

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Waterstaat
Mevrouw drs. S. van Veldhoven-van der Meer
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 18 februari 2019
KENMERK CGM/190218-01
ONDERWERP Beantwoording vervolgadviessvraag over vergunningaanvraag IM-MV 18-004

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Naar aanleiding van een advies (CGM/190116-01) dat de COGEM heeft uitgebracht over een vergunningaanvraag (IM-MV 18-004_000) voor een klinische studie met genetisch gemodificeerd *Salmonella* Typhi T21a (VXM01) bij patiënten met glioblastoma multiforme, zijn door het Bureau GGO aanvullende vragen ter verduidelijking van het advies aan de COGEM gesteld.

De vervolgadviessvraag bestaat uit twee delen. Samengevat verzoekt Bureau GGO de COGEM om ten eerste nader toe te lichten waarom ze het wenselijk en van belang acht dat blootstelling van derden aan VXM01-besmette ontlasting en braaksel zoveel mogelijk moet worden voorkomen, waarom ze het van belang acht dat behandelend personeel tijdens de toediening naast de voorgeschreven handschoenen, ook een laboratoriumjas, een veiligheidsbril en een mondkapje draagt, en het van belang acht dat braaksel gedesinfecteerd wordt. En hoe de begrippen 'wenselijk' en 'van belang' hier geïnterpreteerd moeten worden, met het oog op het feit dat alleen aanvullende maatregelen opgelegd kunnen worden die vanuit milieuoogpunt noodzakelijk zijn.

Ten tweede vraagt Bureau GGO waarom de COGEM het enerzijds van belang acht dat mensen die (asymptotisch) geïnfecteerd zijn met *Salmonella* uitgesloten worden van deelname aan de studie, terwijl ze anderzijds stelt dat de risico's van horizontale genoverdracht verwaarloosbaar klein zijn. Ter beantwoording van deze vragen kan ik u het volgende meedelen.

Het betreft hier een fase I/II klinische studie bij patiënten met glioblastoma multiforme, teneinde de veiligheid en doeltreffendheid van de experimentele therapie vast te stellen. De



genetisch gemodificeerde (gg-) *Salmonella* Typhi Ty21a stam (VXM01), die humaan vasculaire endotheliale groeifactor receptor 2 (VEGFR-2) tot expressie brengt, zal oraal worden toegediend teneinde een immuunreactie op te wekken om de vorming van bloedvaten in tumoren te remmen. Het betreft een combinatietherapie van toediening van *S. Typhi* Ty21a en avelumab. Dit laatste is een immuuntherapie bestaande uit monoklonale antilichamen (PD-L1 remmer).

In haar beoordeling van de milieuveiligheid van de voorgenomen klinische studie met VXM01 kijkt de COGEM zowel naar de mogelijke nadelige effecten die VXM01 bij mens en milieu teweeg zou kunnen brengen, alsmede de kans dat deze nadelige effecten zich kunnen voordoen. Bij dit laatste spelen de mogelijkheden van verspreiding van het ggo, de kans op blootstelling van derden aan en opname van het ggo een belangrijke rol. Verder beoordeelt de COGEM onder meer de kans dat de transgene sequenties zich in het milieu verspreiden en de mogelijke effecten daarvan.

VXM01 bestaat uit de verzwakte vaccinstam *S. Typhi* Ty21a, waarin het expressieplasmide pVAX10.VR2-1 is ingebracht. *S. Typhi* Ty21a is een avirulente en apathogene bacteriestam die in Europa al 30 jaar wordt toegepast als tyfusvaccin. *S. Typhi* Ty21a kan alleen gedurende zeer korte tijd in het milieu overleven en secundaire transmissie en verspreiding in het milieu is nooit waargenomen. Het ingebrachte expressieplasmide is niet van invloed op de overleving en verspreiding van VXM01. Op basis van de door de aanvrager aangeleverde gegevens is de verwachting dat er een kortdurende zelflimiterende uitscheiding (tot twee dagen na toediening) van VXM01 in de feces van de patiënt kan plaatsvinden.

Dit betekent dat derden alleen blootgesteld en geïnfecteerd kunnen raken met VXM01 kort na de orale toediening en kort na uitscheiding uit het lichaam van de patiënt via bijvoorbeeld contact met besmet braaksel of ontlasting.

Zoals in het COGEM advies toegelicht wordt, kan niet volledig uitgesloten worden dat VXM01 bij infectie mogelijk nadelig gevolgen met zich meebrengt, doordat een immuunreactie geïnduceerd wordt tegen cellen in het vasculair endotheel die VEGFR-2 tot expressie brengen.

De COGEM beoordeelt de risico's voor mens en milieu van de voorgenomen klinische studie als verwaarloosbaar klein, vanwege het feit dat VXM01 alleen gedurende zeer korte tijd in het milieu kan overleven, verspreiding en handhaving in de populatie niet zal optreden, en de kans op blootstelling van derden geminimaliseerd wordt door het opleggen van voorzorgsmaatregelen (zoals het wassen en desinfecteren van handen, het regelmatig en na gebruik desinfecteren van het toilet en de badkamer, het toevoegen van een desinfecteermiddel aan de ontlasting, en het vermijden van contact met kwetsbare groepen (zwangere vrouwen en kinderen jonger dan 2 jaar) tot de eerste week na toediening).



