



Informatie voor het publiek

Bedrijf: Transgene S.A.

Titel van de proefneming: « **Klinische testen van specifieke immunotherapie door de expressie van interleukine-2 verkregen uit een recombinant adenovirus** »

Europees notificatienummer: **B/BE/03/B3**

De doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismes (GGO's) wordt streng gereguleerd door de Europese richtlijn 2001/18/EC van 12 maart 2001 die de richtlijn 90/220/EEC vervangt, en door een nieuw Belgisch Koninklijk Besluit dat « de doelbewuste introductie in het milieu en het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismes en producten die deze bevatten reglementeert » dat het Koninklijk Besluit van 18 december 1998 vervangt. Het vervangingsproces is momenteel nog gaande.

Teneinde het gebruik van GGO's zonder risico te garanderen, stipuleren de clausules van het bovengenoemde Koninklijk Besluit dat het verboden is producten in de handel te brengen zonder de voorafgaande vergunning hiervoor te hebben verkregen van de bevoegde Minister. De toekenning van een vergunning is afhankelijk van een nauwkeurige evaluatie van de bioveiligheid van de geplande introductie door de Raad van Bioveiligheid die bestaat uit verschillende Wetenschappelijke Commissies die onafhankelijke experts groeperen afkomstig van Belgische universiteiten en overheidsinstellingen.

Teneinde de nodige vergunning van de bevoegde minister te verkrijgen, heeft het bedrijf Transgene, waarvan het hoofdkantoor zich bevindt in Straatsburg, Frankrijk, een aanvraag voor vergunning ingediend bij de bevoegde autoriteit. Op basis van het oordeel van de Commissie van Bioveiligheid, kan de bevoegde minister de vergunning verlenen aan het bedrijf Transgene om de proefnemingen met het genetisch gemodificeerde product TG1024 (Adenovirus IL2) te realiseren zoals deze beschreven worden in de aanvraag **B/BE/03/B3**.

De introductie zal plaatsvinden op de afdeling Medische Oncologie van de Professor Thierry VELU, in het Erasmusziekenhuis in Brussel. De proefneming zal in het eerste kwartaal van 2004 starten en zal in december 2004 voltooid zijn.

Inhoudsopgave

1	ALGEMENE INFORMATIE	3
1.1	Beschrijving van het genetisch gemodificeerde micro-organisme (GGM).....	3
1.2	Soort en doel van de geplande proefneming.....	3
2	ONDERZOEKS- EN ONTWIKKELINGSActivitéITEN	3
3	vOORDELEN.....	5
4	RisICO's.....	5
5	ISOLERINGS- , contrôle- EN MONITORINGSMAATREGELEN	6
5.1	Controle van de verspreiding van het GGM of van het gen	6
5.2	Genetische stabiliteit van het GGM	7
5.3	Vernietiging van het materiaal dat de GGM bevat	7
5.4	Scholingseisen.....	7
5.5	Spoedgevallen	7
5.6	Verantwoordelijkheden van de kennisgever.....	8
5.7	Inspectie door openbaar gezag	8
5.8	Activiteitenrapport.....	8
6	REFERENTIES	9
7	WOORDENLIJST	10
8	Contact	10
8.1	Kennisgever	10
8.2	Contactpersoon.....	11

1 ALGEMENE INFORMATIE

1.1 Beschrijving van het genetisch gemodificeerde micro-organisme (GGM)

Het product TG1024 genaamd Ad-IL2, is een suspensie van een genetisch gemodificeerd virus van de groep adenovirussen van het type 5, die het humaan Interleukine 2 gen bevatten. Het adenovirus is een virus dat weinig ziekteverwekkend is voor de mens en uitsluitend goedaardige ademhalingsproblemen veroorzaakt [1]. Dit gen werd genetisch gemodificeerd om het zijn replicatievermogen te ontnemen en dus zijn zwakke pathogeniteit, en er een gen in te introduceren dat het virus het eiwit Interleukine 2 (IL2) kan laten produceren, een natuurlijk aanwezig eiwit bij de mens dat immunostimulerende en antitumorale eigenschappen heeft. Het principe bestaat eruit het product TG1024 rechtstreeks in de tumor van de patiënten te spuiten zodat deze ter plekke het eiwit IL2 kan produceren. Het eiwit IL2 zal dan zijn antitumorale effect uit kunnen oefenen door lokaal en op afstand het immuunsysteem te stimuleren en dit met voorkoming van de toxische effecten die over het algemeen waargenomen worden als het eiwit IL2 alleen wordt toegediend via intraveneuze weg of onderhuids, wat vaak leidt tot het stopzetten van de behandeling.

