

Aan de staatssecretaris van
Volkshuisvesting, Ruimtelijke
Ordening en Milieubeheer
De heer drs. P.L.B.A. van Geel
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 24 oktober 2006
KENMERK CGM/061024-01
ONDERWERP Advies grootschalige productie van een influenzavaccin (IG 06-072)

Geachte heer Van Geel,

Naar aanleiding van een adviesvraag over de grootschalige productie van een influenzavaccin van Solvay Pharmaceuticals te Weesp, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de risico's van grootschalige productie van een genetisch gemodificeerd influenzavaccin in eieren. De productiewerkzaamheden wijken op enkele punten af van experimenten waarover de COGEM eerder geadviseerd heeft. Het betreft het inperkingsniveau (ML-II) van de productiefaciliteit, het uitvoeren van open handelingen in een zogenaamde LAF-kast en het grote productievolume (1200 liter per dag). De COGEM heeft deze aspecten beoordeeld.

De productie van het vaccinvirus vindt plaats onder ML-II inperkingsniveau. De COGEM is van mening dat de aanwezige extra voorzieningen, zoals onderdruk, een sluis en HEPA filtering, de ML-II productiefaciliteit dusdanige fysieke inperking bieden dat de kans dat het ggo vrijkomt uit de productiefaciliteit voldoende wordt ingeperkt.

Het enten en oogsten van de eieren vindt plaats in een LAF-kast onder condities waarbij vaccinvirus mogelijk de productieruimte kan bereiken. Hierdoor zouden medewerkers besmet kunnen raken en het virus vervolgens kunnen verspreiden in hun omgeving. Wanneer geïnfecteerde personen tevens drager zijn van een wildtype influenzavirus zou door uitwisseling van genoomsegmenten eventueel een pathogeen virus kunnen ontstaan. De COGEM is daarom van mening dat besmetting van de medewerkers voorkomen dient te worden, hetzij door het enten en oogsten uit te voeren onder sterk inperkende condities, of door een afdoende persoonlijke bescherming van de medewerkers, zodat een vergelijkbare bescherming als onder ML-II condities bereikt wordt.

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. Dr. ir. B.P. Loos
Dr. I. van der Leij

Grootschalige productie van een influenza A vaccin in eieren

COGEM advies CGM/061024-01

De COGEM is gevraagd te adviseren over de risico's van de grootschalige productie van een genetisch gemodificeerd (gg-) influenzavaccin. De aanvrager is voornemens om een vaccin te produceren in eieren tegen het influenza A virus. Het voor de productie gehanteerde genetisch gemodificeerde organisme (ggo) is gebaseerd op de niet-pathogene Influenza A virusstam A/PuertoRico/8/34 (PR8; H1N1). Hieraan zijn twee gensegmenten toegevoegd coderend voor hemagglutinine en neuraminidase, afkomstig van influenza A virussen. Beide segmenten zijn volledig gekarakteriseerd en het segment dat codeert voor hemagglutinine mist de polybasische klievingsplaats. Aanwezigheid van deze klievingsplaats is een belangrijke aanwijzing voor de pathogeniteit van het virus. De vervaardiging van het genetisch gemodificeerde organisme (ggo) maakt geen deel uit van de vergunningaanvraag.

Het vaccinvirus wordt grootschalig geproduceerd in een ML-II productiefaciliteit welke voorzien is van onderdruk, een sluis en HEPA filtering. Een gedeelte van de handelingen, waaronder het aanmaken van de entsuspensie, vindt plaats in een klasse-II veiligheidskabinet. Met deze suspensie worden eieren beënt via robots waarna incubatie gedurende drie dagen plaatsvindt. Vervolgens wordt ook de allantoïsvloeistof geoogst met behulp van robots. De robots bevinden zich niet in een klasse-II veiligheidskabinet maar in een zogenaamde 'Laminar Air Flow', een LAF-kast. Een dergelijk kabinet is slechts gericht op bescherming van het productieproces en niet op inperking van het gebruikte ggo. In de LAF-kast vindt het enten en oogsten van de eieren plaats onder steriele omstandigheden door middel van een steriele neerwaartse luchtstroom. De aanvrager geeft aan dat hoewel bij het enten kleine hoeveelheden virusmateriaal gebruikt worden, deze via eventuele aërosolen met de luchtstroom mee uit de kast in de productieruimte geblazen kunnen worden. Dit risico is waarschijnlijk groter bij het oogsten van de allantoïsvloeistof, gezien de hoge concentratie virus dat wordt geproduceerd. Medewerkers in de productieruimte kunnen daarom blootgesteld worden aan actief vaccinvirus.

Na oogsten van de allantoïsvloeistof wordt het materiaal gezuiverd en worden ggo's geïnactiveerd met formaldehyde zodat in het uiteindelijke vaccin geen levend virus aanwezig zal zijn. Verder zijn procedures opgesteld voor morsincidenten en wordt de productieruimte één maal per week gedesinfecteerd door middel van uitgassen met formaldehyde.

