

**INFORMATIE BESTEMD VOOR HET PUBLIEK**

Universiteit of Antwerpen

Een Fase 2, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, multicenter-onderzoek met als doel de veiligheid en immunogeniciteit van twee nieuwe levende afgezwakte orale kandidaat poliovaccins Type 2, na te gaan bij gezonde volwassenen en adolescenten die reeds eerder gevaccineerd werden met een oraal poliovaccin (OPV) of een geïnactiveerd poliovaccin (IPV), in vergelijking met placebo of met historische controlegroepen die Sabin OPV2 toegediend kregen.

Europees notificatienummer
[B/BE/18/BVW2]

Introductie van genetisch gewijzigde organismen (GGO's) in het leefmilieu is strikt gereguleerd op Europees niveau door de richtlijn 2001/18/EG van 12 maart 2001 ter vervanging van richtlijn 90/220/EEG en op het Belgisch niveau door een Koninklijk Besluit "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" ter vervanging van het Koninklijk Besluit van 18 december 1998. De omzettingsprocedure ervan is nog lopende.

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, die is samengesteld uit verschillende wetenschappelijke comités die onafhankelijke experts van Belgische universiteiten en overheidsinstellingen groepeeren.

Om de vereiste toelating van de bevoegde minister te verkrijgen heeft het onderzoekscentrum van de Universiteit Antwerpen een aanvraagdossier ingediend bij de bevoegde overheid. Op basis van het advies van de Bioveiligheidsraad kan de bevoegde minister toestemming verlenen aan het onderzoekscentrum van de Universiteit Antwerpen om de proefnemingen met twee kandidaat orale poliomyelitis vaccins Type 2 uit te voeren zoals beschreven in de aanvraag [B/BE/18/BVW2].

De introductie is voorzien vanuit twee studiecentra in Vlaanderen, namelijk aan de Universiteit Antwerpen, campus Drie Eiken, en het Universitair Ziekenhuis Gent. Naar verwachting starten de

onderzoeken in het derde of vierde kwartaal van 2018 en worden ze afgerond in het tweede kwartaal van 2019.

INHOUDSTAFEL

Algemene Informatie:	2
Beschrijving van het Genetisch Gemodificeerde Micro-Organisme (GGM)	2
Aard en Doel van de Beoogde Proef.....	5
Onderzoek & Ontwikkelings-Activiteiten	5
Voorgaande Ontwikkelings-Activiteiten	5
Kennis en Ervaring Opgedaan uit Voorgaande Ontwikkelings-Activiteiten.....	6
Toekomstige Activiteiten.....	7
Voordelen.....	7
Risico's	7
Inperkings-, Controle- en Opvolgingsmaatregelen	8
Controle op GGM- en Genverspreiding	9
Genetische Stabiliteit van het GGM	9
Vernietiging van GGM-bevattend Materiaal	9
Opleidingsvereisten.....	10
Noodsituaties.....	10
Andere Inperkings-, Controle- en Opvolgingsmaatregelen	10
Verantwoordelijkheid van de Kennisgever.....	10
Inspectie door de Overheden	10
Activiteitenverslag	10
Literatuurgegevens.....	11
Woordenlijst.....	11
Contactgegevens	12

ALGEMENE INFORMATIE:

BESCHRIJVING VAN HET GENETISCH GEMODIFICEERDE MICRO-ORGANISME (GGM)

Inleiding

Poliomyelitis (of polio) is een erg besmettelijke virale ziekte die veroorzaakt kan worden door drie verschillende types van het poliovirus. Infectie kan leiden tot een levenslange verlamming en, in sommige gevallen, tot de dood. De meeste infecties met het poliovirus verlopen zonder symptomen; de ernstig verlamme vorm van de ziekte komt slechts voor in 1 op 200-300 besmette personen. Bij besmette personen wordt het poliovirus gedurende verschillende weken uitgescheiden in de stoelgang, een fenomeen dat bekend staat als “shedding”. Overdracht van polio gebeurt hoofdzakelijk door consumptie (via de mond) van voedsel en water dat besmet is met polio-positieve stoelgangpartikels. Men spreekt dan van een feco-orale overdracht. Het virus kan ook worden overgedragen via speeksel.