1.2 Soort en doel van de geplande proefneming

De studie met code TG1024.01 is een proefneming van fase I/II met als belangrijkste doelstelling het vaststellen van de veiligheid van herhaaldelijke intratumorale injecties met het product TG1024, en het evalueren van de maximaal getolereerde dosis (MGD) bij patiënten die een kanker hebben met een vaste tumor (inclusief melanoom) in een gevorderd stadium. Tot nu toe werd deze eerste studie-etappe geëvalueerd door 5 cohorten van 3 patiënten (oftewel 15 patiënten in totaal) te behandelen met 5 toenemende doses.

Op deze basis werd de MGD vastgesteld. Dankzij vier extra cohorten van 3 patiënten, oftewel een totaal van 12 patiënten, zal opeenvolgend de intensivering van de injectieritmes van TG1024 (cohorten 6 en 7 om de twee weken en cohorten 8 en 9, een injectie per week) geëvalueerd kunnen worden, en kan het product TG1024 eventueel gecombineerd worden met een chemotherapiebehandeling, Dacarbazine (DTIC) (cohorten 7 en 9, toediening van DTIC om de 4 weken).

Zodra het meest veelbelovende behandelingsschema voor wat betreft veiligheid en doeltreffendheid vastgesteld zal zijn op basis van de cohorten 1 tot 9, zullen er 12 extra patiënten behandeld worden volgens dit therapeutische schema om het antitumorale effect te evalueren.

Deze studie geeft tevens de kans om de biologische effecten van/ en de immunologische reacties op de herhaaldelijke intra-tumorale injecties met TG1024 vast te stellen, en ook een mogelijk effect enige tijd daarna.

De tweede studie-etappe is bedoeld voor patiënten met een melanoom dat recent gediagnosticeerd werd en die geen voorafgaande systemische behandeling ondergingen.

Aangezien de studie in Zwitserland al sinds enkele maanden gestart is, zullen de in België gerekruteerde patiënten in de studie ingesloten worden vanaf cohort 7.

2 ONDERZOEKS- EN ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN

Ondanks intensieve onderzoeksinspanningen blijft de slechte prognose op lange termijn van metastatische kankers nog steeds een onbevredigende medische realiteit. Daarom is het onderzoek nieuwe wegen ingeslagen, en dan met name in de richting van de immunotherapie en de genterapie.

Het doel van de immunotherapie, in de behandeling van kankers, is het immuunsysteem te stimuleren de verschillen te herkennen tussen tumorale cellen en normale cellen, om zo de kanker af te stoten. De meest opzienbarende resultaten onder de verschillende waargenomen resultaten waren die resultaten die verkregen werden door behandelingen met behulp van specifieke cytokines die, als zij af en toe geïntroduceerd worden, de langst durende reacties vertonen [2, 3].

Het cytokine Interleukine 2 is een krachtige activator van de cytotoxische functies (NK-cellen) en het geheugen van het immuunsysteem (T-lymfocyten). Het recombinant eiwit (synthetisch) IL2 werd getest en zijn doeltreffendheid bewezen op tumoren van nierkanker en melanomen met een reactiepercentage van 20 tot 25% [4]. De ernstige toxische effecten verbonden aan de systemische toediening van het IL2 heeft van deze cytokine een kandidaat gemaakt voor de genterapie. De intratumorale toediening van het gen met expressie IL2 limiteert de toxische effecten van het eiwit dat in het bloed circuleert, en behoudt tegelijkertijd een sterke lokale expressie in de tumor.

