
PUBLIC DOSSIER

INFORMATION FOR THE PUBLIC

- DUTCH -

Pfizer Animal Health

Informatie voor het publiek

Beoordeling van de veiligheid van een feline herpes virus, bivalent gene-deleted levend vaccin, aan katten toegediend als intranasaal vaccin.

Nummer Europese kennisgeving
B/BE/04/~~V1~~ BV₁

MG
SBB
13.05.04

De introductie van genetisch gemodificeerde organismen (GMO's) in het milieu is streng gereguleerd op Europees niveau door Richtlijn 2001/18/EG met intrekking van Richtlijn 90/220/EEG en op Belgisch niveau door een nieuw Koninklijk Besluit "ter regeling van de opzettelijke introductie en/of op de markt brengen van GMO's of producten die GMO's bevatten in het milieu" met intrekking van het Koninklijk Besluit van 18 december 1998. De overgang van de ene regulering naar de andere is momenteel nog steeds gaande.

Om veilig gebruik van GMO's te garanderen, wordt in de bepalingen van het bovengenoemde Koninklijk Besluit bepaald dat de introductie van GMO's voor experimentele doeleinden verboden is zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde minister. De beslissing is gebaseerd op een grondige beoordeling van de biologische veiligheid van de geplande introductie die is uitgevoerd door de Biosafety Advisory Council, bestaande uit verschillende wetenschappelijke commissies van Belgische universiteiten en overheidsinstellingen.

Om de benodigde autorisatie te verkrijgen van de bevoegde minister heeft het bedrijf Pfizer een aanvraagdossier ingediend bij de bevoegde instantie. Op basis van het advies van de Biosafety council kan de bevoegde minister aan het bedrijf Pfizer toestemming geven voor het verrichten van experimenten met feline herpesvirus, bivalent gene-deleted levend vaccin zoals bepaald in aanvraag B/BE/04/V1.

De introductie zal plaatsvinden op een of meer locaties in Vlaanderen ^{*} ~~in de gemeenten~~ ~~Mechelen~~. Naar verwachting zal de introductie beginnen op 4 augustus ~~jaar~~ ²⁰⁰⁴ en voltooid zijn op 5 augustus ~~jaar~~ ²⁰⁰⁵.

MG
SBB
13.05.04

* en Brussel in de gemeenten Mechelen, Sint Katelijne Waver en Schaarbeek.

(1) correctie SBB na wijziging en bijkomende informatie gekregen in verband met het technisch dossier

Inhoud

Inhoud	2
<i>Beschrijving van het genetisch gemodificeerd micro-organisme (GMM).....</i>	<i>3</i>
<i>Type en doel van de voorgenomen trial.....</i>	<i>3</i>
Activiteiten op het gebied van onderzoek/ontwikkeling	3
<i>Eerdere ontwikkelingsactiviteiten.....</i>	<i>3</i>
<i>Veiligheid van het doeldier</i>	<i>3</i>
a. Vaccinatie	3
b. Reversie naar virulentie	5
c. Effect van overdosering	5
d. Shed/Spread- mogelijkheden	10
e. Veiligheid bij zwangere katten	11
<i>Kennis en ervaring verkregen bij eerdere ontwikkelingsactiviteiten.....</i>	<i>11</i>
<i>Toekomstige activiteiten.....</i>	<i>11</i>
Voordelen.....	12
Risico's	12
Beheersings-, controle- en bewakingsmaatregelen.....	15
<i>Controle van GMM en genspreiding</i>	<i>15</i>
Niet-poreus oppervlak.....	15
Kattenmest	15
Water	16
<i>Genetische stabiliteit van de GMM.....</i>	<i>16</i>
<i>Vernietiging van GMM-bevattend materiaal.....</i>	<i>20</i>
<i>Trainingseisen.....</i>	<i>20</i>
<i>Spoedeisende situaties.....</i>	<i>20</i>
<i>Overige beheersings-, controle- en bewakingsmaatregelen.....</i>	<i>21</i>
<i>Verantwoordelijkheden van de melder</i>	<i>21</i>
<i>Inspectie door de openbare instanties</i>	<i>21</i>
<i>Activiteitsrapport</i>	<i>21</i>
Literatuurverwijzingen	21
Verklarende woordenlijst.....	22
Contactinformatie	22

Beschrijving van het genetisch gemodificeerd micro-organisme (GMM)

Feline Immunodeficiency Virus-Rhinotracheitis Vaccin, levend Feline Herpes Virus Vector, is een gene-deleted, viraal vector vaccin bestemd voor het ondersteunen van de preventie van infectie tegen FIV bij katten en als hulpmiddel bij de preventie van feline viral rhinotracheitis (FVR) bij katten. Het bevat twee levende geattenueerde FHV's, die expressie geven aan het env glucoproteïne of gag proteïne van FIV, hierna respectievelijk te noemen rFHV-FIVenv of rFHV-FIVgag. Het doeldier is de kat en de toedieningsweg is intranasaal. Het gelyophiliseerde vaccin is bestemd voor gebruik bij dieren van acht weken of ouder. Het basisvaccinatieprogramma is twee maal daags, bij voorkeur gegeven op een leeftijd van 8 en 12 weken. Een boostervaccinatie een maal per jaar wordt aanbevolen.

Type en doel van de voorgenomen trial

De veiligheid en werkzaamheid van het testvaccin bij katten ZIJN vastgesteld onder gecontroleerde condities. Dit veiligheidsonderzoek in het veld zal de veiligheid en werkzaamheid van het testvaccin bij het doeldier bevestigen onder veldgebruikcondities. Dit onderzoek is vereist om te voldoen aan de biologische licentie-eisen in de EU.

Gezonde katten van privé-eigenaren zullen bij het onderzoek worden beoordeeld. Alle katten van 8 weken en ouder zullen worden bekeken, ongeacht ras of sexe. Zwangere of vermoedelijk zwangere volwassen wijfjes zullen van het onderzoek worden uitgesloten. Minimaal 40 dieren zullen worden geïnccludeerd in het gehele onderzoek, verdeeld over verschillende locaties. Dit multi-center onderzoek zal worden uitgevoerd in circa 2-20 dierenartspraktijken in Vlaanderen waarvan bekend is dat zij geïnteresseerd zijn in kattengeneeskunde en in staat zijn dit klinisch onderzoek volgens het protocol uit te voeren. Tenminste 40 katten moeten geïnccludeerd worden voor alle locaties in totaal.

De katten die op elke locatie geïnccludeerd worden krijgen vaccinaties door een gelicentieerd dierenarts. Een totaal van twee vaccinaties zal gedurende de onderzoeksperiode worden toegediend aan elke kat. Veiligheidsobservaties van de gevaccineerde katten zullen bij elke vaccinatie worden uitgevoerd. Twee weken na de tweede vaccinatie zal door de dierenarts een laatste observatie worden uitgevoerd.

