

Proefopzet	[REDACTED]	Auteur:	[REDACTED]
Creatie:	29-10-2013	Laatste wijziging:	27-11-2013
Status proefopzet:	Goedgekeurd	Status experiment:	Afgesloten

ALGEMEEN

Project

Projectnummer: [REDACTED]
Project titel: Werk voor derden [REDACTED] overigen
Projectleider(s): [REDACTED]
Startdatum project: 03-01-2009

Dierproef

Titel dierproef: Immunogenicity of the [REDACTED] in subcutaneous IPV vaccin delivery
Aard van de dierproef: 1-Nieuw. [REDACTED]
Dierproef behoort tot het onderzoek van het: PD-ALT
Lab/Unit/Afd: Intravacc
Geplande inzetdatum: 30-10-2013

Dierproef behoort
nu tot het
onderzoek van
Intravacc.

Diernummers: 64
Duur dierproef: 5 weken
Doorlooptijd proefopzet: 1 jaar of minder
Art. 9
Art. 9 Vervanger: [REDACTED]
Art. 12: [REDACTED]
Medewerkers: [REDACTED]
Tijdschrijven op: [REDACTED]

VRAAGSTELLING**Project****Geef een beknopte samenvatting van de achtergrond van het project.**

De [REDACTED] technology is eigendom van de [REDACTED]. Tot op heden wordt de [REDACTED] gebruikt voor de subcutane naald-vrije toediening van insuline aan diabetici. [REDACTED] wil graag bekijken in hoeverre de [REDACTED] gebruikt kan worden voor de naaldvrije toediening van vaccins. Alternatieve toedieningsmethoden kunnen het aantal naaldinjecties reduceren. Hoewel de meeste vaccinaties via naaldinjecties plaatsvinden heeft deze manier van vaccineren nadelen, zoals prikincidenten en het hergebruik van naalden en waardoor een bron van infecties in met name de derde wereld. Injecties veroorzaken angst en stress bij ouders en kinderen wat kan leiden tot een verminderde participatie in het vaccinatieprogramma. De alternatieve toedieningsmethoden die ontwikkeld worden moeten veilig, pijnloos en eenvoudig toe te dienen zijn om ook toepasbaar te zijn in massavaccinatie programma's. De [REDACTED] vormt een mogelijke alternatieve toedieningsvorm met veel potentie. In dit project zullen de mogelijkheden van het gebruik van de [REDACTED] in vaccin delivery worden bestudeerd.

Aangezien IPV (Inactivated polio vaccine) effectief is voor de subcutane toediening van IPV in ratten en de [REDACTED] zijn inoculum in de subcutis spuit valt de keuze binnen dit project op dit specifieke vaccin-diermodel.

Welke concrete vraag / vragen wilt u met dit project beantwoorden?

- Levert de [REDACTED] zijn inoculum in de subcutis van de rat af na ejectie? (reeds positief bantwoord)
- Blijft de integriteit en antigeniciteit van IPV onaantast na ejectie uit de [REDACTED] (reeds positief beantwoord)
- Kan door middel van vaccinatie met de [REDACTED] beschermde immuniteit worden opgewekt tegen polio in een rat model?
- Wat is de in vivo biodistributie van de antigenen na ejectie middels de [REDACTED] in vergelijking met conventionele naald injectie (wordt beantwoord door externe partner)

Wat is het maatschappelijk belang van het project?

Aangezien vaccinatie door middel van injecties enkele nadelen heeft, zoals het ontstaan van prikincidenten, risico van hergebruik van naalden en het ontstaan van angst en stress bij zowel kinderen als hun ouders, heeft dit project zeker een groot maatschappelijk belang. Door de ontwikkeling van alternatieve toedieningsmethoden is het mogelijk vaccins eenvoudig, snel en pijnloos toe te dienen.

Wat is het wetenschappelijk belang van het project?