Dankzij genterapie kan er een gen afgeleverd worden op een specifieke plek en wordt zijn lokale expressie mogelijk. Hiervoor werden verschillende vectoren gebruikt, waaronder onder andere het adenovirus, waarvan het veiligheidsprofiel goed bekend is [5, 6].

Het laboratorium Transgene heeft zijn adenovirale vector ontwikkeld vanuit producten van meerdere generaties die getest werden tijdens verschillende fase I studies, die de goede tolerantie van de producten en de afwezigheid van significante bijwerkingen hebben aangetoond [7]. Het product TG1024, dankzij welke een betere expressie van d'IL2 mogelijk is dan met de vectoren van de voorafgaande generaties, geeft een hogere veiligheid en er werden betere antitumorale reacties waargenomen op tumoren in diermodellen.

De proefnemingen die gedaan werden bij dieren hebben aangetoond dat de toediening van het product TG1024 in de tumoren in 33% tot 65% van de gevallen resulteerde in een afstoting van de tumor en een langere overleving [8]. Bovendien heeft de combinatie van TG1024-injecties met radiotherapie positieve resultaten gegeven in een ander diermodel dat tumoren presenteerde [9]. Er werd aangetoond dat specifieke immuuncellen van de behandelde tumoren die toxisch waren voor deze tumoren, toenamen door de behandeling met TG1024 wat het immunologische effect van de behandeling bevestigt [8].

De toxiciteit van het product TG1024 werd bestudeerd bij het dier, bij de rat en de kat. Bij de rat heeft TG1024 na herhaaldelijke intraveneuse of onderhuidse toedieningen geen belangrijke toxische effecten geïntroduceerd. Bij de kat heeft de herhaaldelijke onderhuidse toediening van hoge doses TG1024 (gelijkwaardig aan 3×10^{12} vp bij de mens) de dood van dieren veroorzaakt 5 tot 10 dagen na de eerste injectie, wat werd toegewezen aan het toxische effect van de IL2. Bij gebruik van een intermediaire dosis (gelijkwaardig aan 3×10^{11} vp bij de mens), was de toxiciteit kleiner maar nog steeds aanwezig want 2 van de 6 dieren gingen dood. De dieren die behandeld werden met de lage dosis (gelijkwaardig aan 3×10^{10} vp bij de mens) hebben enkele tekenen laten zien zoals lichte koorts maar de behandeling werd over het algemeen goed getolereerd. De kat presenteert bepaalde fysiologische kenmerken wat het tot een diersoort maakt die gevoelig is voor de toediening van virussen, wat de geobserveerde toxische effecten zou kunnen verklaren [10, 11].

Gezien deze resultaten zijn de proeven bij de mens gestart met een zwakke dosis van 3×10^8 vp, oftewel 100 keer lager dan de best getolereerde dosis door de katten, met een langzame progressie in de opbouw van de doses. Een fase I studie werd dus geïntroduceerd bij patiënten met een metastatisch melanoom of een ander soort vaste tumor. Het doel is de veiligheid vast te stellen van de herhaaldelijke intratumorale injecties met TG1024 en de Maximaal Getolereerde Dosis (MGD). De maximale dosis TG1024 die voorzien wordt in deze studie is

3×10^{11} vp. Deze dosis is ongeveer gelijk aan de maximaal toegediende dosis (10^9 pfu) tijdens de klinische proeven met de producten van de voorafgaande generaties die een goede tolerantie van dit soort producten hadden laten zien.

Het eerste gedeelte van deze studie TG1024.01 werd uitgevoerd in Zwitserland. Tot vandaag de dag werden vijftientig patiënten behandeld met TG1024. De analyse laat zien dat de tolerantie van het product dat elke drie weken toegediend werd tot de dosis van 3×10^{11} vp, goed is. Het protocol van de studie die momenteel aan de gang is, werd bij amendement gewijzigd om de studie uit te breiden tot een fase I/III studie om het ritme van de TG1024-injecties te verhogen (om de 2 weken, vervolgens om de week) en de veiligheid en de doeltreffendheid van de combinatie met een standaard chemotherapie (dacarbazine) te evalueren bij patiënten met een melanoom. Er zullen ongeveer 25 extra patiënten behandeld worden tijdens dit tweede deel van de studie.