Activiteiten op het gebied van onderzoek/ontwikkeling

Eerdere ontwikkelingsactiviteiten

Veiligheid van het doeldier

a. Vaccinatie

Verscheidene trials zijn uitgevoerd bij katten die ten tijde van de vaccinatie zeven tot twaalf weken oud waren. Bij een typerende veiligheid of werkzaamheid trial werden de dieren intranasaal gevaccineerd met één of twee dosis/doses vaccin. Het laatstgenoemde doseringsregime was drie tot vier weken tussen de vaccinaties. De effecten van vaccinatie in deze typerende trials zijn samengevat in tabel 1. In één onderzoek (tabel 1, rijen 1 & 2) werd gedurende 31 dagen de reactie van katten op vaccinatie bestudeerd; deze werd vergeleken

met de klinische scores van controledieren. Bij werkzaamheidsonderzoeken (tabel 1, rijen 3 & 4) werd gedurende 14 dagen de reactie van katten na boostervaccinatie bestudeerd. Klinische observaties van zo nu en dan niezen of lichte, voorbijgaande sereuze nasale of oculaire secretie werden gedaan bij dieren die het vaccin toegediend hadden gekregen. Er werden bij geen van de gevaccineerde dieren klinische symptomen waargenomen die feline viral rhinotracheitis (FVR) suggereerden. De voorbijgaande afscheiding werd toegeschreven aan de initiële replicatie van het geattenuerde herpesvirus in het neus- en oogepitheelweefsel. Dit veiligheidsprofiel is consistent met andere gemodificeerde levende intranasale vaccins en de FHV vector (thymidinekinase [TK] deletie zonder de FIV gen inserts). Over het geheel genomen gold dat de katten

- 1) het vaccin verdroegen,
- 2) actief bleven,
- 3) bleven eten en in gewicht toenemen,
- 4) na vaccinatie als gezonde dieren gepresenteerd werden.

Tabel 1. De reactie van katten op het rFHV-FIV vaccin*

Virus Inoculum ID	Dosis ~	Leeftijd (weken)	Aantal katten	Aantal dagen geobserveerd	Aantal katobservatiedagen†	Gezond§	Klinische symptomen van ziekte¶	Klinische koortst††	Hypothermie‡‡	Voorbijgaande symptomen†		
										Niezen	Sereuze neusafscheiding	Sereuze oogafscheiding
rFHV-FIVenv	Max	7-8	10	31	310	310/310	0/310	1/280 §§	0/310	15/310	42/310	2/310
rFHV-FIVgag	Max	7-8	10	31	310	310/310	0/310	0/280 §§	0/310	8/310	17/310	3/310
rFHV-FIVenv + rFHV-FIVgag¶¶	Min	7-8	35	14	490	490/490	0/490	0/490	0/490	23/490	2/490	8/490
rFHV-FIVenv + rFHV-FIVgag***	Min	11-12	35	14	490	490/490	0/490	0/490	0/490	1/490	31/490	1/490

~ Max = dosis gebruikt bij maximum release titer; Min= dosis gebruikt bij minimum release titer

* Geen mortaliteit en gewichtsverlies werden waargenomen bij de katten die waren geïncubeerd in het veiligheids- of werkzaamheidsonderzoek.

† De voorbijgaande symptomen worden verwacht na intranasale blootstelling aan een levend replicatievirus.

‡ Katobservatiedagen = aantal katten x waarnemingsdagen.

§ Gezond = normale activiteit zonder symptomen van klinische ziekte.

¶ De klinische symptomen zijn frequent niezen, koorts, conjunctivitis, mucopurulente en overvloedige nasaal oculaire afscheiding, depressie en anorexia.

†† Een lichaamstemperatuur van ≥ 103 °F werd beschouwd als klinische koorts. De lichaamstemperatuur van één kat was gedurende één dag 103 °F.

‡‡ Een lichaamstemperatuur < 99 °F werd beschouwd als hypothermie.

§§ De reacties werden slechts 28 dagen lang bestudeerd.

¶¶ De katten kregen een primaire vaccinatie met de twee vaccincomponenten gecombineerd in een 50/50 mix.

*** De katten kregen een boostervaccinatie met de twee vaccincomponenten gecombineerd in een 50/50 mix.

b. Reversie naar virulentie

De methode vereiste de backpassage van de vaccinstammen door tenminste vijf seriële passages bij katten. Afzonderlijke groepen van 10-12 weken oude kittens werden intranasaal gevaccineerd met een van de andere *master seed* componenten. Beide vaccincomponenten (rFHV-FIVenv en rFHV-FIVgag) werden verkregen uit de primaire ontvanger (first passage) katten op een niveau dat intranasale inoculatie van de katten in opeenvolgende backpassages mogelijk maakte. Beide vaccincomponenten reliceerden tot soortgelijke titers bij alle opeenvolgende passages (Tabel 2).

Tabel 2. rFHV-FIV terug isolatie van reversie naar virulentie studie:gepoolde orgaan suspensies*

Backpassage No. †	rFHV-FIVenv			rFHV-FIVgag		
	Kitten ID	Necropsie dag	Pooled Virus Recov. (TCID ₅₀ /ml)	Kitten ID	Necropsie dag	Pooled Virus Recov. (TCID ₅₀ /ml)
1	L225	5	10 ^{5,58}	L207	5	10 ^{4,83}
	L321			L253		
	L395			L319		
2	L397	5	10 ^{3,92}	M023	5	10 ^{4,92}
	L399			M025		
	L401			M027		
3	M029	5	10 ^{4,75}	M103	5	10 ^{5,10}
	M075			M127		
	M101			M131		
4	M163	5	10 ^{4,26}	M179	5	10 ^{4,30}
	M167			M183		
	M169			M185		
5	M187	5	10 ^{5,41}	M223	5	10 ^{4,41}
	M189			M225		
	M197			M227		

* Alle kittens werden geïnoculeerd via de intranasale toedieningsweg.

† De katten in backpassage 1 werden geïnoculeerd met een titer bij max release van rFHV-FIVenv Master Seed Virus (MSV) of rFHV-FIVgag MSV. De katten in de backpassages 2 tot en met 5 werden geïnoculeerd met een gepoolde suspensie uit een eerdere backpassage.

Kitten ID:+ Kitten-identificatie

De stabiliteit van elke vaccincomponent werd bevestigd via polymeraseketenreactie (PCR) en Western blot analyse van het oorspronkelijke virus-inoculum en virussen verkregen uit de vijfde backpassage. De interpretatie van deze gegevens was dat beide stammen van het vaccin in staat waren tot replicatie van de orofarynx van de gevaccineerde katten. Bovendien geldt dat het gebrek aan FVR suggererende klinische symptomen en het onveranderde replicatieve potentieel over vijf backpassages bevestigde dat geen van de stammen in staat was tot reversie naar een virulent fenotype.

c. Effect van overdosering

Onderzoeken naar de veiligheid van de doeldieren werden uitgevoerd door toediening van verschillende niveaus op of vlak boven de maximum release titer van rFHV-FIVenv MSV of rFHV-FIVgag MSV in gevoelige kittens. Geïnoculeerde kittens werden geobserveerd gedurende 5-31 dagen. Na inoculatie vertoonde een aantal kittens zo nu en dan niezen en had lichte voorbijgaande nasale/oculaire sereuze afscheiding. Geen van de kittens had

significante of overvloedige nasale/oculaire afscheiding gedurende de observatieperiode. Het is ook duidelijk uit de gegevens dat geen van de kittens klinische symptomen vertoonden van systemische kattenziekten. De dagelijkse observaties in verschillende onderzoeken naar de veiligheid van doeldieren worden samengevat weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3. Veiligheidsprofiel van rFHV-FIV Master Seeds bij katten geobserveerd gedurende de post-inoculatieperiode*

Virus Inoculum ID	Dosis ~	Leeftijd (weken)	Aantal katten	Aantal dagen geobserveerd	Aantal katobservatiedagen †	Gezond §	Klinische symptomen van ziekte ¶	Klinische koorts ††	Hypothermie †††	Voorbijgaande symptomen †		
										Niezen	Sereuze neusafscheiding	Sereuze oogafscheiding
rFHV-FIVgag	Max	3-4	10	14	140	140/140	0/140	0/140	3/140	54/140	108/140	13/140
rFHV-FIVenv	Max	7-8	10	31	310	310/310	0/310	1/280 §§	0/310	15/310	42/310	2/310
rFHV-FIVenv	Boven max	11-12	3	5	15	15/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15	0/15
rFHV-FIVgag	Boven max	11-12	3	5	15	15/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15

~ Max = dosis gebruikt bij maximum release titer; Min= dosis gebruikt bij minimum release titer

* Geen mortaliteit en gewichtsverlies werden waargenomen bij de katten die waren geïncludeerd in het veiligheidsonderzoek.

