

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Mevrouw S.A.M. Dijkma
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 27 juli 2017

KENMERK CGM/170731-01

ONDERWERP Vervolgadviesvraag klinische studie met een genetisch gemodificeerd Human respiratory syncytial virus vaccin


Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een recent advies van de COGEM over een klinische studie met een genetisch gemodificeerd (gg)-Human respiratory syncytial virus (RSV) vaccin (CGM/170706-01 en kopieadvies CGM/170706-02)¹, is een aanvullende adviesvraag gesteld. Deze adviesvraag heeft betrekking op een aantal aanvullende voorschriften die de COGEM heeft geadviseerd betreffende de uitvoering van de klinische studie.

RSV

RSV is een zeer infectieus virus dat alleen mensen kan infecteren en een van de meest voorkomende lage luchtinfecties veroorzaakt in kinderen en volwassenen. Meestal resulteert infectie met RSV in milde symptomen in kinderen en volwassenen, maar 2-5% van de jonge kinderen en zuigelingen kan ernstige bronchitis ontwikkelen met ziekenhuisopname tot gevolg. Ook individuen met een gecompromiteerd immuunsysteem en kwetsbare ouderen kunnen ernstige infecties met RSV doormaken. Besmetting met RSV vindt voornamelijk plaats via direct contact met besmette oppervlakten, maar ook in mindere mate via aërogene verspreiding als gevolg van niezen of hoesten. Nagenoeg alle personen ouder dan twee jaar zijn in aanraking geweest met RSV. Immuniteit tegen RSV is doorgaans niet volledig beschermend en her-infectie met RSV komt herhaaldelijk voor.

¹ COGEM (2017). Klinische studie met een genetisch gemodificeerd Human respiratory syncytial virus (RSV) vaccin. [Advies CGM/170706-01](#)



Klinische studie met gg-RSV

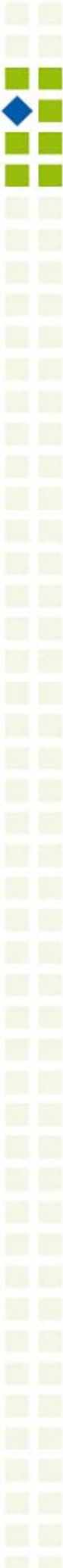
De aanvrager is voornemens een vaccin tegen RSV te ontwikkelen. Daartoe wil de aanvrager in een fase I klinische studie gg-RSV als vaccin toedienen aan maximaal 600 gezonde volwassen proefpersonen. Het doel van deze studie is om de veiligheid en immunogeniteit van het vaccin te bepalen, waarbij replicatie en uitscheiding van gg-RSV bestudeerd worden. De aanvrager wil in deze studie twee virale vectoren gebruiken: RSV Δ G en G-RSV Δ G. Beide ggo's zijn afgeleid van wildtype RSV, waarbij het gen coderend voor het G-eiwit verwijderd is. G-RSV Δ G onderscheidt zich van RSV Δ G doordat het gepseudotypeerd is met het G-eiwit. Na vaccinatie met één van beide virale vectoren door middel van een neusspray, kunnen de epitheelcellen in de neuskeelholte van de proefpersonen met gg-RSV geïnfecteerd worden. Na infectie ontstaan in de gastheercellen gg-RSV partikels zonder het G-eiwit (RSV Δ G), die een verminderd replicatiepotentieel bezitten ten opzichte van wildtype RSV, maar nog wel infectieus zijn. Aangezien het G-eiwit een rol speelt in de onderdrukking van het immuunsysteem verwacht de aanvrager dat vaccinatie met gg-RSV zonder het G-eiwit een beschermende immunoreactie tegen RSV kan genereren.

Door het ontbreken van het G-eiwit is de COGEM van oordeel dat gg-RSV verzwakt en minder pathogeen is dan wildtype RSV. De COGEM heeft zich in haar advies met name gericht op de potentiële milieurisico's van werkzaamheden met G-RSV Δ G. Zij acht het replicatiepotentieel van zowel G-RSV Δ G als RSV Δ G verminderd ten opzichte van wildtype RSV en de kans verwaarloosbaar klein dat tijdens het productieproces, of na vaccinatie van G-RSV Δ G of RSV Δ G, recombinitie of complementatie optreedt. Indien recombinitie toch zou plaatsvinden, dan wordt hooguit een virus gevormd dat overeenkomt met wildtype RSV. Eveneens geldt dat er geen nieuw virus gevormd wordt indien complementatie toch zou plaatsvinden, als gevolg van bijvoorbeeld een co-infectie van een gastheercel met wildtype RSV. Op basis van bovenstaande overwegingen is de COGEM van oordeel dat er geen verhoogde milieurisico's zijn van werkzaamheden met zowel G-RSV Δ G als RSV Δ G in vergelijking met wildtype RSV.