Nieuwe toedieningsmethoden waardoor vaccins eenvoudig, pijnloos en veilig toegediend kunnen worden zouden voor verschillende antigenen toegepast kunnen worden. Door een verscheidenheid aan analysetechnieken die gebruikt worden, zal er ook inzicht verkregen worden in welk type immuunrespons optreedt na de alternatieve toedieningsvorm in vergelijking tot de reguliere intramusculaire danwel subcutane injectie. Met deze extra informatie kunnen vaccinformuleringen verder geoptimaliseerd worden.

Dierproef**Welke concrete vraag / vragen wilt u met deze dierproef beantwoorden?**

Kan immunisatie met IPV middels de [REDACTED] de zelfde immuunrespons opwekken in vergelijking met de reguliere intramusculaire danwel subcutane injectie?

Geef aan waarom deze vraag dient te worden beantwoord met behulp van een dierproef en waarom middels het voorgestelde diermodel.

Er bestaan geen andere methoden (in vitro) om de werkzaamheid van polio vaccins te testen dan die voorgeschreven door de Europese Pharmacopeia (EP). De polio rattentest (EP) geldt als vrijgiftetest voor productie partijen. Omdat de ratten in staat zijn virusneutraliserende antistoffen te produceren en er van voorgesteld diermodel met polio veel referentiedata beschikbaar is, is gekozen voor de rat als diermodel voor deze studie.

Geef aan hoe de vraagstelling van de dierproef gerelateerd is aan de vraagstelling van het project.**Noem hierbij eventueel aannames die nodig zijn om het verband te leggen of relevante bevindingen van voorgaande proeven onder vermelding van bijbehorend proefopzetnummer.**

Voorgaande experimenten (ex vivo/ in vitro) hebben reeds aangetoond dat de [REDACTED] zijn inoculum in de subcutis van de rat achterlaat en dat de integriteit en antigeniciteit niet beïnvloed worden door ejectie uit de [REDACTED]. Met andere woorden, de pre-experimenten voorafgaand aan de daadwerkelijke studie naar de immunogeniciteit van immunisatie zijn met positief gevolg afgerond. Het hierin beschreven experiment vormt als het ware de kern van het project. Namelijk onderzoek naar de daadwerkelijke effectiviteit van immunisatie middels de [REDACTED] in een diermodel.

PROEFOPZET

Uit de antwoorden op de hieronder geformuleerde vragen dient duidelijk te worden dat deze proef de potentie heeft om de eerder geformuleerde vraagstelling van de dierproef te beantwoorden. Om de leesbaarheid te bevorderen dienen minder algemeen gebruikte afkortingen verklaard te worden.

Beschrijf de experimentele- en controlegroep(en) en de (be)handelingen die zij ondergaan.

groepnummer - vaccin- dosis - route - rationale

1- mock- i.m naald- negatieve controle

2 - IPV- hoge dosis - i.m. naald - positieve controle

3 - IPV- lage dosis - i.m. naald- positieve controle

4 - IPV- hoge dosis - s.c. naald - controle voor s.c delivery

5 - IPV- lage dosis - s.c naald- controle voor s.c delivery

6 - IPV- hoge dosis - s.c XXXXXXXXXX - testgroep

7 - IPV- lage dosis - s.c XXXXXXXXXX testgroep

Op dag 0 wordt van alle dieren bloed afgenomen (orbitapunctie onder isofluraan/O₂) en worden alle dieren gevaccineerd met het betreffende vaccin (IPV) via betreffende toedieningsvorm (injectievolume is 0.2ml per i.m of s.c inoculum (zowel voor naald injectie als XXXXXXXXXX

Op dag 28 worden alle dieren geëuthaniseerd (hartpunctie onder isofluraan/O₂) en zullen de immuunresponsen geanalyseerd worden.

Afkortingen:

IPV = geïnactiveerd polio vaccin

i.m. = intramusculair

s.c. = subcutaan

Geef aan hoe de resultaten statistisch worden geanalyseerd.

