

Aan de minister van
Volkshuisvesting, Ruimtelijke
Ordening en Milieubeheer
Mevrouw dr. J.M. Cramer
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

Datum 22 februari 2007
Kenmerk CGM/070222-03
Onderwerp Advies grootschalige productie van een influenzavaccin (IG 06-072)

Geachte mevrouw Cramer,

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:

In oktober 2006 heeft de COGEM geadviseerd over de risico's voor mens en milieu bij de grootschalige productie van een genetisch gemodificeerd influenza A vaccin in eieren. Aan de hand van de aangeleverde informatie kon destijds niet uitgesloten worden dat bij het enten en oogsten van de eieren grote hoeveelheden vaccinvirus in de ruimte zou kunnen komen. Medewerkers zouden hierdoor besmet kunnen raken en het virus vervolgens kunnen verspreiden in hun omgeving. Wanneer geïnfecteerde personen tevens drager zijn van wildtype influenzavirussen, zou eventueel een pathogeen virus kunnen ontstaan. Verder kon op basis van de aanwezige informatie geen uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van de inactivatiemethode van het genetisch gemodificeerd organisme (ggo). Inactivatie moet voorkomen dat levend virus in het uiteindelijke vaccin aanwezig is.

De aanvrager heeft hierop aanvullende informatie over het productieproces en de inactivatie aangeleverd. De COGEM is gevraagd hierover te adviseren.

De COGEM is van mening dat de aanvrager aannemelijk gemaakt heeft dat er geen grote hoeveelheden aerosolen vrijkomen tijdens het ent- en oogstproces. Derhalve acht zij het dragen van een beschermende bril en een halfgelaatsmasker met een zogenaamd P3 filter afdoende om de medewerker te beschermen tegen een infectie met het vaccinvirus.

Daarnaast is de COGEM van mening dat de inactivatiemethode van het ggo effectief is. Gezien dit alles acht zij de risico's voor mens en milieu bij de beschreven werkzaamheden verwaarloosbaar klein.

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/070222-03

Inleiding

In oktober 2006 heeft de COGEM geadviseerd over de risico's van de grootschalige productie van een genetisch gemodificeerd (gg-) influenzavaccin (1). De aanvrager was voornemens om in eieren een vaccin te produceren tegen het influenza A virus. Dit zou plaatsvinden in een ML-II productiefaciliteit welke voorzien is van onderdruk, een sluis en HEPA filtering. Via robots worden de eieren geënt met het gg-virus waarna incubatie gedurende drie dagen plaatsvindt. Vervolgens wordt de allantoïsvloeistof geoogst met behulp van robots. Deze bevinden zich niet in een klasse-II veiligheidskabinet (conform de Regeling GGO), maar in een zogenaamde 'Laminar Air Flow', een LAF-kast (2). Een dergelijk kabinet is niet gericht op inperking van het gebruikte genetisch gemodificeerde organisme (ggo), maar slechts op bescherming van het product. Het enten en oogsten van de eieren vindt namelijk plaats onder steriele omstandigheden door middel van een steriele neerwaartse luchtstroom.

De COGEM heeft destijds opgemerkt dat het enten en oogsten van de eieren in een LAF-kast plaatsvindt onder condities waarbij vaccinvirus mogelijk de productieruimte kan bereiken (1). Ondanks de persoonlijke beschermingsmiddelen (veiligheidsbril en een halfgelaatsmasker met een zogenaamd klasse P3 filter) kon contact tussen de medewerkers en hoge concentraties ggo's niet uitgesloten worden. Medewerkers zouden hierdoor besmet kunnen raken en het virus vervolgens kunnen verspreiden naar personen 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 was daarom van mening dat besmetting van medewerkers voorkomen moet 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 (1).

Verder kon de COGEM geen uitspraak doen over de effectiviteit van de inactivatie van het ggo. Het ggo zou na het oogsten en zuiveren geïnactiveerd worden met formaldehyde zodat het uiteindelijke vaccin geen levend virus bevat. De door de aanvrager aangeleverde inactivatiestudie bood echter geen adequate onderbouwing voor de effectiviteit van de inactivatie. In de studie was namelijk gebruik gemaakt van een influenza B virus in plaats van een influenza A virus. De COGEM achtte het niet

uitgesloten dat een influenza B virus minder stabiel is en daardoor eerder geïnactiveerd wordt dan een influenza A virus (1).

Aanvullende informatie

Naar aanleiding van het COGEM advies heeft de aanvrager aanvullende informatie aangeleverd over het ent- en oogstproces en de inactivatiemethode.

Ent- en oogstproces

Tijdens het entproces zijn 3-4 medewerkers aanwezig in de ruimte en tijdens het oogstproces 1-2 medewerkers. Zoals reeds aangegeven, stelt de aanvrager voor dat de medewerkers een beschermende bril en een halfgelaatsmasker met een klasse P3 filter dragen. De maskers worden aangemeten om randlekkage zoveel mogelijk tegen te gaan. Bovendien worden de medewerkers jaarlijks verplicht gevaccineerd.

De eieren worden beënt met behulp van een naald. Deze bevindt zich in een afgesloten houder, welke op het ei geplaatst wordt tijdens het enten. Vervolgens perforereert de naald het ei en wordt de entsuspensie ingebracht. De suspensie heeft een gemiddelde '50% Egg infective dose' (EID₅₀) van ca. 10³. Deze dosis komt overeen met de verdunning van het monster welke 50% van de eieren infecteert. Tenslotte worden de naalden gedesinfecteerd en gespoeld. Op de bovenkant van de eieren is bovendien een desinfectans aanwezig.

Na incubatie van de eieren, vindt het oogstproces plaats. Uit een proefproductie blijkt dat de oogstvloeistof op dat moment een EID₅₀ van 10⁶ heeft. De aanvrager geeft aan dat het oogsten onder vacuüm plaatsvindt. Op deze manier worden, vrijwel alle, mogelijk bij het penetreren ontstane aerosolen weggezogen. Hij onderbouwt dit met resultaten afkomstig uit een aerosolmeting. Deze is uitgevoerd op 0,5 m vanaf het oogstpunt, terwijl medewerkers zich op een afstand van 3 m bevinden. Op 0,5 m afstand werden geen aerosolen gemeten bij een detectielimiet van 0,01 mg/m³.

De aanvrager berekent tevens de hoeveelheid aerosolen in geval van een 'worst-case' scenario. Hierbij gaat hij uit van de situatie dat er 0,01 mg/m³ aan aerosolen zouden kunnen ontstaan. Rekening houdend met de luchtflow en de verversingsgraad van de ruimte, stelt hij dat de totale hoeveelheid aerosolen die in één uur aanwezig is, onvoldoende is om één ei te infecteren. De aanvrager concludeert hieruit dat er geen grote hoeveelheden aerosolen vrijkomen tijdens het oogstproces.

Inactivatiestudie

De inactivatiestudie is uitgevoerd met twee influenza A virusstammen. De virusbatches worden gedurende minimaal 114 uur geïnactiveerd met behulp van formaldehyde in een uiteindelijke concentratie van 0,02%. Reeds na 90 uur incubatie blijkt al het virus geïnactiveerd te zijn.

Naast de bovenstaande informatie, stelt de aanvrager dat bij de productie van het vaccin voldaan wordt aan de richtlijn van de World Health Organization 'WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines'. Deze richtlijn beschrijft onder andere de verschillende manieren waarop mogelijke risico's tijdens het productieproces te minimaliseren zijn.

De COGEM is gevraagd te adviseren over de risico's voor mens en milieu bij de grootschalige productie.

Overweging en advies

De COGEM heeft de aanvullende informatie beoordeeld en is tot de volgende conclusie gekomen.

Entproces

De COGEM is van mening dat er tijdens het entproces geen grote hoeveelheden vaccinvirus vrij zullen komen vanuit de LAF-kast. Enerzijds omdat de entnaald zich in een houder bevindt die tijdens het enten op het ei geplaatst wordt, zodat het vrijkomen van aerosolen vermeden wordt. Anderzijds omdat het enten plaatsvindt met een lage concentratie virus (EID_{50} van 10^3). Daarom acht zij de beschreven persoonlijke middelen (beschermende bril en een halfgelaatsmasker met P3 filter) afdoende om de medewerker te beschermen tegen een besmetting.

Oogstproces

Gezien de resultaten van de aerosolmeting, is de COGEM van mening dat de aanvrager het aannemelijk gemaakt heeft dat er geen grote hoeveelheden aerosolen vrijkomen. Hoewel specifieke getallen over de hoeveelheid virus die eventueel vrijkomt ontbreken, acht de COGEM de beschreven beschermingsmiddelen in deze situatie afdoende om een infectie bij de medewerker te voorkomen. Bovendien geeft de aanvrager aan dat de kleine hoeveelheid virus die mogelijk vrijkomt, onvoldoende is om een ei te infecteren. De inoculatie van geëmbryoneerde eieren wordt over het algemeen beschouwd als de meest gevoelige methode om infectieus influenzavirus aan te tonen. De dosis virus die noodzakelijk is om een mens te infecteren ligt daarom vermoedelijk hoger dan bij eieren.

De COGEM wijst er overigens op dat wanneer de opbrengst tijdens het oogstproces veel hoger is dan 10^6 EID₅₀, grotere hoeveelheden virus zouden kunnen vrijkomen. De persoonlijke beschermingsmiddelen zouden dan opnieuw overwogen moeten worden.

De aanvrager geeft aan dat hij de WHO richtlijnen met betrekking tot de grootschalige productie van influenzavaccins volgt. De COGEM is het hiermee eens en adviseert deze te allen tijde te blijven hanteren. Zij wijst hierbij ook op het belang om eventuele infecties bij medewerkers te monitoren en tijdig te behandelen.

De COGEM wil daarnaast de aanvrager adviseren om, met het oog op de toekomst en mogelijke andere vaccinproducties, 1) tijdens het oogstproces te meten hoeveel virus daadwerkelijk vrijkomt, en 2) te bepalen hoe snel de oogstruimte geklaard wordt van dit virus, teneinde het productieproces te kunnen optimaliseren.

Inactivatiestudie

Uit de aangeleverde informatie omtrent het inactivatieproces, leidt de COGEM af dat de inactivatie van het ggo effectief is. Het virus is namelijk reeds na 90 uur geïnactiveerd, terwijl de minimale inactivatieperiode 114 uur bedraagt.

Overigens merkt zij op dat de effectiviteit van de inactivatie uiteindelijk voor elk specifiek vaccinvirus bepaald dient te worden.

Concluderend, is de COGEM van mening dat de persoonlijke beschermingsmiddelen de medewerkers afdoende beschermen en dat de inactivatie van het ggo effectief is. Daarom acht zij de risico's voor mens en milieu bij de beschreven werkzaamheden verwaarloosbaar klein.

Referenties

1. COGEM (2006). Grootschalige productie van een influenza A vaccin in eieren (CGM/061024-01).
2. Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen. Mei 2004.