Hoewel de COGEM de milieurisico's voor werkzaamheden met gg-RSV verwaarloosbaar klein acht, adviseert zij de aanvrager om een aantal aanvullende voorschriften te hanteren. De COGEM is gevraagd om opheldering te verschaffen over deze ogenschijnlijke tegenstrijdigheid, en zij is gaarne bereid haar overwegingen en standpunt hieronder nogmaals toe te lichten. Daarnaast zijn vragen gesteld over het type van neus-mond masker dat gedragen dient te worden, over de handelingen die uitgevoerd moeten worden in een klasse II veiligheidskabinet, het voorgestelde hygiëneprotocol en de aanbeveling bepaalde proefpersonen uit te sluiten van deelname aan de studie.

Neus-mondbescherming van het medisch personeel

Bij de beoordeling van de potentiële milieurisico's van de klinische studie maakt de COGEM een inschatting op basis van het 'effect van het ggo' in combinatie met 'de kans op blootstelling aan het ggo'. De aanvrager wil in de huidige studieopzet maximaal 600



gezonde volwassenen proefpersonen (met reeds verworven immuniteit tegen RSV) includeren. Daarbij beoordeelt de aanvrager de milieurisico's voor werkzaamheden met gg-RSV, aan de hand van de toegediende doses en de beperkte handhaving van gg-RSV in het milieu, als verwaarloosbaar klein. De COGEM is van oordeel dat met de huidige opzet van de klinische studie 'de kans op blootstelling aan het ggo' niet beperkt blijft tot het maximale aantal van 600 proefpersonen, wat van invloed is op de uiteindelijke milieurisicobeoordeling. Als gevolg van aërogene verspreiding van gg-RSV ten tijde van de toediening aan de proefpersonen middels een neusspray, acht de COGEM het namelijk niet uitgesloten dat epitheelcellen in de neuskeelholte van het medisch personeel met een gg-virus geïnfecteerd worden. Aangezien het doel van een fase I klinische studie is om in kaart te brengen of de ggo's veilig zijn, is het daarom raadzaam dat andere personen dan de proefpersonen geheel gevrijwaard blijven van een onbedoelde infectie met de ggo's.

De aanvrager is voornemens om de proefpersonen bepaalde restricties op te leggen. Deze restricties houden in dat de proefpersonen in de eerste twee weken na vaccinatie geen contact mogen hebben met kinderen jonger dan 2 jaar en individuen met een gecompromitteerd immuunsysteem. Het kan namelijk (nog) niet uitgesloten worden, en de COGEM beaamt dit, dat er shedding van gg-RSV optreedt (ondanks bestaande immuniteit tegen RSV), waardoor er een kans bestaat dat gg-RSV kwetsbare individuen, zoals jonge kinderen, infecteert. De COGEM merkt op dat het medisch personeel dat aanwezig is bij de toediening van de ggo's aan de proefpersoon en mogelijk onbedoeld geïnfecteerd wordt met gg-RSV, dergelijke restricties niet opgelegd krijgt (en naderhand niet onderzocht wordt op uitscheiding van het gg-virus). Hierdoor kan niet volledig uitgesloten worden dat geïnfecteerd medisch personeel het gg-virus verspreidt naar kwetsbare individuen.

De COGEM adviseert daarom dat het medisch personeel een neus-mondmasker draagt. Hierdoor kan worden voorkomen dat het medisch personeel met de ggo's geïnfecteerd wordt en het gg-virus kan verspreiden naar derden. De COGEM raadt het gebruik van een FFP3-type neus-mondmasker aan om optimale bescherming te bieden en om onbedoelde infectie met gg-RSV te voorkomen. Hoewel een FFP3 masker de voorkeur heeft, is een FFP2-type neus-mondmasker eventueel ook toereikend.

Hygiëneprotocol

Na toediening van gg-RSV aan de proefpersoon acht de COGEM het niet uitgesloten dat er uitscheiding van ggo's plaatsvindt door niezen of hoesten. Hierdoor ontstaat de mogelijkheid dat de proefpersoon de ggo's naar bijvoorbeeld zijn eigen handen overbrengt, waardoor via direct contact verspreiding van de ggo's naar derden kan plaatsvinden. Analoog aan bovenstaande redenering voor het gebruik van een neus-mondmasker voor het medisch personeel acht de COGEM wenselijk dat blootstelling van een ggo tot de proefpersonen beperkt blijft. De COGEM adviseert daarom om verspreiding van de ggo's afdoende te beperken en het hanteren van een hygiëneprotocol door de proefpersonen biedt hierbij een eenvoudig en praktisch hulpmiddel.