Polio kan op doeltreffende wijze vermeden worden door het toedienen van een poliovaccin. Wereldwijde poliovaccinatiecampagnes zijn zeer succesvol geweest, waardoor het aantal poliogevallen sinds 1998 gedaald is met 99,9% en het wildtype 2 volledig is uitgeroeid. Type 1 komt momenteel nog voor in Afghanistan, Pakistan en Nigeria.

Het meest recent geval van polio in België dateert van 1999. Door het voeren van doeltreffende vaccinatiecampagnes, werd Europa in 2002 poliovrij verklaard door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO). Momenteel worden alle voorbereidingen getroffen om polio wereldwijd te elimineren. Deze klinische studie kadert volledig binnen dit eliminatieplan.

Er bestaan twee poliovaccins: het geïnactiveerde poliovaccin (IPV), dat in de spieren wordt ingespoten en het oraal, levend afgezwakt poliovaccin (Sabin OPV) dat via druppels in de mond wordt toegediend.

Het afgezwakte virus in Sabin OPV kan in de darm van de gevaccineerde persoon bepaalde veranderingen ondergaan waardoor het virus meer virulent wordt dan voordien. Deze gewijzigde of gemuteerde virussen kunnen ernstige verlamming veroorzaken bij gevaccineerde personen en mogelijks ook bij niet-gevaccineerde personen die met hen in contact komen. Dit type verlamming, of vaccinatie geassocieerde polioverlamming (VAPP), komt voor bij 4,7 op 1 miljoen kinderen die Sabin OPV toegediend kregen, en treedt meestal op na toediening van een eerste dosis (Alexander et al., 2004).

Om het risico op deze vaccinatie geassocieerde polioverlamming te vermijden zijn alle EU landen de laatste decennia overgestapt van Sabin OPV naar IPV. In België werd het orale poliovaccin nog gebruikt tot in 2000. Tot begin 2016 werd het trivalente OPV, dat de poliovirus Types 1, 2 en 3 bevat (Sabin tOPV), nog gebruikt in de meeste ontwikkelingslanden omdat het vaccin een goede werkzaamheid had, goedkoop was en bovendien makkelijk toe te dienen. Sabin tOPV was ook zeer doeltreffend om tijdens een epidemie verdere verspreiding van het virus tegen te gaan.

In het kader van een wereldwijde polio-eliminatie, zal uiteindelijk elk land overstappen van een vaccinatieprogramma met Sabin OPV naar één met IPV. Dit zal meerdere jaren in beslag nemen en in verschillende fasen voltooid worden.

Tijdens een eerste fase in 2016, werd wereldwijd (meer bepaald in meer dan 150 ontwikkelingslanden) overgestapt van Sabin tOPV (dat Type 1,2 en 3 bevat) naar een bivalent OPV dat enkel Type 1 en 3 bevat (Sabin bOPV). Het wildtype 2 poliovirus is de laatste 20 jaar niet meer in omloop geweest; het laatste geval werd vastgesteld in 1999. Dit Type 2 poliovirus in de vaccins is echter in hoofdzaak verantwoordelijk voor het in omloop zijn van gemuteerde stammen. Bijgevolg zal de overstap van tOPV naar bOPV en IPV het risico op polio veroorzaakt door gemuteerde vaccinstammen verminderen. Enkel Sabin OPV-vaccins die Type 1 en 3 bevatten worden nu routinematig gebruikt in deze landen. Omdat in sommige delen van de wereld een vaccin-afgeleid Type 2 polio in omloop is en ziekte-uitbraken veroorzaakt, heeft de WGO toegang tot de bevoorrading met Sabin OPV2. Dit is o.a. het geval in Syrië, waar de WGO een vaccinatiecampagne is opgestart omwille van uitbraken van een vaccin-afgeleid polio type 2 virus.

Om de polio-uitbraken te wijten aan mutaties in Sabin OPV aan te pakken, worden twee nieuwe OPV2 (nOPV2) kandidaat-vaccins ontwikkeld die ontworpen zijn met minder kans om te muteren naar een vorm die VAPP kan veroorzaken.