De COGEM heeft reeds eerder geadviseerd over vergelijkbare werkzaamheden (CGM/060329-02 en CGM/060518-01) in het kader van een vergunningaanvraag (1;2). De COGEM was destijds van mening dat de inrichtingsvoorschriften van een productieruimte op MI-II inperkingsniveau, alsmede de aanvullende voorschriften, voldoende fysieke inperking geven om de veiligheid voor mens en milieu te waarborgen.

Op enkele punten wijken de handelingen in het onderhavige advies af van de eerder beoordeelde werkzaamheden. De COGEM heeft deze aspecten hieronder beoordeeld.

Overweging en advies

De afwijkende aspecten hebben ten eerste betrekking op de productiefaciliteit. In de onderhavige aanvraag betreft het een ML-II inperkingsniveau in tegenstelling tot een MI-II niveau waarover eerder geadviseerd is. Ten tweede vinden open handelingen plaats in een LAF-kast in plaats van in een klasse-II veiligheidskabinet. Als laatste wordt een groter productievolume gebruikt dan in het eerdere COGEM advies is beoordeeld.

De productiefaciliteit

De COGEM merkt op dat de onderhavige grootschalige werkzaamheden normaliter behoren plaats te vinden in een MI-II danwel MI-III ruimte. Desondanks is zij van mening dat door de aanwezigheid van extra voorzieningen, zoals de onderdruk, een sluis en HEPA filtering, de onderhavige ML-II ruimte voldoende fysieke inperking biedt om de kans dat het ggo vrijkomt uit de productiefaciliteit tot een verwaarloosbaar niveau te beperken.

De LAF-kast

Het enten en oogsten van de eieren zal plaatsvinden in een LAF-kast. Zoals al is aangegeven biedt de LAF-kast geen inperking en kunnen ggo's vrijkomen vanuit de LAF-kast in de werkruimte. Om de medewerker te beschermen tegen besmetting met de ggo's worden aanvullende maatregelen gesteld in de ontwerpbeschikking zoals het dragen van een halfgelaatsmasker in combinatie met een zogenaamd P3 filter.

De werkzaamheden betreffen de grootschalige productie van 1200 liter virusvaccin per dag, waarbij de virusconcentratie bij het enten en oogsten van de eieren onbekend is. De COGEM acht het aannemelijk dat bij de beschreven werkzaamheden aanzienlijke hoeveelheden vaccinvirus vanuit de LAF-kast in de productieruimte zullen komen. Zij kan daarom in deze situatie niet uitsluiten dat medewerkers in aanraking zullen komen met mogelijk aanzienlijke hoeveelheden ggo's.

Als de persoonlijke bescherming niet voldoende effectief is, zou een infectie met actief vaccinvirus kunnen optreden. Besmette medewerkers zullen hoogstwaarschijnlijk geen ziektesymptomen vertonen vanwege het laagpathogene karakter van het gebruikte vaccinvirus. Zij vormen echter wel een potentiële bron voor verdere verspreiding van het virus onder naaste personen in hun omgeving.

Wanneer een verzwakt influenza vaccinvirus in contact komt met een wildtype influenzavirus, kan dit leiden tot een onderlinge uitwisseling van genoomsegmenten. Hoewel de aanvrager met de verzwakte PR8 vaccinstam werkt, zou het met het afgeven van de vergunning toegestaan zijn om ieder willekeurig HA en NA genoomsegment (met uitzondering van de pandemische influenza A stam 1918) toe te voegen. Wanneer PR8 met de genoomsegmenten van een hoog pathogeen aviari influenzavirus (zoals H5N1) zich verspreidt onder de bevolking, zou uitwisseling kunnen optreden tussen de genoomsegmenten van het aviari influenzavirus en wildtype humane influenzavirussen. Dit zou de vorming van een pathogeen virus tot gevolg kunnen hebben.

De kans dat uitwisseling van genoomsegmenten plaatsvindt in medewerkers is zeer klein omdat de medewerkers hoogstwaarschijnlijk geen drager zijn van wildtype influenzavirussen. Alle medewerkers dienen namelijk gevaccineerd te zijn tegen griepvirussen die hoogstwaarschijnlijk zullen circuleren in het betreffende seizoen; op dit moment zijn dat influenza B, A/H3N2 en A/H1N1. Daarentegen zijn anderen (die in contact komen met een besmette medewerker) vaak niet gevaccineerd en zouden zij een infectie met wildtype influenzavirus kunnen doormaken. Uitwisseling van genoomsegmenten zou daarom in deze personen wel kunnen optreden. Indien uitwisseling plaatsvindt, zouden de gevolgen zeer groot kunnen zijn. Daarom dient voorkomen te worden dat medewerkers besmet raken en het virus verder verspreiden.