In haar advies merkt de COGEM op dat één van de bijwerkingen van avulemab een verhoogde kans op braken is. Gezien het feit dat het hier een combinatietherapie betreft, betekent dit dat er een verhoogde kans is dat patiënten kort na toediening van VXM01-besmet braaksel uitbraken, en hierdoor bestaat met name voor het behandelende personeel de kans dat zij blootgesteld worden aan VXM01 en mogelijk geïnfecteerd raken via oraal contact met besmette handen e.d.. De COGEM adviseert daarom dat er hygiënische maatregelen genomen moeten worden om mogelijk besmet braaksel op te ruimen en te desinfecteren.

De vergunningaanvrager stelt dat het medische personeel als voorzorgsmaatregel handschoenen bij de toediening zal dragen. Optioneel wordt onder andere ook het dragen van een mondkapje, veiligheidsbril en laboratoriumjas genoemd. Beschermende ziekenhuiskleding is standaardpraktijk in een ziekenhuis en voorkomt besmetting van kleren bij morsen of bij contact met besmet braaksel. De COGEM adviseert om beschermende kleding met lange mouwen te dragen en na de procedure de kleding te verwisselen en zo nodig te desinfecteren. Het dragen van een veiligheidsbril is ter bescherming van het oog, maar speelt geen rol bij het eventueel voorkomen van een VXM01 infectie, omdat *Salmonella* niet via het oog kan infecteren.

Een mondkapje kan behulpzaam zijn om infectie van het behandelend personeel te voorkomen doordat contact van de mond met eventueel besmette handen voorkomen wordt, en in het geval van zogenaamd 'projectielbraken' door de patiënt na de orale toediening van VXM01. De COGEM acht de kans op projectielbraken waarbij besmetting via de mond optreedt door contact met het braaksel zeer klein tot verwaarloosbaar klein en is, mede gezien het feit dat het behandelend personeel handschoenen draagt, van oordeel dat het dragen van een mondkapje niet noodzakelijk is.

Samenvattend adviseert de COGEM dat hygiënische maatregelen genomen moeten worden om mogelijk besmet braaksel op te ruimen en te desinfecteren. Verder acht de COGEM vanuit milieuoogpunt het dragen van een mondkapje en veiligheidsbril niet noodzakelijk.

Aangaande het tweede deel van de vervolgadvisievraag over horizontale genoverdracht en het exclusie criterium om (asymptomatische) *Salmonella* geïnfecteerde patiënten uit te sluiten, antwoordt de COGEM het volgende.

Op basis van de beschikbare informatie kan de COGEM niet volledig uitsluiten dat VXM01 in staat is tot overdracht van het plasmide. Het risico dat gepaard gaat met overdracht van het expressieplasmide naar bacteriën (horizontale genoverdracht) anders dan *Salmonella*, acht de COGEM verwaarloosbaar klein. Het transgen VEGFR-2 komt niet tot expressie in de ontvangende bacterie, omdat VEGFR-2 onder controle staat van een eukaryotische promotor. Ook de risico's voor mens en milieu van de overdracht van het op het expressieplasmide aanwezige antibioticaresistentiegen zijn verwaarloosbaar klein, omdat het betreffende antibioticaresistentiegen algemeen in het milieu voorkomt.



Overdracht van het expressieplasmide naar wildtype *Salmonella* kan echter wel risico's voor mens en milieu met zich meebrengen. De verwaarloosbaar kleine risico's voor mens en milieu van de klinische studie met VXM01 zijn grotendeels gebaseerd op het apathogene karakter van het uitgangsgenotype en het onvermogen om te overleven en zich te verspreiden in het milieu. Bij overdracht van het expressieplasmide naar een wildtype *Salmonella* serovar ontstaat een ggo dat dezelfde infectiestrategie, effecten en werking als VXM01 heeft, met het verschil dat dit ggo wel pathogeen is en zich kan verspreiden en handhaven in het milieu. Eender aan VXM01, zou dit ggo via de M cellen in de Peyerse platen in de dunne darm van de patiënt terecht kunnen komen en daar worden opgenomen door antigeen-presenterende cellen die de bacterie lyseren. Het expressieplasmide kan hierdoor vrijkomen in het cytosol en in de celkern van de geïnfecteerde cel worden afgelezen, met de mogelijke nadelige gevolgen zoals eerder geschetst. Horizontale overdracht naar andere darmbacteriën brengt deze risico's niet met zich mee, omdat deze bacteriën niet pathogeen zijn of andere levenscycli hebben.

Patiënten waarbij dit risico speelt zijn patiënten die een actieve salmonella-infectie doormaken of recent hebben doorgemaakt waarbij er nog levende bacteriën in het lichaam aanwezig zijn, en zogenaamde asymptomatische dragers. Opgemerkt moet worden dat asymptomatische *Salmonella*-infecties in Nederland zeldzaam zijn en lastig te detecteren. De kans op genoverdracht bij asymptomatische infecties is daarbij zeer klein omdat het aantal aanwezige bacteriën in de patiënt laag is. Echter de kans op genoverdracht kan niet volledig uitgesloten worden.

Alles overwegende adviseert de COGEM daarom om patiënten met actieve infecties, patiënten die recent een *Salmonella*-infectie hebben ondergaan¹ en patiënten waarvan bekend is dat ze asymptomatisch geïnfecteerd zijn met *Salmonella*, uit te sluiten van deelname aan de studie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

cc. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo
Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenW

¹ De COGEM wijst erop dat mensen die recent zijn teruggekeerd uit landen met een hoge incidentie van salmonella-infecties en die daar darm en maagklachten hebben ondervonden, onder dit exclusiecriteria vallen. Dit vanwege de verhoogde kans op asymptomatisch dragerschap.