† De voorbijgaande symptomen worden verwacht na intranasale blootstelling aan een levend replicatievirus.

‡ Katobservatiedagen = aantal katten x waarnemingsdagen.

§ Gezond = normale activiteit zonder symptomen van klinische ziekte.

¶ De klinische symptomen zijn frequent niezen, koorts, conjunctivitis, mucopurulente en overvloedige nasaal oculaire afscheiding, depressie en anorexia.

†† Een lichaamstemperatuur van ≥ 103 °F werd beschouwd als klinische koorts. De lichaamstemperatuur van één kat was gedurende één dag 103 °F.

††† Een lichaamstemperatuur < 99 °F werd beschouwd als hypothermie. Eén kat leed gedurende drie dagen aan hypothermie.

§§ De temperatuurreacties werden slechts gedurende 28 dagen bestudeerd.

De gegevens uit de tabellen 4 en 5 tonen de veiligheidsprofielen van rFHV-FIV Master Seeds bij katten geobserveerd gedurende respectievelijk de eerste vijf of veertien dagen van de post-inoculatieperiode. De lichte voorbijgaande nasale/oculaire sereuze afscheiding waargenomen bij sommige geïnoculeerde kitters werd beschouwd als een verwachte gelokaliseerde immunreactie op een levend geattenuëerde vaccin organisme met intranasale toepassing.

Tabel 4. Veiligheidsprofiel van rFHV-FIV Master Seeds bij katten geobserveerd tijdens de eerste vijf dagen van de post-inoculatieperiode*

Virus Inoculum ID	Dosis ~	Leeftijd (weken)	Aantal katten	Aantal dagen geobserveerd	Aantal katobservatiedagen †	Gezond §	Klinische symptomen van ziekte ¶	Klinische koorts ††	Hypothermie †††	Voorbijgaande symptomen †		
										Niezen	Sereuze neusafscheiding	Sereuze oogafscheiding
rFHV-FIVgag	Max	3-4	10	5	50	50/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
rFHV-FIVenv	Max	7-8	10	5	50	50/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
rFHV-FIVenv	above Max	11-12	3	5	15	15/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15	0/15
rFHV-FIVgag	above Max	11-12	3	5	15	15/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15

~ Max = dosis gebruikt bij maximum release titer; Min= dosis gebruikt bij minimum release titer

* Geen mortaliteit en gewichtsverlies werden waargenomen bij de katten die waren geïncubeerd in het veiligheidsonderzoek.

† De voorbijgaande symptomen worden verwacht na intranasale blootstelling aan een levend replicatievirus.

‡ Katobservatiedagen = aantal katten x waarnemingsdagen.

§ Gezond = normale activiteit zonder symptomen van klinische ziekte.

¶ De klinische symptomen zijn frequent niezen, koorts, conjunctivitis, mucopurulente en overvloedige nasaal oculaire afscheiding, depressie en anorexia.

†† Een lichaamstemperatuur van ≥ 103 °F werd beschouwd als klinische koorts.

††† Een lichaamstemperatuur < 99 °F werd beschouwd als hypothermie.

Tabel 5. Veiligheidsprofiel van rFHV-FIV *master seeds* bij katten geobserveerd tijdens de eerste veertien dagen van de post-inoculatieperiode*

Virus Inoculum ID	Dosis ~	Leeftijd (weken)	Aantal katten	Aantal dagen geobserveerd	Aantal katobservatiedagen †	Gezond §	Klinische symptomen van ziekte ¶	Klinische koorts ††	Hypothermie †††	Voorbijgaande symptomen †		
										Niezen	Sereuze neusafscheiding	Sereuze oogafscheiding
rFHV-FIVgag	Max	3-4	10	14	140	137/140	0/50	0/50	3/140	54/140	108/140	13/140
rFHV-FIVenv	Max	7-8	10	14	140	140/140	0/50	0/50	0/50	6/140	16/140	1/140

~ Max = dosis gebruikt bij maximum release titer; Min= dosis gebruikt bij minimum release titer

* Geen mortaliteit en gewichtsverlies werden waargenomen bij de katten die waren geïncubeerd in het veiligheidsonderzoek.

† De voorbijgaande symptomen worden verwacht na intranasaale blootstelling aan een levend replicatievirus.

‡ Katobservatiedagen = aantal katten x waarnemingsdagen.

§ Gezond = normale activiteit zonder symptomen van klinische ziekte.

¶ De klinische symptomen zijn frequent niezen, koorts, conjunctivitis, mucopurulente en overvloedige nasaal oculaire afscheiding, depressie en anorexia.

†† Een lichaamstemperatuur van ≥ 103 °F werd beschouwd als klinische koorts.

‡‡ Een lichaamstemperatuur < 99 °F werd beschouwd als hypothermie. Eén kat leed gedurende drie dagen aan hypothermie.

d. Shed/Spread-mogelijkheden

Oro-faryngeale uitscheiding van de vaccinstammen van katten is kwalitatief en kwantitatief bestudeerd middels een weefselcultuurmethode die tot $10^{1.4}$ TCID₅₀ per swab kan detecteren. In één groep onderzoeken werden gezonde, FHV-negatieve, zogende, drie tot vijf weken oude kittens intranasaal gevaccineerd met een dosis hoger dan de voorziene introductiedosis van elke vaccincomponent en gedurende twee weken geobserveerd met hun niet-gevaccineerde *littermates* op hun volwassen wijfje. Ondanks het verwachte gebrek aan klinische symptomen werd shedding waargenomen in alle gevaccineerde dieren (20/20), meestal detecteerbaar binnen één tot vier dagen na vaccinatie en gedurende 9-14 dagen voortdurend. Aan het eind van de 14 dagen durende onderzoeken was bij 14/20 van de gevaccineerde dieren geen sprake meer van shedding. Ondanks het nauwe contact en de wederzijdse verzorgingsgewoonten van de kittens en hun volwassen wijfjes werd het virus alleen gedetecteerd in 5 van de 10 sentinels en één op de zes volwassen wijfjes. De niveaus van virusrecovery waren minimaal. Het lage niveau van shedding werd bevestigd door de bevindingen dat slechts 2 op de 10 van de sentinels lage FHV-specifieke serumreacties ontwikkelde (1:3 en 1:6) en seroconversie werd niet gedetecteerd bij de volwassen wijfjes (alle <1:2). De gegevens gaven aan dat een overdosis bij zeer jonge kittens leidde tot beperkte shedding van lage niveaus van de virusstammen na intranasale vaccinatie. Dit was consistent met eerdere bevindingen met gebruikmaking van de FHV ?TK vaccin vector.

