

Informatie bestemd voor het publiek

Wageningen Bioveterinary Research

Een Fase 1, gerandomiseerde, dubbel-blind, placebo-gecontroleerde studie voor de evaluatie van de veiligheid, tolerantie en immunogeniciteit van een levend-verwakt Rift Valley fever vaccin (hRVFV-4s) in gezonde vrijwilligers

Europees notificatienummer

Eudra CT: 2020-003362-39

Introductie van genetisch gewijzigde organismen (GGO's) in het leefmilieu is strikt gereguleerd op Europees niveau door richtlijn 2001/18/EG van 12 maart 2001 ter vervanging van richtlijn 90/220/EEG en op het Belgisch niveau door een Koninklijk Besluit van 19 februari 2020 "tot reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of van producten die er bevatten" tot wijziging van het Koninklijk Besluit van 21 februari 2005. Om het veilig gebruik van GGO's te waarborgen, stipuleren de wetteksten dat de introductie van GGO's voor experimentele doeleinden verboden is zonder voorafgaande schriftelijke toelating van de bevoegde minister. Het al dan niet toelaten gebeurt op grond van een zorgvuldige evaluatie van de bioveiligheid van de geplande introductie, die uitgevoerd wordt door de Adviesraad voor Bioveiligheid. Deze adviesraad is samengesteld uit verschillende wetenschappelijke comités die onafhankelijke experts van Belgische universiteiten en overheidsinstellingen groepeerd. Om de vereiste toelating van de bevoegde minister te verkrijgen heeft Wageningen Bioveterinary Research een aanvraagdossier ingediend bij de bevoegde overheid. Op basis van het advies van de Bioveiligheidsraad kan de bevoegde minister toestemming verlenen aan Wageningen Bioveterinary Research om de proefnemingen met een kandidaat vaccinatiebehandeling uit te voeren zoals beschreven in de aanvraag B_BE_21_BVW2. De introductie is voorzien in het Center for Vaccinology (CEVAC), Universitair Ziekenhuis Gent, Corneel Heymanslaan 10, 9000 Gent, België.

Naar verwachting start de proef op 8 November 2021 en zal worden afgerond op 24 Oktober 2022.

Inhoudstafel

Algemene informatie	3
BESCHRIJVING VAN HET GENETISCH GEMODIFICEERDE MICRO-ORGANISME (GGM).....	3
AARD EN DOEL VAN DE BEOOGDE PROEF	3
Onderzoek & Ontwikkelingsactiviteiten	4
VOORGAANDE ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN.....	4
TOEKOMSTIGE ACTIVITEITEN.....	4
VOORDELEN.....	5
RISICO'S	5
Inperking, controle en opvolgingsmaatregelen	5
CONTROLE OP GGM- EN GENVERSPREIDING	5
GENETISCHE STABILITEIT VAN HET GGM	6
VERNIETIGING VAN HET GGM-BEVATTEND MATERIAAL.....	6
OPLEIDINGSVEREISTEN	6
NOODSITUATIES	7
Andere inperkings-, controle- en opvolgingsmaatregelen	7
VERANTWOORDELIJKHEID VAN DE KENNISGEVER	7
INSPECTIE DOOR DE OVERHEDEN	7
ACTIVITEITENVERSLAG.....	8
Woordenlijst	8
Contactgegevens	9

Algemene informatie

Beschrijving van het Genetisch Gemodificeerde Micro-organisme (GGM)

Inleiding

In deze klinische proef wordt een kandidaat vaccin getest tegen het Rift Valley fever virus (RVFV). Het vaccin, genaamd hRVFV-4s, wordt eenmalig in de spier geïnjecteerd.

Beschrijving van het GGM

Het hRVFV-4s vaccin is een zogenaamd levend-verzwakt vaccin. Dit betekent dat het vaccin gebaseerd is op een verzwakte vorm van het virus waartegen het vaccin bescherming moet bieden: Het Rift Valley fever virus (RVFV). RVFV is een virus dat door muggen wordt verspreid onder dieren en de mens. Het virus komt momenteel voor in Afrika en het Arabisch Schiereiland en er zijn aanwijzingen dat het verspreidingsgebied van het virus zich aan het uitbreiden is.

Het virus treft vooral gedomesticeerde herkauwers (schapen, geiten, runderen), wat resulteert in sterfte van pasgeboren dieren en abortus tijdens de dracht, met name onder schapen. Infecties van de mens manifesteren zich doorgaans als griepachtige symptomen, maar tot 10% van de patiënten ervaart schade aan het netvlies dat kan leiden tot tijdelijke of permanente blindheid. Twee procent van de geïnfecteerde personen ontwikkelt nog ernstiger complicaties, waaronder hersenontsteking en hemorragische koorts. Met name het laatste syndroom heeft een hoog sterftepercentage. Er is momenteel geen vaccin voor gebruik in de mens beschikbaar.

