immuniteit tegen HAdV-5 onder de bevolking

Een groot deel van de bevolking is ooit (over het algemeen al tijdens de jeugd) geïnfecteerd geweest met een adenovirus.<sup>6</sup> Hierdoor hebben veel mensen antilichamen ontwikkeld tegen adenovirussen (humorale immuniteit).<sup>7</sup> Een deel van deze antilichamen neutraliseert het virus, maar ook niet-neutraliserende antilichamen helpen bij het opruimen van het virus. In Europa bedraagt de mediane prevalentie van neutraliserende antilichamen tegen HAdV-5 onder de bevolking 58%.<sup>7</sup> Dit betekent niet dat de overige mensen helemaal geen antilichamen hebben, maar dat deze niet zijn gedetecteerd. Waarschijnlijk beschikt iedereen over een induceerbare B-geheugencelrespons tegen humane adenovirussen. Naast de humorale immuniteit hebben de meeste mensen ook een cellulaire

immuuniteit. De immuuniteit tegen adenovirussen is levenslang en als gevolg van de opgebouwde immuuniteit zijn bij mensen op latere leeftijd vrijwel uitsluitend subklinische herinfecties te zien. Dit houdt in dat de afweer voldoende is om heftige virusreproductie (en bijkomende symptomen) te voorkomen.

## **2.2 Genoom van en reproductie adenovirussen**

Het genoom van adenovirussen is een lineair dubbelstrengs DNA-molecuul dat wordt omgeven door een eiwitmantel.<sup>3,4</sup> Het genoom is onderverdeeld in een vroege (Early) en een late (Late) regio. De vroege regio komt kort na binnenkomst van het virus in de cel tot expressie. De late regio komt pas tot expressie als de DNA-reproductie gestart is. De transcriptie van de vroege genen leidt tot de synthese van ongeveer 17 vroege eiwitten, waaronder E1A, E1B en E3. De E1A-eiwitten zijn betrokken bij de inductie van virale reproductie en de E1B-eiwitten voorkomen geprogrammeerde celdood in de gastheercel. De E3-eiwitten spelen een rol in het blokkeren van de afweerreactie tegen het virus.<sup>3,4,8</sup>

## **3. Voorgenomen werkzaamheden**

### **3.1 Doel en opzet van het onderzoek**

Het doel van deze klinische studie is het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van herhaaldelijke intratumorale injecties met het gg-adenovirus ORCA-010 bij deelnemers met terugkerend glioblastoom (hersentumoren). Er zullen maximaal 18 deelnemers worden geïncubeerd in de studie. Bij elke deelnemer zal de genetisch gemodificeerde, conditioneel-reproducerende adenovirale vector drie keer worden toegediend, met intervallen van drie tot zes weken. De vector wordt via een intratumorale injectie toegediend, waarbij gebruik wordt gemaakt van een biopsienaald met een controleerbare en sluitbare punt. Via een canule in de biopsienaald wordt ORCA-010 in een tijdsduur van circa tien minuten in de hersentumor van de deelnemer geïnjecteerd. De maximale dosis per toediening bedraagt  $5 \times 10^{10}$  virusdeeltjes. Na de toediening wordt de plek van injectie via standaard neurochirurgische methoden verder verzorgd.

### **3.2 De adenovirale vector ORCA-010**

De aanvragers gebruiken een genetisch gemodificeerd organisme (ggo), het conditioneel-reproducerende adenovirus ORCA-010. ORCA-010 is gegenereerd middels een aantal stappen van homologe recombinatie tussen overlappende sequenties van drie plasmiden die elk een deel van het HAdV-5-genoom bevatten, met ieder één van de drie specifieke modificaties die aanwezig zijn in ORCA-010. Door deze modificaties ten opzichte van het oudervirus HAdV-5 is ORCA-010 zo ontworpen dat reproductie in principe alleen kan plaatsvinden in delende tumorcellen.

De eerste modificatie bestaat uit een deletie van 24 baseparen in het E1A-gen, waardoor ORCA-010 niet in gezonde rustende cellen reproducteert maar wel in tumorcellen. In rustende cellen is het retinoblastoma eiwit (Rb) gebonden aan het cellulaire eiwit E2F, waardoor celdeling niet plaatsvindt. Bij een infectie met een wildtype virus remt het virale E1A-eiwit de functie van Rb, waardoor E2F vrijkomt. Dit leidt ertoe dat celdeling optreedt, en daarmee ook dat virusreproductie mogelijk wordt. Door de deletie kan het E1A-eiwit niet meer binden aan Rb en kan E2F niet worden vrijgemaakt. Hierdoor kan het ggo niet reproducteren in gezonde rustende cellen. Veel tumorcellen hebben echter een gewijzigde vorm van Rb waardoor E2F niet meer wordt gebonden en deze cellen continu delen. De Rb-

remmende functie van het adenovirale E1A is in deze cellen dus niet nodig. Het ggo kan daarom wel repliceren in deze tumorcellen, maar niet in gezonde rustende cellen.