Statistische analyse zal gedaan worden met de resultaten van de ELISA's en virus-neutralisatie assays. De data zal getest worden op een normale verdeling (Gauss-curve). Wanneer verschillen tussen bepaalde groepen bepaald zullen worden zal dit met een ongepaarde test zijn. Wanneer binnen een groep het effect van de behandeling getest wordt zal dit een gepaarde test zijn. In het geval van een normale verdeling zal een onafhankelijke T-test of 'one-way ANOVA' gebruikt worden voor ongepaarde groepen en een 'repeated measurements ANOVA' voor de gepaarde groepen. Bij een niet-normale verdeling zal een Mann-Whitney U of Kruskal-Wallis test gebruikt worden (ongepaard) of een Wilcoxon T-test (gepaard).

Om 'non-inferiority' aan te tonen zullen alle testgroepen vergeleken worden met de positieve controlegroep (IPV via intramusculaire injectie). De verschillende toedieningsroutes (i.m. versus s.c.) en toedieningsvormen (injectie versus XXXXXXXXXX) zullen met elkaar vergeleken worden.

Schets het 'experimental design' van de dierproef, zodat de essentie van de proefopzet duidelijk wordt.

dag < 0 orbitapunctie van 10 ratten

dag 0 wegen + immunisatie

dag 28 wegen + verbloeden + isolatie milt

Is voor de opzet van de proef overleg gepleegd met een statisticus? Zo ja, met wie? Zo nee, waarom niet?

Welke randomisatie maatregelen zijn er genomen t.a.v. groepsindeling en volgorde van experimentele handelingen? Indien geen maatregelen zijn genomen, geef aan waarom.

Dieren worden at random ingedeeld in de verschillende groepen op een dusdanige manier dat elke groep 50:50 verdeeld is op sexe. Randomisatie vwb volgorde van experimentele handelingen is hierbij niet van toepassing

Zijn er nevenfactoren, zoals verschil in huisvesting of verschil in behandelingstijdstippen tussen experimentele- en controle groep(en), die de behandelingseffecten ongewild zouden kunnen verstoren?

Nee, niet van toepassing.

Welke maatregelen zijn genomen om de aanwezigheid van nevenfactoren te voorkomen? Indien geen maatregelen zijn genomen, geef aan waarom.

Nee, er worden geen nevenfactoren verwacht. Kruisbesmetting tussen groepen kan niet optreden, omdat in alle

gevallen gewerkt wordt met een inactief virus.

Geef een motivatie voor het aantal dieren (bv. met behulp van een power-analyse).

Op basis van data van eerder uitgevoerde rattenproeven is een inschatting gemaakt van de groepsgrootte d.m.v. een poweranalyse. Deze analyse werd gedaan met online software van Lenth (<http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power>). De data representeren de virusneutralisatie titers van het serum, die zijn gevaccineerd met hetzelfde vaccin als in deze proef gebruikt zal worden. De virusneutralisatie titers geven de mate van vaccin-geïnduceerde bescherming aan. Met een power van 80% en confidence interval van 95% (tweezijdig) is het aantal dieren per groep bepaald op 10 (hiermee kan 1.5 verdunningsstap verschil in de virus neutralisatie test aangetoond worden). De negatieve controle groep bestaat uit slechts 4 dieren. In het hele experiment worden 6 groepen getest. Het totaal aantal dieren komt hiermee op 64 (= 6x10 +4).

Vat samen hoe u de vraagstelling van de dierproef denkt te kunnen beantwoorden met de voorgestelde proefomschrijving. Speculeer daarbij over mogelijke uitkomsten (bijvoorbeeld verhogend dan wel verlagend effect van de behandeling) en hoe elk van deze mogelijke uitkomsten antwoord geeft op de vraagstelling(en) van de dierproef.