De COGEM kan het optreden van de risico's niet adequaat inschatten omdat onduidelijk is hoe groot de blootstelling van medewerkers zal zijn. Zij sluit contact met hoge concentraties ggo's echter niet uit. De COGEM is daarom van mening dat het dragen van een bril en een halfgelaatsmasker met een zogenaamd klasse P3 filter, als primaire bescherming, onvoldoende waarborg biedt. Door de randlekkage van dergelijke maskers kunnen medewerkers alsnog in contact komen met ggo's (3). Hoewel de randlekkage bij een volgelaatsmasker met eenzelfde filter veel kleiner is, acht de COGEM ook dit masker onvoldoende bij het vrijkomen van grote hoeveelheden ggo's. Dergelijke maskers voldoen alleen als de aanvrager kan aantonen dat slechts een beperkte hoeveelheid virus vrijkomt uit de LAF-kast.

Om besmetting van de medewerker te voorkomen, adviseert de COGEM dat de medewerker voldoende beschermd dient te worden. Dit kan worden bereikt door het enten en oogsten uit te voeren onder sterk inperkende condities (bijvoorbeeld een

veiligheidskabinet klasse-II) of door een afdoende persoonlijke bescherming van de medewerker, zodat een vergelijkbare bescherming als onder ML-II condities bereikt wordt.

Het volume

De aanvrager wil maximaal 1200 liter oogstvloeistof per dag produceren. De productieruimte moet over voorzieningen beschikken om in geval van een calamiteit de vloeistof op te kunnen vangen. De aanvrager geeft aan dat de ruimte waarin het oogstvat geplaatst is over een vloeistofdichte vloer beschikt. Verder is bij de toegangsdeur een barrière aangebracht zodat de inhoud van het oogstvat binnen de ruimte blijft indien zich een calamiteit voordoet.

Medewerkers worden getraind in het uitvoeren van procedures die van toepassing zijn op incidenten en onveilige situaties. Bij een kleinschalig morsincident (het gemorste materiaal kan bedekt worden met één tissue) ruimen medewerkers het materiaal zelf op. In geval van een lekkage van een grote hoeveelheid actief gg-virus, wordt de bedrijfsbrandweer ingeschakeld. Zij betreden de betreffende ruimte gekleed in gaspakken en ruimen het gemorste materiaal op. Hierna wordt de ruimte gedesinfecteerd via uitgassen met formaldehyde voordat de werkzaamheden hervat worden.

Afgezien van het vrijkomen van vaccinvirus tijdens het ent- en oogstproces, acht de COGEM de inrichting van de productiefaciliteit, alsmede de aanvullende voorschriften, adequaat om risico's voor mens en milieu te minimaliseren.

Inactivatiestudie

De COGEM merkt op dat zij geen uitspraak kan doen over de effectiviteit van de inactivatiemethode van het ggo. De aangeleverde gegevens bieden hiervoor geen adequate onderbouwing. Het ggo wordt na het oogsten en zuiveren geïnactiveerd met formaldehyde. Dit is een desinfectans dat werkt op eiwitniveau. De COGEM is van mening dat inactivatie met formaldehyde algemeen geaccepteerd is als een effectieve methode. Echter, de aanvrager heeft in een inactivatiestudie gebruik gemaakt van een influenza B virus in plaats van een influenza A virus. De COGEM acht het noodzakelijk om de inactivatiestudie uit te voeren met een influenza A virus. Voor zover bekend bij de COGEM zijn er verschillen in stabiliteit tussen influenza A en B virussen. Zij acht het niet uitgesloten dat een influenza B virus minder stabiel is en dus eerder geïnactiveerd zal zijn dan een influenza A virus. Een adequate inactivatiemethode is relevant en moet gevalideerd worden gezien de grote hoeveelheden besmet materiaal dat geïnactiveerd zal worden.

Conclusie

De COGEM is van mening dat de grootschalige productie kan worden uitgevoerd onder ML-II inperkingsniveau. De COGEM is echter van mening dat het dragen van een halfgelaatsmasker in combinatie met een P3 filter de medewerker onvoldoende bescherming biedt tegen ggo's die vrijkomen vanuit de LAF-kast in de productieruimte. Daarom adviseert zij om de medewerkers voldoende te beschermen, hetzij door het enten en oogsten van de eieren uit te voeren onder sterk inperkende condities of door een afdoende persoonlijke bescherming van de medewerkers, zodat een vergelijkbare bescherming als onder ML-II condities bereikt wordt.

Referenties

1. COGEM (2006). Omlaagschaling van de commerciële productie van een influenzavaccin (CGM/060329-02).
2. COGEM (2006). Aanvullende vragen op advies CGM/060329-02 (CGM/060518-01).
3. Brinks, R., Technical Affairs Supervisor OH&ESD, 3M, Nederland (persoonlijk contact 16/10/2006).