Beschrijving van het GGM

De nOPV2 kandidaat-vaccins zijn afgeleid van het Sabin OPV2-vaccin dat tot april 2016 werd gebruikt als onderdeel van de tOPV vaccinatieprogramma's. Sabin OPV2 bevat een afgezwakte stam van het poliovirus. De nOPV2 kandidaat-vaccins hebben wijzigingen in het genoom die hen meer stabiel zouden moeten maken dan het Sabin OPV2-vaccin. Ze werden zo ontworpen dat wijziging na toediening bij de mens weinig waarschijnlijk is en er daardoor minder kans is op het optreden van VAPP. De afzwakking van Sabin OPV2 hangt af van 2 mutaties waarbij telkens één enkele nucleotide gewijzigd werd, terwijl in elk van de twee nOPV2 kandidaat-vaccins meerdere wijzigingen aan de genetische sequentie werden doorgevoerd, waardoor de kans dat het virus tijdens de replicatie in de darm in een gevaarlijke vorm verandert, kleiner wordt. Bij het wijzigen van de sequentie wordt geen genetisch materiaal van andere organismen ingebracht en worden geen nieuwe functies tot expressie gebracht.

AARD EN DOEL VAN DE BEOOGDE PROEF

Tijdens de voorgestelde klinische proef zal worden nagegaan hoe 332 gezonde vrijwilligers, tussen 15 en 50 jaar oud, reageren op toediening van een van beide nieuwe kandidaat-vaccins. Vrijwilligers zullen worden uitgekozen op basis van het poliovaccin dat ze in het verleden toegediend hebben gekregen, namelijk: tweehonderd vrijwilligers gevaccineerd met trivalent OPV, en 132 vrijwilligers gevaccineerd met IPV. Deze klinische proef zal de veiligheid van de kandidaat-vaccins beoordelen, alsook onderzoeken hoe het immuunsysteem van de vrijwillige op de kandidaat-vaccins zal reageren. Om na te gaan hoe het lichaam van de vrijwilligers reageert op de vaccins, zullen de onderzoekers bloedstalen afnemen en stoelgangstalen opvragen bij de vrijwilligers. Daarnaast zullen de onderzoekers de vrijwilligers nauwkeurig onderzoeken om vast te stellen in welke mate de vaccins goed verdragen worden. Tevens zal worden beoordeeld in welke mate de kandidaat-vaccins worden uitgescheiden door gevaccineerde proefpersonen.

Deze twee nOPV2 kandidaat-vaccins werden reeds bestudeerd tijdens een vorige Fase 1 klinische studie, gehouden aan Universiteit Antwerpen, onder gepaste inperkingsmaatregelen. De gegevens uit deze klinische studie bevestigden een duidelijke immunrespons op beide kandidaat-vaccins, de afwezigheid van ernstige bijwerkingen (Serious Adverse Events) en een fecale uitscheiding vergelijkbaar met wat wordt waargenomen bij personen die in het verleden enkel gevaccineerd werden met IPV (Cfr. Rubriek "Kennis en Ervaring"). Bijgevolg zal de voorgestelde klinische studie ambulant uitgevoerd worden. Alle vrijwilligers moeten zich minimaal 5 keer over een periode van 6 weken voor controle aanbieden in het vaccinatiecentrum.

ONDERZOEK & ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN**VOORGAANDE ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN**

Verscheidene experimenten op muizen en apen, uitgevoerd door verschillende laboratoria, suggereren dat de kandidaat-vaccins minstens even veilig zijn als Sabin OPV Type 2. Bovendien werd een Fase 1 klinische studie afgerond met gezonde proefpersonen die in het verleden IPV hadden toegediend gekregen. Deze klinische studie zal verder toegelicht worden in de volgende rubriek.

KENNIS EN ERVARING OPGEDAAN UIT VOORGAANDE ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN

De eerste klinische studie die gebruik maakte van deze twee kandidaat-vaccins werd in 2017 uitgevoerd aan Universiteit Antwerpen. Twee groepen bestaande uit telkens 15 gezonde vrijwilligers hebben deelgenomen aan deze studie. Na toediening van de studievaccins verbleef elke groep gedurende ongeveer 28-35 dagen in een quarantainevoorziening waarna nog een telefonische opvolging op dag 42 volgde; de daaropvolgende weken bezochten de proefpersonen die nog vaccinvirus in hun stoelgang vertoonden het vaccinatiecentrum voor een aanvullende en periodieke opvolging. Alle 15 proefpersonen van de ene groep kregen het ene kandidaat-vaccin toegediend, terwijl de andere groep van 15 het andere vaccin toegediend kreeg (kandidaat-vaccins #1 of #2).