3 VOORDELEN

Zoals hierboven aangegeven blijft het metastatische melanoom, ondanks intensieve pogingen van het onderzoek, een ziekte met een slechte prognose en vereist zij nieuwe behandelingen. Daarom is het onderzoek nieuwe wegen ingeslagen, met name in de richting van de immunotherapie en de genterapie.

Het doel van de immunotherapie, in de behandeling van kankers, is het immuunsysteem te stimuleren de verschillen te herkennen tussen tumorale cellen en normale cellen, om zo de kanker af te stoten. De meest opzienbarende resultaten onder de verschillende waargenomen resultaten waren die resultaten die verkregen werden door behandelingen met behulp van specifieke cytokines die, als zij af en toe geïntroduceerd worden, de langst durende reacties vertonen [2, 3].

Het cytokine Interleukine 2 is een krachtige activator van de cytotoxische functies (NK-cellen) en het geheugen van het immuunsysteem (T lymfocyten). Het recombinant eiwit IL2 is gecommmercialiseerd onder de naam Proleukin[®] voor de behandeling van nierkanker (niercarcinoom) en voor de behandeling van een metastatisch melanoom met reactiepercentages van 20 tot 25% [12]. IL2 toegediend per systemische weg (intraveneus of onderhuids) introduceert echter ernstige toxische effecten die er een kandidaat van te maken voor de genterapie. Op die manier limiteert de intratumorale toediening van het gen met expressie IL2 via een adenovirus, de toxische effecten van het eiwit dat in het bloed circuleert, en wordt er tegelijkertijd een sterke lokale expressie behouden in de tumor, die zijn antitumoreffect kan uitoefenen.

4 RISICO'S

Het adenovirus van een wilde stam veroorzaakt goedaardige ademhalingsproblemen bij de mens en de dieren [1]. Dit genetisch gemodificeerde virus heeft zijn pathogenische karakter verloren, en ook zijn vermogen om zich te verspreiden onder mensen en dierlijke cellen, wat het een grote veiligheid verleent ten opzichte van de verspreidingsrisico's. Het virus blijft dus in staat de cel die het geïnfecteerd heeft het eiwit te laten produceren waarvan het het gen draagt (interleukine 2) en een immunoreactie te introduceren. Het adenovirus is gelokaliseerd in de celkern van de geïnfecteerde cel waar het aanwezig blijft in episomale vorm zonder bekend risico van integratie in het genoom van de geïnfecteerde cel [13]. Rekening houdend met het feit dat het recombinant adenovirus zijn replicatiekarakter heeft verloren, zal de virale DNA natuurlijkerwijs geëlimineerd worden als de cel afsterft.

De belangrijkste bekende bijwerkingen die verbonden zijn aan de toediening van adenovirale vectoren zijn griepsymptomen, een verhoging van de leverenzymen, een verlaging van de

bloedplaatjes. De verschijning van deze bijwerkingen is afhankelijk van de soort van injectie en van de toegediende dosis [14-18].

De belangrijkste bekende bijwerkingen van de systemische toediening van IL2 (Proleukin®) zijn: hypotensie, nier- en hepatotoxiciteit, ademhalingsmoeilijkheden (dyspnee), koorts, misselijkheid, braken, gewichtsverlies, erytheem en huidrash, anemie. Al deze bijwerkingen zijn omkeerbaar als er gestopt wordt met de behandeling [19, 20].

Tot vandaag de dag noemden de patiënten als belangrijkste bijwerkingen die verbonden zijn aan de intratumorale toediening van TG1024 de volgende: moeheid, een erytheem en pijn op de injectieplek, koorts, rillingen, misselijkheid en braken, eetlustverlies, hoofdpijn en duizeligheid. Moeheid, rode plekken, ontsteking en hinder op de injectieplek werden tevens gerapporteerd bij de voorafgaande generaties van dit soort vectoren.

