

Aan de Minister van Infrastructuur en Waterstaat
drs. S.Th.M. Hermans
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 05 juni 2025
KENMERK CGM/250605-01
ONDERWERP Vervolgadvies 'controlled human infection' studie met een gg-influenzavirus

Geachte mevrouw Hermans,

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag van het Centre for Human Drug Research in Leiden, getiteld 'The implementation of a controlled human infection model for Influenza A to test vaccines and antiviral therapy' (IM-MV 24-004_001), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over een klinische studie naar de werking van vaccins of antivirale middelen. Deelnemers worden gevaccineerd of krijgen antivirale middelen toegediend, en geïnfecteerd met een genetisch gemodificeerd (gg-)H3N2 influenza A virus; gg-TX71, dat nagenoeg identiek is aan het wildtype influenzavirus TX71. Zij verblijven in isolatiekamers tot zij geen gg-TX71 meer uitscheiden. Er worden strenge eisen gehanteerd voor deelname aan de studie en er worden verscheidene maatregelen opgelegd om verspreiding van gg-TX71 naar derden te voorkomen. Er kan nooit geheel uitgesloten worden dat deelnemers de studie voortijdig verlaten. Omdat er dan nog kans is op uitscheiding van gg-TX71, worden deelnemers opgedragen extra maatregelen te nemen om verspreiding van gg-TX71 te voorkomen. De kans dat een deelnemer de studie voortijdig verlaat, dan nog gg-TX71 uitscheidt, en zich niet aan de opgelegde maatregelen houdt, is uitermate klein. Daarnaast wordt de studie uitgevoerd buiten het griepseizoen, vormt gg-TX71 geen additioneel risico boven de reeds in Nederland voorkomende H3N2-influenza-virussen, en is er enige mate van immuniteit tegen het virus in de bevolking. Alles in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van deze klinische studie verwaarloosbaar klein zijn.

De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c.

- Drs. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo
- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal
- Dr. ir. M.M.C. Gielkens, Loket Gentherapie
- Dr. K.R.J. Vanmolkot, Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
- Drs. K.E. Kok, Ministerie van VWS
- Drs. W.T. Leijs, Ministerie van VWS

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is het COGEM-lid prof. dr. M.C.W. Feltkamp niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Advies Klinische studie naar de effectiviteit van antivirale middelen en vaccins tegen influenza door doelbewuste infectie met gg-influenzavirus

COGEM-advies CGM/250605-01

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een vergunningaanvraag van het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden voor een ‘controlled human infection’ studie met een gg-influenza A virus (IM-MV 24-004). Tijdens de studie worden vrijwilligers gevaccineerd met een griepvaccin of krijgen zij antivirale middelen toegediend. De werking van de middelen of de vaccins zal getest worden door de deelnemers bloot te stellen aan een ongeattenuëerd gg-influenza A virus (de zogenaamde ‘challenge’). Tijdens de challenge en enige tijd daarna verblijven de deelnemers in isolatie. Zij mogen de isolatie pas verlaten als zij geen gg-influenzavirus meer uitscheiden.

Het challenge-virus is door middel van ‘reverse genetics’ geproduceerd, waarbij gebruik is gemaakt van de sequentie van de wildtype influenzavirusstam A/Texas/71/2017 (H3N2; clade 3C3a), hierna TX71 genoemd. De sequentie van challenge virus gg-TX71 is nagenoeg identiek aan de gepubliceerde sequentie van wildtype TX71, met uitzondering van één puntmutatie (A → G, op positie 197 in het NP-gen) die geen invloed heeft op de biologische karakteristieken van het virus. Omdat het challenge-virus door recombinant-DNA-technologie is verkregen, wordt het onder de Nederlandse regelgeving beschouwd als genetisch gemodificeerd organisme (ggo).

De COGEM is in juli 2024 gevraagd te adviseren over een eerdere versie van de vergunningaanvraag.¹ Een punt van aandacht bij de eerdere beoordeling was een mogelijk scenario waarbij deelnemers de studie voortijdig verlaten. De COGEM was destijds van oordeel dat de milieurisico's tijdens de isolatieperiode van de deelnemers verwaarloosbaar klein zijn wanneer de door de aanvrager voorgestelde maatregelen gehanteerd worden. Zij kon echter niet volledig uitsluiten dat een deelnemer de studie voortijdig verlaat terwijl deze nog virus uitscheidt. Als de deelnemer zich in dat geval niet zou houden aan de opgelegde maatregelen om verdere verspreiding te voorkomen, kon de COGEM verspreiding van gg-TX71 niet uitsluiten. Maar zij wees erop dat het gg-TX71 gelijk is aan het wildtype TX71 en was van oordeel dat eventuele transmissie van gg-TX71 geen additioneel risico vormt boven de al bestaande natuurlijke situatie waarin vergelijkbare H3N2-stammen als seizoensgriep circuleren.