Om de veiligheid van ieder kandidaat-vaccin te kunnen beoordelen werd elke vrijwilliger opgevolgd, zowel tijdens zijn/haar verblijf in de quarantainevoorziening, als gedurende de weken na zijn/haar vertrek uit de voorziening. Om de veiligheid te evalueren werd nagegaan of de vrijwilligers een klinisch ziektebeeld ontwikkelden en werden bloedstalen gescreend op afwijkingen. Een onafhankelijke groep van experts hield toezicht op de informatie over de veiligheidsaspecten van de studie. Naast de bloedstalen genomen om de veiligheid van de vaccins na te gaan, werden ook bloedstalen genomen voor en 4 weken na vaccinatie om op te volgen hoe het immuunsysteem van de vrijwilligers reageerde op het vaccin. Om na te gaan of het virus uit het kandidaat-vaccin ook aanwezig was in de stoelgang, werd aan elke vrijwilliger gevraagd dagelijks een stoelgangstaal in te leveren. Dit werd gedaan tot er geen vaccinvirus meer kon worden aangetoond in drie opeenvolgende stoelgangstalen.

Alle vrijwilligers hebben de studie afgerond. Beide kandidaat-vaccins werden doorgaans goed verdragen. Er werden geen ernstige bijwerkingen (serious adverse vents) gemeld, en geen ernstige ziektes die met de toediening van kandidaat-vaccins zouden kunnen geassocieerd worden. De meeste gezondheidsproblemen die zich gedurende de studie voordeden waren eerder mild en van voorbijgaande aard.

Bloedtesten uitgevoerd om na te gaan of de kandidaat-vaccins de gewenste beschermende respons veroorzaken, toonden aan dat er een respons werd opgebouwd die waarschijnlijk bescherming biedt. De meeste vrijwilligers vertoonden een duidelijke immunerespons op beide kandidaat-vaccins.

De stoelgangstalen van de meeste vrijwilligers testten positief voor de kandidaat-vaccins. Deze waarneming was te verwachten op basis van eerder opgedane ervaring met Sabin OPV2, waarvan deze kandidaat-vaccins werden afgeleid. De aanwezigheid van het vaccinvirus in de stoelgang werd net iets meer waargenomen voor vaccin kandidaat #1 dan voor #2. Bij de meeste vrijwilligers werd het vaccinvirus niet langer dan een maand waargenomen. Bij sommige vrijwilligers werd het vaccinvirus gedurende een langere periode uitgescheiden; de langste periode voor kandidaat-vaccin #1 bedroeg bijna drie maanden en voor kandidaat-vaccin #2 iets meer dan anderhalve maand. Geen enkele van de vrijwilligers vertoonde ziekteverschijnselen geassocieerd met het langer uitscheiden van het vaccinvirus. Om na te gaan of de kandidaat-vaccinvirussen veranderingen hadden ondergaan na replicatie in de darm, werden de virussen geïsoleerd uit een deel van de stoelgangstalen van de vrijwilligers en getest op muizen die gevoelig zijn voor polioverlamming. Bij geen enkele van de geteste stalen werd een verhoogd vermogen tot het veroorzaken van verlamming bij muizen waargenomen. De testmethode die werd gebruikt om gevoeligheid voor polioverlamming vast te stellen, werd ontworpen om vlot

wijzigingen op te sporen die optreden na toediening van Sabin OPV2; daarom leveren deze resultaten extra geruststelling dat de kandidaat-vaccins waarschijnlijk veiliger zijn dan de toegelaten Sabin OPV2 vaccins.

