

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM	9 december 2020
KENMERK	CGM/201209-04
ONDERWERP	Vervolgadvies over de inschaling van productiewerkzaamheden met het rVSIVΔG-CoV2-S vaccin tegen COVID-19

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Op 6 oktober jongstleden heeft de COGEM advies uitgebracht over de inschaling van productiewerkzaamheden (ontdooien, formuleren en het uitvullen in ampullen) van een kandidaatvaccin tegen COVID-19. Naar aanleiding van door de aanvrager overlegde additionele informatie is de COGEM gevraagd (IG 20-169_2.8.000) of de door haar geadviseerde inperkingsmaatregelen bijgesteld kunnen worden.

Het eerdere advies betrof een vergunningaanvraag van Intervet International B.V. voor handelingen met een genetisch gemodificeerd (gg-) Vesicular stomatitis Indiana virus (VSIV), waarvan het G-eiwit volledig vervangen is door het Spike glycoproteïne (S) van SARS-CoV-2, genaamd rVSIVΔG-CoV2-S.^a In het advies oordeelde de COGEM dat attenuering van rVSIVΔG-CoV2-S ten opzichte van wildtype VSIV aannemelijk was, echter de COGEM was niet in staat te bepalen in welke mate het rVSIVΔG-CoV2-S geattenuëerd is vanwege het ontbreken van experimentele gegevens. Daarnaast kon de COGEM op basis van de aangeleverde data geen uitspraak doen over eventuele verandering van het tropisme en virulentie van deze vaccinkandidaat tegen COVID-19.

De COGEM was van oordeel dat bij de voorgenomen werkzaamheden de kans op verspreiding van rVSIVΔG-CoV2-S naar de productieruimte klein, maar niet geheel

^a COGEM (2020). Inschaling productiewerkzaamheden met het rVSIVΔG-CoV2-S vaccin tegen COVID-19. COGEM Advies CGM/201006-03



uitgesloten is. De kans op verdere uitsleep van rVSIVΔG-CoV2-S naar het milieu achtte zij verwaarloosbaar klein, mits de buitenkant van de ampullen na het vullen niet besmet is en contact met gevoelige dieren door medewerkers tot 3 dagen na het uitvoeren van de werkzaamheden wordt vermeden. Alles in overweging nemende, adviseerde de COGEM om de grootschalige werkzaamheden met rVSIVΔG-CoV2-S vaccin in te schalen op MI-III, met inbegrip van de door de aanvrager/BGGO voorgestelde aanvullende maatregelen en de hierboven door de COGEM genoemde maatregelen aangaande de ampullen en de medewerkers.

Naar aanleiding van aanvullende vragen van bureau GGO, heeft de aanvrager data overlegd van experimenten in proefdieren en vraagt de aanvrager middels een 2.8-formulier om omlaagschaling van werkzaamheden met rVSIVΔG-CoV2-S op ML-II. Eveneens vraagt de aanvrager om een heroverweging van de door de COGEM voorgestelde maatregel dat productiemedewerkers 3 dagen geen contact mogen hebben met bevattelijke dieren. Deze nieuwe aanvullende informatie is de aanleiding geweest voor bureau GGO om de COGEM om aanvullend advies te vragen. De vragen van bureau GGO aan de COGEM zullen hieronder puntsgewijs worden behandeld.

Vraag 1: Is de COGEM, op basis van de nieuwe experimentele gegevens, van mening dat rVSIVΔG-CoV2-S geattenuëerd is ten opzichte van wildtype VSIV?

Het gg-vaccin rVSIVΔG-CoV2-S is een chimeer virus gebaseerd op VSIV, waarbij het G-eiwit is vervangen door het S-eiwit van SARS-CoV-2, het virus dat COVID-19 veroorzaakt. Het betreft een chimeer virus met verhoogde replicatie-eigenschappen en een geoptimaliseerd S-eiwit, verkregen na selectie door seriële passage van rVSIVΔG-CoV2-S in cellen.