In een tweede serie onderzoeken werden kittens op de vroegste aanbevolen leeftijd van vaccinatie gebruikt voor het bepalen van de amplitude en duur van uitscheiding in een omgeving waarin het mengen van nieuwe gevoelige sentinels om de zeven dagen sociale stress veroorzaakte. De serie experimenten was bedoeld om het worst-case scenario te bepalen voor vaccin uitscheiding in een gestrest katten. Opnieuw gold dat, ondanks het ontbreken van klinische symptomen van ziekte, bij alle gevaccineerden uitscheiding werd waargenomen (20/20), meestal detecteerbaar binnen twee tot vier dagen na vaccinatie. De hoeveelheid uitgescheiden virus was minimaal met de meeste detecteerbare hoeveelheden bij de detectiegrens, $10^{1.4}$ TCID₅₀/swab. De meeste dieren (16/20) vertoonden geen uitscheiding op de dag na vaccinatie 15 (DPV 15), maar een paar (1-3) dieren vertoonden sporadische uitscheiding van lage titers van virus na het mengen van nieuwe sentinels op DPV 14 of DPV 21. Het niet in staat zijn van de lage titer uitscheiding om een serieuze bedreiging te vormen voor verspreiding bij deze dieren werd bevestigd door het niet in staat zijn om virus of FHV-specifieke seroconversie in the sentinels te detecteren. De hoogste waarschijnlijkheid van verspreiding naar een sentinel werd gezien als co-mingling optrad binnen de eerste zeven dagen na vaccinatie (2/6 indien op dag 0 of 7 na vaccinatie). Ook hier geldt dat de uitscheiding van beperkte duur was en van een lage amplitude; er werden slechts lage titers van FHV neutraliserende antilichamen in de sentinels geïnduceerd (range: 1:2 - 1:8).

Alles bij elkaar genomen geldt dat de shed/spread-gegevens aantonen dat sprake is van minimale uitscheiding van de vaccinstammen in de oro-faryngeale secretie na intranasale toediening bij zogende kittens of kittens in de doelleeftijd die worden blootgesteld aan stressvolle sociale interacties. Zelfs op zijn hoogtepunt is de uitscheiding ineffectief in termen van het infecteren van gevoelige cohorten. Wij beschouwen zogende pasgeboren

kittens en zogende volwassen wijfjes als belangrijke voorbeelden van immunoincompetente katten en katten die lijden aan immunosuppressie. Bij deze dieren werd de veiligheid van het vaccin bevestigd.

e. Veiligheid bij zwangere katten

FHV wordt over het algemeen geassocieerd met complexen van de bovenste luchtwegen. Als gevolg van de specificiteit van virale cel tropisme is niet bekend dat het direct invloed heeft op ander lichaamsweefsel, systemen of organellen. De enige andere potentiële complicaties (zoals gegeneraliseerde infecties, abortussen, etc.) geassocieerd met dit virus zijn in hoge mate te wijten aan secundaire binnendringende pathogenen en niet rechtstreeks aan het virus. Door de relatief lage niveaus van horizontale overdracht van gevaccineerde katten, bestaat de mogelijkheid dat het vaccinvirus in aanraking komt met zwangere volwassen wijfjes. Het resultaat daarvan wordt geacht van weinig invloed te zijn op de zich ontwikkelende foetus, in die zin dat het FHV virus niet speciaal het voortplantingssysteem aangrijpt. Bij recente onderzoeken verricht bij zogende katten en pasgeboren kittens met gebruikmaking van ons TK-gen deleted vaccin, geldt dat het virus

1) bij geen van de gevaccineerde kittens en/of bij sentinel zogende volwassen wijfjes pathologie veroorzaakte, 2) niet op significant voldoende niveaus uitgescheiden was om te leiden tot seroconversie bij blootgestelde sentinel dieren.

Dus wordt niet verwacht dat horizontale en/of verticale overbrenging (indien van toepassing) van dit vaccin virus veiligheidsproblemen veroorzaakt voor pasgeboren, zogende, immunoincompetente en/of zwangere katten.

Kennis en ervaring verkregen bij eerdere ontwikkelingsactiviteiten

Alle hierboven beschreven experimenten hebben aangetoond dat het vaccin veilig kan worden toegediend aan katten via de intranasale toedieningsweg. De experimenten hebben aangetoond dat het serum veilig is voor gebruik bij katten op de jongste leeftijd (8 weken) die op het etiket zal worden aanbevolen. Ook werd aangetoond dat geen reversie van de vaccinstammen tot de wildtype stam plaatsvindt en de vaccinstammen niet virulent worden na vijf kat-passages. Ook werd aangetoond dat gedurende een korte periode na vaccinatie de gevaccineerde katten de vaccinstammen uitscheiden en dat andere katten in nauw contact met de gevaccineerde katten geïnfecteerd kunnen raken. Deze katten vertoonden ook klinische symptomen die gerelateerd waren aan de vaccinstammen. Al deze experimenten werden uitgevoerd onder gecontroleerde condities bij Specific Pathogen Free (SPF) katten. In de geplande trial is het doel het onderzoeken van de veiligheid van het vaccin bij niet-SPF katten onder veldcondities.

Toekomstige activiteiten

De geplande trial is de laatste stap in de ontwikkeling van dit vaccin. Als deze trial succesvol is, zullen alle gegevens worden samengevat en gepresenteerd aan de instanties in Europa in verband met de aanvraag van een volledige vergunning voor het in de handel brengen.

Voordelen

Aan het begin van de ontwikkeling van dit vaccin zijn andere benaderingen, bijvoorbeeld geïnactiveerd FIV-virus, subunits getest, maar zonder succes. De enige succesvolle benadering was gebaseerd op het in deze toepassing beschreven vaccin. Het vaccin is bestemd voor gezonde kittens als ondersteuning bij de preventie en/of vermindering van FIV plasma viral loads. Bovendien helpt dit product bij de vermindering van klinische symptomen geassocieerd met feline immunodeficiency syndrome bij gevaccineerde katten en ondersteunt het bij de vermindering van FIV-shed/spread van gevaccineerde katten. Bovendien helpt dit vaccin bij de preventie van ziekte veroorzaakt door Feline Herpes Virus.

Risico's

Schatting van het risico voor FHV-vaccin

De beoordelingen van risicoberekeningen uit het gebruik van het vaccin worden weergegeven in tabel 6. De schatting werd verricht met gebruikmaking van de benadering beschreven door Gay en Orr [1]. Elk van de drie onderdelen van de beoordeling werd apart geëvalueerd. De "Degree of Certainty Rating II" werd geselecteerd voor de beoordeling omdat er geen geval was waarin de Likelihood rating Medium of High en de Consequence rating ook Medium of High was, wat de "Degree of Certainty Rating I" de geschikte schaal zou hebben gemaakt. Rechtvaardigingen voor elk van de ratings worden weergegeven in Tabel 7.

Tabel 6. Schatting van het risico op Feline Immunodeficiency Virus-Rhinotracheitis Vaccin, Living Feline Herpes Virus Vector

Risico op:	Waarschijnlijkheid van een bijwerking (LL, LM of LH)†	Mate van zekerheid rating II (C, MC, of U)‡	Consequence Rating (CL, CM, of CH)§	Mate van zekerheid rating II (C, MC, of U)‡	Risico-karakterisering*	Verwachte risico*	Risico-rating*
Veiligheid voor de gezondheid van het dier	LL	C	CL	C	LL•C•CL•C	1,000	L
Veiligheid voor de volksgezondheid	LL	C	CL	C	LL•C•CL•C	1,000	L
Veiligheid voor het milieu	LL	MC	CL	MC	LL•MC•CL•MC	0,5625	L
Totale range (worst case)	LL	MC	CL	MC	LL•MC•CL•MC	0,5625	L

* Waarde en risicoratings (respectievelijk tabellen 2 en 3) van de USDA APHIS Risk Analysis for Veterinary Biologics [1], pp. 11-12.