TOEKOMSTIGE ACTIVITEITEN

Indien de voorgestelde klinische studie zou aantonen dat de kandidaat-vaccins goed verdragen worden door de vrijwilligers, én dat ze een gelijkaardig effect op het immuunsysteem hebben als Sabin OPV2, dan zal de volgende klinische proef opgestart worden. Gegevens van deze voorgestelde klinische proef zullen het vertrouwen moeten leveren dat de kandidaat-vaccin(s) veilig genoeg zijn om te testen bij jongere kinderen (leeftijd 1-5 jaar) en daaropvolgend, bij zuigelingen. Deze laatste studie zal buiten België uitgevoerd worden.

Het uiteindelijke doel is dat één van deze kandidaat-vaccins het huidige Sabin OPV2 zal vervangen en wereldwijd gebruikt zal worden bij ziekte-uitbraken van polio Type 2.

VOORDELEN

Het grootste voordeel dat deze kandidaat-vaccins kunnen bieden ten op zichte van het huidige Sabin OPV2 vaccin, is hun verhoogde veiligheid. Telkens als er zich een polio-uitbraak voordoet en Sabin OPV2 toegediend wordt, bestaat de kans dat een OPV2-stam afkomstig van het vaccin in omloop komt en aanleiding geeft tot een nieuwe uitbraak. De kandidaat-vaccins die hier bestudeerd worden, kunnen een aanzienlijke verbetering bieden ten opzichte van Sabin OPV2, op voorwaarde dat ze genetisch meer stabiel zijn dan OPV2, en minstens even doeltreffend de overdracht van polio kunnen tegenhouden.

RISICO'S

De kandidaat-vaccins hebben wijzigingen aan het genoom ondergaan om een hogere stabiliteit te bekomen. Ze werden zodanig ontworpen dat na toediening bij de mens, het optreden van eventuele wijzigingen minder waarschijnlijk is, alsook het voorkomen van VAPP, een zeldzame bijwerking van Sabin OPV2,. Om het beschermende voordeel, de veiligheid en de verbeterde stabiliteit van de kandidaat-vaccins te kunnen bevestigen, zijn klinische studies van groot belang.

Risicoanalyse bracht drie belangrijke aandachtspunten naar voor:

- 1) nOPV2 kandidaat-vaccins worden verspreid in het leefmilieu
Hoewel de nodige voorzorgen worden genomen in de klinische onderzoekscentra waar de kandidaat-vaccins worden toegediend, kan uitscheiding van de kandidaat-vaccinvirussen in de stoelgang leiden tot de verspreiding van deze virussen. De vrijwilligers die de kandidaat-vaccins ontvangen, zullen waarschijnlijk het vaccinvirus in de stoelgang uitscheiden. De overleving van de uitgescheiden poliovirus partikels in het leefmilieu is echter beperkt; het is erg onwaarschijnlijk dat, zeker binnen Europa, de uitgescheiden poliovirus partikels infectieus zouden blijven na verdunning, behandeling en zuivering van het rioolwater.
- 2) Personen die niet bij de klinische studie betrokken zijn, kunnen eveneens worden blootgesteld aan het nOPV2 kandidaat-vaccin.
Omdat het merendeel van de Europeanen gevaccineerd is tegen polio, zouden ze beschermd moeten zijn tegen infectie door om het even welk uitgescheiden poliovirus. Om ervoor te

zorgen dat er geen risico bestaat op ziekte veroorzaakt door een uitgescheiden virus, zullen alle vrijwilligers die deelnemen aan de studie, alsook alle personen met wie ze in nauw contact staan, reeds gevaccineerd moeten zijn. Het risico dat een virus, afkomstig uit de stoelgang van één van de vrijwilligers, infectie zou veroorzaken bij een persoon die nog nooit gevaccineerd is tegen polio of bij een persoon met een onderdrukt immuunsysteem is erg laag. We verwachten niet dat dit een negatief effect zal hebben op de persoon die aan het virus wordt blootgesteld, maar eerder dat deze persoon een bron van verdere verspreiding zou kunnen vormen.

- 3) Vrijwilligers en/of personen die niet betrokken zijn bij de klinische studie, kunnen worden blootgesteld aan een virulente vorm die voortkomt uit een nOPV2 kandidaat-vaccin.