- 1) De vergelijking tussen de i.m. naald IPV controlegroepen (groep 2 en 3) en IPV [REDACTED] groepen (groep 6+7) zal uitwijzen in hoeverre met een IPV [REDACTED] een vergelijkbare immuunrespons kan worden opgewekt als via de reguliere intramusculaire injectie.
- 2) De vergelijking tussen de s.c naald IPV controlegroep (groep 4 en 5) en IPV [REDACTED] groepen (groep 6+7) zal uitwijzen in hoeverre met een s.c IPV [REDACTED] immunisatie een vergelijkbare immuunrespons kan worden opgewekt als via de subcutane injectie.

Voor het doel van de proef (testen van de effectiviteit van de [REDACTED] is het essentieel om een controlegroep voor de zefde route te includeren (s.c injectie met naald) als ook een controle groep bestaande uit de gouden standaard/ reguliere injectie (i.m injectie met naald).

Door uit te gaan van 2 dosisgroepen per toedieningsvorm (hoge dosis en lage dosis) kan men de effectiviteit (en daarmee de non -inferioriteit en potentieel ook de superioriteit) van inoculatie middels de [REDACTED] precies pinpointen ten opzichte van i.m en s.c naald injectie.

Geef tot slot een beknopte samenvatting van het doel van het project en de concrete vraag die met de dierproef beantwoord moet worden (maximaal 5 regels). Deze samenvatting wordt opgenomen in het DEC advies en in de jaarlijkse reportage van de DEC aan de Inspectie.

In dit project wordt het gebruik van de [REDACTED] in vaccin delivery bestudeerd. De vraag die met deze dierproef wordt beantwoord is in hoeverre de [REDACTED] technology geschikt is voor naald vrije vaccin toediening. Daarbij wordt gebruik gemaakt van een IPV-rat model als proof of principle.

Bijzonderheden t.b.v. de wetenschappelijke toetsingscommissie (WTC)

Bijzonderheden t.b.v. de dierexperimentencommissie (DEC)

UITVOERING

Geef een overzicht van de experimentele handelingen ten behoeve van de uitvoering van de dierproef door biotechnici.

datum

paraaf

dag < 0 dieren huisvesten

.....

dag < 0 orbitapunctie van 10 ratten

.....

dag 0 wegen + immunisatie

.....

dag 28 wegen + verbloeden + isolatie milt

.....

groepnummer - vaccin- dosis - route - rationale

1- mock- i.m naald- negatieve controle

2 - IPV- hoge dosis - i.m. naald - positieve controle

3 - IPV- lage dosis - i.m. naald- positieve controle

4 - IPV- hoge dosis - s.c. naald - controle voor s.c delivery

5 - IPV- lage dosis - s.c naald- controle voor s.c delivery

6 - IPV- hoge dosis - s.c XXXXXXXXXX - testgroep7 - IPV- lage dosis - s.c XXXXXXXXXX testgroep

Op dag 0 wordt van alle dieren bloed afgenomen (orbitapunctie onder isofluraan/O₂) en worden alle dieren gevaccineerd met het betreffende vaccin (IPV) via betreffende toedieningsvorm (injectievolume is 0.2ml per i.m of s.c inoculum (zowel voor naald injectie als XXXXXXXXXX

Op dag 28 worden alle dieren geëuthaniseerd (hartpunctie onder isofluraan/O₂) en zullen de immuunresponsen geanalyseerd worden.