† LL = Likelihood Low (waarschijnlijkheid laag); LM = Likelihood Medium (waarschijnlijkheid gemiddeld); LH = Likelihood High (waarschijnlijkheid hoog)

‡ C = Certain (zeker); MC = Moderately Certain (gemiddeld zeker); U = Uncertain (onzeker)

§ CL = Consequence Low (consequentie laag); Consequence Medium (consequentie gemiddeld); Consequence High (consequentie hoog)

Tabel 7. Rechtvaardiging voor de risicoratings*

Risico voor:	Likelihood Rating en Reasons †	Consequence Rating en Reasons †
Veiligheid voor de gezondheid van het dier	Laag	Laag
	Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij gevaccineerde dieren bij een beschermende dosis of veld dosis	Blootstelling aan vaccin geeft een immuunrespons – potentieel minder spreiding van wildtypen
	Geen bewijs voor reversie naar virulentie in backpassage-onderzoek	Extreem lage waarschijnlijkheid dat het vaccin ziekte veroorzaakt
	Deletional inactivering van het thymidinekinasegen atteneert de vaccinstammen	Lage pathogeniciteit van vaccinstammen bij doeldieren
	Genotype van backpassaged vaccinstammen veranderde niet zoals bevestigd via PCR	Vaccinstammen zijn genetisch stabiel; weinig bezorgdheid voor reversie naar virulentie
	Fenotype verandert niet in vaccinstammen verkregen uit gevaccineerde dieren	Vaccinstammen zijn fenotypisch stabiel
	Aanzienlijke vermindering van het vermogen om de host latent te koloniseren	Het is niet waarschijnlijk dat het doeldier als reservoir fungeert
	Geen mortaliteit of morbiditeit als gevolg van overdosering, zelfs niet bij jonge kittens	Onopzettelijke overdosering schaadt het dier niet
	Mogelijkheid van blootstelling van een niet-doeldier, maar FHV kan niet repliceren in een ander dier dan de kat	Vaccin kan niet repliceren in een niet-doeldier en kan geen ziekte veroorzaken
Veiligheid voor de volksgezondheid	Laag	Laag
	Een lage waarschijnlijkheid dat mensen aan hoge spiegels van het vaccin worden blootgesteld	Onopzettelijke inname of inhalatie veroorzaakt geen virusspecifieke klinische reactie of immuunreactie
	Geen pathogeniciteit van FHV of FHV vectoren bij de mens	FHV kan niet repliceren in de mens
	Het is onwaarschijnlijk dat vaccinstammen worden gehandhaafd in of shedden uit de mens gedurende lange perioden	Lage geneigdheid van de mens tot het shedden van de vaccinstammen
Veiligheid voor het milieu	Laag	Laag
	Beperkte duur van uitscheiding na vaccinatie	Beperkte blootstelling van de vaccinstammen aan het milieu
	Extreem laag reversiepotentiaal	Laag risico dat vaccinstammen overgaan in wildtypen
	Host/range beperkt tot katten	Afgenomen vermogen om te verspreiden in het gehele milieu
Geen bewijs van hogere overlevingskansen van het vaccin vs. wildtypestammen op oppervlakken, in kattenmest en in water	De vaccinstammen hebben geen voordelen vergeleken met wildtypen als het gaat om overleven in het milieu, waardoor de distributie beperkt wordt	

* Risicoratings worden weergegeven in Tabel 6.

Algehele risicobeoordeling

Bepaald werd dat de algehele risicorating voor het vaccin laag was. Daarom hoeft er slechts sprake te zijn van weinig bezorgdheid met betrekking tot de introductie van het vaccin in het milieu en is er grote rechtvaardiging voor goedkeuring om het vaccin te beoordelen bij gecontroleerd veldonderzoek en voor licentiering van het product voor verkoop, distributie en gebruik bij katten.

Beheersings-, controle- en bewakingsmaatregelen

Controle van GMM en genspreiding

De waarschijnlijkheid dat de vaccinvirussen in het milieu blijven is afhankelijk van de mate en duur van uitscheiding uit de gevaccineerde dieren, de tijd die de vaccinvirussen worden blootgesteld aan het milieu en of de omstandigheden gunstig zijn voor overleving van de vaccinvirussen. De vaccinvirussen, zowel als andere endemische feline herpes virussen, kunnen in eerste instantie gevonden worden in oro-nasaal-conjunctivale secreties. Blootstelling kan plaatsvinden vanuit deze bronnen en als gevolg van morsen van vaccin. Als vaccin gemorst wordt, zijn alfaherpesvirussen niet speciaal geschikt voor langdurige overleving buiten de host en de genetische manipulaties die plaatsvinden aan de FHV vector geven geen fysieke veranderingen aan de virussen die hun duurzaamheid of overlevingskansen in het milieu zouden verhogen. Als zodanig wordt het als onwaarschijnlijk beschouwd dat de vaccinstammen beter in het milieu zullen overleven dan de respectievelijke wildtype parent.

Beoordelingen van de overlevingsmogelijkheden van de vaccinstammen en de wildtype parent werden bestudeerd met gebruikmaking van een niet-poreus oppervlak, kattenmest en water.

Niet-poreus oppervlak

Dit type oppervlak kan het equivalent zijn van de bovenzijde van een behandelafel in een dierenartspraktijk waarop een druppel vaccin kan terecht komen. Om het worst-case scenario te representeren werd een grotere hoeveelheid en sterkte virus gebruikt dan in het eindproduct aanwezig zal zijn (1 ml vergeleken met 0,5 ml; checken groter dan de maximum release titer van het virus). Bovendien werd aangenomen dat dit soort morsen van virus niet zou worden ontdekt en opgeruimd of gedesinfecteerd. Kortgezegd werden de virussen zo opgezet dat replicate 1-ml aliquots geplaatst werden in de wells van steriele 24-wells platen. Deze platen werden geplaatst in een functionerende bio-safety laminar flow hood. Dit betekende dat in de loop van de tijd (24-48 uur) het materiaal werd blootgesteld aan de lucht en uitgedroogd raakte. Bij elk monsternamepunt werd de desbetreffende well aangepast tot een totaal volume van 1 ml (door toevoeging van steriel water, indien nodig) en vervolgens getitreerd op gevoelige cellen. Er was weinig verschil tussen de levensvatbaarheidscurves voor elk van de vaccinstammen of van de wildtype parent. De levensvatbaarheid van alle drie de stammen nam af van de eerste titers met 4,5-6 log in 240 uur (10 dagen). Deze gegevens geven aan dat gemorst virus zijn infectiviteit snel verliest bij typerende laboratoriumtemperaturen en vochtigheid, zelfs in situaties waarin het gemorste virus niet werd opgeruimd of gedesinfecteerd. De gegevens tonen ook aan dat zowel wildtype FHV als rFHV-FIV een soortgelijke afname in levensvatbaarheid hebben

Kattenmest

Een andere mogelijke plaats voor gemorst virus of besmetting is een kattenbak. Kattenmest absorbeert sterk en heeft de neiging grote hoeveelheden lime check with English word??? te bevatten (waardoor de alkaliniteit toeneemt). In verband daarmee

leek het onwaarschijnlijk dat de virussen lange tijd infectieus zouden blijven. Om deze assumptie te bevestigen, werden monsters van de vaccinvirussen van wildtype FHV gemengd met een algemeen type kattenmest. Een initiële hoge infectieuze dosis (circa 10x meer dan de maximum release titer) werd toegevoegd aan 100 g kattenmest en bij kamertemperatuur bewaard in een gesloten buis. Elke monsternamperiodes werd een 10-g aliquot verwijderd en verwerkt voor de recovery van infectieus virus. Ondanks de zeer infectieuze inputdoses kon 24 uur later geen infectieus virus worden teruggevonden. Het was zelfs drie uur na het mengen al onmogelijk om virussen te detecteren.