De aanvrager heeft experimentele *in vivo* data overlegd ter onderbouwing van de attenuering van rVSIVΔG-CoV2-S. In deze experimenten werden gevoelige dieren (goudhamsters) en minder gevoelige dieren (konijnen en katoenratten) via verschillende toedieningswijzen geïnoculeerd met rVSIVΔG-CoV2-S. De aanvrager concludeert dat er geen of te verwaarlozen hoeveelheid replicatie van het gg-virus werd gedetecteerd in katoenratten en konijnen na intramusculaire toediening, intranasale toediening of inoculatie via de slijmvliezen. In goudhamsters werd na intramusculaire toediening geen tot verwaarloosbare replicatie waargenomen, en lage hoeveelheden replicatie na orale toediening van de gg-vector. De goudhamsters werden tot 7 dagen na inoculatie geobserveerd en vertoonden geen klinische afwijkingen, noch werden duidelijke bijwerkingen of specifieke ziektesymptomen waargenomen.

Eveneens heeft de aanvrager *in vivo* resultaten overlegd van biodistributie en ‘shedding’ van rVSIVΔG-CoV2-S in een niet-humaan primatenmodel. Virus RNA is gevonden in bloedplasma en in verschillende weefsels (milt, lever, de plaats van injectie in huid en spier, lymfeklieren, beenmerg, long, nieren, hart en alveesklier) op 24 uur na intramusculaire toediening. Op latere tijdstippen (7, 28 en 56 dagen) werd virus RNA alleen gedetecteerd in de lymfeklieren, de milt en op de plaats van injectie. ‘Shedding’ werd op 24 uur waargenomen in speeksel en feces, maar niet in urine. Op dag 7 en latere tijdstippen kon met plaque assays



geen infectieus virus worden aangetoond. De aanvrager concludeert dat deze gegevens wijzen op een beperkt tropisme van het construct rVSIVΔG-CoV2-S in vergelijking met wildtype VSIV.

Op basis van deze experimentele gegevens concludeert de aanvrager dat rVSIVΔG-CoV2-S geattenuerd is ten opzichte van wildtype VSIV en vraagt om omlaagschaling van werkzaamheden met deze vector.

De goudhamster geldt als een gevoelig diermodel voor VSIV infectie, waarin blootstelling aan lage hoeveelheden virusdeeltjes tot ernstige of lethale ziekte kan leiden.^b De goudhamster blijkt eveneens zeer gevoelig voor infectie met lage doses infectieuze SARS-CoV-2 virusdeeltjes.^c In de door de aanvrager aangeleverde proeven wordt na inoculatie van rVSIVΔG-CoV2-S via verschillende toedieningswijzen geen tot weinig replicatie gedetecteerd, noch zijn duidelijke ziekteverschijnselen waargenomen in goudhamsters. De COGEM merkt echter op, dat in de dierproefexperimenten een positieve controle met het wildtype VSIV ontbreekt. Voor goudhamsters zijn onder meer zowel de specifieke ‘inbred’ stam als de toedieningswijze van invloed op de virulentie van VSIV en de symptomen na infectie.^{b,d} De dierproeven suggereren weliswaar dat rVSIVΔG-CoV2-S geattenuerd is, maar alleen na inclusie van een positieve controle (c.q. wildtype VSIV) is het mogelijk om de mate van attenuatie te bepalen.

Echter, de resultaten van de dierproeven in overweging nemende, in combinatie met de geattenuerde fenotypen van vergelijkbare VSIV-constructen waarbij het gen coderend voor het G-eiwit is vervangen door een gen coderend voor een heteroloog oppervlakte-eiwit,^{e,f,g,h,i,j,k}

^b Fultz PN *et al.* (1981). Genetic analysis of resistance to lethal infections of vesicular stomatitis virus in Syrian hamsters. *Infect. Immun.* 32: 1007-1013

^c Rosenke K *et al.* (2020). Defining the Syrian hamster as a highly susceptible preclinical model for SARS-CoV-2 infection. *Emerg. Microbes Infect.* Nov 29:1-36. doi: 10.1080/22221751.2020.1858177. Epub ahead of print