Handelingen met ggo-bevattend biologisch materiaal

De COGEM kwam in haar advies tevens met de aanbeveling dat laboratorium personeel werkzaamheden met potentieel ggo-bevattend biologisch materiaal verricht in een klasse II veiligheidskabinet, om onbedoelde besmetting met de ggo's te voorkomen. Zij stelde in haar advies dat *'laboratorium personeel handelingen met potentieel ggo-bevattend biologisch materiaal dient uit te voeren in een klasse II veiligheidskabinet en open handelingen geheel dient te vermijden, totdat aangetoond is dat er geen shedding van het ggo is.'* De COGEM doelt er hiermee op dat alle handelingen met potentieel ggo-bevattend biologisch materiaal in een klasse II veiligheidskabinet plaatsvinden en dus open handelingen met ggo-bevattend biologisch materiaal buiten een klasse II veiligheidskabinet geheel vermeden dienen te worden. De COGEM is zich ervan bewust dat open handelingen met ggo-bevattend biologisch materiaal op het moment van afname bij de proefpersoon kunnen plaatsvinden tijdens de follow-up in de weken na vaccinatie, bijvoorbeeld tijdens een neusspoeling of neusuitstrijkje. Zij adviseert daarom deze handelingen dusdanig uit te voeren, dat blootstelling van het aanwezige personeel aan de ggo's zoveel mogelijk geminimaliseerd wordt.

Conclusie

Samenvattend is de COGEM van oordeel dat de milieurisico's betreffende de voorgenomen werkzaamheden met zowel G-RSVΔG als RSVΔG verwaarloosbaar klein zijn, mits de aanvullende voorschriften gehanteerd worden. De geadviseerde aanvullende voorschriften voor het dragen van een neus-mondmasker voor het medisch personeel, alsmede het meegeven van een hygiëneprotocol aan de proefpersoon na vaccinatie, acht de COGEM van belang om onbedoelde verspreiding van de ggo's naar kwetsbare individuen te voorkomen.

De COGEM merkt op dat de onderhavige vergunningaanvraag een fase I klinische studie betreft. Het primaire doel van een fase I klinische studie is om de veiligheid en tolerantie van het toe te dienen product te bestuderen in een klein aantal, meestal gezonde proefpersonen. Indien de veiligheid van het toegediende product bepaald is na beëindiging van fase I, kan voortgezet worden met fase II van de klinische studie, waarin de effectieve dosis en veiligheid (eventuele bijwerkingen) van het product in geïndiceerde patiënten wordt bepaald. In fasen III en IV worden de kenmerken van het product nog verder in kaart gebracht, waarbij effectiviteit en veiligheid nog steeds centraal staan, en wordt het product vergeleken met andere bestaande middelen in grotere patiënten (of proefpersonen) cohorten. De fasering van het klinische studietraject sluit nauw aan bij het 'stap-voor-stap' principe dat gehanteerd wordt in de ggo-regelgeving. Waarbij tijdens het doorlopen van de verschillende fasen van het klinische studietraject steeds meer gegevens gegenereerd worden, waardoor de feitelijke (milieu)risico's van hantering van een ggo inzichtelijker worden.

Na uitvoering van fase I van de onderhavige klinische studie heeft de aanvrager gegevens uit de praktijk verkregen over de mate van shedding en de veiligheid voor mens en milieu van



werkzaamheden met gg-RSV. Aan de hand van deze gegevens kan voor de eventuele volgende fasen van het klinische studietraject beoordeeld worden of de aanvullende maatregelen noodzakelijk zijn voor de veiligheid.

Naar aanleiding van de vraag betreffende de opmerking van de COGEM dat het raadzaam is om proefpersonen die een actieve RSV infectie doormaken uit te sluiten van de onderhavige studie, wijst de COGEM erop dat deze opmerking geen onderdeel was van het advies en gericht was aan de vergunningaanvrager. Deze opmerking is gemaakt in het kader van de dossieropbouw van het klinische studietraject, om uit te kunnen sluiten dat de mate van shedding van de ggo's niet op enige wijze beïnvloed wordt door een natuurlijke (her-) infectie met RSV.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

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