5 ISOLERINGS-, CONTRÔLE- EN MONITORINGSMAATREGELEN

5.1 Controle van de verspreiding van het GGM of van het gen

Opslag- en gebruiksvoorwaarden:

Het product TG1024 is een bevroren preparaat en dient bewaard te worden op -70°C of lager in een met sleutel gesloten diepvries onder de verantwoordelijkheid van de onderzoeker en/ of van de apotheker. De ampullen worden uitsluitend gedistribueerd na schriftelijke toestemming van de belangrijkste onderzoeker aan de leden van het team die hiervoor speciaal aangewezen werden.

Preparaat voor de toediening:

Het onderzochte product dient verdunt te worden met het buffermengsel TG0004 zodat de geschikte concentratie verkregen wordt. De virale suspensie die geïnjecteerd dient te worden zal vlak voor toediening geprepareerd worden onder een rookvang met laminaire luchtstroom. Het laboratorium Transgene zal de apotheker/onderzoeker van de studie een prepareerprotocol met gedetailleerde instructies leveren.

De virale suspensie zal met gebruik van een injectiespuit van 1 ml toegediend worden via een intratumorale injectie in de primaire of secundaire tumor.

Volging van de patiënten:

Er zal voor en 1 à 2 uur na de twee eerste injecties bloed afgenomen worden bij de patiënten, en 24 uur na de eerste injectie bij de patiëntengroepen nr. 1 à 7, teneinde de potentiële virale verspreiding te volgen. De virale verspreiding wordt geanalyseerd met de PCR-test (er wordt gezocht naar de aanwezigheid van het virale DNA) en eventueel per cultuur (er wordt gezocht naar besmettelijke virale deeltjes).

De vandaag de dag beschikbare gegevens laten de aanwezigheid van DNA van het virus in het bloed van de patiënten zien, gemeten door specifieke testen (PCR), 1 à 2 uur na de injecties maar slechts zelden, en dan zeer zwak, 24 uur na de injectie van TG1024.

Voor de patiëntengroepen nr. 8 en 9 wordt een complete kinetiek van de virale verspreiding voorzien bij de 3 patiënten van elke cohort door te zoeken naar de aanwezigheid van virale deeltjes op bloed-, urine-, feces- en keelmonsters voor en tijdens vier dagen na de injecties met TG1024 van dag 1 en dag 15. De virologische volging en tevens andere biologische testen zullen niet uitgevoerd worden bij de 18 volgende patiënten om zo de patiënten follow-up te verlichten.

5.2 Genetische stabiliteit van het GGM

Elke productpartij bestemd voor klinische proeven zal gecontroleerd worden zodat de integriteit en de doelmatigheid van het genoom van het recombinant adenovirus gegarandeerd kan worden. De expressie en de doelmatigheid van de l'interleukine 2 worden tevens gecontroleerd bij elke partij.

De productie van de recombinant adenovirusdeeltjes gebeurt op specifieke laboratoriumcellen PERC6. Het genoom van het recombinant adenovirus werd speciaal gemaakt om geen homologe gebieden te hebben met het genoom van de productiecellen PERC6. Daarom is het risico dat er replicatievirussen gegenereerd worden niet erg waarschijnlijk aangezien deze parameter ook stelselmatig gecontroleerd wordt bij elke productpartij.

Anderzijds werd het recombinant adenovirus door deletie gekenmerkt in zijn genoom van noodzakelijke gebieden voor zijn replicatie (gebieden E1 en E3). Het kan niet repliceren in het natuurlijke milieu en heeft dus specifieke laboratoriumcellen nodig. Het recombinant adenovirus replicateert zich niet bij de mens en de andere zoogdieren en er wordt dus geen enkele genetische instabiliteit verwacht na de toediening aan de patiënten.

Het kan echter niet uitgesloten worden dat het recombinant adenovirus van het product TG1024 tijdens een coïnfecatie van eenzelfde humane cel met een adenovirus van een wilde stam zijn genetische materiaal kan wisselen en een replicatievermogen terugwint. De probabilmiteit dat een dergelijke gebeurtenis plaatsvindt is uiterst klein en zou slechts een gelimiteerd aantal virale deeltjes betrekken die dan snel geëlimineerd zouden worden door het immuunsysteem en die daarom geen gevolgen zouden hebben voor de gezondheid.

