



GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart, Belgique

Notification de dissémination volontaire d'OGM

INFORMATIONS DESTINÉES AU PUBLIC

Étude clinique TH HBV VV-001 :

Une première étude de phase I chez l'homme, randomisée, multicentrique, contrôlée, en simple aveugle, à doses croissantes, visant à évaluer la réactogénicité, la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité de vaccins viraux vectorisés contre le virus de l'hépatite B (VHB), produits par GSK Biologicals, dans un schéma de vaccination de type prime-boost (« amorce-rappel ») avec l'administration séquentielle ou concomitante d'un vaccin thérapeutique de type protéines adjuvanté (GSK3528869A) chez des patients atteints d'hépatite B chronique (âgés de 18 à 65 ans), bien contrôlés sous traitement par analogues nucléosidiques (NA).

Numéro de notification européen :

B/BE/___/___

SOMMAIRE

I.	Description de l'organisme génétiquement modifié (OGM)	3
II.	Type et objectif de l'essai envisagé.....	3
III.	Activités de recherche/développement	4
IV.	Bénéfices potentiels de la dissémination planifiée.....	5
V.	Évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et pour l'environnement	6
	Risques potentiels pour la santé humaine.....	6
	Risques potentiels pour l'environnement	6
VI.	Mesures en vue de limiter les risques potentiels, de contrôler et de surveiller la dissémination volontaire planifiée	7
	Mesures en vue de limiter les risques potentiels des OGM	7
	Traitement des déchets	7
	Situations d'urgence	8
VII.	Abréviations	9
VIII.	Contact.....	10

I. Description des organismes génétiquement modifiés (OGMs)

GSK Biologicals développe actuellement un schéma de vaccination inédit composé d'une administration prime-boost hétérologue des vaccins utilisant la technologie de vecteurs viraux : ChAd155-hli-HBV et MVA-HBV (tous deux classifiés comme organismes génétiquement modifiés ou OGMs), tous deux encodant les antigènes core (HBc) et de surface (HBs) du virus de l'hépatite B. Le schéma de vaccination inclut également l'administration d'un vaccin constitué de protéines recombinantes adjuvanté (antigènes HBc et HBs), de manière soit séquentielle, soit concomitante à l'administration prime-boost des vaccins viraux vectorisés. Tous les vaccins seront administrés par voie intramusculaire.

Ce schéma de vaccination est destiné à traiter les patients chroniques HBeAg-positifs et HBeAg-négatifs avec hépatopathie compensée et sans cirrhose. Les antigènes sélectionnés assureront une couverture étendue de tous les géotypes du VHB.

L'OGM ChAd155-hli-HBV est une suspension d'un vecteur viral recombinant non répliquatif du sérotype 155 de l'adénovirus du groupe C dérivé du chimpanzé (ChAd155), encodant une fusion de séquences dérivées de deux antigènes protéiniques du virus de l'hépatite B (VHB). Les deux protéines du VHB sont l'antigène de la protéine core de nucléocapside de l'hépatite B tronquée (HBc) et le petit antigène de surface de pleine longueur (HBs), séparés par le peptide 2A du virus de la fièvre aphteuse, qui permet la transcription de la fusion HBc-HBs en antigènes protéiques séparés. De plus, l'extrémité N-terminale du gène encodant la protéine HBc est fusionnée au gène encodant l'isoforme p35 de la chaîne invariante humaine associée au complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II.

L'OGM MVA-HBV est un vecteur basé sur la souche Ankara modifiée du virus de la vaccine (MVA) encodant une fusion de séquences dérivées des antigènes HBc et HBs séparés par le peptide 2A du virus de la fièvre aphteuse. La MVA est une souche du virus de la vaccine fortement atténuée, développée par passage répété (> 570 passages) de la souche Ankara du virus de la vaccine sur membrane chorio-allantoïdienne en culture primaire de fibroblastes embryonnaires de poulet (Mayr et al. 1978). La souche MVA résultante a été utilisée, durant la campagne d'éradication de la variole, pour vacciner plus de 120 000 personnes jugées à haut risque d'effets indésirables pour le vaccin contre la variole (Stickl et al. 1974).

II. Type et objectif de l'essai envisagé

La dissémination des OGMs interviendra au cours d'une étude clinique intitulée: Une première étude de phase I chez l'homme, randomisée, multicentrique, contrôlée, en simple aveugle, à doses croissantes, visant à évaluer la réactogénicité, la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité de vaccins viraux vectorisés contre le virus de l'hépatite B (VHB), produits par GSK Biologicals, dans un schéma de vaccination de type prime-boost (« amorce-rappel ») avec l'administration séquentielle ou concomitante d'un vaccin thérapeutique composé de protéines recombinante adjuvanté (GSK3528869A) chez des patients atteints d'hépatite B chronique (âgés de 18 à 65 ans), bien contrôlés sous traitement par analogues nucléosidiques (NA) (étude TH HBV VV-001). L'étude recrutera 148 patients. La période de dissémination proposée ou la durée de la phase de vaccination

de l'étude clinique sera d'environ 2,5 ans, à partir du 3^e trimestre 2018 jusqu'à la date de la dernière administration de l'étude au 1^{er} trimestre 2021. Si on y ajoute le suivi de sécurité, la durée totale de l'étude sera de 4,5 ans.