In de nieuwe vergunningaanvraag zijn enkele wijzigingen aangebracht, waaronder een aanscherping van de maatregelen die genomen worden om het voortijdig vertrek van deelnemers te voorkomen, en zijn gegevens aangeleverd over de mate van uitval van deelnemers bij vergelijkbare studies. De COGEM is gevraagd te adviseren over de milieurisico's die verbonden kunnen zijn aan deze vernieuwde aanvraag voor de ‘controlled human infection’ studie met gg-TX71.

2. Voorgenomen werkzaamheden

Tijdens de studie worden griepvaccins en antivirale middelen op hun werkzaamheid getest. Hiervoor krijgen gezonde vrijwilligers antivirale middelen of een griepvaccin toegediend, en worden vervolgens

geïnficeerd met het challenge-virus gg-TX71. De antivirale middelen worden kort voor of na infectie met gg-TX71 toegediend. De te testen vaccins zullen enkele weken tot maanden voor de challenge worden toegediend, omdat het enige tijd duurt om immuniteit op te bouwen. Het gg-TX71 zal intranasaal worden toegediend door middel van een neusspray of als druppels worden toegediend met een pipet. De te gebruiken doses zijn 1,0 ml (0,5 ml per neusgat) van ongeveer 10^4 , 10^5 , of 10^6 TCID₅₀ per dosis. De deelnemers verblijven gedurende de studie in isolatiekamers.

2.1 Het verblijf in isolatie

De isolatie start één dag voorafgaand aan de challenge. De challenge met gg-TX71 zal plaatsvinden in de isolatiekamer. Tijdens de isolatie is bezoek niet toegestaan. De deelnemers zullen tenminste 7 tot 9 dagen in isolatie verblijven en mogen de isolatie pas verlaten wanneer met een gevalideerde qRT-PCR-test is aangetoond dat er geen nasofaryngeale uitscheiding meer plaatsvindt. Hiervoor dienen twee opeenvolgende PCR-testen negatief te zijn. Het testen op uitscheiding zal 6 dagen na de challenge gestart worden. Ook zal data verzameld worden over uitscheiding tijdens de eerste 5 dagen, maar deze data worden pas na afronding van de studie geanalyseerd. In het informed-consent-formulier is tevens opgenomen dat het verblijf in isolatie ook 14 dagen kan duren, indien in een worst-case scenario langer dan verwacht uitscheiding plaatsvindt.

Om het verblijf in isolatie zo prettig mogelijk te laten verlopen, worden verschillende activiteiten ondernomen. Zo zal er een appgroep beschikbaar zijn waarmee deelnemers met elkaar kunnen communiceren, is er een streamingsdienst beschikbaar voor het bekijken van films en series, wordt een trainingsprogramma en materiaal aangeboden, en worden eventuele hobby's (waar mogelijk) beschikbaar gesteld. Ook wordt rekening gehouden met voedselvoorkeuren van de deelnemers.

2.2 Exclusiecriteria van de deelnemers

Er worden verscheidene exclusiecriteria gehanteerd voor deelname aan de studie. Uitgesloten van deelname zijn deelnemers die:

- een actieve influenza-infectie of een infectie met een ander respiratoir virus hebben;
- immuungecompromitteerd zijn;
- minder dan 2 jaar geleden aan een challenge-studie hebben meegedaan waarbij een influenzavirus is gebruikt van hetzelfde subtype;
- minder dan 7 dagen voor de challenge in contact zijn (geweest) met iemand van wie bekend is of vermoed wordt een respiratoire virale ziekte te hebben;
- een influenzavaccin hebben ontvangen minder dan 4 maanden voor de challenge, of die van plan zijn een influenzavaccinatie te ontvangen gedurende de studie (57 +/- 7 dagen na challenge).