^d Fultz PN *et al.* (1981). Involvement of cells of hematopoietic origin in genetically determined resistance of Syrian hamsters to vesicular stomatitis virus. *Infect. Immun.* 34:540-549

^e Monath TP *et al.* (2019). rVSVΔG-ZEBOV-GP (also designated V920) recombinant vesicular stomatitis virus pseudotyped with Ebola Zaire Glycoprotein: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine: X* 1: 100009

^f Garbutt M *et al.* (2004). Properties of Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vectors Expressing Glycoproteins of Filoviruses and Arenaviruses. *J. Virol.* 78: 5458-5465

^g Jones S *et al.* (2005). Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat. Med.* 11: 786-790

^h Fuchs JD *et al.* (2015). First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant vesicular stomatitis virus human immunodeficiency virus-1 gag vaccine (HVTN 090). *Open Forum Infect. Dis.* 2:ofv082. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv082>.

ⁱ Liu R *et al.* (2018). A recombinant VSV-vectored MERS-CoV vaccine induces neutralizing antibody and T cell responses in rhesus monkeys after single dose immunization. *Antiviral Res.* 150: 30-38

^j Yahalom-Ronen Y *et al.* (2020). A single dose of recombinant VSV-ΔG-spike vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *bioRxiv* doi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.18.160655v1>

^k Case JB *et al.* (2020). Replication-competent vesicular stomatitis virus vaccine vector protects against SARS-CoV-2-mediated pathogenesis in mice. *Cell Host Microbe* 28: 465-474.e4



is de COGEM van oordeel dat rVSIVΔG-CoV2-S geattenuëerd is ten opzichte van wildtype VSIV.

Vraag 2: Kan de COGEM op basis van de door de aanvrager geleverde aanvullende gegevens instemmen met een inschaling van rVSIVΔG-CoV2-S op ML-II inperkingsniveau voor kleinschalige handelingen?

Op basis van de attenuering van rVSIVΔG-CoV2-S, zoals onderbouwd in het antwoord op vraag 1, stemt de COGEM in met de inschaling van de voorgenomen kleinschalige werkzaamheden met rVSIVΔG-CoV2-S op ML-II, met als aanvullende maatregelen: Open handelingen worden in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd en tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen.

Vraag 3: Is de COGEM van mening, mede gezien (a) de door de aanvrager gehanteerde kledingvoorschriften waarbij in de productieruimte volledig beschermende kleding wordt gedragen die bij het verlaten van de productieruimte wordt achtergelaten in de personensluis en wordt gedesinfecteerd voordat ze wordt gewassen (zie tevens CGM/201111-01) en (b) dat de aanvrager aangeeft dat daarnaast in het geval van een spill door medewerkers kan worden gedoucht (zie tevens CGM/160421-04) alvorens de faciliteit te verlaten, de maatregel dat contact met gevoelige dieren door medewerkers wordt vermeden achterwege kan blijven of alleen gehanteerd hoeft te worden in geval van een spill waarbij de medewerker mogelijk besmet is geraakt met rVSIVΔG-CoV2-S?

De productiewerkzaamheden (ontdooien, formuleren en het uitvullen in ampullen) en de daarbij gehanteerde inperkingsmaatregelen zijn door de aanvrager beschreven in de oorspronkelijke vergunningaanvraag. Ook zijn ze beschreven in een vergelijkbare aanvraag voor productiewerkzaamheden met een op mazelenvirus gebaseerd kandidaatvaccin tegen COVID-19, waarover de COGEM in het hierboven in de vraag genoemde advies heeft geadviseerd.¹

In de aanvullende informatie bij deze aanvraag is de aanvrager hierop verder ingegaan, waarbij de aanvrager aangeeft dat de productiewerkzaamheden in een MI-III ruimte in een volledig gesloten systeem plaatsvinden met uitzondering van het uitvullen van de ampullen. Deze laatste werkzaamheden worden uitgevoerd in een ‘restricted access barrier system’ (RABS), waarbij de productiemedewerkers tijdens het uitvulproces zijn afgeschermd van het gg-vaccin. De medewerkers dragen volledig beschermende cleanroomkleding, inclusief een ‘cleanroom hood’, een veiligheidsbril, handschoenen over de mouwen en ‘cleanroom boots’ (aansluitend over de overall). In de overige (MI-III) productieruimten waar alleen gesloten handelingen plaats vinden, wordt overkleding (laboratoriumjas over de ‘facility kleding’) en een veiligheidsbril gedragen. De overkleding of cleanroomkleding wordt bij het verlaten van de productieruimte achtergelaten in de personensluis en gedesinfecteerd alvorens te worden gewassen. De medewerkers dienen hun handen te wassen bij verlaten van de productieruimte.