5.3 Vernietiging van het materiaal dat de GGM bevat

Op de ziekenhuisafdelingen waar de patiënten behandeld worden met de TG1024, zal het hierbij betrokken personeel een gedetailleerde procedure voor de productpreparatie ontvangen. Een technische beschrijving van de injectieprocedure, de voorwaarden voor vernietiging van de afvalstoffen en een beschrijving van dat wat er gedaan dient te worden als het product TG1024 per ongeluk gemorst wordt. Al het afval afkomstig van het gebruik van het product dient bewaard te worden in een speciale, afgesloten container, die ontsmet zal worden volgens de standaard ziekenhuisprocedures voor besmettelijk materiaal.

5.4 Scholingseisen

Tijdens het kennismakingsbezoek georganiseerd door de kennisgever (promotor) van de proefneming aan het medische personeel, zullen alle bij de klinische proefneming betrokken personen, arts, verplegers (verpleegsters) en apothekers, gedetailleerde informatie ontvangen over de doeleinden en de verloop van de klinische proef en tevens over de aard van het te manipuleren product, de eventuele risico's die verbonden zijn aan het product, de te volgen procedures om het product te manipuleren en de maatregelen die genomen dienen te worden in geval dat het product incidenteel gemorst wordt. Al deze aanbevelingen worden tevens beschreven in een synthesesdocument dat alle informatie over het product groepeerd, genaamd « Onderzoekersbrochure », en in de technische gegevens die uitgereikt zullen worden aan het personeel dat betrokken is bij de proef.

5.5 Spoedgevallen

Tijdens de behandeling worden de patiënten die het product TG1024 krijgen, voor elke TG1024-injectie die zij een keer per week krijgen, biologisch en klinisch gevolgd door het

medische team. Een onverwachte gebeurtenis zal dan dus snel opgemerkt worden en direct, per geval, behandeld kunnen worden.

Voor wat betreft de manipulatie van het product in het Erasmusziekenhuis: er zijn door de kennisgever aanbevelingen gegeven voor de volgende gevallen:

. In geval van incidenteel morsen van het product (gebroken productampullen), dienen alle besmette oppervlaktes behandeld te worden volgens de standaard ontsmettingsprocedures van het ziekenhuis.

. In geval van een verwonding door een besmette naald, dient de wond direct ontsmet te worden met waterstofperoxide en bedekt te worden met een steriel gaasje. De persoon dient de arts te raadplegen die belast is met de klinische proefneming voor de follow-up aanbevelingen en hij/zij zal minstens 2 weken gevolgd worden.

. In geval van besmetting van de huid, zal er een lokaal ontsmet worden met waterstofperoxide en het besmette huidoppervlak zal vervolgens goed gereinigd worden met water en zeep.

. In geval van besmetting van het oog dient er goed gespoeld te worden met water. Er zal binnen korte tijd een oogheelkundig onderzoek uitgevoerd dienen te worden.

. In geval dat het product wordt ingeslikt, wordt het aanbevolen de persoon niet te laten overgeven en direct contact op te nemen met de arts die belast is met de klinische proefneming of een andere arts. De persoon zal vervolgens minstens 2 weken gevolgd worden.

5.6 Verantwoordelijkheden van de kennisgever

De vergunning die de bevoegde Minister eventueel kan geven aan de kennisgever stipuleert dat de kennisgever civielrechtelijk aansprakelijk is voor alle schade die eventueel veroorzaakt kan worden aan de gezondheid van mensen of dieren en tevens aan het milieu door de gevolgen van de introductie.

5.7 Inspectie door openbaar gezag

De inspecteurs zijn gemachtigd te inspecteren of de kennisgever zich tijdens de proefnemingen houdt aan de vergunningsvoorwaarden en een onderzoek in te stellen naar de eventuele overtredingen. In het geval dat er overtredingen of fraude geconstateerd worden zal de kennisgever zich blootstellen aan sancties.