Ook worden er in de nieuwe aanvraag enkele aanvullende exclusiecriteria gehanteerd. Uitgesloten van deelname zijn mensen die tijdens het intake-interviews aangeven:

- last te hebben van heimwee;
- mentale aandoeningen te hebben die invloed kunnen hebben op het vermogen om in isolatie te verblijven;
- in de familie een situatie te hebben waardoor zij mogelijk eerder de isolatie zouden moeten verlaten;
- immuungecompromitteerde individuen in het huishouden hebben;

- zich niet te willen conformeren aan de aanvullende maatregelen in het informed-consent-formulier, waaronder de verplichte behandeling met neuraminidase inhibitors (oseltamivir);
- een geschiedenis van middelenmisbruik hebben (alcohol of illegale substanties), meer dan 21 units alcohol consumeren per week, sprake is van drugsmisbruik, of regelmatig gebruik gemaakt wordt van andere verdovende of verslavende middelen;
- positief testen bij de screening op illegale drugs.

3. Overweging

In de onderhavige aanvraag wordt een 'challenge' uitgevoerd op deelnemers met influenzavirus gg-TX71. De COGEM heeft in 2024 over een eerdere versie van de vergunningaanvraag geadviseerd.¹ In haar eerdere advies heeft de COGEM opgemerkt dat deelnemers de vrijheid hebben om hun deelname aan een klinische studie voortijdig te beëindigen. Een deelnemer die de isolatie voortijdig verlaat, kan mogelijk nog gg-TX71 uitscheiden en in dat geval, indien deze zich niet aan de voorgeschreven maatregelen houdt, mogelijk ook gg-TX71 verspreiden naar derden. In de huidige aanvraag zijn de exclusiecriteria aangescherpt en zijn aanvullende gegevens aangeleverd over het risico op het voortijdig verlaten van dergelijke 'challenge' studies, en de mate waarop deelnemers aan vergelijkbare studies zich in thuissituaties aan voorgeschreven maatregelen en/of handelingen houden. De COGEM zal in haar milieurisicobeoordeling met name ingaan op de aspecten van de klinische studie die anders zijn dan in de eerdere vergunningaanvraag.

3.1 Moleculaire karakterisering

In de eerdere aanvraag was onduidelijkheid over de mogelijke aanwezigheid van één puntmutatie (A→G op positie 197 in het NP-gen) in gg-TX71 ten opzichte van het wildtype virus. De aanvrager heeft in de nieuwe aanvraag bevestigd dat in gg-TX71 deze puntmutatie aanwezig is. De COGEM achtte het destijds aannemelijk dat gg-TX71 deze mutatie zou bevatten en heeft haar eerdere milieurisicobeoordeling dan ook gebaseerd op de situatie dat gg-TX71 de mutatie zal bevatten. Zij is overigens van oordeel dat deze puntmutatie niet van invloed is op de biologische karakteristieken van het virus, en gg-TX71 derhalve identiek is aan wildtype TX71. Verdere gegevens met betrekking tot de moleculaire karakterisering zijn onveranderd gebleven. De COGEM blijft derhalve bij haar eerdere oordeel dat de moleculaire karakterisering voldoende is uitgevoerd.

3.2 Verschillen ten opzichte van de eerdere vergunningaanvraag: insleep van wildtype influenzavirussen

Deelnemers kunnen mogelijk geïnfecteerd zijn met influenzavirussen voorafgaand aan de challenge. Om dit uit te sluiten, worden de deelnemers voorafgaand aan de challenge met gg-TX71 getest op aanwezigheid van influenzavirus. De gebruikte testen zijn een multiplexassay voor luchtwegvirussen (kwalitatieve test) en een kwantitatieve gevalideerde PCR-test voor influenzavirus A (waarmee ook de huidige circulerende influenza A-stammen worden meegenomen). Alleen als de resultaten negatief zijn, zal de challenge met gg-TX71 daadwerkelijk plaatsvinden. De deelnemers worden (minimaal) één dag voor de challenge met gg-TX71 getest op de aanwezigheid van wildtype influenzavirussen.

In de eerdere vergunningaanvraag zouden deelnemers twee dagen in isolatie verblijven voorafgaand aan de challenge. De COGEM heeft eerder geoordeeld dat de te gebruiken assay's geschikt zijn om een eventuele infectie met influenza A virus te detecteren. Met betrekking tot de aanwezigheid van wildtype influenzavirus in de deelnemer voorafgaand aan de challenge, stelde de COGEM in haar

eerdere advies dat indien infectie (nog) niet gedetecteerd kan worden, eventuele griepsymptomen zich na twee dagen in isolatie zullen openbaren en deelnemers in dat geval alsnog uitgesloten kunnen worden.