De levensvatbaarheid van alle drie de stammen nam binnen drie uur af met 1,3-2,0 log, onder de detectiegrens. Deze gegevens geven aan dat als het vaccin gemorst wordt op kattenmest de virussen snel ondetecteerbaar worden. De gegevens laten ook zien dat zowel wildtype FHV als TK-deleted FHV soortgelijke maten van afname van de levensvatbaarheid hebben in kattenmest.

Water

Een andere plaats waar contaminatie plaats zou kunnen vinden was de drinkbak van de kat. Daarom werden de levensvatbaarheid van de vaccinvirussen en het wildtype FHV parent gecontroleerd in opzettelijk gecontamineerd kraanwater. Kortgezegd werd een monster kraanwater gesteriliseerd via filtratie (0,22 µm) en vervolgens ingespoten met bekende hoeveelheden virus. De desbetreffende monsters werden in steriele buizen bewaard bij kamertemperatuur en minimaal dagelijks gesampled om de infectieuze titer te meten. De levensvatbaarheidscurves voor de op FHV gebaseerde virussen in kraanwater waren soortgelijk, ongeacht de tijd van monsternam. De levensvatbaarheid van alle drie de stammen daalde vanaf de initiële titers tot bij de detectiegrens met 5 log in 140 uur (circa zes dagen). Dit geeft aan dat de vaccinvirussen niet verwacht worden lange tijd te overleven bij blootstelling aan het normale milieu van de kat, de dierenartspraktijk of de thuissituatie.

Deze onderzoeken toonden aan dat het verwijderen van een deel van het TK-gen uit het FHV de milieustabiliteit van het virus van de wildtype FHV parent stam niet veranderde.

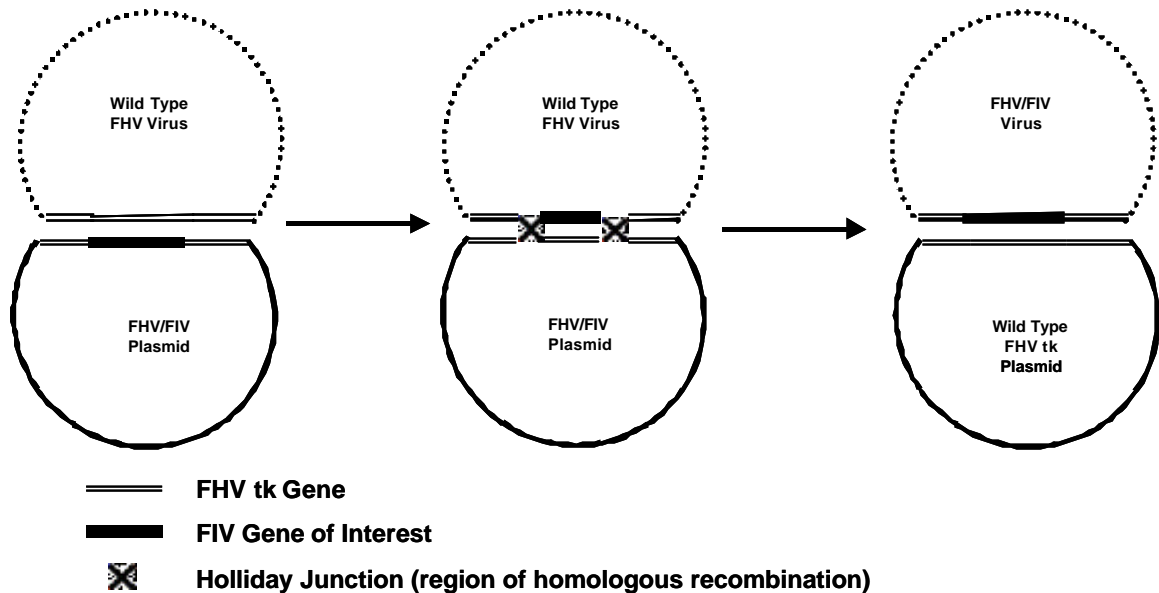
Risico van verspreiding van behandelde kat naar andere katten.

In deze trial werden uitsluitend jonge katten gevaccineerd van ca. 8 en 12 weken oud. Op die leeftijd leven de jonge kittens binnenshuis en kunnen daardoor niet buitenshuis andere katten infecteren. Als er andere katten in hetzelfde huis leven als de gevaccineerde kat worden die katten geïncludeerd in de klinische observatie gedurende de trial.

Genetische stabiliteit van de GMM

Het vaccin bestaat uit twee FHV-vectoren met een deletie in het TK-gen, wat het TK-negatieve fenotype geeft (?TK). De geattenuerde FHV-vectoren werden gegenereerd door een proces van homologe recombinatie, waarbij de flankerende TK-sequenties rond de FIV expressiecassettes fungeren als homologe sequentie crossover sites met het wildtype FHV genoom. Een schematische weergave van deze events en het resultaat wordt weergegeven in Afbeelding 1.

Afbeelding 1. Homologe recombinitie tussen wildtype FHV en FHV Δ TK/FIV Plasmid Vector



Om de genetische stabiliteit te bevestigen, vond vijf maal sequentiële passage plaats van de rFHV-FIVenv en rFHV-FIVgag constructen door katten (sectie b). Virussen uit oro-faryngeaal weefsel na vijf passages en oorspronkelijke inocula werden geanalyseerd door PCR om genetische stabiliteit aan te tonen. De PCR gegevens gaven aan dat de PCR producten gegenereerd uit primers specifiek voor de TK deletie en de FIVenv van FIVgag gen-inserts bevestigen dat de TK deletie en FIV gen-inserts intact bleven, op de juiste plaats en stabiel zoals vergeleken met de rFHV-FIVenv van rFHV-FIVgag materiaal vóór passage bij katten

Deze gegevens ondersteunen de conclusie dat de virulentie-attenuerende gendeleties in beide vaccincomponenten genetisch stabiel zijn. Er zijn geen bekende mechanismen voor het spontaan genereren van een deletie binnen het genoom, zoals de spontane reversie van een puntmutatie of een single base deletie. Het is echter mogelijk dat het TK-gen verkregen wordt door homologe recombinitie met een FHV die een functioneel TK bevat. Daardoor voorkomt het gebruik van dezelfde deletie in beide vaccincomponenten het optreden van recombinitie met de andere vaccincomponent zodanig dat functionele recovery van het TK-gen kan plaatsvinden.

Van alphaherpesvirussen is bekend dat het “recombinogene” virussen zijn met veel recombinitie, zowel *in vitro* als *in vivo*. Met name dit kenmerk wordt in de literatuur beschreven voor herpes simplex virus (HSV) en pseudorabiesvirus (PRV of Aujeszky’s disease virus). Terwijl er weinig bewijs bestaat voor recombinitie tussen FHV-isolaten *in vivo*, is er een beschrijving van dit recombinitieproces *in vitro* als verschillende virussen werden gebruikt voor de co-infectie van dezelfde cellen. Recombinitie *in vivo* tussen verschillende isolaten/stammen is gemeld voor PRV en HSV.

