



Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
dhr. J.J. Atsma
POSTBUS 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 12 januari 2011
KENMERK CGM/110112-01
ONDERWERP Advies: Verzoek tot wijziging vergunning fase I/II klinische studie met
conditioneel-replicerende adenovirussen

Geachte heer Atsma,

Naar aanleiding van een adviesvraag over het wijzigen van de vergunning voor een klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirale vectoren, van het Erasmus Medisch Centrum (IM 08-008), adviseert de COGEM als volgt.

Samenvatting

De COGEM is verzocht te adviseren over een wijzigingsverzoek van een klinische fase I/II studie met genetisch gemodificeerde adenovirussen bij patiënten met een hersentumor. De patiënten krijgen het ggo via katheters in de hersenen toegediend waar het sneldelende cellen, zoals tumorcellen, infecteert en doodt.

In de huidige vergunning is opgenomen dat de patiënten tot 24 uur na het verwijderen van de katheters en het hechten van de hoofdwonden in een isolatiekamer moeten verblijven om potentiële verspreiding van het virus uit de wonden te voorkomen. De aanvrager geeft aan dat het sluiten van de wonden doorgaans na zes tot twaalf uur voltooid is en wil om die reden de periode voor verblijf in de isolatiekamer verkorten. De aanvrager geeft aan na behandeling van de patiënt iedere twee uur de wonden te controleren op lekkage van vocht. Als de wondjes drie opeenvolgende keren geen lekkage laten zien (dus na minimaal zes uur), vraagt de aanvrager de patiënt naar een kamer met druppelisolatie over te mogen brengen.

De COGEM kan instemmen met het verzoek van de aanvrager. Dit betekent dat de patiënt overgeplaatst kan worden als gedurende drie opeenvolgende inspecties is gebleken dat de wonden geen vocht afscheiden. Tevens moeten er tijdens het verblijf van de patiënt in de druppelisolatiekamer bepaalde aanvullende maatregelen in acht worden genomen.

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, stylized 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

Verzoek tot wijziging vergunning fase I/II klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirussen

COGEM advies CGM/110112-01

Inleiding

De onderhavige aanvraag betreft een wijziging op een bestaande vergunning voor een klinische fase I/II studie bij patiënten met een hersentumor. Bij deze klinische studie wordt een conditioneel-replicerend adenovirus genaamd Ad5-Delta24-RGD door infusie via katheters in de hersenen van patiënten gebracht. Het virus zal zich in het tumorweefsel repliceren, waardoor de tumorcellen lyseren. Na afloop van de toediening worden de katheters verwijderd en de wonden gehecht en afgeplakt.

Het verzoek tot wijziging betreft het aanpassen van de tijd die de behandelde patiënten moeten doorbrengen in een isolatiekamer na het verwijderen van de katheters. In deze ruimte heerst onderdruk en de ruimte is alleen toegankelijk via een sluis, waardoor het virus zich in beginsel niet naar de omgeving kan verspreiden. In de huidige vergunning is opgenomen dat de patiënten tot 24 uur na het verwijderen van de katheters en het hechten van de hoofdwonden in een isolatiekamer moeten verblijven om potentiële verspreiding van het virus uit de wonden te voorkomen. De aanvrager geeft aan dat het sluiten van de wonden doorgaans na zes tot twaalf uur voltooid is. Om die reden stelt de aanvrager voor de periode voor verblijf in de isolatiekamer te verkorten.

Achtergrond

Voor bovengenoemde studie wordt gebruik gemaakt van een genetisch gemodificeerde adenovirale vector (Ad-Delta24-RGD) die ten opzichte van een wildtype adenovirus op twee punten is aangepast. De eerste modificatie betreft een toevoeging van een RGD-motief aan de eiwitstructuur die betrokken is bij de binding van het virus aan de gastheer cel. Door de toevoeging van het RGD-motief wordt het tropisme van het virus uitgebreid en is de adenovirale vector in staat hersentumorcellen effectief te infecteren. De tweede modificatie betreft een deletie van 24 basen uit het adenovirale E1A gen. Hierdoor wordt efficiënte replicatie van deze vector beperkt tot snel delende tumorcellen. Niet delende (normale) cellen kunnen wel geïnfecteerd worden, maar in deze cellen vindt geen replicatie plaats.

Eerdere COGEM adviezen

De COGEM heeft tweemaal advies uitgebracht voordat bovengenoemde studie werd vergund.^{1,2} In het eerste advies uit april 2009 is de vergunningaanvraag in detail toegelicht en zijn de verschillende risico's van de studie uitvoerig beschreven. Deze risico's hadden 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 virussen. Daarnaast heeft de COGEM aandacht besteed aan de risicomanagement-maatregelen.

Mede vanwege het feit dat niet uitgesloten kon 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 verschillende aanvullende voorwaarden (waaronder het dagelijks testen op shedding van het ggo in de eerste week na toediening totdat dit minimaal drie opeenvolgende dagen niet meer wordt gedetecteerd) de risico's van de klinische studie voldoende geminimaliseerd zijn om een vergunning te rechtvaardigen.