De tweede modificatie betreft een enkele nucleotide insertie in het E3/19K open reading frame (ORF), waardoor een ingekort ('truncated') E3/19K-eiwit wordt gevormd (T1 mutatie). Het E3/19K-eiwit speelt een rol bij het binden en vasthouden van de zware keten van MHC klasse 1 in het ER en voorkomt daarmee translocatie en presentatie van antigenen aan het celoppervlak. Hierdoor wordt de cytotoxische T-cel respons op met adenovirus geïnfekteerde cellen tegengehouden. Daarnaast is dit eiwit ook betrokken bij ontwijking van herkenning door 'natural killer'-cellen. Door de modificatie in het E3/19K gen zullen virusdeeltjes naar verwachting sneller vrijgelaten worden uit de geïnfekteerde cel. Door deze modificatie zijn de immuun ontwijkende eigenschappen van ORCA-010 mogelijk verminderd ten opzichte van HAdV-5.

De laatste modificatie betreft een insertie van 27 nucleotiden in het ORF van het fiber-capside-gen waardoor kankercellen met een hoger rendement geïnfecteerd worden door ORCA-010. Deze insertie codeert voor het RGD-motief dat in de fiber aan de buitenkant van het virusdeeltje geplaatst is. De fiber is mede verantwoordelijk voor de herkenning van de cellen welke het virus kan binnendringen (transduceren). Door toevoeging van het RGD-motief is het ggo in staat om cellen te transduceren die bepaalde integrines (met name  $\alpha\beta_3$  en  $\alpha\beta_5$ ) op hun celmembraan tot expressie brengen, zelfs al bezitten deze cellen niet de natuurlijke coxsackie-adenovirus receptoren (CAR) voor HAdV-5. Dit betekent dat het ggo een groter aantal verschillende celtypes kan binnendringen dan HAdV-5. Overigens bezit HAdV-5 ook van nature een RGD-motief. Hoewel dit motief een rol speelt bij de transductie van gastheercellen, is het nauwelijks betrokken bij de primaire interactie van het virus met de gastheercel.

#### **4. Eerder COGEM-advies**

De COGEM heeft alle adenovirussen waarover zij tot op heden heeft geadviseerd, ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.<sup>9</sup> De COGEM heeft meerdere keren geadviseerd over klinische studies met replicatie-deficiënte adenovirale vectoren.<sup>10,11,12,13</sup> In 2021 heeft de COGEM in een advies een generieke milieurisicobeoordeling opgesteld voor klinische toepassingen met replicatie-deficiënte adenovirale vectoren.<sup>14</sup>

De COGEM heeft ook meerdere keren geadviseerd over klinische studies met conditioneel-replicerende adenovirale vectoren als aanvullende behandeling voor prostaatkanker,<sup>15</sup> hersentumoren<sup>16,17,18,19</sup> en slokdarmkanker.<sup>20</sup>

In 2009 heeft de COGEM voor het eerst geadviseerd over een klinische studie met een genetische gemodificeerde, conditioneel-replicerende adenovirus vector (Ad5-Delta24-RGD) bij hersentumoren.<sup>16,17</sup> Deze vector bevat twee van de drie mutaties die ook in ORCA-010 aanwezig zijn: de deletie van 24 baseparen in het E1A-gen en de toevoeging van het RGD-motief. De vector heeft ten opzichte van het oudervirus HAdV-5 een vergroot celtropisme, maar kan alleen in tumorcellen effectief repliceren. In eerste instantie achtte de COGEM de risico's van de klinische studie niet verwaarloosbaar klein, mede omdat uitscheiding van de vector en een 'worst-case' scenario van recombinatie met wildtype adenovirus niet geheel konden worden uitgesloten.<sup>16</sup> Om de risico's van deze klinische studie in te perken, adviseerde de COGEM verschillende risicomangementmaatregelen. Deze maatregelen

hadden betrekking op de inclusiecriteria voor de deelnemers (geen adenovirusinfectie, goed functionerend immuunsysteem), het monitoren van uitscheiding van de adenovirale vector en het beschermen van de deelnemer en de medewerkers of bezoekers.