Afkortingen:

IPV = geïnactiveerd polio vaccin

i.m. = intramusculair

s.c. = subcutaan

dag 0 wegen + bloedafname + immunisatie

dag 28 wegen + verbloeden + isolatie milt

WTC (Wetenschappelijke Toetsing Commissie)

Discussie wetenschappelijke toetsing:

DIEREN

Diersoort: rat

Stam	XXXX :TOX			
Geslacht	50-50			
Aantal	64			
Leeftijdswaam (weken)				
Gewichtswaam (grammen)	175-250			
Microb. status	spf			
Herkomst	XXXXXXXXXX			
Locatie	XXXX			
Kooitype	macrolon IV			

Speciale wensen t.a.v. de proefdieren:

MKB (Microbiologisch kwaliteitsbeheer)**Herkomst:**

Zijn de dieren herkomstig uit een ander dierproef?: Nee

Verplaatsing:

Worden de dieren tijdens de dierproef verplaatst naar een andere locatie?: Nee

Micro-organismen:

Worden in het kader van de dierproef micro-organismen ingebracht?: Nee

Biologisch materiaal:

Wordt er in het kader van de dierproef biologisch materiaal ingebracht?: Ja

Wat voor een materiaal (+ event. code)?: Geinactiveerd polio vaccin (IPV)

Bijzonderheden t.b.v.MKB:

geen

AGENTIA

Stofnaam	Chemisch/Biologisch materiaal?	Klassificatie
Geinactiveerd polio vaccin	Biologisch	biologisch materiaal

1. Welke maatregelen zijn er te nemen ter bescherming persoon en omgeving?

Werken volgens GMP

2. Vindt er uitscheiding plaats via urine, faeces, longen, bloed of haar?Nee**3. Welke maatregelen moeten er genomen worden bij besmetting huid, ogen of prikaccident?**

ogen spoelen met water, huid desinfecteren met alcohol 70%

4. Welke maatregelen moeten er genomen worden bij morsen op kleding, vloer, tafel, etc. ?

desinfecteren met alcohol 70%

5. Hoe moet de stof zelf, gecontamineerde bedding en kadavers afgevoerd worden?

Afvoeren volgens de agemene afvoerprocedure vanhet XXXXXXXXXX

WELZIJN**Beschrijf en kwantificeer de aard van het ongerief**

Wanneer men het ongerief niet goed kan inschatten, raadpleeg de proefdierdeskundige

Ongerief per (bio)technische handeling incl. de gevolgen daar van				
Handeling	Aard van het ongerief	Mate ongerief	Duur ongerief	Kans ongerief
1) wegen (n=64)	1) hanteren van de dieren	1) gering	<1 min 3x in 28 dgn	100%
2) bloedaafname (n=64)	2) anesthesie	2) gering/matig	<1 min 2x in 28 dgn	100%
3) immunisatie: im injectie (n=24) sc injectie (n=20) sc XXXXXXXXXX (n=20)	3) i.m. / s.c. toediening onder anesthesie (isofluran/O2) 4) verbloeden onder anesthesie (isofluraan/O2)	3) matig 4) gering/matig	<1 min <5 min	100% 100%
4) euthanasie (n=64)				

Ongerief door andere omstandigheden dan strikt de experimentele handelingen				
Omstandigheid	Aard van het ongerief	Mate ongerief	Duur ongerief	Kans ongerief
-	-	-	-	-

Gecumuleerd risico op ongerief voor het hele experiment / per experimentele groep	
Alle dieren	matig

Anesthesie:

Worden de dieren tijdens de dierproef onder anesthesie gebracht?

Ja

Geef een specificatie van de anesthesie die wordt gebruikt per dierexperimentele handeling.

	Anesthesie keuze		Handeling(en)
1	isofluraan in O2	voor	wegen vaccinatie bloedaafname
2	isofluraan in O2	voor	verbloeden
3		voor	
4		voor	
5		voor	

Analgesie:

Zullen dieren als gevolg van de dierproef pijn ondervinden?: Nee

Gebruikt u een analgeticum?: Nee

Kooiverrijking:

Kooiverrijking wordt standaard toegepast! Is er bezwaar tegen toepassing van kooiverrijking? Nee

Individuele huisvesting:

Moeten de dieren individueel gehuisvest worden? Nee

Klinische Effecten:

Verwachte klinische effecten (gedetailleerd beschrijven a.u.b.):

In geval van meer dan matig ongerief, wat zijn de humane eindpunten?