Eén van de kwesties rond het bestaande Sabin 2 vaccin is de terugmutatie naar een meer virulente vorm. De kans dat dit gebeurt, wordt laag geacht: tijdens de ontwikkeling van de kandidaat-vaccins werden verschillende wijzigingen doorgevoerd die terugmutatie naar een gevaarlijke vorm moeten verhinderen. Dit wordt ondersteund door de resultaten van het Fase 1 onderzoek, waaruit bleek dat het vaccinvirus uit de stoelgang van de vrijwilligers geen verhoogde potentie had om verlamming te veroorzaken bij gevoelige muizen. Tot slot is de algemene vaccinatiestatus in België en EU erg hoog, wat maakt dat zelfs bij blootstelling de impact op de gezondheid verwaarloosbaar is.

INPERKINGS-, CONTROLE- EN OPVOLGINGSMAATREGELEN

De nodige maatregelen zullen worden genomen om blootstelling van het personeel op de onderzoekssite aan de kandidaat-vaccins te vermijden, alsook de verspreiding van ongebruikte kandidaat-vaccins. De nodige voorzorgen zullen worden genomen tijdens het verstrekken en toedienen van de kandidaat-vaccins aan de vrijwilligers, het verwijderen van besmet materiaal en het reinigen van de site. Het klinisch personeel kreeg reeds een recente IPV-herhalingsvaccinatie. Tijdens de manipulatie of toediening van de vaccins, zal het klinisch personeel wegwerphandschoenen en een laboratoriumjas dragen. Voor het manipuleren van stalen zullen wegwerpdoekjes gebruikt worden. Alle afvalmateriaal zal als risicohoudend medisch afval worden behandeld. Verder zullen reinigingsmiddelen gebruikt worden die alle poliovirussen afdoden.

De vrijwilligers zullen zorgvuldig geselecteerd worden. Enkel gezonde personen die reeds gevaccineerd zijn met IPV of OPV zullen mogen deelnemen aan het onderzoek. Om het risico op verdere verspreiding te beperken kunnen vrijwilligers worden uitgesloten op basis van andere criteria, zoals vrijwilligers die binnen hun gezin of op beroepsbasis in contact komen met personen met een onderdrukt immuunsysteem of met een onvolledige polio-immunisatie. Tijdens het onderzoek zullen de vrijwilligers zorgvuldig opgevolgd worden en eventuele bijwerkingen zullen door het klinisch personeel van de site opgevolgd worden.

Daarnaast zullen de vrijwilligers een opleiding krijgen inzake goede hygiënepraktijken zoals het doorspoelen van het toilet met een gesloten toiletdeksel en het wassen van de handen na het toiletbezoek en voor het bereiden van voedsel. Stoelgang zal worden verwijderd langs de riolering, waarin het onmiddellijk verdund wordt. Er wordt verwacht dat de gebruikelijke rioolwaterzuiveringspraktijken zullen zorgen voor een wezenlijke afname van de aanwezige virus- concentraties.

CONTROLE OP GGM- EN GENVERSPREIDING

Het is niet gekend hoe lang een uitgescheiden vaccivirus levensvatbaar kan blijven; men vermoedt dat de levensvatbaarheid vergelijkbaar is met die van Sabin OPV2. De overleving van het virus buiten de gastheer is beperkt en is afhankelijk van verschillende fysische, chemische en biologische omgevingsfactoren. Volgens schattingen van de WGO daalt de besmettelijkheid van het virus met 90 %, elke 5,5 dagen in zoet water en elke 2,5 dagen in zeewater en dit bij een gewone omgevingstemperatuur (Dowdle and Birmingham, 1997). Zoals reeds eerder vermeld, wordt verwacht dat de gebruikelijke rioolwaterzuiveringspraktijken een wezenlijke afname van de aanwezige virus-concentraties zullen veroorzaken.

Het risico op overdracht van de kandidaat-vaccinvirussen van mens op mens is erg laag. Dergelijke verspreiding zal worden beperkt door het hanteren van specifieke hygiënemaatregelen alsook het zorgvuldig manipuleren en verwijderen van de vaccinflacons of besmet materiaal.