In reactie op het COGEM advies van april 2009 heeft het toenmalige ministerie van VROM de aanvragers om aanvullende informatie gevraagd. De aanvullende informatie betrof onder andere de conditie van de patiënten, de kans dat zij het ziekenhuis vroegtijdig verlaten en het uitvoeren van inperkingsmaatregelen in een andere omgeving dan het ziekenhuis.

De COGEM concludeerde, aan de hand van de kans op en de risico's van voortijdige verlaten van het experiment door een patiënt, dat de risico's van de onderhavige klinische studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De COGEM adviseerde daarom positief over de vergunningaanvraag van de onderhavige klinische studie.

Procedures/voorschriften

Op basis van de door aanvrager geleverde aanvullende maatregelen en eerdere COGEM adviezen zijn met betrekking tot de ruimten waar de patiënt wordt behandeld de volgende procedures en voorschriften vergund:

- Toediening van het genterapeuticum aan de patiënt vindt plaats in een isolatiekamer.
- Minimaal 24 uur na toediening wordt de patiënt verpleegd in de isolatiekamer.
- Na deze periode en als de wond droog is, wordt de patiënt overgebracht naar een éénpersoonskamer zonder isolatie.
- In verband met de mogelijke uitscheiding van het virus dient op de kamer zonder isolatie een mondneuskapje, handschoenen en een gesloten jas gedragen te worden door werknemers en bezoekers. Tevens moeten beddengoed, jassen en disposables die in direct contact geweest zijn met excreta en secreta van de patiënt afzonderlijk ingezameld en gesteriliseerd worden en dient met wondvocht besmet materiaal in plastic verpakt te worden en ter vernietiging afgevoerd worden. Daarnaast moet in de eerste week na toediening dagelijks worden getest op shedding van het ggo.

Bovengenoemde risicobeheersmaatregelen voor verpleging van de patiënt buiten de isolatiekamer dienen gehandhaafd te blijven totdat shedding gedurende minimaal drie opeenvolgende dagen niet meer gedetecteerd wordt.

Wijzigingsverzoek

Volgens het wijzigingsverzoek zal toediening van het genterapeuticum nog steeds plaatsvinden in een isolatiekamer. Volgens de aanvrager worden de wondjes na toediening gesloten met een huidhechting en bedekt met een wit steriel gaasje, bijeengehouden door een hoofdverband. Het verband wordt iedere twee uur verwijderd en de gaasjes worden visueel geïnspecteerd op aanwezigheid van vocht. De aanvrager geeft aan dat wondvocht en hersenvocht kringvormige

verkleuring van witte verbandgaasjes laat zien. Als de wondjes drie opeenvolgende keren geen lekkage laten zien (dus na minimaal zes uur), vraagt de aanvrager de patiënt naar een kamer met druppelisolatie over te mogen brengen. Deze kamer bevat geen toegangsluis en staat ook niet onder onderdruk. De deur mag open staan en de patiënt mag de kamer verlaten onder de voorwaarden dat de patiënt geen contact heeft met andere patiënten en buiten de kamer een chirurgisch mondneusmasker draagt. Een druppelisolatiekamer biedt dus minder fysieke inperking dan een isolatiekamer.

In de druppelisolatiekamer zal de patiënt getest worden op shedding van het virus in excreta en secreta. Als de testen gedurende drie opeenvolgende dagen negatief zijn, zal de patiënt overgebracht worden naar een standaard verpleegafdeling of kan de patiënt naar huis gaan.

Overweging en advies

In de vergunningaanvraag is de aanvrager uitgegaan van een periode van 24 uur, omdat de hoofdwonden na deze periode normaliter dicht zijn. Echter, uit praktijkervaring bij neurologische patiënten die om andere redenen dezelfde katheters krijgen, blijkt volgens de aanvrager dat de wonden doorgaans na zes tot twaalf uur gesloten zijn en dat er geen vocht meer uit deze wonden komt. Bovendien geeft de aanvrager aan iedere twee uur te zullen controleren of de wonden dicht zijn.

Het bovenstaande in overweging nemende kan de COGEM instemmen met het verzoek van de aanvrager. Dit betekent dat de patiënt overgeplaatst kan worden als gedurende drie opeenvolgende inspecties (dus na minimaal zes uur) is gebleken dat de wondjes geen vocht meer afscheiden. Tevens moeten er tijdens het verblijf van de patiënt in de druppelisolatiekamer de volgende aanvullende maatregelen in acht worden genomen.

- Werknemers en bezoekers dienen een mondneuskapje, handschoenen en een gesloten jas te dragen.
- Beddengoed, jassen, kleding van de patiënt en disposables die in direct contact geweest zijn met excreta en secreta van de patiënt dienen afzonderlijk ingezameld en gesteriliseerd worden.
- In de eerste week na toediening dient dagelijks te worden getest op shedding van het ggo.

Bovengenoemde risicobeheersmaatregelen voor verpleging van de patiënt buiten de isolatiekamer dienen gehandhaafd te blijven totdat shedding gedurende minimaal drie opeenvolgende dagen niet meer gedetecteerd wordt.

Referenties

1. COGEM (2009). Klinische studie met een conditioneel-replicerende adenovirale vector. Advies CGM/090429-04

2. COGEM (2009). Aanvullende informatie over een klinische studie met adenovirussen. Advies CGM/091021-02