

Informatie betreffende de verspreiding van een levend kanariepokken-FeLV recombinant virus (vCP97) in verband met een veiligheidsproef met het RMB696 vaccin

Aanvrager:

MERIAL
Laboratorium van Lyon Gerland
254, rue Marcel Mérieux
69007 LYON
Frankrijk

Deze informatie betreft de verspreiding van een levend kanariepokken-FeLV recombinant virus (vCP97) als onderdeel van een gecombineerd vaccin voor katten (RMB696).

A/ vCP97

vCP97 is een krachtig vaccin tegen infecties van het feline leucosevirus (FeLV), dat één van de hoofdoorzaken is van niet-accidentele dood bij katten.

FeLV is een gewone infectie bij huiskatten over de hele wereld en de oorzaak van een grote morbiditeit en mortaliteit. In het Verenigd Koninkrijk bijvoorbeeld is de prevalentie van viremie 1-5% bij gezonde katten en 20% bij zieke katten (Hosie *et al.*, 1989). FeLV kan een levenslange infectie veroorzaken, die gekenmerkt wordt door een hardnekkige viremie. Deze viremische dieren vormen een infectiebron voor gevoelige katten aan wie ze het virus doorgeven via geïnfecteerd speeksel. De ziekten veroorzaakt door het virus worden gekenmerkt door hun ernst en het feit dat ze de dood als gevolg hebben. De meest vastgestelde aandoeningen bij FeLV-geïnfecteerde katten zijn lymfoom, myeloïde leukemie, immuundeficiëntie en niet-regeneratieve anemie. De meeste van deze ziekten komen voor bij katten tussen 2 en 4 jaar oud. Er is bijgevolg een aanzienlijke vraag naar een doeltreffende controle van de infectie. Vroeger gebeurde dit door het identificeren en isoleren van persisterend viremische katten, die de bron van de infectie zijn. Meer recent heeft ook vaccinatie bijgedragen tot de preventie voor het verspreiden van het virus. In de Europese landen zijn er verschillende FeLV-vaccins beschikbaar, die allemaal geïnactiveerd virus of recombinante subunits bevatten. Voor deze vaccins werd in experimentele infecties (besproken in Sparkes, 1997) een efficiëntie van 70-100% vermeld, maar er is weinig geweten over hun efficiëntie in de praktijk. Sinds er zichtbare vaccinnislukkingen werden geobserveerd, is er onmiskenbaar nood aan verbetering in vaccinefficiëntie en vooral aan meer bewijs van het beschermend vermogen in praktijkomstandigheden. Een mogelijkheid om de efficiëntie van het vaccin te verbeteren, zou het gebruik van een levend verzwakt vaccin zijn. In sommige omstandigheden kunnen levende virusvaccins vele voordelen hebben tegenover geïnactiveerde virusvaccins, vooral door het induceren van een groter scala immunresponsen. Het is echter moeilijk voor te stellen dat een levend verzwakt FeLV-vaccin voor praktijkgebruik aanvaardbaar is, omdat het praktisch onmogelijk zou zijn om de veiligheid van het product aan te tonen.

vCP97 is een levend recombinant kanariepokken-FeLV-virus dat de FeLV-antigenen, die in de bescherming tegen feline leucose zijn betrokken, tot expressie brengt. Een bijzonder voordeel bij het gebruik van het kanariepokkenvirus als vector is dat het een abortieve infectie ondergaat in zoogdiercellen, zodat het virus zich niet vermenigvuldigt in de kat, en waardoor het vaccinvirus zich niet kan verspreiden vanuit de gevaccineerde dieren. vCP97 vermenigvuldigt zich niet in katten, maar drukt de FeLV-beschermende antigenen uit. *In vivo* stimuleert deze expressie een zeer goede immunrespons tegen de FeLV-proteïnen en is ze bijzonder aangepast voor het stimuleren van een celgemedieerde immunrespons. Terwijl erkend wordt dat virusneutraliserende antilichamen een belangrijke indicator zijn voor protectie tegen FeLV-infectie, wordt algemeen aangenomen dat celgemedieerde immuniteit een hoofdrol speelt in het natuurlijk herstel van infectie en in de door vaccinatie verkregen immuniteit.

Tot besluit combineert vCP97 werkzaamheid en veiligheid en is het daarom een uitstekend vaccin tegen een FeLV-infectie.

B/ Risicoanalyse van vCP97

Vroegere ervaring en knowhow van Merial met betrekking tot levende vectorvaccins, en voorbeelden van levende kanariepokken-vectorvaccins tegen HIV bij mensen (Tartaglia, 1993) leidden tot het idee van een levend vectorrecombinant kanariepokkenvirus voor de ontwikkeling van een vaccin tegen feline leucose.

vCP97 werd reeds gebruikt in grootschalige praktijkproeven in Frankrijk (twee verspreidingen) en in België (één verspreiding) in verband met een gecombineerd vaccin dat dezelfde recombinant bevatte. Er werd geen veiligheidsprobleem gemeld in verband met de verspreiding van het vCP97.

vCP97 is een op kanariepokken gebaseerd recombinant dat de FeLV-beschermende antigenen uitdrukt. De kanariepokkenouderstam werd afgeleid van een verzwakte vaccinstam, ingesloten in KANAPOX[®], een vaccin tegen kanariepokkenvirusinfectie bij kanaries (meer dan 1,4 miljoen doses werden gebruikt bij kanaries zonder enig veiligheidsprobleem). Deze kanariepokkenvirusstam werd geselecteerd om de volgende redenen:

- Het kanariepokkenvirus vermenigvuldigt zich niet in katten en noch over het algemeen in zoogdieren, waardoor het zich niet verspreid na vaccinatie,
- Het kanariepokkenvirus heeft een heel kleine gastheerspecificiteit (de kanarie is de natuurlijke gastheer),
- het vCP97 is zeer veilig voor kanaries,
- het is genetisch stabiel.

Het kanariepokkenvirus, als vector, is ideaal als stimulator van de celgemedieerde immunrespons en is daarom de vector bij voorkeur om te beschermen tegen retrovirussen, FeLV inbegrepen. Enkel de beschermende immunogenen van FeLV (*env* en *gag*) worden tot expressie gebracht door het kanariepokkenvirus. vCP97 bevat geen enkel gen dat replicatie of insertie van FeLV in het celgenoom toelaat.

De werkzaamheid en veiligheid van vCP97 werd aangetoond overeenkomstig de geldende reglementering. Bovendien werd aangetoond dat de veiligheid van het vCP97 zeer goed was bij verschillende soorten, kanaries inbegrepen (de natuurlijke en permissieve gastheer), kippen, cavia's, muizen en katten. Het vCP97 is zeer bevredigend, zowel wat werkzaamheid als veiligheid betreft.

De risicoanalyse was gebaseerd op het volgende onderzoek:

- analyse van de omschrijving van de gevaren,
- analyse van de aannemelijkheid van elk gevaar,
- analyse van de gevolgen van het gevaar,
- analyse van het totaal risico.

Deze risicoanalyse was gebaseerd op de biologie van de pokkenvirussen en retrovirussen, en indien nodig werd gebruikt gemaakt van de volledige nucleotidensequentie van de inserties en die van de insertieregio's.

Ze werd ook gebaseerd op de gebruiksvoorwaarden van het vaccin:

- het vCP97 is ingesloten in verzegelde flacons met eenmalige dosis,
- het wordt aan de kat toegediend langs subcutane weg door een dierenarts.

Met het oog op de gebruiksvoorwaarden en de afwezigheid van vermenigvuldiging en verspreiding van het vCP97 bij katten, is er onder normale vaccinatieomstandigheden geen contact tussen het recombinant virus en de omgeving.

Tot besluit werd het totaal risico als te verwaarlozen beschouwd.

C/ Doelstelling en voorwaarden van de huidige verspreiding

1/ Doel van de verspreiding

Het doel van de huidige verspreiding is het bevestigen van de veiligheid van het RMB696-vaccin in een klinische proef bij katten, zoals vereist door de geldende reglementering. Deze proef streeft naar een bevestiging van de goede algemene en lokale verdraagbaarheid van het RMB696-vaccin in praktijkomstandigheden, wat vroeger reeds werd aangetoond in gereguleerd laboratoriumonderzoek.

Het RMB696-vaccin is een gecombineerd kattenvaccin tegen rhinotracheïtis (geïnactiveerd), kattencalicivirus (geïnactiveerd), infectieuze panleucopenie (verzwakt) en feline leucose (vCP97), die de vier belangrijkste infectieziekten bij katten zijn.

Het RMB696 vaccin is een gelyofiliseerde pellet (dat de bestanddelen van feline leucose en infectieuze panleucopenie bevat) dat moet worden opgelost in een olieachtig oplosmiddel (dat de bestanddelen van rhinotracheïtis en het kattencalicivirus bevat).

2/ Plaats van verspreiding

De proef zal in België worden uitgevoerd onder de controle van Merial en dierenartsen die als onderzoeker werken. De dierenartspraktijken zijn verspreid over het hele land (administratieve gebieden B-1740, B-2100, B-2170, B-2800, B-3001, B-4052, B-4100, B-4432, B-7100 en B-7500).

De proef wordt uitgevoerd door dierenartsen volgens een schriftelijk protocol. Katten worden gevaccineerd door de dierenarts langs subcutane weg. Enkel gezonde katten mogen in de proefneming worden ingesloten. De eigenaar van de kat wordt ingelicht over de proef en over de recombinante aard van het vaccin; de toestemming van de eigenaar is vereist voor het insluiten van de kat in de proef. De gevaccineerde dieren worden 2 weken gevolgd door hun eigenaar, die de dierenarts moet contacteren op het einde van de opvolgperiode en in geval er iets abnormaal gebeurt. Gebruikte flacons, injectiespuiten en naalden worden door Merial verzameld ter vernietiging.

3/ Toezicht op de verspreiding

Ondanks het te verwaarlozen risico in verband met het gebruik van het vCP97 werd een noodplan opgesteld.

In geval van accidentele toediening aan mensen raden we aan om onmiddellijk medisch advies in te winnen en de verpakking of het etiket te tonen aan de arts. Het risico ligt niet in het recombinant FeLV-bestanddeel, omdat dezelfde vector reeds bij mensen werd gebruikt in fase I en II van klinische proefnemingen. Het risico ligt grotendeels in het olieachtige oplosmiddel.

In geval de flacon breekt, dient het besmette oppervlak te worden gedesinfecteerd met bleekmiddel.

In geval van een onverwachte gebeurtenis zijn er 3 operatiefasen toegepast:

- Alarmfase:
 - . elke waarneming die niet in verband kan worden gebracht met de normale post-vaccinale bijwerkingen (tijdelijke en matige zwelling op de plaats van de injectie en tijdelijke lethargie) moet aan de onderzoeker-dierenarts worden gemeld en aan de begeleider van de proef.
 - . het betreffende dier dient door zijn eigenaar binnenshuis te worden gehouden.
- Onderzoeksfase:
 - . gepaste monsters worden genomen en naar het laboratorium verzonden voor virusisolatie en -identificatie,
 - . een behandeling van het dier wordt onmiddellijk door de dierenarts voorgeschreven.
- Actiefase:
 - . *de diagnose is gekend voor het einde van de proef en de gebeurtenis staat niet in verband met het vaccin:*
 - De onderzoeker start met de behandeling van het betreffende dier.

. de diagnose is gekend voor het einde van de proef en de gebeurtenis staat in verband met het vaccin:

De rekrutering van katten voor de proef wordt stopgezet. De eigenaars van katten die reeds werden gevaccineerd met het RMB696 worden gevraagd om hun kat gedurende één maand binnen te houden voor opvolging.

. de oorzaak van de gebeurtenis is niet gekend op het einde van de proef:

Indien de oorzaak van de onverwachte gebeurtenis niet werd bewezen op het einde van de proef, kan een ongunstige reactie in verband met het vaccin niet worden uitgesloten. De opvolging van alle dieren die in de proef werden ingesloten, zal worden verlengd met 1 maand na het einde van de proef.