

Advies betreffende: **Immunogeniteitstest van kandidaat HCV vaccins in rhesus apen**

Kennisgever: **Stichting Biomedical Primate Research Centre (BPRC)**

COGEM kenmerk
CGM/021001-04

BGGO nummer
GGO 02-177/1 en 01-225/1

Datum advies
1 oktober 2002

Inleiding

Hepatitis C is een ernstige vorm van leverontsteking en is een veel voorkomende vorm van hepatitis in Nederland. Bij sommige risicogroepen zoals hemofiliepatiënten en spuitende druggebruikers komt hepatitis C veel voor. Andere groepen, zoals hemodialysepatiënten, hebben een kleinere kans om hepatitis C te krijgen. Besmetting met het hepatitis C virus vindt via bloedcontact plaats. In 80% van de gevallen gaat hepatitis C over in chronische hepatitis wat kan leiden tot levercirrose en soms ook tot leverkanker. Er is een aantal medicijnen tegen hepatitis C, zoals alfa-interferon en ribavirine; maar ongeveer de helft van de patiënten geneest met deze medicijnen. Het doel van de aanvrager is om meer inzicht te krijgen in de ontwikkeling van een effectiever genetisch gemodificeerd vaccin tegen het hepatitis C virus. De COGEM is om advies gevraagd omdat de aanvrager de handelingen zowel met rhesus apen als met chimpansees wil uitvoeren. Daarnaast geeft de aanvrager aan na immunisatie van chimpansees een challenge experiment uit te willen voeren met het wild type hepatitis C virus. Ten behoeve van immunogeniteits studies met kandidaat hepatitis C virus (HCV) vaccins heeft de aanvrager reeds toestemming voor werkzaamheden met diverse expressiesystemen welke verschillende hepatitis C virale genen tot expressie brengen. Hierbij is tevens de immunisatie van rhesus apen met behulp van DNA, SFV (Semlike Forest virus), MVA (modified vaccinia virus Ankara) en adenovirale expressiesystemen vergund.

Overweging en Advies

Door de aanvrager wordt aangegeven dat bij de challenge experimenten met wild type HCV niet verwacht wordt dat er een verandering op kan treden in virus specificiteit en pathogeniteit. Het gebruikte virus is HCV stam H, terwijl de vectoren zijn afgeleid van het Shimotohno genotype 1b isolaat. Omdat uitgegaan is van niet-gemodificeerde genen in de expressievectoren zal een recombinatie gebeurtenis in principe resulteren in niet veel anders dan een infectie met nauw verwante virussen van HCV. Daarnaast is HCV een RNA virus dat geen DNA stadium kent. Recombinatie op DNA niveau met de gebruikte vaccinatie constructen is dus niet mogelijk. Recombinatie op RNA niveau zou in principe mogelijk zijn. Echter, aangezien de vorming van (m)RNA's van HCV en van de gebruikte vectoren door verschillende RNA polymerases plaatsvindt zal dit zeer onwaarschijnlijk zijn. Indien dit al plaats zou vinden, levert homologe recombinatie op RNA niveau een

chimeer op van HCV waarvan niet mag worden verwacht dat het virulenter is dan het wild type HCV waarmee gechallenged wordt.

In tegenstelling tot rhesus apen kunnen chimpansees ook van nature besmet raken met hepatitis C. De COGEM is van mening dat alvorens met de immunisatie experimenten te beginnen, het van belang is om de proefdieren virologisch te karakteriseren. Indien een dier reeds besmet is met hepatitis C, dan dient dit uitgesloten te worden van het experiment vanwege het verhoogde risico op complicaties na immunisatie met het genetisch gemodificeerde vaccin. Indien aan deze voorwaarde is voldaan, acht de COGEM, op basis van hierboven genoemde argumentatie, het onwaarschijnlijk dat een onaanvaardbaar risico voor mens en milieu optreedt met de voorgenomen immunisatie en opvolgende challenge experimenten.

De inschaling en aanvullende voorschriften zoals die zijn beschreven in de beschikking voor de handelingen met rhesus apen zijn volgens de COGEM onveranderd van toepassing voor de handelingen met chimpansees, inclusief de HCV challenge experimenten. Dit betekent huisvesting op D-II niveau met in acht neming van de beschreven aanvullende voorschriften. Tijdens de immunisatie experimenten acht de COGEM een adequate quarantaine noodzakelijk. Terugplaatsing van de dieren naar de kolonie kan pas plaatsvinden nadat met een gevalideerde methode is aangetoond dat er geen HCV shedding meer plaatsvindt.