In de nieuwe aanvraag zullen de deelnemers één dag in isolatie verblijven voorafgaand aan de challenge. In theorie kan hierdoor een pas opgelopen infectie mogelijk over het hoofd gezien worden, wanneer griepsymptomen zich nog niet hebben geopenbaard en de infectie zich nog onder de detectielimit bevindt. De kans hierop is echter zeer klein. Daarnaast zal de studie uitgevoerd worden buiten het griepseizoen, wat de kans op infectie van deelnemers met influenzavirussen sterk verkleint. De COGEM is derhalve van oordeel dat ook wanneer deelnemers één dag voorafgaand aan de challenge in isolatie verblijven, de kans op de aanwezigheid van wildtype influenzavirussen in de deelnemer op het moment van de challenge verwaarloosbaar klein is.

Met betrekking tot mogelijke insleep van wildtype influenzavirussen via het klinische personeel is in de eerdere vergunningaanvraag aangegeven dat het klinisch personeel standaard beschermende kleding draagt: een schort, handschoenen en chirurgisch masker IIR. Alleen bij aerosol-producerende handelingen, zoals bij het toedienen van het gg-virus en monsterafname, zou het personeel een FFP2-masker en bril dragen in plaats van een chirurgisch masker. De klinische staf mag alleen de isolatieruimte betreden indien zij geen griepverschijnselen vertonen. In de nieuwe aanvraag wordt aangegeven dat het klinisch personeel naast een schort en handschoenen standaard een FFP2-masker en veiligheidsbril zullen dragen. Ook wordt, als onderdeel van de contact- en druppelisolatie, standaard handhygiëne uitgevoerd, ondanks dat er handschoenen worden gedragen. Dit is in lijn met wat de COGEM in het eerdere advies heeft geadviseerd. Met inachtneming van deze beschermende maatregelen, die zowel het personeel beschermen als ongewenste secundaire infectie van de deelnemer voorkomen, is de COGEM van oordeel dat de kans op insleep van influenzavirussen door het behandelend personeel verwaarloosbaar klein is.

Concluderend is de COGEM van oordeel dat gedurende de isolatieperiode van de deelnemers de kans op verspreiding van gg-TX71 naar derden of het milieu verwaarloosbaar klein is.

3.3 Maatregelen ter voorkoming van het voortijdig verlaten van de studie

Een deelnemer die deelneemt aan een klinische studie kan te allen tijde stoppen met deelname zonder opgaaf van reden. Indien deelnemers uit onderhavige klinische studie de isolatie voortijdig willen verlaten, kan niet uitgesloten worden dat zij het gg-virus buiten de ingeperkte ruimte kunnen verspreiden. Om de kans op het voortijdig verlaten van deelnemers te minimaliseren, worden door de aanvrager verschillende maatregelen genomen. In de huidige aanvraag zijn deze maatregelen verder uitgebreid. De maatregelen zijn als volgt:

- In de informatie die de deelnemers ontvangen wordt nadrukkelijk aangegeven dat de deelnemers gedurende de hele studie in isolatie moeten blijven. Dit wordt ook tijdens de informatiebijeenkomst medegedeeld;
- Deelnemers worden bevestigd over heimwee, en uitgesloten als zij daar 'ja' op antwoorden;
- Deelnemers worden uitgenodigd om de isolatieruimte te bezoeken, waarbij uitleg gegeven wordt over de duur van de isolatie. Deelnemers die enige twijfel hebben over het verblijf van 7-9 dagen worden uitgesloten;