Naar aanleiding van het eerste COGEM-advies heeft de aanvrager destijds aanvullende informatie verstrekt over de conditie van de deelnemers, de kans op het voortijdig verlaten van het ziekenhuis en het handhaven van risicobeheersmaatregelen in de thuisomgeving. In een tweede advies oordeelde de COGEM dat de risico's voor mens en milieu op basis van deze aanvullende informatie verwaarloosbaar klein zijn.<sup>17</sup> In een derde, opvolgend advies in 2011 stemde de COGEM in met het verkorten van de isolatieperiode van de deelnemer, op voorwaarde dat de hoofdwonden op de plaats van toediening van de adenovirale vector bij drie opeenvolgende inspecties van de verbanden geen vocht afscheidde.<sup>18</sup>

In 2013 heeft de aanvrager een ernstige bijwerking (serious adverse event; SAE) gemeld in deze klinische studie met de vector Ad5-Delta24-RGD. Bij één van de deelnemers uit de studie ontstond twee weken na de behandeling hersenvliesontsteking. Deze deelnemer heeft gedurende enkele dagen DNA van de toegediende adenovirale vector uitgescheiden, waarbij geen infectieuze virusdeeltjes zijn aangetoond.<sup>21,22</sup> Op basis van de beschikbare gegevens oordeelde de COGEM dat de risico's voor mens en milieu als gevolg van de gemelde SAE verwaarloosbaar klein zijn geweest.

Naar aanleiding van deze SAE heeft de aanvrager voorgesteld om bij toekomstige studies de maatregelen bij lekkage van hoofdwonden in de thuissituatie te optimaliseren. In haar aanvullende advies hierover heeft de COGEM benadrukt dat het van groot belang is dat een deelnemer bij wondlekkage direct in het ziekenhuis wordt opgenomen.<sup>22</sup> Daarnaast onderstreepte de COGEM dat, voor de veiligheid van zowel deelnemer als voor de veiligheid van mens en milieu, relevante analyses van deelnemersmateriaal mogelijk moeten zijn.<sup>22</sup>

De COGEM heeft in 2024 geadviseerd over een klinische studie met dezelfde vector als in de onderhavige studie, ORCA-010, ter behandeling voor deelnemers met een slokdarmtumor.<sup>20</sup> De COGEM adviseerde maatregelen met betrekking tot de inclusiecriteria voor deelnemers: twee dagen vóór toediening dient te worden getest op de aanwezigheid van een actieve adenovirus-infectie, en immuungecompromitteerde personen en personen met klinische verschijnselen passend bij een adenovirale infectie dienen te worden uitgesloten van deelname. Daarnaast zijn tijdens de klinische studie hygiënemaatregelen genomen om verspreiding van de vector te voorkomen. Als extra maatregel adviseerde de COGEM om na toediening te monitoren op klinische verschijnselen van een adenovirale infectie teneinde een late, eerder niet gedetecteerde infectie uit te sluiten en een eventueel aangetroffen virus te analyseren op mogelijke recombinatie.

In haar meest recente advies uit 2025 heeft de COGEM positief geadviseerd over een nieuwe klinische studie met een vector identiek aan de bovengenoemde d5-Delta24-RGD, genaamd DNX-2401, bedoeld voor deelnemers met hersentumoren. Ook bij deze klinische studie zijn maatregelen opgenomen met betrekking tot de inclusiecriteria voor deelnemers en worden aanvullende voorzorgsmaatregelen genomen om verspreiding te voorkomen. Vanwege de wijze van toediening (direct in de hersenen) en de voorafgaande screening op een actieve adenovirusinfectie achtte de COGEM de kans op recombinatie verwaarloosbaar; om die reden is de eerder geadviseerde aanvullende maatregel om te monitoren op een late adenovirusinfectie in dit geval niet geadviseerd.

## 5. Milieurisicobeoordeling

Als onderdeel van de milieurisicobeoordeling worden de risico's van mogelijke blootstelling van derden in ogenschouw genomen. Risico's voor deelnemers en risico's voor werknemers betrokken bij onderzoek vallen buiten de reikwijdte van de wettelijke adviestaak van de COGEM.<sup>a</sup>

## 6. Overweging

In de onderhavige aanvraag wordt een conditioneel-replicerende adenovirale vector intratumoraal toegediend aan deelnemers met terugkerend glioblastoom. Risico's die hierbij kunnen optreden hebben betrekking op de pathogeniteit van het ggo, de eventuele vorming van nieuwe recombinante virussen en de mogelijke verspreiding van het ggo in het milieu. Door deze verspreiding zouden andere personen dan de deelnemers geïnfecteerd kunnen worden met het ggo of met een nieuw recombinant virus. Hieronder wordt op deze aspecten ingegaan.