¹ COGEM (2020). Inschaling productiewerkzaamheden met gg-MeV-CoV2-S kandidaatvaccin tegen COVID-19. COGEM Advies CGM/201111-01



De aanvrager geeft eveneens aan dat indien een medewerker in aanraking is geweest met het ggo, er de mogelijkheid is te douchen (als onderdeel van de spil-procedure) alvorens de faciliteit te verlaten.

Op basis van de beschreven kledingvoorschriften, is de COGEM van oordeel dat de voorgeschreven maatregel, dat contact met gevoelige dieren gedurende drie dagen na de laatste werkzaamheden vermeden dient te worden, kan worden geschrapd. In het geval van een 'spill' waarbij een medewerker mogelijk in contact is geweest met het gg-virus, adviseert de COGEM dat het noodzakelijk is dat de medewerker zich doucht voordat de productieruimte verlaten wordt.

Vraag 4: De COGEM wordt tevens verzocht, indien van toepassing, om een nadere toelichting te geven welke dieren zij in dit verband als bevattelijke dieren beschouwt (gezien het mogelijk gewijzigde tropisme van rVSIVΔG-CoV2-S) waarmee het contact moet worden vermeden. Beschouwt de COGEM honden en katten tevens als bevattelijke dieren waarmee het contact moet worden vermeden?

VSIV veroorzaakt vesiculaire stomatitis bij runderen, schapen, varkens en paarden. Het is een besmettelijke ziekte die wordt gekenmerkt door blaasjes op de tong, het tandvlees, de uiers en de hoeven van de dieren, en lijkt sterk op mond-en-klauwzeer. Voor zover bekend bij de COGEM, veroorzaakt VSIV geen ziekte bij honden en katten. Hoewel de opname van het S-eiwit van SARS-CoV-2 in de rVSIVΔG-CoV2-S virusdeeltjes in theorie zou kunnen leiden tot binding van de virusdeeltjes aan de ACE-2 receptor van kattencellen, is op basis van de huidige wetenschappelijke kennis geen reden om aan te nemen dat dit zal leiden tot een volwaardige infectie en ziekte. Derhalve worden thans alleen runderen, schapen, varkens en paarden als bevattelijke dieren beschouwd.

Signalering

De COGEM wijst erop dat de productiewerkzaamheden rVSIVΔG-CoV2-S, evenals de handelingen op ML-II inperkingsniveau in de onderhavige vergunningaanvraag vooruitlopend zijn op mogelijke klinische studies. Hierbij zal het rVSIVΔG-CoV2-S vaccin getest worden op effectiviteit en veiligheid met als uiteindelijk doel de vaccinatie van grote groepen mensen ter bescherming tegen COVID-19. In dat geval zal het vaccin, dat replicatie-competent is, geïntroduceerd worden in het milieu. Op basis van de gegevens in deze vraag kan onder meer niet volledig uitgesloten worden dat het virusvaccin zich zou kunnen verspreiden in het milieu. Hoewel de aanvrager resultaten van dierproefexperimenten heeft overlegd over de attenuering, biodistributie en 'shedding' van rVSIVΔG-CoV2-S, signaleert de COGEM dat meer en vollediger experimentele gegevens, met name in de gevoelige diersoort het varken, nodig zijn om te bepalen of er sprake is van een verwaarloosbaar klein risico bij introductie van dit vaccin in het milieu.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c.

- Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo
- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's, DG Milieu en Internationaal
- Dr. K.R.J. Vanmolkot, Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is het COGEM lid dr. ir. G.P. Pijlman niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies