

Informatie betreffende de klinische veldproef van de kanariepokken recombinante virussen vCP1529 en vCP1533, die de beschermende antigenen van influenzavirussen bij paarden tot expressie brengen, in verband met de praktijktesten voor veiligheid en werkzaamheid met het RMB715-20 gecombineerd vaccin

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

Hieronder wordt de klinische veldproef van de kanariepokken recombinante virussen vCP1529 en vCP1533 beschreven, als onderdeel van een gecombineerd paardenvaccin (RMB715-20).

A/ Het RMB715-20-vaccin

Het RMB715-20 is een gecombineerd geadjuveerd vaccin tegen tetanus en influenza bij het paard. Het bestaat uit 3 actieve bestanddelen :

- *Clostridium tetani* toxoïd, dat in het geregistreerde, in de handel verkrijgbare Tetagripiffa vaccin ingesloten zit,
- vCP1529, dat overeenkomt met een recombinant kanariepokkenvirus dat het hemagglutinine van het paardeninfluenzavirus A2/Kentucky/94 (H₃N₈) tot expressie brengt,
- vCP1533, dat overeenkomt met een recombinant kanariepokkenvirus dat het hemagglutinine van het paardeninfluenzavirus A2/Newmarket/2/93 (H₃N₈) tot expressie brengt.

De ervaring van MERIAL met kanariepokken vectorvaccins heeft geleid tot het gebruik van een kanariepokkenvirusvector voor de ontwikkeling van een vaccin tegen paardeninfluenza. De actieve bestanddelen vCP1529 en vCP1533 komen overeen met recombinante kanariepokkenvirussen die het hemagglutinine van de respectievelijke paardeninfluenzavirusstammen A2/Kentucky/94 en A2/Newmarket/2/93 tot expressie brengen. Deze stammen van paardeninfluenzavirussen werden gekozen overeenkomstig de aanbevelingen van het « *WHO/OIE Expert Surveillance Panel* ».

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 het paard, en waardoor het vaccin zich dus niet kan verspreiden vanuit de gevaccineerde dieren.

Ondanks de expressie van het beschermende influenza-antigeen, vermenigvuldigen vCP1529 en vCP1533 zich nog steeds niet in paarden, wat op geen verandering in tropisme duidt. Bovendien stimuleert dergelijke expressie een zeer goede immunrespons tegen het hemagglutinine glycoproteïne en is het bijzonder aangepast voor het stimuleren van de celgemedieerde immunrespons, waarvan men denkt dat die een hoofdrol speelt in het natuurlijke herstel van infecties en in vaccinale immuniteit.

B/ Risicoanalyse voor vCP1529 en vCP1533 recombinante virussen

De kanariepokkenvirus-ouderstam is afgeleid van de verzwakte vaccinstam die voor de productie van KANAPOX® wordt gebruikt, een vaccin tegen kanariepokkenvirusinfecties bij kanaries. (Meer dan 1,4 miljoen doses werden bij kanaries gebruikt zonder enig veiligheidsprobleem.) Deze zeer verzwakte kanariepokkenvirusstam werd geselecteerd om de volgende redenen :

- Het vermenigvuldigt zich niet bij zoogdieren, met inbegrip van paarden, en verspreidt zich daardoor niet na vaccinatie.

- Het heeft een zeer kleine gastheerspecificiteit (de kanarie is de natuurlijke gastheer).
- Het is niet-pathogeen bij kanaries en is veilig bij kippen en eenden.
- Het is veilig voor alle anderen soorten geteste dieren : paarden, katten, honden, vee, varkens, muizen, cavia's, en konijnen, evenals voor cyclophosphamide-immunosuppressieve muizen.
- Het is veilig voor mensen.
- Het is genetisch stabiel.

vCP1529 en vCP1533 werden reeds gebruikt in laboratoriumproeven voor veiligheid en werkzaamheid in Frankrijk en in het Verenigd Koninkrijk. De resultaten brachten het volgende aan het licht :

- Ze vermenigvuldigen zich niet in zoogdiercellen, met inbegrip van paardencellen.
- Ze verspreiden zich niet vanuit gevaccineerde dieren naar ongevaccineerde controlegroepen (aangetoond bij paarden, laboratoriumknaagdieren en kippen).
- Ze zijn niet-pathogeen en veilig bij laboratoriumknaagdieren (muizen, cavia's), kippen, eenden, kanaries en paarden.
- Ze zijn genetisch stabiel.