Het levend-verzwakte hRVFV-4s vaccinvirus kan nog steeds dierlijke en menselijke cellen infecteren maar bleek niet in staat ziekte te veroorzaken in diermodellen. Omdat het vaccin voor het immuunsysteem niet te onderscheiden is van het ziekmakende virus, wordt een zeer effectieve beschermende “immunreactie” opgewekt. Het virus is verzwakt door het genetisch te modificeren. In dit specifieke geval is een deel van het genetisch materiaal van het virus verwijderd en is een ander deel van het genetisch materiaal in twee stukken geknipt. Het vaccin wordt daarom beschouwd als een **Genetisch Gemodificeerd Micro-organisme (GGM)**.

Aard en doel van de beoogde proef

De studie is een ‘First-in-Human’ (FIH; of ‘voor het eerst op mensen uitgevoerd’) klinische studie met het hRVFV-4s vaccin. De studie zal uitgevoerd worden met in totaal 75 gezonde proefpersonen van leeftijd 18 tot 45 jaar oud.

De vrijwilligers worden ingedeeld in één van drie testgroepen, elk bestaande uit 25 proefpersonen. In elke groep wordt het vaccin aan 20 proefpersonen toegediend, waarbij een groep een lage dosis, een groep een middel doses, en een groep een hoge dosis krijgt toegediend. Van elke groep van 25 personen, krijgen 5 personen een placebo toegediend.

Het vaccin is ontwikkeld om een sterke en langdurige immunoreactie op te wekken, in de vorm van antilichamen die het virus neutraliseren, en het stimuleren van verdedigingscellen (T cellen).

Het voornaamste doel van deze proef is de veiligheid van het vaccin te bepalen.

Deelnemers zullen in het ziekenhuis hun vaccinatie krijgen en beoordeeld worden. Als de injectie geen onmiddellijke (binnen 1 uur) symptomen veroorzaakt en de deelnemer zich niet ziek voelt, hoeft hij/zij niet in het hospitaal te blijven en kan hij/zij het normale werk en gezinsleven vervolgen.

Op dag 28 na vaccinatie van de eerste testgroep (lage dosis vaccin), wordt de veiligheid van het vaccin beoordeeld door een Data Safety Monitoring Board (DSMB). Als de DSMB oordeelt dat het vaccin voldoende veilig is op basis van de gegevens die beschikbaar zijn op dag 28 na vaccinatie, wordt gestart met vaccinatie van de tweede testgroep (medium dosis vaccin). Vaccinatie van de derde testgroep (hoge dosis vaccin) volgt wederom na goedkeuring van de DSMB. Elke testgroep wordt 180 dagen opgevolgd.

Onderzoek & Ontwikkelingsactiviteiten

Voorgaande ontwikkelingsactiviteiten

Dit is de eerste klinische studie met dit vaccin in de mens. Voorafgaand zijn er al proeven op dieren uitgevoerd om:

- de efficiëntie van het vaccin aan te tonen: Eerdere studies, uitgevoerd met muizen, ratten, lammeren, drachtige oöien en apen toonden aan dat vaccinatie met het vaccin beschermende antistoffen opwekt en de experimenten met muizen en lammeren toonden aan dat een enkelvoudige vaccinatie volledige bescherming biedt tegen het ziekmakende virus.
- de veiligheid van het vaccin aan te tonen: Een studie met muizen met een verzwakt immuunsysteem, een studie met drachtige oöien en een studie met apen toonden aan dat het vaccin volledig veilig is voor diersoorten die zeer gevoelig zijn voor het ziekmakende virus. In deze studies werd een dosis toegediend die overeenkomt met de hoogste dosis die in de klinische studie zal worden toegediend aan de mens.

Toekomstige activiteiten

Indien de resultaten van deze klinische studie aantonen dat vaccinatie volledig veilig is en beschermende antilichamen induceert, dan zal de studie worden opgevolgd met een grotere studie in Kenia, waar het RVFV op dit moment voorkomt. Het aantonen van de veiligheid en effectiviteit van het vaccin in een Afrikaanse populatie is belangrijk, aangezien deze populatie

genetisch verschilt van de Europese populatie. Wanneer voldoende data verzameld zijn, zullen de resultaten worden overhandigd aan de bevoegde autoriteiten in verschillende landen. Deze autoriteiten zullen de data grondig bestuderen en, indien de gepaste veiligheid en effectiviteit wordt onderschreven, toestemming verlenen voor het beschikbaar maken van het vaccin voor mensen die risico lopen met het RVFV in aanraking te komen.