### 6.1 Moleculaire karakterisering van de vector ORCA-010

De modificaties in de vector zijn identiek aan de vector die gebruikt is in de klinische studie waar de COGEM in 2024 al advies over heeft uitgebracht.<sup>20</sup> De aanvrager heeft het volledige genoom van ORCA-010 gesequencet en daarmee bevestigd dat de sequentie van ORCA-010 identiek is aan HAdV-5, met uitzondering van de drie aangebrachte modificaties. De stabiliteit van ORCA-010 is aangetoond door de 'master virus seed stock' (MVSS) na 20 keer passeren te controleren door middel van restrictie- en sequentieanalyses. Hierbij zijn door de aanvrager geen genetische veranderingen waargenomen. Ter vergelijking meldt de aanvrager dat voor de productie van ORCA-010 maximaal drie viruspassages nodig zijn.

De COGEM is van oordeel dat de aanvrager de moleculaire karakterisering van ORCA-010 adequaat heeft uitgevoerd.

### 6.2 Pathogeniteit van ORCA-010

ORCA-010 bevat een modificatie in het E3/19K-gen, waardoor een geïnfecteerde cel naar verwachting beter door het immuunsysteem herkend kan worden ten opzichte van wildtype HAdV-5, maar ORCA-010 ook sneller vrijkomt uit geïnfecteerde cellen.<sup>23</sup> Daarnaast is ORCA-010 door de deletie van 24 nucleotiden in het E1A-gen niet meer in staat effectief te repliceren in niet-delende cellen. Onderzoek toont aan dat HAdV-5 met deze deletie van 24 nucleotiden niet efficiënt kan repliceren in rustende longepitheelcellen, microvasculaire endotheelcellen en longfibroblasten.<sup>24,25</sup>

Naast rustende cellen, komen in het lichaam ook delende cellen voor, zoals darmcellen. Uit onderzoek blijkt dat HAdV-5 met de deletie in E1A-gen in enige mate kan repliceren in delende longepitheelcellen en microvasculaire endotheelcellen. Replicatie is echter vele malen lager dan in delende tumorcellen.<sup>24</sup> Hierbij moet worden opgemerkt dat in gezonde delende cellen het E2F-eiwit slechts gedurende enkele uren vrij in de cel aanwezig is, waardoor eventuele virusreplicatie tot deze periode beperkt is. Hierna wordt E2F weer gebonden en zal replicatie van ORCA-010 niet meer plaatsvinden.

---

<sup>a</sup> Het toetsen van eventuele risico's voor onderzoeksdeelnemers valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, en wordt uitgevoerd door de CCMO. Het toetsen van eventuele risico's voor werknemers valt onder de Arbeidsomstandighedenwet (Arbowet, Arbobesluit en Arboregeling).

Door toevoeging van het extra RGD-motief is ORCA-010 in staat om effectief cellen te infecteren die bepaalde integrines (met name  $\alpha v\beta 3$  en  $\alpha v\beta 5$ ) op hun celmembraan tot expressie brengen, ook als deze cellen geen CAR-eiwit, de natuurlijke receptor van HAdV-5, op hun membraan tot expressie brengen. Door deze modificatie kunnen bepaalde tumorcellen die de integrines verhoogd tot expressie brengen, effectiever worden geïnfecteerd. Behalve tumorcellen, brengen onder meer geactiveerde endotheelcellen, fibroblasten en epitheelcellen deze integrines op hun celmembraan tot expressie. Deze cellen zijn te vinden in onder meer de luchtwegen, ogen en de darmen.<sup>26,27,28,29,30</sup> De COGEM wijst erop dat daardoor het celtropisme, dat wil zeggen de celtypes die gevoelig zijn voor het binnendringen van het ggo, van ORCA-010 is uitgebreid ten opzichte van wildtype HAdV-5. Echter, hoewel het extra RGD-motief ervoor zorgt dat meer cellen kunnen worden geïnfecteerd, zal er in deze cellen geen efficiënte replicatie kunnen plaatsvinden.

Gezien het bovenstaande is de COGEM van oordeel dat ORCA-010 in staat is om efficiënt celtypes te infecteren die normaliter niet efficiënt door HAdV-5 geïnfecteerd kunnen worden. Daarentegen kan ORCA-010 zich niet efficiënt in gezonde cellen vermenigvuldigen vanwege de deletie van 24 basenparen in het E1A-gen. Daarom is de COGEM van oordeel dat het virus geattenuëerd is ten opzichte van het oudervirus.