Aangezien er geen pathogeniciteit of veiligheidsprobleem werd gemeld in de laboratoriumproeven, werd de risicoanalyse voor het weloverwogen vrijgeven van vCP1529 en vCP1533 in het milieu, verricht op basis van de volgende analyses :

- analyse van de omschrijving van de gevaren,
- analyse van de aanemelijkheid 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 influenzavirussen en op de gebruiksomstandigheden van het RMB715-20-vaccin, met inbegrip van verpakking in verzegelde flacons met eenmalige dosis en intramusculaire toediening bij paarden door een dierenarts.

Met het oog op de gebruiksvoorwaarden en de afwezigheid van vermenigvuldiging en verspreiding van het vCP1529 en het vCP1533 bij paarden is er onder normale vaccinatieomstandigheden geen contact tussen het vaccin en de omgeving. Daarom wordt het totaal risico als te verwaarlozen beschouwd.

C/ Doelstelling en voorwaarden van de huidige klinische veldproef

1/ Doel

Het doel van de huidige klinische veldproef is het bevestigen van de veiligheid en de werkzaamheid van het RMB715-20-vaccin in klinische praktijktesten bij paarden, zoals vereist door de geldende reglementering. Vroegere laboratoriumproeven toonden een goede algemene en lokale tolerantie, evenals een goede bescherming tegen paardeninfluenza-infecties van het RMB715-20-vaccin. Het doel van deze proefnemingen is het bevestigen van deze resultaten onder praktijkomstandigheden.

2/ Plaats

De proeven worden gehouden in Frankrijk en België, met dierenartsen als onderzoekers, d.w.z. dat zij verantwoordelijk zijn voor de uitvoering van de proef voor Merial. De dierenartsenpraktijken zijn verspreid over de verschillende delen van beide landen. De proeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig een schriftelijk protocol, en er mogen enkel gezonde paarden worden gebruikt. De injecties, bloedstalen en het interpreteren van abnormale reacties onmiddellijk na de vaccinatie dienen door een dierenarts-onderzoeker te worden verricht. De post-vaccinale begeleiding dient te gebeuren door een geschikt persoon, gewoonlijk iemand die instaat voor de verzorging van dieren. Deze persoon dient te worden ingelicht over de aard van het vaccin en moet de dierenarts-onderzoeker altijd op de

hoogte kunnen houden. De dierenarts-begeleider (verantwoordelijk voor het begeleiden van proeven voor Merial) wordt systematisch ingelicht wanneer een abnormale reactie zich voordoet (d.w.z. een reactie die niet kan worden beschouwd als een klassieke reactie op een vaccinatie).

Gebruikte flacons, injectiespuiten en naalden zullen worden verzameld door Merial, ter vernietiging volgens een wettelijke procedure.

3/ Toezicht

Ondanks het te verwaarlozen risico in verband met het gebruik van vCP1529 en vCP1533 (dezelfde vector werd reeds bij mensen gebruikt in fase I en II van klinische proefnemingen), werd een noodplan opgesteld. In geval van een accidentele injectie bij mensen, dient er onmiddellijk medisch advies te worden ingewonnen, en de verpakking of het etiket moet aan de arts worden overhandigd.

In geval een 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 proefneming.
 - het betreffende dier dient door zijn eigenaar binnen te worden gehouden
- Onderzoeksfase :`
 - de gepaste monsters worden genomen en naar het laboratorium verzonden voor virusisolatie en -identificatie. Het dier wordt onmiddellijk door de dierenarts behandeld.
- Actiefase :
 - *de diagnose is gekend voor het einde van de proef en de gebeurtenis staat niet in verband met het vaccin :*
`De onderzoeker behandelt 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 paarden voor de proef wordt stopgezet. De eigenaars van paarden die reeds werden gevaccineerd, worden gevraagd om gedurende één maand hun paard geïsoleerd 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.