Euthanasie:

Worden de dieren gedurende of aan het eind van de dierproef gedood? Ja

Geef een specificatie van de euthanasiemethode: Verbloeden

Gebeurt euthanasie onder anesthesie?: Ja

Geef een specificatie van de anesthesiemethode : isofluraan in O2

Bijzonderheden:

Bijzonderheden t.b.v. art. 14

3 V'S

Geef aan waarom deze vraag dient te worden beantwoord met behulp van een dierproef en een dierproef-vrije aanpak niet mogelijk is.

Er bestaan geen andere methoden (in vitro) om de werkzaamheid van polio vaccins te testen dan die voorgeschreven door de Europese Pharmacopeia (EP). De polio rattentest (EP) geldt als vrijgiftetest voor productie partijen. Omdat de ratten in staat zijn virusneutraliserende antistoffen te produceren en er van voorgesteld diemodel met polio veel referentiedata beschikbaar is, is gekozen voor de rat als diemodel voor deze studie.

Vindt er momenteel door u of door andere groepen onderzoek plaats naar mogelijkheden voor vervanging

van proefdieren ter beantwoording van uw onderzoeksvraag?. (Voor zover dit elders gebeurt geef literatuurreferenties)

Welke maatregelen zijn genomen ter vermindering en verfijning van het proefdiergebruik?

Er is nog geen alternatief voorhanden om immunogeniciteit te testen. Er is in dit experiment gekozen voor twee vaccindosis in tegenstelling tot de vijf vaccindosis die getest worden in de reguliere EP rat potency test

CODERING

- Bijzonderheid dier:** 1. Gewoon dier
- Herkomst en hergebruik dieren:** 1. Gereg.fok/toelevering in Nederland
- Doel van de proef:** 1. Mens-ontw. sera vacc./biol.product
- Belang van de proef:** 1. Gezondheid/Voed. Ja
- Wettelijke bepalingen:** 1. Geen wettelijke bepalingen
- Toxicologisch onderzoek, incl. veiligheidsonderzoek:** 1. Geen toxicologisch onderzoek
- Bijzondere technieken:** 1. Geen van deze technieken
- Anesthesie:** 4. Is wel toegepast
- Pijnbestrijding, postoperatief of op ander tijdstip:** 1. Is niet toegepast (geen aanleiding)
- Mate van ongerief:** 3. Matig

Aantal Dieren:	Mate van ongerief:

- Toestand dier na eind proef:** 1. Dood in de proef/dood na de proef

BIJLAGEN

ADDENDUM

(12/11/2013 2:19:51 PM) Addendum toegevoegd door [REDACTED]

Reden wijziging: Duur experiment; Biotechnische handelingen

Omschrijving wijziging: Graag zouden we een tweetal items in de DPA willen amenderen;

i) Dieren zullen geofferd worden op dag 21 i.p.v dag 28.

Na 3 weken (21 dagen) is de immuuresponse na een prime IPV vaccinatie reeds goed te meten.

Abusievelijk is in de originele DPA dag 28 ingevuld.

In de offerte is reeds rekening gehouden met de nieuwe tijdsspanne (hkosten huisvesting).

ii) Een tweede punt dat we graag willen amenderen:

De dieren uit groep 6 en 7 ([REDACTED] vaccinatie) dienen, voorafgaand aan de immunisatie, in de nek te worden geschoren.

(11-12-2013 14:25:12) Addendum goedgekeurd door [REDACTED]

Opmerkingen: gevraagde wijzigingen zullen niet tot additioneel ongerief of extra leiden. Derhalve akkoord

AUTORISATIE HISTORIE

(6-11-2013 13:51:40) Goedgekeurd door Artikel 12 functionaris [REDACTED]

(11/7/2013 7:30:48 AM) Goedgekeurd door Artikel 9 functionaris [REDACTED]

(11/7/2013 10:21:41 AM) Goedgekeurd door A14 functionaris [REDACTED] met de volgende opmerkingen.

