

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 19 januari 2007
Kenmerk CGM/070119-01
Onderwerp Advies aanvullende informatie grootschalige productie van een influenzavaccin
(IG 06-062)

Geachte heer Van Geel,

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

Samenvatting:

September jl. heeft de COGEM geadviseerd over een vergunningaanvraag voor de grootschalige productie van een influenzavaccin. Dit vaccin wordt geproduceerd met genetisch gemodificeerde (gg-) virussen. Om te voorkomen dat het uiteindelijke vaccinproduct levend gg-virus bevat, wordt dit geïnactiveerd met behulp van formaldehyde.

Destijds heeft de COGEM geoordeeld dat het op grond van de aangeleverde gegevens niet mogelijk was om te beoordelen of de inactivatiemethode effectief was. De inactivatie-omstandigheden in de studie weken af van de uiteindelijke omstandigheden bij de grootschalige productie. Er werd gebruik gemaakt van influenza B virussen in plaats van influenza A virussen. Tevens was het virus voor de inactivatie in een andere oplossing (matrix) opgenomen dan waarin het zich bevindt na de grootschalige productie.

De aanvrager heeft hierop aanvullende informatie verstrekt. Hij heeft een studie uitgevoerd waarin gebruik gemaakt wordt van dezelfde matrix als waarin de productie van het gg-virus zal plaatsvinden. Daarnaast heeft hij de inactivatie van enkele influenza A virussen getest. De COGEM heeft de resultaten van de studie beoordeeld en is van mening dat de effectiviteit van de inactivatiemethode afdoende aangetoond is.

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 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

Aanvullende informatie bij de grootschalige productie van een influenza A vaccin in cellen

COGEM advies CGM/070119-01

In september 2006 heeft de COGEM geadviseerd over een vergunningaanvraag voor de grootschalige productie van een genetisch gemodificeerd (gg-) influenzavaccin (CGM/060926-01) (1). De aanvrager was voornemens om met behulp van 'Madin Darby Canine Kidney' (MDCK) cellen een vaccin te produceren tegen influenzavirustype H5N1. Het voor de productie gehanteerde genetisch gemodificeerde organisme (ggo) is gebaseerd op de niet-pathogene Influenza A virusstam A/PuertoRico/8/34 (H1N1). Hieraan zijn twee gensegmenten toegevoegd coderend voor hemagglutinine en neuraminidase, afkomstig uit H5N1 influenzavirussen. Beide segmenten zijn volledig gekarakteriseerd en het segment dat codeert voor hemagglutinine mist de polybasische klievingsplaats. Aanwezigheid van deze klievingsplaats blijkt een belangrijke aanwijzing te zijn voor de pathogeniteit van het virus.

Om te voorkomen dat het uiteindelijke vaccinproduct levend gg-virus bevat, wordt dit geïnactiveerd met behulp van formaldehyde. De aanvrager had destijds een kleinschalige studie uitgevoerd om de inactivatie van het ggo te valideren. Na beoordeling van de resultaten van deze studie was de COGEM van mening dat de inactivatie-omstandigheden afwijken van de uiteindelijke omstandigheden bij de grootschalige productie. Voor de studie werd gebruik gemaakt van een influenza B virus in tegenstelling tot het influenza A virus dat grootschalig geproduceerd zal worden. Voor zover bij de COGEM bekend, zijn er verschillen in stabiliteit tussen influenza A en B virussen. Zij achtte het daarom niet uitgesloten dat een influenza B virus minder stabiel is en dus eerder geïnactiveerd zal zijn dan een influenza A virus.

Verder hanteerde de aanvrager verschillende matrices om de inactivatie te testen. Het influenza B virus was opgekweekt in eivocht dat een hoge concentratie eiwitten bevat. Hoewel het aannemelijk is dat inactivatie van het influenza B virus daarom minder effectief is dan wanneer kweek plaatsvindt in cellen was de COGEM van mening dat gelijke matrices gehanteerd moeten worden om een adequate inschatting te kunnen maken van de effectiviteit van de inactivatiemethode.

Gezien dit alles, kwam de COGEM tot de conclusie dat het op grond van de gepresenteerde gegevens niet mogelijk was om de effectiviteit van de inactivatiemethode te beoordelen.

De aanvrager heeft hierop aanvullende informatie verstrekt betreffende de inactivatie van het gg-virus. In deze studie worden verschillende influenza A virussen geïnactiveerd en worden gg-virussen geïnactiveerd die zich bevinden in dezelfde matrix als aanwezig bij de grootschalige productie. De mate van inactivatie wordt bepaald na 80 en 120 uur incubatie met formaldehyde.

De COGEM heeft de nieuwe gegevens beoordeeld. Uit deze informatie blijkt dat na 120 uur incubatie alle geteste gg-influenza virussen volledig geïnactiveerd zijn. Dit geldt ook reeds na 80 uur incubatie. Naar de mening van de COGEM heeft de aanvrager de effectiviteit van de inactivatiemethode hiermee afdoende aangetoond.

Referenties

1. COGEM (2006). Grootschalige productie van influenza A vaccin in cellen (CGM/060926-01).