- Deelnemers worden naast een medische keuring ook gescreend of zij mentaal in staat zijn gedurende een lange periode in isolatie te blijven. Hiervoor wordt samengewerkt met de afdeling Educational Psychology, van het 'Psychology Institute' van Leiden Universiteit;
- In samenwerking met een psycholoog van het LUMC en met input van een externe expert van het Imperial College Londen die veel ervaring heeft met humane challenge studies met influenza, RSV en SARS-CoV-2, worden bepaalde psychologische screening questionnaires ingezet om een beter beeld te krijgen van de mentale geschiktheid voor deelname. Indien de mentale status een risico vormt om voortijdig de studie te verlaten, wordt de deelnemer uitgesloten;
- Er wordt gevraagd naar de gezondheidsstatus van (belangrijke) familieleden en kennissen. Als een naaste ernstig ziek is en er een kans is op sterfte in de nabije toekomst, wordt de deelnemer uitgesloten;
- Andere potentiële redenen om voortijdig de studie te verlaten worden besproken; als deze genoemd worden wordt de deelnemer uitgesloten.
- De procedures en klinische activiteiten worden geharmoniseerd met die van de eerder genoemde SARS-CoV-2 studie.² De aanvrager meldt dat de studie met gg-TX71 daarbij strengere eisen stelt met betrekking tot inclusie en geschiktheid van deelnemers;
- De deelnemers krijgen een duidelijke uitleg over het nut van de isolatieperiode. Hierbij wordt uitgelegd dat deze periode niet alleen voor hun eigen veiligheid is, maar ook ervoor zorgt dat het virus niet in het milieu geïntroduceerd wordt. De ervaring van de aanvrager laat zien dat wanneer deelnemers zich bewust zijn van de noodzaak van bepaalde activiteiten, zij ook sneller geneigd zijn zich daaraan te houden;
- De deelnemers zullen één dag in isolatie verblijven voordat zij blootgesteld worden aan gg-TX71. Dit wordt gedaan om de inclusie- en exclusiecriteria nogmaals te testen. Voordat zij geïnoculeerd worden, wordt gevraagd hoe zij de afgelopen dag in isolatie hebben ervaren, en of zij het aankunnen om nog 7-9 dagen in isolatie te blijven. Als de deelnemer (of betrokken arts) enige twijfel vertoont, zal de deelnemer niet worden geïnoculeerd;
- In het informed-consentformulier moeten deelnemers expliciet aangeven dat zij bewust tijd vrijmaken voor deze studie en dat zij zich ervan bewust zijn dat voortijdig de studie verlaten niet mag;
- Om het verblijf in isolatie zo prettig mogelijk te laten verlopen worden verscheidene activiteiten ondernomen:
 - Er wordt een speciaal programma opgesteld in samenwerking met het 'Psychology Institute' om verveling te voorkomen;
 - Er wordt een appgroep aangemaakt zodat deelnemers met elkaar kunnen communiceren als zij dat willen;
 - Er zal een streaming service beschikbaar zijn om films en series te kijken gedurende de isolatieperiode;
 - Er zal een trainingsprogramma aangeboden worden, zoals yoga met een online instructeur, en er worden verscheidene soorten home trainers beschikbaar gemaakt voor deelnemers;
 - Tijdens de screening wordt gevraagd naar hobby's, en waar mogelijk worden deze hobby's voor de deelnemers beschikbaar gemaakt;
 - Tijdens de screening wordt gevraagd naar voedselvoorkeuren. Het eten wordt zoveel mogelijk aangepast aan de voorkeuren van de deelnemer.

Als deelnemers toch besluiten de isolatie voortijdig te verlaten, wordt hen gevraagd of zij goede hygiënemaatregelen toe willen passen, een mond/neuskapje te dragen als ze in contact komen met andere mensen of gevoelige dieren, en 1,5 meter afstand te bewaren. Daarnaast zijn de deelnemers verplicht neuraminidase-remmers (namelijk oseltamivir, een antiviraal middel) te nemen wanneer uitscheiding nog mogelijk is (in ieder geval wanneer zij vóór dag 8 de studie verlaten), om de kans op transmissie binnen een huishouden te verkleinen.

De aanvrager is van oordeel dat de kans dat een deelnemer de studie voortijdig verlaat, mede gezien de bovengenoemde maatregelen, zeer klein is. Ook aangeleverde data van vergelijkbare 'controlled human infection model' studies laten zien dat het aantal deelnemers dat een studie voortijdig verlaat in het algemeen zeer klein is (0,6%). Indien een deelnemer toch de studie verlaat, stelt de aanvrager dat zij zich moeten houden aan maatregelen om mogelijke verspreiding van gg-TX71 te voorkomen. De aanvrager levert informatie aan van eerdere studies bij het CHDR, waarbij gekeken is in hoeverre deelnemers zich houden aan gemaakte afspraken buiten de klinische omgeving (behandelingen of metingen). Hiervoor is onder andere gekeken naar andere studies waarbij deelnemers in de thuissituatie een behandeling moesten uitvoeren (bijvoorbeeld zelf smeren, of meerdere keren per dag gedurende een week neusspray toedienen). Hieruit blijkt dat de 'treatment adherence' zeer hoog is (98% hanteert opgelegde maatregelen buiten de klinische omgeving).