### **6.3 Uitscheiding en verspreiding in het milieu van ORCA-010**

#### **6.3.1 Kans op uitscheiding van ORCA-010**

ORCA-010 wordt intratumoraal in de hersenen toegediend. Uitscheiding van het gg-virus is alleen mogelijk als ORCA-010 de bloed-hersenbarrière passeert. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de biodistributie en uitscheiding van ORCA-010 na toediening in hersentumoren. In een eerdere fase I-studie met een vergelijkbare vector werd na intratumorale toediening in de hersenen geen vector-DNA aangetroffen in urine, keel- of anale uitstrijkjes van deelnemers.<sup>31</sup>

Immuungecompromitteerde deelnemers en deelnemers die immuunsysteem onderdrukkende medicijnen gebruiken van boven de 2 mg/dag dexamethasone of een equivalent daarvan, zijn uitgesloten van deelname aan de klinische studie met ORCA-010. De meeste personen hebben immuniteit tegen HAdV-5, waardoor, indien ORCA-010 de bloed-hersenbarrière passeert, het immuunsysteem direct zal worden geactiveerd en het virus snel geïnactiveerd wordt. Bovendien wordt een adenovirale vector in de bloedbaan efficiënt door Kupffercellen in de lever opgenomen en uit de circulatie verwijderd.<sup>32,33,34</sup>

Mocht ORCA-010 zich toch in het lichaam verspreiden, dan kan uitscheiding naar andere personen niet volledig worden uitgesloten. Uit studies met zowel replicatie-deficiënte als conditioneel-replicerende adenovirale vectoren blijkt dat uitscheiding kan optreden.<sup>35</sup> Indien uitscheiding plaatsvindt, gebeurt dit waarschijnlijk kort na de toediening van ORCA-010, voordat het immuunsysteem is geactiveerd. Daarnaast zou uitscheiding kunnen optreden nadat ORCA-010 zich in tumorcellen heeft vermeerderd, maar dit is onwaarschijnlijker omdat het immuunsysteem dan al actief is.

Adenovirussen verspreiden zich in het algemeen via aerosolen. In dit geval is de kans hierop volgens de COGEM echter verwaarloosbaar klein, vanwege de intratumorale toediening in de hersenen en de specifieke wijze van toediening. Handelingen met en de toediening van ORCA-010 vinden plaats

conform standaard ziekenhuis hygiëne-maatregelen. Personeel dat handelingen met ORCA-010 uitvoert, draagt beschermende wegwerpkleding, handschoenen en een FFP2-gezichtsmasker. Personeel dat het medisch product toedient, draagt beschermende wegwerpkleding, dubbele handschoenen, een FFP2-gezichtsmasker en een veiligheidsbril. Deelnemers worden geïnstrueerd om strikte persoonlijke hygiënemaatregelen te volgen, waaronder regelmatig handen wassen en om geen contact te hebben met kwetsbare personen, in het bijzonder immuungecompromitteerde personen. Indien in het uitzonderlijke geval de wond opengaat en er vloeistof uit de wond lekt, worden deelnemers geïnstrueerd de wond af te dekken en medische hulp te zoeken. De wondvloeistof wordt vervolgens getest op de aanwezigheid van viraal DNA en infectieus virus.

De COGEM is van oordeel dat de kans op en de duur van eventuele uitscheiding van ORCA-010 beperkt zullen zijn, vanwege de toediening in de hersenen, de te verwachten immuunreactie bij de deelnemer en de aanvullende veiligheidsmaatregelen.

#### 6.3.2 Risico van uitscheiding van ORCA-010

De COGEM acht het risico op infectie van derden met ORCA-010 indien het gg-virus wordt uitgescheiden, zeer klein. Dit komt doordat ORCA-010 verzwakt is ten opzichte van wildtype HAdV-5. Door de aangebrachte genetische modificaties kan het virus zich slechts in een beperkt aantal cellen vermenigvuldigen. Bovendien wordt bij blootstelling aan het virus bij derden een immuunreactie verwacht, deze zal het virus opruimen en verdere verspreiding voorkomen.

Op basis van alle bovenstaande overwegingen concludeert de COGEM dat het risico van uitscheiding van ORCA-010 verwaarloosbaar klein is.

### **6.4 Recombinatie**

Indien een deelnemer tijdens de behandeling met ORCA-010 een infectie heeft met HAdV-5, kan recombinitie mogelijk optreden. Deze mogelijkheid tot recombinitie beperkt zich niet alleen tot de deelnemer zelf; ook wanneer ORCA-010 door een deelnemer wordt uitgescheiden en andere personen besmet die een HAdV-5-infectie hebben, kan recombinitie plaatsvinden.