De primaire gastheer van het poliovirus is de mens; de kans op overdracht van genen naar andere micro-organismen is minimaal. Uitwisseling van genetisch materiaal tussen twee virussen is nochtans mogelijk indien een vrijwilliger besmet is met een aan polio verwant virus (type C enterovirus) op het moment dat hij/zij het kandidaat-vaccin krijgt toegediend. Omdat enkel gezonde vrijwilligers kunnen deelnemen aan dit onderzoek en er de voorbije jaren geen type C enterovirussen werden vastgesteld in België, is de kans hierop verwaarloosbaar. Bovendien zou een gelijktijdige infectie door deze twee virussen een zeldzame gebeurtenis zijn, dus is het risico uiterst gering tot verwaarloosbaar.

Omdat poliovirussen enkel repliceren in het cytoplasma van een geïnfecteerde cel, is integratie van het GGM in het gastheer DNA niet mogelijk. In tegenstelling tot meeste GGMs, bevatten de twee nOPV2 kandidaat-vaccins geen genen van andere organismen. Dergelijke genen kunnen dus ook niet verder verspreid worden.

GENETISCHE STABILITEIT VAN HET GGM

De kandidaat-vaccins ondergingen een reeks wijzigingen om ze meer stabiel te maken dan Sabin OPV2. Wetenschappers hebben het stukje genoom van het Sabin OPV2-vaccin geïdentificeerd dat bij eventuele wijziging aanleiding geeft tot klinische ziekte. Bij de kandidaat-vaccins werd dit stukje genoom zodanig gewijzigd dat het virus enkel polio zou kunnen veroorzaken als er verschillende meervoudige mutaties zouden optreden. Laboratoriumexperimenten tonen aan dat de twee nOPV2 kandidaat-vaccins meer stabiel zijn dan Sabin OPV2. De stabiliteit van deze vaccins tegen transformatie naar een gevaarlijke vorm werd reeds bevestigd in een subset stoelgangstalen uit Fase 1 van het klinisch onderzoek.

VERNIETIGING VAN GGM-BEVATTEND MATERIAAL

Deze melding betreft doelbewuste introductie van twee nieuwe orale kandidaat-poliovaccins. Deze introductie is voor experimentele doeleinden en gebruik van dit materiaal voor andere doeleinden is verboden. De vaccins zullen worden toegediend op plaatsen van de onderzoekssite

met een gecontroleerde en beperkte toegang. Niet-gebruikte vaccins zullen worden vernietigd aan het eind van de studie.

OPLEIDINGSVEREISTEN

Het personeel op de site is geschoold in Goede Klinische Praktijken (GKP) die onder andere vastleggen hoe producten voor onderzoek gemanipuleerd moeten worden en hoe orale vaccins moeten toegediend worden. Alle personeelsleden hebben verscheidene jaren ervaring in het uitvoeren van vaccinstudies en volgen op regelmatige basis GKP-bijscholingen. De vrijwilligers worden systematisch geïnformeerd over de te respecteren hygiënemaatregelen; in/uitsluitingscriteria worden bij elk bezoek zorgvuldig beoordeeld.

NOODSITUATIES

Alle materiaal dat werd blootgesteld aan de kandidaat-vaccins zal gedesinfecteerd worden met een chemisch product dat poliovirussen doodt of zal geïnactiveerd worden als gevaarlijk medisch afval. Op de sites waar de klinische proef plaatsvindt, zal elke contaminatie door morsen van het vaccin met een geschikt chemisch ontsmettingsmiddel opgekuist worden. Alle gebruikte reinigingsmateriaal zal op een gecontroleerde manier verwijderd worden. Zelfs in het geval dat een vaccin gemorst wordt, loopt de bevolking een erg klein risico op blootstelling.

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

Het nagaan of de klinische studies worden uitgevoerd in overeenstemming met de in de toelating gespecificeerde voorwaarden en het opsporen van eventuele inbreuken op de verleende toelating is de taak van de bevoegde inspecteurs. 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 onderzoekssite en de periode van doelbewuste vrijstelling,
- De exacte aard van de werkelijk vrijgestelde GGMs,
- De doelstelling(en) van deze klinische proef,
- 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 GGM-bevattende onderzoeksgeneesmiddel,
- Indien van toepassing, de maatregelen die genomen werden ter bescherming van de verwanten van de behandelde proefpersonen,
- De maatregelen die genomen werden ter bescherming van het personeel dat het GGM-bevattende materiaal manipuleerde,
- De resultaten die bekomen werden tijdens de klinische proef,
- Een overzicht van de controles op de GGMs uitgescheiden door de proefpersonen,
- Een overzicht van de controles op aanwezigheid van GGMs of recombinant-DNA in het leefmilieu.