Er is geen homologie tussen herpesvirus TK-genen en host cellular TK-genen en er is beperkte homologie van FHV TK met andere herpesvirus TK-genen. Het percentage homologieën tussen het FHVΔTK3' en het FHVΔTK5' backbonevirus en andere virussen wordt weergegeven in respectievelijk tabel 8 en tabel 9.

Tabel 8. Percentage homologieën van FHVΔTK3' met andere herpesvirus TK-genen*

	FHVΔTK3'	Marek 1	PRV	Canine Herpesvirus	Bovine Herpesvirus2	Equine Herpesvirus	FHV wt
FHVΔTK3'	100	17	25	23	19	19	37
Marek 1		100	40	45	36	44	45
PRV			100	46	56	58	47
Canine HV†				100	43	47	54
Bovine HV2					100	45	42
Equine HV						100	53
FHV wt							100

* Thymidinekinasesequenties werden gezocht en gevonden in openbare databases. De Align X module van Vector NTI 7, die het Clustal W algoritme gebruikt, werd gebruikt voor het uitvoeren van een meervoudige uitlijning ter vergelijking van die sequenties met de bekende sequentie van het 3' eind van de FHVΔTK regio die in de FHV/FIV virussen blijft. De meervoudige uitlijning gegevens werden daarna gebruikt voor het genereren van vergelijkingswaarden.

† HV = herpesvirus

Tabel 9. Percentage homologieën van FHVΔTK5' met andere herpesvirus TK-genen*

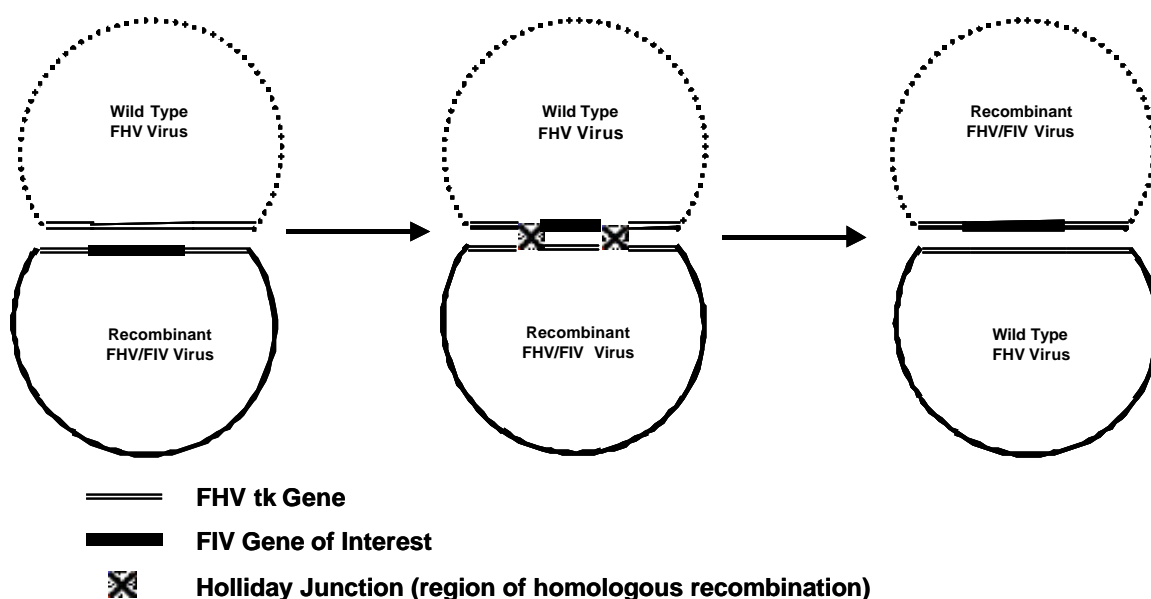
	FHVΔTK5'	Marek 1	PRV	Canine Herpesvirus	Bovine Herpesvirus2	Equine Herpesvirus	FHV wt
FHVΔTK5'	100	19	20	23	20	22	39
Marek 1		100	38	45	37	42	44
PRV			100	46	56	58	48
Canine HV†				100	44	46	54
Bovine HV2					100	45	41
Equine HV						100	54
FHV wt							100

* Thymidinekinasesequenties werden gezocht en gevonden in openbare databases. De Align X module van Vector NTI 7, die het Clustal W algoritme gebruikt, werd gebruikt voor het uitvoeren van een meervoudige uitlijning ter vergelijking van die sequenties met de bekende sequentie van het 5' eind van de FHVΔTK regio die in de FHV/FIV virussen blijft. De meervoudige uitlijning gegevens werden daarna gebruikt voor het genereren van vergelijkingswaarden.

† HV = herpesvirus

De lage mate van homologie tussen verschillende herpesvirus TK-genen en cellulaire TK-genen maakt het onwaarschijnlijk dat het FHV ?TK-gen kan worden verkregen door andere herpesvirussen of cellulaire TK-genen. Dit betekent dat de primaire methode voor de recovery van het virulente TK fenotype de onwaarschijnlijke co-infectie zou zijn van dezelfde cel binnen een intact, TK-positief FHV en een vaccinvectoren. In dit hypothetische geval kan homologe recombinatie optreden om recovery van het TK-positieve fenotype van de vaccinstam te verkrijgen. Door dit te doen zou echter een TK-negatief fenotype gegenereerd worden in de wildtype-donor (zie figuur voor een diagram van homologe recombinatie).

Figuur 2. Homologe recombinitie tussen wildtype FHV en FHV Δ TK/FIV virus



Het netto-resultaat is silent, omdat de onwaarschijnlijke restauratie van het TK-positieve fenotype zou resulteren in een reciprook TK-negatief fenotype als gevolg van een virus met de Δ TK deletie dat de FIV antigeen expressiecassette bevat.

De bovenstaande gegevens tonen aan dat de Δ TK deletie en bijbehorende FIV inserts stabiel zijn. De twee viruscomponenten kunnen elkaars virulentie niet herstellen. Waar het theoretisch mogelijk is dat co-infectie optreedt met een wildtype FHV en de virulentie homologe recombinitie herstelt, is het netto-resultaat dat het wildtypevirus het Δ TK-genotype versterkt (en dus het TK-negatieve fenotype) naast de FIV expressiecassette (Figuur 2).

De in de voorgaande paragrafen gegeven informatie toont aan dat er weinig homologie bestaat tussen de TK-genen van FHV en andere niet-herpesvirus bronnen van TK-genen. Er is zelfs beperkte homologie tussen de TK-genen van de verschillende leden van de alfaherpesviridae (tabel 8 en tabel 9). Een mogelijke bron van homologe template voor succesvolle recombinitie met de rFHV-FIV vaccin virussen is het homologe TK-gen uit het wildtype FHV (Figuur 2). Het is echter onwaarschijnlijk dat dit scenario optreedt omdat voor succesvolle recombinitie de virussen minimaal moeten co-inficeren met dezelfde cel, het meest waarschijnlijk op hetzelfde moment, en uitsluitend in de cellen van de kat kan optreden omdat FHV alleen te vinden is in de cellen van de kat. Zelfs als we andere factoren negeren die recombinitie zouden bevorderen (bijv. de noodzaak om relatief gelijke hoeveelheden wildtype FHV en rFHV virus te hebben), zou het netto-resultaat van recombinitie tussen een TK-negatief FHV-FIV vaccin en een FHV wildtype zijn dat het wildtype FHV een TK-negatief FHV-FIV wordt en het vaccin een normaal FHV wordt. Zo wordt door te fungeren als donor van het TK-gen de wildtype parent TK-negatief als

gevolg van inclusie van het FIV-gen, zelfs als het het FIV-gen van de vaccinstam vervangt door het wildtype TK-gen. Zo is het gecalculeerde risico van een dergelijk onwaarschijnlijk event zeer laag vanwege de stoichiometrie van de reactie als zodanig dat geen fenotype van virus (TK-positief of TK-negatief/FIV) zal toenemen of afnemen te koste van het profijt van de ander.