De aanvrager stelt daarnaast dat op basis van informatie uit de Nextstrain database,³ 3C3a-afgeleide 3C3a1-virussen tot 2020 ook in Nederland hebben gecirculeerd. De aanvrager verwacht dat hierdoor in de populatie antilichamen zullen zijn met kruisreactiviteit tegen clade 3c3a virussen. Ook uit eigen onderzoek van de aanvrager onder gezonde vrijwilligers is gebleken dat er voldoende (kruis)immunitet tegen (gg-)TX71 bestaat onder de Nederlandse bevolking. Tevens worden door de jaarlijkse griepvaccinatie, waarin vaccinatie tegen H3N2-stammen wordt meegenomen,⁴ kwetsbare personen beschermd tegen ernstige ziekte veroorzaakt door deze influenzavirussen. In 2023 zijn volgens de Monitor Vaccinatiegraad van het NIVEL ongeveer 55,2% van de mensen die zijn uitgenodigd voor de griepvaccinatie, daadwerkelijk gevaccineerd.⁵ Tenslotte refereert de aanvrager naar de resultaten van een 'controlled human infection' studie waarbij 52 vrijwilligers experimenteel geïnfecteerd werden met een influenzavirus (H3N2) en gekeken is naar de kans op overdracht naar ongeïnfecteerde mensen gedurende 4 dagen.⁶ Ongeïnfecteerde contactpersonen droegen hierbij of gezichtsmaskers (n=40) of juist geen beschermende middelen (n=35). Van de 75 blootgestelde mensen is maar éénmaal transmissie van influenzavirus naar een onbeschermd contactpersoon waargenomen. Op basis van bovengenoemde gegevens concludeert de aanvrager dat de kans dat een deelnemer de studie voortijdig verlaat en gg-TX71 naar derden overdraagt, verwaarloosbaar klein is.

De COGEM is van oordeel dat de door de aanvrager gehanteerde exclusiecriteria voor deelname aan de studie de kans op het voortijdig verlaten van de studie sterk verkleinen. Ondanks de uitgebreide en zorgvuldige maatregelen die de aanvrager voorstelt, kan echter nooit geheel uitgesloten worden dat deelnemers – om welke reden dan ook – de studie verlaten. De COGEM is het met de aanvrager eens dat deze kans uitermate klein zal zijn door de voorgenomen maatregelen, maar desondanks zijn er situaties te bedenken waardoor een deelnemer mogelijk toch eerder zou moeten of willen stoppen met de studie. Bij het verlaten van de studie zal een test worden afgenomen om inzicht te krijgen of er mogelijk nog uitscheiding van gg-TX71 plaatsvindt. Deelnemers worden bij het verlaten van de studie

nogmaals opgedragen om zich te houden aan de strikte hygiënemaatregelen, en maatregelen om verspreiding te voorkomen (mond/neuskapje, 1,5 meter afstand en antivirale middelen). Zij worden gevraagd dagelijks naar de klinische unit terug te keren om te testen op uitscheiding. Indien de deelnemers na het verlaten van de studie het advies van de aanvrager opvolgen, en de combinatie van alle maatregelen hanteren, is de COGEM van oordeel dat de kans op verspreiding van gg-TX71 voldoende geminimaliseerd is.

De aanvrager heeft aangetoond dat de kans dat deelnemers zich aan de opgelegde maatregelen houden om verspreiding tegen te gaan, erg groot is. Indien deelnemers zich niet aan deze maatregelen houden, is verspreiding van gg-TX71 niet geheel uit te sluiten. Aangezien gg-TX71 geen additioneel risico vormt boven de al bestaande natuurlijke situatie waarin vergelijkbare H3N2-stammen als seizoensgriep circuleren onder de bevolking, er populatie-immuniteit bestaat door eerder door-gemaakte griepgolven met H3N2-influenzavirussen of door vaccinatie, de studie daarnaast buiten het griepseizoen uitgevoerd wordt en influenzavirussen zich in deze periode minder goed verspreiden,⁷ is de COGEM van oordeel dat het effect van eventuele verspreiding van gg-TX71 niet verhoogd is ten opzichte van de natuurlijke situatie.