LITERATURGEGEVENS

- Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, Pallansch MA, Kew OM, Prevots DR, Strebel PM, Cono J, Wharton M, Orenstein WA and Sutter RW (2004) Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA* 292(14):1696-701.
- Dowdle WR and Birmingham ME (1997) The biologic principles of poliovirus eradication. *J Infect Dis.* 175 Suppl 1:S286-92.

WOORDENLIJST

Cytoplasma	Het materiaal binnenin een levende cel, met uitzondering van de celkern
Deoxyribonucleïnezuur zuur (DNA)	De drager van erfelijke informatie in een cel
Ernstige ongewenste bijwerkingen	Een ongewenste bijwerking die levensbedreigend is of aanleiding geeft tot sterfte, hospitalisatie (of verlengde hospitalisatie), aangeboren afwijkingen, een blijvende of significante handicap of onbekwaamheid, of een noodzakelijke ingreep om een blijvende beperking te vermijden
Fase 1 onderzoek of proef	Het testen van een geneesmiddel of vaccin bij een beperkte groep gezonde vrijwilligers met als doel de veiligheid ervan te onderzoeken
Feco-orale overdracht	Opname (via de mond) van voedsel of water dat besmet is met een infectieus agens afkomstig van de stoelgang van een besmette persoon
Geïnactiveerd	Gedood of niet langer actief
Geïnactiveerd Polio Vaccin (IPV)	Vaccin dat infectie door het poliovirus voorkomt. Het vaccin werd gemaakt op basis van een geïnactiveerd poliovirus en is inspuikbaar in de spieren.
Genoom	De volledige set van genen of erfelijk materiaal in een cel of organisme
Infectieus	Kan een infectie veroorzaken

Kandidaat-vaccin	Een vaccin dat niet vergund is door de nationale regelgevende instanties
Ongewenste bijwerkingen	Elk ongunstig of onbedoeld symptoom of ziekte dat in verband kan gebracht worden met het gebruik van een geneesmiddel of vaccin, ongeacht of de symptomen beschouwd worden als gerelateerd aan het geneesmiddel of vaccin
Poliomyelitis (of polio)	Zeer besmettelijke virale ziekte die veroorzaakt wordt door één van drie poliovirus types
Sabin bivalent OPV (Sabin bOPV)	Sabin OPV dat een afgezwakte vorm bevat van poliovirus Type 1 en 3
Sabin Orale Polio Vaccin (Sabin OPV)	Vaccin dat infectie door het poliovirus voorkomt. Het vaccin bevat een afgezwakt virus dat zeer onwaarschijnlijk aanleiding geeft tot klinische ziekte en wordt via druppels toegediend in de mond.
Sabin trivalent OPV (Sabin tOPV)	Sabin OPV dat een afgezwakte vorm bevat van alle drie poliovirus types (1, 2, 3)
Stoelgangstaal	Kleine hoeveelheid stoelgang
Immuun systeem	Netwerk van cellen en weefsel die bescherming bieden tegen infecties
Type C enterovirussen	Een groep van virussen die het poliovirus, coxsackievirus en andere virussen omvatten
Vaccin-geassocieerde verlamningspolio (VAPP)	Geval van verlamningspolio bij een persoon gevaccineerd met OPV of een persoon in contact met deze gevaccineerde persoon. De ziekte wordt veroorzaakt door een mutatie in de virusstam uit het poliovaccin
Wildtype	Natuurlijke vorm van een virus

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 kan 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 kan u tevens uw opmerkingen aan de Commissie bezorgen.

Kennisgever: Universiteit Antwerpen, Centre for the Evaluation of Vaccination
Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1
2610 Antwerpen (Wilrijk) Belgium

Tel + 32-3-2652652, Fax +32-3-2652404
cev@uantwerpen.be
www.uantwerp.be/vaccinetrials
www.uantwerp.be/cev

Contactpersoon: Prof. Dr. P. Van Damme