#### 6.4.1 Mogelijke risico's van recombinanten

Eén van de potentiële recombinanten die kan ontstaan is die waarbij een wildtype HAdV-5 de deletie in het E1A-gen overneemt, al dan niet in combinatie met de E3/19K- of RGD-modificatie. Recombinanten met de E1A-modificatie zijn niet meer in staat om te repliceren in cellen met een functioneel Rb-pathway, zoals aanwezig in 'gezonde' cellen. De COGEM is van oordeel dat potentiële risico's van recombinante HAdV-5 met de E1A-modificatie verwaarloosbaar klein zijn, omdat deze recombinant sterk verzwakt is ten opzichte van HAdV-5.

Een andere potentiële recombinant is een HAdV-5-E3/19K die bestaat uit een wildtype HAdV-5 met de E3/19K-modificatie. Uit geïnfecteerde cellen met deze recombinant zal enerzijds nieuw gevormd infectieus virus sneller vrijgelaten worden uit de cel, maar zal anderzijds het virus naar verwachting ook sneller door het immuunsysteem herkend worden. Deze recombinant zou potentieel een hoger risico vormen voor immuungecompromitteerde mensen. Echter, het zou hier gaan om een deletiemutant die in vivo nog nooit aangetroffen is. De COGEM is daarom van oordeel dat het onwaarschijnlijk is dat deze deletiemutant zal leiden tot een virus met een verhoogde fitness.

Een laatste potentiële recombinant is een HAdV-5-RGD variant (al dan niet in combinatie met een E3/19K mutatie); een adenovirus met een uitgebreid celtropisme. De COGEM beschouwt het ontstaan van deze recombinant als een ‘worst-case’ scenario. HAdV-5-RGD zou in staat kunnen zijn om vele celtypes te infecteren, zowel gezonde cellen als tumorcellen. Gegevens over de eigenschappen van een dergelijke recombinant ontbreken en zijn niet eenvoudig te verkrijgen. Eventuele experimenten met een geconstrueerde recombinant in proefdiermodellen zijn weinigzeggend, omdat HAdV-5 een humaan pathogeen is. De COGEM is van oordeel dat een RGD-variant hoogstwaarschijnlijk niet minder pathogeen is dan het wildtype adenovirus en dat immuungecompromitteerde individuen mogelijk meer risico lopen. Of risico’s van een infectie met de recombinant groter zijn dan bij een infectie met HAdV-5 is lastig te voorspellen.

#### 6.4.2 De kans op recombinitie

Voorwaarde voor recombinitie is dat ORCA-010 en HAdV-5 zich gelijktijdig in dezelfde cel bevinden (co-infectie). Infecties met HAdV-5 komen voornamelijk voor in de luchtwegen. HAdV-5 infecteert uitsluitend cellen die het CAR-eiwit tot expressie brengen. Deze receptor bevindt zich aan de basolaterale en de apicale membraankant van luchtwegepitheelcellen.<sup>36,37</sup>

Door de toediening van ORCA-010 in de hersenen is het zeer onwaarschijnlijk dat co-infectie met HAdV-5 kan plaatsvinden. Daarnaast is in eerdere fase I klinische studies met een vergelijkbare vector bij toediening in de hersenen geen uitscheiding gedetecteerd.<sup>31</sup> Om de kans op co-infectie verder te reduceren, worden deelnemers twee dagen voor toediening met ORCA-010 getest op de afwezigheid van een actieve adenovirale infectie. Hierdoor wordt de kans dat ORCA-010 en HAdV-5 gelijktijdig aanwezig zijn in dezelfde cel, en daarmee de kans op recombinitie, verder gereduceerd.

In een eerder advies over een klinische studie met ORCA-010 ter behandeling van slokdarmtumoren, heeft de COGEM geadviseerd om na toediening van de vector te monitoren op klinische verschijnselen van een adenovirale infectie, teneinde een late, eerder niet gedetecteerde infectie uit te sluiten en een eventueel aangetroffen virus te analyseren op recombinitie.<sup>20</sup> In de huidige studie met ORCA-010 is de COGEM van oordeel dat deze aanvullende maatregel niet noodzakelijk is, omdat de kans op co-infectie met HAdV-5 en ORCA-010 door de toediening in de hersenen en de voorafgaande screening op een actieve adenovirale infectie al verwaarloosbaar klein is. Samengevat is de COGEM van oordeel dat de kans op recombinitie in een deelnemer verwaarloosbaar klein is.

Recombinitie zou ook mogelijk kunnen zijn wanneer een deelnemer ORCA-010 uitscheidt en andere personen besmet die een infectie met HAdV-5 hebben. De kans op uitscheiding van ORCA-010 door de deelnemer is zeer klein. ORCA-010 is geattenuëerd, hierdoor wordt de kans zeer klein geacht dat derden besmet raken met ORCA-010. Voor recombinitie in derden moet deze persoon daarnaast ook een adenovirale infectie doormaken. Gezien de snelle inactivatie door het immuunsysteem en de daarnaast zeer kleine kans op co-infectie beoordeelt de COGEM de kans dat recombinitie in derden optreedt, als verwaarloosbaar klein.