De aanvrager heeft tevens een ‘environmental risk monitoring plan’ opgesteld waarin uiteengezet wordt op welke manier monitoring plaats zal vinden gedurende de studie. Hierin wordt onder andere aandacht besteed aan monitoring van deelnemers die voortijdig de studie verlaten, wat de mate van uitscheiding is en hoe goed zij de hygiënemaatregelen naleven. De COGEM raadt hierbij wel aan om deelnemers die voortijdig de studie verlaten en nog gg-TX71 uitscheiden thuis in isolatie te laten blijven en daar te monitoren op uitscheiding, zodat zij niet onnodig met het openbaar vervoer naar de studielocatie reizen.

4. Advies

In de onderhavige klinische ‘controlled human infection’ studie, zullen deelnemers blootgesteld worden aan een H3N2-influenzavirus. Het virus (gg-TX71) valt onder de Nederlandse ggo-regelgeving omdat het met recombinant-DNA-technieken is geproduceerd. Tijdens de studie en totdat uitscheiding van virus is gestopt, zullen de deelnemers in isolatie verblijven. Tijdens de isolatieperiode van de deelnemer, is de COGEM van oordeel dat de risico’s voor mens en milieu van deze klinische studie verwaarloosbaar klein zijn, met inachtneming van de voorgestelde maatregelen.

De aanvrager hanteert strenge exclusiecriteria voor deelname aan de studie om de kans op het voortijdig verlaten van de studie te minimaliseren. De COGEM is van oordeel dat deze maatregelen de kans op het voortijdig verlaten van de studie minimaliseren, maar dat nooit volledig uitgesloten kan worden dat een deelnemer toch de studie verlaat terwijl deze nog virus uitscheidt. Deelnemers worden er bij het voortijdig verlaten van de studie op gewezen dat zij enkele maatregelen moeten nemen om verspreiding van gg-TX71 te voorkomen. In het algemeen houden deelnemers zich goed aan opgelegde maatregelen buiten de klinische omgeving.

Indien de deelnemer zich niet houdt aan alle opgelegde maatregelen om transmissie van virus te voorkomen, is verspreiding van gg-TX71 (met mogelijk nadelige effecten, zoals ziekte) naar derden en gevoelige dieren niet uitgesloten. De kans dat een deelnemer de studie voortijdig verlaat is echter zeer

klein. De kans dat een deelnemer dan nog langdurig gg-Tx71 zal uitscheiden is klein, en de kans dat deze zich vervolgens niet aan de opgelegde maatregelen houden om verspreiding te voorkomen, is eveneens zeer klein. Daarnaast wordt de studie uitgevoerd buiten het griepseizoen (in deze periode verspreiden influenzavirussen zich minder goed), vormt gg-TX71 geen additioneel risico boven de reeds in Nederland circulerende H3N2-influenzavirussen, en is er al enige mate van populatie-immuniteit door vaccinatie of eerder doorgemaakte infectie.

Wegens deze opeenstapeling van de bovengenoemde kleine kansen en effecten, is de COGEM van oordeel dat de risico's van deze studie voor mens en milieu, verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. COGEM (2024). Advies over een 'controlled human infection model' voor het testen van antivirale middelen en vaccins tegen influenza A. COGEM-advies CGM/240730-01
2. Jackson S *et al.* (2024). Safety, tolerability, viral kinetics, and immune correlates of protection in healthy, seropositive UK adults inoculated with SARS-CoV-2: a single-centre, open-label, phase 1 controlled human infection study. *Lancet Microbe* 5: 655-668
3. Nextstrain. Real-time tracking of influenza A/H3N2 evolution. <https://nextstrain.org/seasonal-flu/h3n2/ha/2y> (bezocht: 21 mei 2025)
4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Bijsluiters Griepvaccins binnen het Nationaal Programma Grieppreventie. Bijsluiters Griepvaccins binnen het Nationaal Programma Grieppreventie | RIVM (bezocht: 11 juli 2024)
5. Laarman C *et al.* (2024). Monitor Vaccinatiegraad Nationaal Programma Grieppreventie (NPG) 2023. Utrecht: Nivel
6. Nguyen-Van-Tam JS *et al.* (2020). Minimal transmission in an influenza A (H3N2) human challenge-transmission model within a controlled exposure environment. *PLoS Pathog.* 16: e1008704
7. Lowen AC & Steel J (2014). Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality. *J. Virol.* 88: 7692-7695