Signalering

De COGEM signaleert dat het hier een experiment betreft dat met chimpansees zal worden uitgevoerd en dat derhalve ethische en maatschappelijke vragen oproept. Over de noodzaak van het gebruik van chimpansees is het afgelopen jaar uitvoerig in de media en in het parlement gediscussieerd. Er bestaan sterke maatschappelijke weerstanden tegen het gebruik van primaten en chimpansees in het bijzonder. Enerzijds speelt het respect voor de chimpansee als de meest nabij de mens staande diersoort, in fysiologisch en psychologisch opzicht, een belangrijke rol. Chimpansees zijn zich onmiskenbaar in hoge mate bewust van hun eigen situatie, hun gevangenschap en het ongerief dat een ernstige ziekte met zich meebrengt. Daarenboven wordt door activiteiten van de mens het natuurlijk leefmilieu van de chimpansee ernstig bedreigd. Anderzijds moet erkend worden dat, zolang er geen realistisch alternatief voorhanden is, juist deze vergaande gelijkenis de chimpansee tot het enige proefdier bestempelt, waarmee, door de COGEM veronderstelde, veelbelovende hepatitis C vaccins en therapieën kunnen worden getest voordat een experimenteel product op menselijke vrijwilligers wordt uitgeprobeerd. Dat betekent dat de beslissing in hoeverre chimpansees mogen worden gebruikt in biomedisch onderzoek zich onvermijdelijk afspeelt in een spanningsveld. Er moet een afweging gemaakt worden tussen twee onverzoenbare aanspraken: de verantwoordelijkheid ten aanzien van deze unieke en met uitsterven bedreigde dieren en de verantwoordelijkheid ten aanzien van onze medemens. In dit voorjaar heeft het toenmalige kabinet, na een uitgebreide discussie in de Tweede Kamer op 24 april 2002 over het beleid ten aanzien van het BPRC, een wetvoorstel tot een verbod op proeven met chimpansees voor advies naar de Raad van State gestuurd. Het wetsvoorstel, dat op 26 augustus jl. aan de Tweede Kamer is aangeboden, behelst

een zodanige wijziging van de Wet op de dierproeven dat proeven op homonoïde primaten, waartoe chimpansees behoren, wordt verboden. Er wordt echter expliciet een uitzondering gemaakt voor proeven met chimpansees ten behoeve van onderzoek naar een vaccin tegen hepatitis C, waarvan de uitvoering is begonnen vóór 1 januari 2003. Zoals ook in april tijdens de discussie in de Tweede Kamer naar voren kwam, toen de uitzondering al werd aangekondigd, vormen deze proeven met zes chimpansees een onderdeel van een internationaal hepatitis C experiment. De voorliggende vergunningaanvraag betreft deze uitzondering.

Bij de behandeling in de Tweede Kamer in april werd door de betreffende bewindspersoon, de minister van OC&W, als voorwaarde genoemd dat de DEC (Dierexperimentencommissie) van het BPRC positief zou adviseren over het ingediende onderzoeksprotocol. In dat kader is, behalve de afweging tussen het belang van het dierexperiment en de mate van ongerief van de dier, ook de vraag van belang in hoeverre er een realistisch alternatief aanwezig is. Indien een dergelijk alternatief aanwezig zou zijn betekende dat, dat de voorgenomen dierproef verboden zou zijn. Deze toetsing door de DEC is intussen gaande.

De COGEM wil in dit verband opmerken dat binnen hetzelfde internationale onderzoeksproject waarvoor de experimenten met de chimpansees zijn aangevraagd, reeds verschillende alternatieven, zoals onderzoek met behulp van andere dieren of in celweek, voor het onderzoek naar hepatitis C bij mensen zijn ontwikkeld. Daarmee heeft men een groot aantal deelvragen in eerdere fasen van het project kunnen oplossen. Vooralsnog lijkt echter de chimpansee de enige optie om in de allerlaatste testfase veiligheids- en werkingsgaranties te geven aan vrijwilligers en patiënten in klinische proeven met mensen. Een uitzondering hierop geldt wanneer de Medisch ethische toetsingscommissie, die onder de verantwoordelijkheid van het ministerie van VWS valt, de mogelijke risico's op basis van de reeds behaalde inzichten acceptabel vindt. In die gevallen zijn testen met chimpansees overbodig.

Op dit moment heeft de DEC nog geen oordeel geveld. Mocht de DEC zich uitspreken ten gunste van de proeven met chimpansees, dan wil de COGEM, gezien de allerwegen gedeelde ethisch-maatschappelijke bedenkingen daartegen, wijzen op het grote belang van transparantie en openheid. De COGEM signaleert dat in de huidige vergunningaanvraag de argumenten onvoldoende zijn vermeld en ook na de oordeelsvorming door de DEC voor de burger niet openbaar beschikbaar zullen zijn. Betere toegankelijkheid van de gemaakte keuzen en de achterliggende redenen acht de COGEM bij deze gecompliceerde problematiek wenselijk.