Voordelen

RVF is een ziekte die met name gedomesticeerde herkauwers treft. Boeren, dierenartsen en mensen die aan de slachtlijn werken lopen het meeste risico op een besmetting, door contact met besmette weefsels en lichaamsvloeistoffen, met name bloed. Infectie van de mens resulteert in de meeste gevallen in griepachtige symptomen zonder ernstige gevolgen. Tot ongeveer 10% van de geïnfecteerde personen ontwikkelt schade aan het netvlies, dat kan resulteren in tijdelijke of permanente blindheid. Tot 2% van de geïnfecteerde mensen ontwikkelt een ernstiger ziektebeeld, dat kan manifesteren als encefalitis (hersenontsteking) of hemorragische koorts. Met name het laatste syndroom kan resulteren in de dood. Er is momenteel geen vaccin of behandeling beschikbaar.

Risico's

Aangezien het vaccin een GGM is, werd een gedetailleerde milieu-risicobeoordeling uitgevoerd aanvullend op de standaard risicobeoordeling voor klinische studies. De belangrijkste overwegingen betreffen:

- (i) Het risico dat het vaccin verandert en zelf ziekte veroorzaakt. Het ziekmakende virus heeft het vermogen de afweer van de gastheer tegen te werken. Het vaccin is genetisch zodanig gewijzigd dat dit vermogen verloren is gegaan. Om het virus nog verder te verzwakken is een deel van het genetisch materiaal van het virus in twee stukken verdeeld. Dit maakt het voor het virus moeilijker om nieuwe virusdeeltjes te maken, wat de gastheer nog meer gelegenheid geeft om een immuunreactie op te bouwen.
- (ii) Het risico dat het vaccin overdraagbaar zou zijn naar andere mensen. Op basis van onderstaande argumentatie wordt dit risico als verwaarloosbaar klein beschouwd.

Inperking, controle en opvolgingsmaatregelen

Controle op GGM- en Genverspreiding

Het vaccin wordt in de spier geïnjecteerd wat het onwaarschijnlijk maakt dat er lekkage uit de injectieplaats zal optreden. Tevens zal de injectieplaats worden schoongemaakt en worden afgedekt met een pleister. Studies met diermodellen hebben aangetoond dat het virus niet migreert van de injectieplaats naar andere delen van het lichaam. Verder is in diermodellen aangetoond dat het virus niet detecteerbaar vermeerdert na toediening. Het vaccin zal daarom naar alle waarschijnlijkheid niet lang standhouden in de mens. In dierstudies is tevens aangetoond dat het vaccin niet wordt uitgescheiden in urine en feces, en niet aanwezig is in de

testes. Echter, zelfs als het vaccin in contact komt met een individu die geen deel uitmaakt van de studie, is het niet mogelijk dat het vaccin zich verder verspreidt in het milieu.

Genetische stabiliteit van het GGM

Het vaccivirus vermeerderd zich niet in diermodellen en het wordt daarom niet verwacht te vermeerderen in de mens. Dit maakt de kans op het aantreffen van genetische veranderingen erg klein. Bovendien is aangetoond dat de genetische modificaties het virus niet-ziektmakend hebben gemaakt, stabiel worden gehandhaafd en niet hersteld kunnen worden door het virus. Het genetisch materiaal van het vaccin kan tevens niet worden ingebouwd in de cellen van gevaccineerde personen.

Vernietiging van het GGM-bevattend materiaal

De beoogde studie betreft een doelbewuste introductie van het hRVFV-4s vaccin in een klinische studie. Het vaccin wordt enkel in deze studie toegepast en gebruik van dit materiaal voor andere doeleinden is verboden. Niet-gebruikt vaccin zal worden terugbezorgd aan de producent of worden vernietigd. Al het afvalmateriaal gegenereerd bij het gebruik van het vaccin in de klinische studie zal vernietigd worden door bedrijven gespecialiseerd in het vernietigen van GGM-afval. Dit afval kan bestaan uit lege flesjes, spuitjes en naalden, alsook maskers, plastic schorten en wegwerphandschoenen die gebruikt worden tijdens het toedienen van het vaccin. De hospitalen hebben containers voor risico houdend medisch afval om deze materialen in te verzamelen alvorens ze worden opgehaald voor vernietiging:

- Afvalbakken voor: karton, verband, maskers, schorten, handschoenen
- Afvalbakken voor scherpe voorwerpen: flesjes, spuitjes, naalden, verdunningskits

Al deze containers voor risico houdend medisch afval zijn duidelijk geëtiketteerd en worden verzameld op specifieke plaatsen in de hospitalen alvorens te worden afgevoerd.