5.8 Activiteitenrapport

Aan het eind van de klinische proefneming zal er een door de kennisgever opgesteld activiteitenrapport overhandigd worden aan de bevoegde autoriteit. Dit activiteitenrapport bevat minstens de volgende gegevens:

- De introductiesite en -periode,
- De precieze natuur van de GGM die wezenlijk verspreid werd,
- De doeleinden van de proefneming,
- De maatregelen die genomen werden om onopzettelijke verspreiding van trangeen materiaal te voorkomen,
- Als dit van toepassing is: de maatregelen die genomen werden om de proefpersoon of het proefdier te beschermen tijdens de toediening van het bestudeerde medicijn dat het GGM bevat
- Als dit van toepassing is: de maatregelen die genomen werden om de naaste verwanten van de behandelde patiënt te beschermen,

- De maatregelen die genomen werden om het personeel te beschermen die het materiaal dat het GGM bevatte hebben gemanipuleerd
- De methodes die gebruikt werden voor de vernietiging van het niet gebruikte of besmette materiaal,
- De resultaten van de studie,
- Een samenvatting van de gegevens die betrekking hebben op de monitoring van de verspreiding van het GGM door de patiënt/ het dier,
- Een samenvatting van de gegevens die betrekking hebben op de monitoring van de aanwezigheid van de GGM of van de recombinant DNA in het milieu.

6 REFERENTIES

1. E. T. Takafuji, J. C. Gaydos and R. G. Allen, (1979). *Journal of Infectious Disease*, 140, 48-53.
2. J. Baniel, D. Grauss, D. Engelstein and A. Sella, (1998). Intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 52, 785-789.
3. J. Bubenik, (1990). Local and regional immunotherapy of cancer with interleukin 2. *Journal of Cancer research & Clinical Oncology*, 116, 1-7.
4. S. A. Rosenberg, P. Aebersold, K. Cornetta, A. Kasid, R. A. Morgan, R. Moen, E. M. Karson, M. T. Lotze, J. C. Yang, S. L. Topalian, M. J. Merino, K. Culver, A. D. Miller, R. M. Blaese and W. F. Anderson, (1990). Gene transfer into humans - immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *New England Journal of Medicine*, 323 (9), 570-578.
5. F. L. Graham and L. Prevec. (1992). Adenovirus-based expression vectors and recombinant vaccines. In R. W. Ellis (Ed.), *Vaccines: new approaches to immunological problems* pp. 363-390. Stoneham MA: Butterworth-Heinemann.
6. A. Schwartz, Y. Togo and R. Hornick, (1974). Clinical evaluation of live oral types 1,2, and 5 adenovirus vaccines. *American review of Respiratory Disease*, 109, 233-238.
7. T. Tursz, A. LeCesne, P. Baldeyrou, E. Gautier, P. Opolon, C. Schatz, A. Pavirani, M. Courtney, D. Lamy, T. Ragot, P. Saulnier, A. Andremont, R. Monier, M. Perricaudet and T. leChevalier, (1996). Phase I study of a recombinant adenovirus-mediated gene transfer in lung cancer patients. *Journal of The National Cancer Institute*, 88 (24(Dec.18)), 1857-1863.
8. P. Slos, M. De Meyer, P. Leroy, C. Rousseau and B. Acres, (2001). Immunotherapy of established tumors in mice by intratumoral injection of an adenovirus vector harboring the human IL-2 cDNA: induction of CD8+ T cell immunity and NK activity. *Cancer Gene Therapy*, 8 (5), 321-332.
9. G. Hillman, P. Slos, Y. Wang, J. Wright, A. Layer, M. DeMeyer, M. Yudelev, M. Che and J. Forman, (2003). Tumor irradiation followed by intratumoral cytokine gene therapy for murine renal adenocarcinoma. *Cancer Gene Therapy*, in press,
10. A. E. Warner, (1996). Pulmonary intravascular macrophages. Role in acute lung injury. *The lung and liver disease Clinics in chest medicine*, 17, 125-135.
11. G. C. Winkler, (1988). Pulmonary intravascular macrophages in domestic animals species : review of structural and functional properties. *The American Journal of Anatomy*, 181, 217-234.
12. S. A. Rosenberg, M. T. Lotze, J. C. Yang, P. M. Aebersold, W. M. Linehan, C. A. Seipp and D. E. White, (1989). Experience with the use of high dose interleukin 2 in the treatment of 652 cancer patients. *Annals of Surgery*, 210, 474-485.
13. M. S. Horwitz. (1990). Adenoviruses. In B. N. Fields (Ed.), *Virology* (2nd ed.)pp. 1723-1740. New York: Raven Press Ltd.
14. G. L. Clayman, A. El-Naggar, S. M. Lippman, Y. C. Henderson, M. Frederick, J. A. Merritt, L. A. Zumstein, T. M. Timmons, T. J. Liu, L. Ginsberg, J. A. Roth, W. K. Hong, P. Brusio and H. Goepfert,