Opmerkingen: Ik zou graag mee willen kijken met vaccinatie middels nieuwe [REDACTED] apparaat, indien mogelijk.

(8-11-2013 7:42:37) Goedgekeurd door MKB functionaris [REDACTED]

(27-11-2013 12:11:24) Positief advies gegeven door DEC functionaris [REDACTED] met de volgende opmerkingen.

Opmerkingen: Tijdens de plenaire vergadering van 7 november 2013 hebben de leden van de DEC de volgende vragen/opmerkingen geformuleerd:

1. U heeft in uw experiment twee controlegroepen, namelijk een groep met een subcutane injectie (naald) en een groep met een intramusculaire injectie. De DEC heeft geen doorslaggevende argumenten gehoord voor het meenemen van twee controlegroepen. Kunt u nog eens zo goed mogelijk uitleggen wat de functie is van de beide controlegroepen?

2. De verhouding tussen de immunogeniteit van de subcutane en de intramusculaire vaccinatie zou op grond van vele voorgaande experimenten bekend moeten zijn. Wat is dan nog de waarde van het meenemen van beide groepen, zelfs als u met die groepen verschillende vragen denkt te kunnen beantwoorden? Indien u aanneemt dat de verhouding tussen de immunogeniteit van de subcutane en de intramusculaire vaccinatie sterk kan variëren per experiment en/of vaccinbatch, dan zou de DEC graag inzage krijgen in gegevens uit voorgaande experimenten die dat bevestigen.

(11-12-2013 13:24:21) Goedgekeurd door Offerte functionaris [REDACTED]

AUTORISATIE**Verantwoordelijke Art 12 functionaris:**

(6-11-2013 13:51:40) Goedgekeurd door Artikel 12 functionaris [REDACTED]

Opmerkingen:
gb

Verantwoordelijke onderzoeker (Art. 9)

Naam: [REDACTED]

Vervanger: [REDACTED]

(11/7/2013 7:30:48 AM) Goedgekeurd door Artikel 9 functionaris [REDACTED]

WTC Autorisatoren:

Opmerkingen:

Offerte Autorisatoren:

(11-12-2013 13:24:21) Goedgekeurd door Offerte functionaris [REDACTED]

Bestelnummer: ITV

Opmerkingen:

MKB Autorisatoren:

(8-11-2013 7:42:37) Goedgekeurd door MKB functionaris [REDACTED]

Opmerkingen:

BVF Autorisatoren:

[REDACTED]

Opmerkingen:

Art. 14 Autorisatoren:

(11/7/2013 10:21:41 AM) Goedgekeurd door A14 functionaris [REDACTED]

Opmerkingen:

Ik zou graag mee willen kijken met vaccinatie middels nieuwe [REDACTED] apparaat, indien mogelijk.

DEC Autorisatoren:

(27-11-2013 12:11:24) Positief advies gegeven door DEC functionaris [REDACTED]

Opmerkingen:

De onderzoekers hebben op 22 november 2013 als volgt geantwoord:

Ad 1. Het doel van de huidige proef is te bestuderen in hoeverre vaccinatie met de [REDACTED] dezelfde immuunrespons kan opwekken in vergelijking met reguliere intramusculaire en subcutane immunisatie.

Het meenemen van de subcutane groep is belangrijk gezien

i) De [REDACTED] zijn inoculum subcutaan aflevert en inclusie van deze groep dus een gedegen vergelijking tussen naald toediening en naald-vrije toediening mogelijk maakt binnen dezelfde (subcutane) route.

ii) Subcutane administratie een geregistreerde route is voor IPV vaccinatie. Door inclusie van een subcutane controle groep kunnen we de efficiëntie van de [REDACTED] in vaccin toediening dus goed meten aan de geregistreerde subcutane route van vaccinatie.