Opleidingsvereisten

Alle werknemers van CEVAC die betrokken zijn bij handelingen met het vaccin zullen een uitgebreide training krijgen over het correct behandelen van GGM-materiaal en zullen de geschreven procedures volgen, waaronder het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM's) zoals maskers, schorten, handschoenen en oogbescherming. Het personeel dat het vaccin zal ontvangen/bewaren en betrokken zal zijn in de voorbereiding van de dosering van het vaccin en het geven van de injecties aan de deelnemers van de proef, zal opgeleid worden volgens de Farmaceutische Handleiding die speciaal voor deze proef ontwikkeld is.

Noodsituaties

Elke toevallige blootstelling aan het vaccin zal volgens het beleid van het hospitaal gemeld worden en behandeld worden zoals gespecificeerd in de Farmaceutisch Handleiding en de procedures die van toepassing zijn in het hospitaal. Het vaccin kan met de juiste desinfecterende middelen afgedood worden. Deze desinfecterende middelen zullen beschikbaar zijn in de ziekenhuizen en kunnen gebruikt worden om gemorst materiaal op te ruimen.

- prikaccidenten: de plek grondig zuiveren met desinfectantia;
- ingestie/inslikken: de mond goed spoelen met zuiver water, het voorval rapporteren aan de relevante dokter in het ziekenhuis;
- inademing: het voorval rapporteren aan de relevante dokter in het ziekenhuis;
- blootstelling van de huid/ogen: het voorval rapporteren aan de relevante dokter in het ziekenhuis;
- morsen: Opgeleid personeel voorzien van PBMs zal de zone reinigen gebruikmakend van ontsmettingsmiddel. Al het afval zal verwijderd worden in de relevante GGM-containers voor biologisch gevaarlijk afval.

Andere inperkings-, controle- en opvolgingsmaatregelen

Verantwoordelijkheid van de kennisgever

In de toelating verleend door de bevoegde Minister aan de kennisgever staat dat de kennisgever de volledige burgerlijke aansprakelijkheid draagt voor alle schade toegebracht aan mens, dier en leefmilieu door deze doelbewuste vrijstelling.

Inspectie door de overheden

De bevoegde inspecteurs gaan na of de klinische studie wordt uitgevoerd in overeenstemming met de in de toelating gespecificeerde voorwaarden en sporen eventuele inbreuken op de verleende toelating op. Bij het vaststellen van wanbeleid of fraude zullen er sancties worden opgelegd.

Activiteitenverslag

Zodra de klinische studie afgelopen is, maakt de kennisgever een activiteitenverslag op en bezorgt deze aan de bevoegde autoriteiten. Dit activiteitenverslag bevat minstens de volgende gegevens:

- De plaats en de periode van doelbewuste vrijstelling,
- De exacte aard van de werkelijk vrijgestelde GGMs,
- De doelstelling(en) van deze klinische studie,
- De maatregelen die werden genomen om ongewenste vrijstelling van transgeen materiaal te vermijden,
- Indien van toepassing, de maatregelen die genomen werden ter bescherming van de proefpersonen tijdens het toedienen van het vaccin,
- De maatregelen die genomen werden ter bescherming van het personeel dat het GGM-bevattende materiaal manipuleerde,
- De resultaten van de klinische studie m.b.t. veiligheid van het GGM,
- Een overzicht van de controles op het eventueel uitscheiden van het vaccin door de proefpersonen,

Woordenlijst

Encefalitis	Ontsteking van de hersenen
Feces	Ontlasting
GGM – Genetisch gemodificeerd micro-organisme	Elk organisme waarvan het genetisch materiaal gewijzigd is door gebruik te maken van genetische modificatie technieken.
Hemorragische koorts	Een ziektebeeld dat gepaard gaat met koorts en ernstige inwendige bloedingen.
Immuunreactie	De reactie van het lichaam tegen een ‘vreemde’ entiteit, zoals een infectieus virus.
T-cel	Een soort witte bloedcel dat helpt om de immuunreactie te regelen en geïnfecteerde cellen af te doden.
Testes	Teelbal/zaadbal/testikel
Virus	Een klein infectieus organisme dat de cellen van het lichaam kan binnendringen.

Contactgegevens

Gelieve met ons contact op te nemen op onderstaand adres, indien u enige opmerkingen heeft betreffende dit publieke dossier of onze activiteiten, of indien u bijkomende info wenst over deze doelbewuste introductie.

U kunt tevens een samenvatting van deze kennisgeving (Summary Notification Information Format of SNIF) raadplegen op de website van het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Europese Commissie (<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>). Via deze website kunt u tevens uw opmerkingen aan de Commissie bezorgen.

Kennisgever:

Wageningen Bioveterinary Research
Houtribweg 39
8221 RA
Lelystad
Nederland

Contact: +31 320-238800