- (1998). Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 16 (6), 2221-2232.
15. H. Gahéry-Ségard, V. Molinier-Frenkel, C. Le Boulaire, P. Saulnier, P. Opolon, R. Lengagne, E. Gautier, A. Le Cesne, L. Zitvogel, A. Venet, C. Schatz, M. Courtney, T. Le Chevalier, T. Tursz, J. G. Guillet and F. Farace, (1997). Phase I trial of recombinant adenovirus gene transfer in lung cancer. Longitudinal study of the immune responses to transgene and viral products. *Journal of Clinical Investigation*, 100 (9), 2218-2226.
 16. A. K. Stewart, N. J. Lassam, I. C. Quirt, D. J. Bailey, L. Rostein, M. Kradjen, S. Dessureault, S. Gallinger, D. Cappe, Y. Wan, C. L. Addison, R. C. Moen, J. Gaudie and F. L. Graham, (1999). Adenovector-mediated gene delivery of interleukin-2 in metastatic breast cancer and melanoma: results of a phase 1 clinical trial. *Gene Therapy*, 6, 350-363.
 17. M. A. Liebert, (2002). NIH report : Assessment of adenoviral vector safety and toxicity: report of the national institutes of health Recombinant DNA Advisory Committee. *Human Gene Therapy*, 13, 3-13.
 18. J. Stephenson, (2001). Studies illuminate cause of fatal reaction in gene therapy trial. *JAMA*, 285 (20), 2570.
 19. D. T. Sleijfer, R. A. J. Janssen, J. Buter, E. G. E. DeVries, P. H. B. Willemse and N. H. Mulder, (1992). Phase II study of subcutaneous interleukin-2 in unselected patients with advanced renal cell cancer on an outpatient basis. *Journal of Clinical Oncology*, 10, 1119-1123.
 20. R. Stein, V. Malkovska and S. Morgan, (1991). The clinical effects of prolonged treatment of patients with advanced cancer with low-dose subcutaneous interleukin 2. *British Journal of Cancer*, 63, 275-278.

7 WOORDENLIJST

Ad	Adenovirus
Systemische Toediening	Intraveneuze of onderhuidse toediening
DTIC	Dacarbazine
IL2	Interleukine 2
GGM	Genetisch Gemodificeerd micro-organisme
GGO	Genetisch Gemodificeerd Organisme
Pfu	Plaque Forming Unit
Vp	Viral particle

vp en pfu zijn metingseenheden voor het virusaantal

8 CONTACT

Als u opmerkingen heeft betreffende dit openbare dossier of onze activiteiten of als u meer informatie wilt, dan kunt u contact met ons opnemen op het hieronder vermelde adres.

U kunt tevens het uittreksel van de kennisgeving (le résumé de la notification - SNIF) raadplegen op de Website van het Onderzoekscentrum van de Europese Commissie (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Via deze Website kan er commentaar geadresseerd worden aan de Commissie

8.1 Kennisgever

Naam van het Onderzoeksbedrijf of -centrum: **Transgene S.A.**
 Adres: **11 rue de Molsheim 67000 STRASBOURG**
 Telefoon: **(33) (0)3 88 27 91 00**
 Fax: **(33) (0)3 88 27 51 41**
 e-mail: communication@transgene.fr
 Website: www.transgene.fr

8.2 Contactpersoon

Naam van de contactpersoon: **Catherine MATHIS**
Adres: **11 rue de Molsheim 67000 STRASBOURG**
Telefoon: **(33) (0)3 88 27 91 00**
Fax: **(33) (0)3 88 27 51 41**
e-mail: communication@transgene.fr