## **7. Advies**

De aanvrager is voornemens een klinische studie uit te voeren, waarbij deelnemers met terugkerende glioblastoom (een vorm van hersenkanker) worden behandeld met een conditioneel-replicerende gg-

HAdV-5, ORCA-010. Risico's die hierbij kunnen optreden, hebben betrekking op de pathogeniteit van het ggo, de eventuele vorming van nieuwe recombinante virussen en de mogelijke verspreiding van het ggo in het milieu. In de vector zijn drie modificaties aangebracht, waardoor de vector alleen repliceert in delende cellen, kankercellen effectiever geïnfecteerd worden, de vector sneller vrijkomt uit geïnfecteerde cellen en de vector naar verwachting sneller herkend wordt door het immuunsysteem.

De COGEM is van oordeel dat ORCA-010 verzwakt is ten opzichte van het wildtype virus vanwege een deletie van 24 nucleotiden in het E1A-gen. Daardoor is de vector niet meer in staat effectief te repliceren in niet-delende cellen. Daarnaast kan, door een modificatie in het E3/19K-gen in ORCA-010, een geïnfecteerde cel waarschijnlijk beter door het immuunsysteem herkend worden ten opzichte van wildtype HAdV-5.

Gezien de intratumorale toediening, de genomen voorzorgsmaatregelen tijdens en na toediening om verspreiding van ORCA-010 te voorkomen, en de beschikbare gegevens over biodistributie bij toediening van vergelijkbare vectoren in de hersenen, is de COGEM van oordeel dat de risico's van uitscheiding verwaarloosbaar klein zijn. Indien ORCA-010 vanuit de deelnemer vrijkomt, zijn de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein, omdat ORCA-010 geattenuëerd is, adenovirale infecties zelflimiterend zijn en nagenoeg de gehele bevolking immuniteit tegen adenovirale infecties bezit. Hierdoor zal een eventuele infectie na verspreiding in de deelnemer of in derden snel uitdoven.

Het is onwaarschijnlijk dat het toegediende ORCA-010 en een wildtype virus tegelijkertijd dezelfde cel in de deelnemer infecteren en dat hierna recombinatie optreedt. Door recombinatie zou een HAdV-5 met het RGD-motief kunnen ontstaan. Deze recombinant is mogelijk meer pathogeen door een uitgebreid celtropisme. Terwijl wildtype HAdV-5 veelal longepitheelcellen infecteert, zou de theoretische recombinant mogelijk meerdere celtypen kunnen infecteren. 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. Om de kans op recombinatie te verminderen, wordt twee dagen vóór elke toediening getest op de aanwezigheid van een actieve adenovirus-infectie. Daarnaast worden immuungecompromitteerde personen en personen die immuunsysteem onderdrukkende medicijnen gebruiken van boven de 2 mg/dag dexamethasone of een equivalent daarvan, uitgesloten van deelname aan de studie. Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat de risico's van het ontstaan van een recombinant virus verwaarloosbaar klein zijn.

Concluderend is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu verbonden aan deze voorgenomen klinische studie met een conditioneel-replicerend humaan adenovirus verwaarloosbaar klein zijn.

## Referenties

1. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2024 Release. <https://ictv.global/taxonomy> (bezocht: 26 augustus 2026)
2. Human Adenovirus Workgroup. <http://hadvwg.gmu.edu/> (bezocht: 26 augustus 2026)
3. McConnell MJ & Imperiale MJ (2004). Biology of adenovirus and its use as a vector for gene therapy. Hum. Gene Ther. 15: 1022-1033
4. Knipe DM & Howley PM (2001). Fields virology, volume two, fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia

5. Lenaerts L et al. (2008). Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev. Med. Virol.* 18: 357-374
6. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Adenovirusinfecties. <https://www.rivm.nl/adenovirusinfecties> (bezocht: 26 augustus 2026)
7. Hong L et al. (2025). The seroprevalence of adenoviruses since 2000. *Emerg. Microbes Infect.* 14: 2475831
8. Miller DL et al. (2007). Adenovirus type 5 exerts genome-wide control over cellular programs governing proliferation, quiescence, and survival. *Genome Biol.* 8: R58
9. COGEM (2024). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten van virussen. COGEM-advies CGM/241210-02
10. COGEM (2006). Toediening van een adenovirale vector coderend voor interleukine-12 aan patiënten met prostaattumoren. COGEM-advies CGM/060512-01
11. COGEM (2019). Advies klinische studie met gg-adenovirale vector (rAd-INF) bij patiënten met kwaadaardige pleurale mesotheliom. COGEM-advies CGM/191017-03
12. COGEM (2020). Klinische studie met een adenovirale vector (Ad26COVS1) ter preventie van COVID-19. COGEM-advies CGM/200710-02
13. COGEM (2021). Brede vergunningaanvraag voor klinische studies met adenovirale en MVA-vectoren. COGEM-advies CGM/210324-03
14. COGEM (2021). Generieke milieuriscobeoordeling van replicatie-deficiënte adenovirale vectoren in klinische studies. COGEM-advies CGM/210324-02
15. COGEM (2012). Klinische studie met een conditioneel-replicerende adenovirale vector als aanvullende behandeling van prostaatkanker. COGEM-advies CGM/120710-01
16. COGEM (2009). Klinische studie met een conditioneel-replicerende adenovirale vector. COGEM-advies CGM/090429-04
17. COGEM (2009). Aanvullende informatie over een klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirussen. COGEM-advies CGM/091021-02
18. COGEM (2011). Verzoek tot wijziging vergunning fase I/II klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirussen. COGEM-advies CGM/110112-01
19. COGEM (2025). Advies Klinische studie met genetisch gemodificeerde conditioneel-replicerende adenovirale vector in patiënten met hersentumoren. COGEM-advies CGM/251128-01
20. COGEM (2024). Klinische studie met een conditioneel-replicerende adenovirale vector als aanvullende behandeling van slokdarmkanker. COGEM-advies CGM/240529-02
21. COGEM (2013). Melding SAE in klinische studie met CRAd. COGEM-advies CGM/130410-01
22. COGEM (2013). Aanvullende informatie over bijwerking in klinische studie met conditioneel replicerende adenovirusvector. COGEM-advies CGM/130715-01
23. Gros A et al. (2008) Biosélection of a gain of function mutation that enhances adenovirus 5 release and improves its antitumoral potency. *Cancer Res.* 68: 8928-37
24. Heise C et al. (2000). An adenovirus E1A mutant that demonstrates potent and selective systemic anti-tumoral efficacy. *Nature Med.* 6: 1134-1139
25. Fueyo J et al. (2000). A mutant oncolytic adenovirus targeting the Rb pathway produces anti-glioma effects *in vivo*. *Oncogene* 19: 2-12
26. Beer AJ & Schwaiger M (2008). Imaging of integrin  $\alpha\beta_3$  expression. *Cancer Metas Rev* 27: 631-644
27. Rayner SA et al. (1998). Distribution of integrins alpha v beta 5, alpha v beta 3 and alpha v in normal human cornea: possible implications in clinical and therapeutic adenoviral infection. *Eye* 12: 273-277
28. Pechkovsky DV et al. (2008). Transforming growth factor  $\beta_1$  induces  $\alpha\beta_3$  integrin expression in human lung fibroblasts via a  $\beta$ -, c-Src, and p38 MAPK-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 283: 12898-12908
29. Wilder RL (2002). Integrin alpha v beta 3 as a target for treatment of rheumatoid arthritis and related rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 61: 96-99
30. Goldman MJ & Wilson JM (1995). Expression of  $\alpha\beta_5$  integrin is necessary for efficient adenovirus-mediated gene transfer in the human airway. *J. Virol.* 69: 5951-5958
31. Van Putten EHP et al. (2022). Convection enhanced delivery of the oncolytic adenovirus Delta24-RGD in patients with recurrent GBM: a phase I clinical trial including correlative studies. *Clin. Cancer Res.* 28: 1572-1585
32. Xu Z et al. (2008). Clearance of adenovirus by Kupffer cells is mediated by scavenger receptors, natural antibodies and complement. *J. Virol.* 82:11705-11713
33. Smith J et al. (2008). A quantitative assay for measuring clearance of adenovirus vectors by Kupffer cells. *J. Virol. Methods* 147: 54-60
34. Worgall S et al. (1997). Innate immune mechanisms dominate elimination of adenoviral vectors following *in vivo* administration. *Hum. Gene Ther.* 8: 37-44
35. Schenk-Braat EAM et al. (2006). Inventarisatie van shedding data en analyses: mogelijkheden voor standaardisering. COGEM onderzoeksrapport CGM 2006-04

36. Excoffon KJDA et al. (2010). Isoform-specific regulation and localization of the coxsackie and adenovirus receptor in human airway epithelia. PLoS One 5: e9909
37. Kotha PLN et al. (2015). Adenovirus entry from the apical surface of polarized epithelia is facilitated by the host innate immune response. PLoS One 11: e1004696