Het meenemen van de intramusculaire controle groep is belangrijk gezien.

iii) Intramusculaire administratie een geregistreerde route is voor IPV vaccinatie. Door inclusie van een intramusculaire controle groep kunnen we de efficiëntie van de [REDACTED] in vaccin toediening dus goed meten aan de geregistreerde (intramusculaire) route van vaccinatie.

iv) Aangezien IPV op twee manieren kan worden toegediend in humane vaccinees en het ons doel is de efficiëntie van de [REDACTED] af te zetten tegen conventionele routes van administratie is het dus noodzakelijk beide groepen mee te nemen.

v) Daarnaast is er nog een ander voordeel van het meenemen van de intramusculaire groep naast de subcutane controlegroep. Dit stelt ons namelijk in staat om (nogmaals) een vergelijking te maken tussen de efficiëntie van subcutane en intramusculaire IPV vaccinatie, een vergelijking die nog niet vaak gemaakt is en waar ook nog al wat uiteenlopende gedachten over heersen (zie ook antwoord op vraag 2).

Ad 2. De verhouding tussen de immunogeniciteit van subcutane en intramusculaire IPV vaccinatie is (ons) niet bekend uit de literatuur. In de literatuur is niet veel informatie te vinden waarbij er sprake is van een (non-confounded) directe vergelijking. Recent onderzoek ([REDACTED] unpublished data) laat zien dat er grote variatie is in de immunogeniciteit (gemeten in ELISA en met behulp van VN titers) binnen 1 vaccinatie groep (hetzij intramusculair hetzij subcutaan). Er is dus sprake van een grote intra-experimentele variatie in immunogeniciteit binnen 1 experiment. Uit bijgevoegde grafieken blijkt boven meer dat de immunogeniciteit opgewekt door subcutane vaccinatie, non-inferieur is aan intramusculaire vaccinatie. De gedachte dat intramusculaire immunisatie dus superieur is aan subcutane immunisatie wordt niet door deze data onderschreven. Een en ander benadrukt des te meer het belang van het meenemen van een subcutane en intramusculaire controle groep ten einde in een goed en gedegen onafhankelijk onderzoek te onderzoeken wat de relatie is tussen subcutane en intramusculaire immunisatie. Hetgeen eigenlijk als het ware als extra toegevoegde informatie uit deze proef aan data tevoorschijn komt.

Een directe vergelijking tussen experimenten (inter-experimentele variatie) waarbij er gekeken wordt naar de consistentie van de verhouding in de efficiëntie van subcutane en intramusculaire vaccinatie is alleen zinvol indien er geen enkele confounding factor aanwezig is. Wij beschikken niet over dergelijke experimentele data waarbij exact hetzelfde experiment met subcutane en intramusculaire IPV vaccinatie is herhaald.

De antwoorden van de onderzoeker zijn door een kleine commissie van de DEC beoordeeld. Op 26 november 2013 heeft deze commissie als volgt geadviseerd:

Op basis van de aangeleverde informatie kan de DEC een positief advies uitbrengen ten aanzien van uitvoering van PO [REDACTED]. Wel wenst de DEC na afloop van het experiment op de hoogte gebracht te worden van de resultaten van het onderzoek en, bij een positief resultaat, van het verdere traject dat moet leiden tot klinische toepassing van de [REDACTED].

Op 27 november 2013 heeft het secretariaat van de DEC het volgende antwoord geformuleerd: De leden van de DEC achten de opmerkingen voldoende adequaat beantwoord. Onder de voorwaarde dat de eventuele wijzigingen van het experiment middels een addendum aan de commissie kenbaar gemaakt worden, concludeert de DEC dat er geen zwaarwegende bezwaren bestaan tegen het afgeven van een positief advies voor de uitvoering van het onderhavige experiment.

©Intravacc 2014 Alle rechten voorbehouden