Vernietiging van GMM-bevattend materiaal

De lege flacons en applicator worden verzameld op elke onderzoekslocatie door de sponsor. Sentence is wrong translated check original worden vernietigd ter plaatse bij de R&D-locatie van de sponsor volgens de interne procedures voor recombinanten.

Trainingseisen

De dierenarts die de katten gaat vaccineren wordt getraind in de manier waarop hij de katten intranasaal moet vaccineren. Hij/zij wordt ook getraind in het omgaan met het recombinantvaccin en het decontamineren van de omgeving van de vaccinatie als vaccin wordt gemorst.

Spoedeisende situaties

Ondanks het verwaarloosbare risico dat gerelateerd is aan het gebruik van Pfizer FIV wordt een plan voor spoedeisende gevallen bepaald. Bij onopzettelijke injectie bij de mens adviseren wij om onmiddellijk medisch advies in te roepen en de bijsluiter of het etiket aan de arts te tonen. In geval van onopzettelijk breken van een flacon moet het gecontamineerde oppervlak met bleek worden gedesinfecteerd.

Indien een onverwacht voorval optreedt, worden 3 handelingsfasen geïmplementeerd:

-Alertfase

Elke waarneming die niet kan worden gerelateerd aan de normale bijwerkingen na vaccinatie (en voorbijgaande lethargie) moet worden gemeld aan de dierenarts die het onderzoek uitvoert en aan de monitor van de trial.

Het desbetreffende dier wordt door zijn eigenaar binnenshuis gehouden.

-Onderzoeksfase

De van toepassing zijnde monsters worden genomen en naar het laboratorium gezonden voor virusisolatie en -identificatie.

Behandeling van het dier wordt onmiddellijk voorgeschreven door de dierenarts.

-Actiefase

De diagnose is bekend vóór het eind van de trial en het voorval is niet gerelateerd aan het vaccin:

De onderzoeker begint met de behandeling van het desbetreffende dier.

De diagnose is bekend vóór het eind van de trial en het voorval is gerelateerd aan het vaccin:

De rekrutering van katten voor de trial wordt stopgezet. De eigenaars van katten die reeds gevaccineerd zijn met Pfizer FIV vaccin wordt gevraagd hun katten binnenshuis te houden voor een follow-up na 1 maand.

De oorzaak van het voorval is niet bekend aan het eind van de trial.

Als de oorzaak van het onverwachte voorval niet is vastgesteld aan het eind van de trial, kan een bijwerking die gerelateerd is aan het vaccin niet worden uitgesloten. De follow-up van alle dieren die in de trial geïncubeerd zijn wordt voor 1 maand na de trial verlengd.

Overige beheersings-, controle- en bewakingsmaatregelen

Niet van toepassing.

Verantwoordelijkheden van de melder

De toestemming die kan worden gegeven aan de melder door de bevoegde minister stelt dat de melder volledige civiele aansprakelijkheid neemt met betrekking tot de schade die zou kunnen worden veroorzaakt door de opzettelijke introductie aan de gezondheid van mens, dier en milieu.

Inspectie door de openbare instanties

Inspecteurs zijn belast met de inspectie van de trials op overeenstemming met de voorwaarden aangegeven in de toestemming en met het onderzoeken van potentiële inbreuken op de toestemming. In gevallen waarin slecht management of bedrog wordt vastgesteld, worden specifieke sancties opgelegd.

Activiteitsrapport

Aan het eind van de trial moet een door de melder opgesteld activiteitsrapport worden verstrekt aan de bevoegde instantie. Dit activiteitsrapport omvat tenminste de volgende gegevens:

De locatie en periode van introductie

De precieze aard van de daadwerkelijk geïntroduceerde GMM's

De doelstellingen van de trial

De maatregelen die werden genomen ter preventie van ongewilde introductie van transgeen materiaal

Indien van toepassing de maatregelen die werden genomen ter bescherming van het proefdier tijdens de toediening van het GMM-bevattende onderzoeksgeneesmiddel.

Indien van toepassing de maatregelen die werden genomen ter bescherming van de familieleden van de behandelde patiënten

De maatregelen die werden genomen ter bescherming van de medewerkers die het GGM-bevattende materiaal moesten hanteren

De methode gebruikt voor de vernietiging van het ongebruikte of gecontamineerde materiaal

De tijdens de trial verkregen resultaten

Een overzicht van de controle van de patiënt/het dier op GMM-uitscheiding

Een overzicht van de bewaking van GMM of recombinant DNA in het milieu.

Literatuurverwijzingen

[1] Gay CG, Orr RL. Risk analysis for veterinary biologics. Animal and Plant Health Inspection Service, USDA. 4 February 1994.

Verklarende woordenlijst

DNA producten gebruik makend van genetische modificatie

DNA producten gebruik makend van genetische modificatie.

Deze producten worden geproduceerd door genetische modificatie waarin DNA coderend voor het gewenste product is geïntroduceerd, in het algemeen door het gebruik van een plasmide of een virale vector. Dit DNA wordt ingebracht in een cellijn of een micro-organisme, waarin dit DNA wordt afgelezen en vertaald in eiwit. Het gewenste product wordt geïsoleerd door een extractie en een zuiveringsproces. De cel of het micro-organisme zonder het vreemde DNA wordt gast cel genoemd en de cel of het vreemde micro-organisme plus het DNA coderende voor het gewenste eiwit wordt het gastheer-vector systeem genoemd.

Vector/Ontvanger

Een micro-organisme dat zich kan vermenigvuldigen, waarin de genetische informatie wordt ingebracht voor het product waarin men geïnteresseerd is.

Vector vaccin (volgens PhEur 0062)

Vector vaccines zijn vloeibare of gevriesdroogde preparaten van een of meer type levende micro-organismen (bacteriën of virussen) die niet of in geringe mate ziekteverwekkend zijn voor het doeldier, waarin een of meerdere genen zijn geïntroduceerd van andere micro-organismen, waardoor er een beschermende immuun respons wordt opgewekt tegen dit micro-organisme.

Genetisch gemodificeerde levende vector vaccines

Genetisch gemodificeerde levende vector vaccines

Genetisch gemodificeerde levende vector vaccines zijn preparaten van een of meer typen levende bacteriën of virussen. Een of meer DNA/RNA sequenties coderend voor vreemde antigenen zijn ingebracht in deze vector vaccines. Deze organismen zijn stabiele, niet of slechts gering ziekteverwekkend voor het doeldier

Contactinformatie

Als u opmerkingen hebt aangaande het openbaar dossier van onze activiteiten of aanvullende informatie wilt verkrijgen over de opzettelijke introductie, kunt u contact met ons opnemen op het volgende adres.

Pfizer Public Relation: Pfizer Ltd. Telephone No. +44 (0) 1304 616161