Les OGMs seront disséminés au cours d'une étude clinique, sur des sites de recherche identifiés et sous la responsabilité d'investigateurs principaux, dans le cadre d'un essai clinique multicentrique international. La dissémination effective concerne l'administration des OGMs par injection intramusculaire à des sujets d'étude. La dissémination interviendra dans des salles standards d'hôpital/de clinique. Les manipulations seront réalisées par un personnel formé et dédié à cet effet.

L'objectif de l'essai envisagé est d'évaluer la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité de doses croissantes du candidat vaccin dans un essai clinique de phase I chez des patients adultes atteints d'hépatite B chronique qui courent un faible risque d'exacerbation sévère de l'hépatite, sous traitement par analogues nucléosidiques. Les candidats vaccins OGM ChAd-hli-HBV et MVA-HBV sont développés pour restaurer l'immunité vis-à-vis du virus de l'hépatite B, entraînant l'élimination ou une diminution de la concentration en HBsAg, afin de permettre aux patients d'interrompre le traitement par analogues nucléosidiques en toute sécurité, sans rechute virologique ni clinique.

Les candidats vaccins OGM ChAd-hli-HBV et MVA-HBV seront administrés pendant l'essai clinique proposé au sein des sites suivants, situés en Flandre et en région bruxelloise. :

Adresses des sites de l'étude clinique
Hôpital Erasme, Route de Lennik 808, Bruxelles
UZ Gent; De Pintelaan 185, Gent
UZ Antwerpen, Wilrijkstraat 10, Edegem
SGS Life Science Services, Lange Beeldekensstraat 267, Anvers
UZ Leuven, Herestraat 49, Louvain
Cliniques Universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, Bruxelles

III. Activités de recherche/développement

Des études de toxicité à dose unique et à administration répétée avec CHAd155-HBV et/ou MVA-HBV ont été menées sur des lapins de la race New Zealand afin d'évaluer la tolérabilité locale et la toxicité systémique de différents schémas de vaccination « Prime-boost » administrés par voie intramusculaire. Les résultats de ces études ont démontrés que tous les schémas de vaccination étaient bien tolérés et ont exclu une quelconque toxicité systémique. Tous les animaux vaccinés ont développé des anticorps anti-HBc et anti-HBs à la fin des périodes de traitement et de récupération.

Un autre candidat vaccin OGM à base du même vecteur ChAd155, mais encodant un antigène du Virus respiratoire syncytial (ChAd155-RSV), a été évalué dans un essai clinique intitulé : « Une étude de phase 1, contrôlée, randomisée, en observation aveugle, visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'un vaccin expérimental de GlaxoSmithKline Biologicals contre le

virus respiratoire syncytial (RSV), basé sur les protéines virales F, N et M2-1 encodées par un vecteur dérivé de l'adénovirus du chimpanzé (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), en cas d'administration intramusculaire selon un schéma 0, 1 mois chez des adultes sains âgés de 18 à 45 ans ».

Le candidat vaccin ChAd155-RSV est également en cours d'évaluation dans une étude clinique de phase 1/2, parmi une population pédiatrique, sous le protocole intitulé : « Une étude de phase 1/2, à doses croissantes, randomisée, en observation aveugle, contrôlée et multicentrique, visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'un vaccin expérimental de GlaxoSmithKline Biologicals contre le virus respiratoire syncytial (RSV), basé sur les protéines virales F, N et M2-1 encodées par un vecteur dérivé de l'adénovirus du chimpanzé (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), en cas d'administration intramusculaire selon un schéma 0, 1 mois à des nourrissons âgés de 12 à 17 mois séropositifs pour le RSV ».

Plusieurs autres vecteurs adénoviraux dérivés d'adénovirus du sous-groupe C ont été produits au moyen d'un processus de fabrication similaire et évalués en termes de sécurité et d'efficacité dans des essais cliniques. Trois adénovirus recombinants différents dérivés du singe ont été évalués dans le cadre d'essais cliniques, incluant : l'adénovirus ChAd63 (Biswas et al. 2011) appartenant au sérotype E (Colloca et al. 2012) et principalement utilisé dans des essais sur la malaria (Sheehy et al. 2011, O'Hara et al. 2012, de Barra et al. 2014, Hodgson et al. 2015), où plus de 1 000 volontaires sains ont été vaccinés, y compris des bébés âgés de deux mois. Les adénovirus recombinants ChAd3 (Perruzi et al. 2009) et PanAd3 (Vitelli et al. 2013), appartenant au sérotype C, ont été évalués respectivement dans le cadre d'essais sur le virus de l'hépatite C (HCV) et le virus Ebola, impliquant plus de 1 500 sujets vaccinés, et dans le cadre d'un essai clinique de phase I sur le RSV recensant 42 volontaires.

Tous les vecteurs adénoviraux simiens testés à ce jour en clinique ont démontré un profil de tolérance acceptable dans les populations d'étude, sans aucune déclaration d'effets indésirables graves liés au vaccin (Sheehy et al. 2011, Barnes et al. 2012, O'Hara et al. 2012, Capone et al. 2013, de Barra et al. 2014, Hodgson et al. 2015, Ledgerwood et al. 2015).

La souche MVA atténuée a été développée et utilisée pendant la campagne d'éradication de la variole, en vue de vacciner 120 000 personnes en Allemagne, jugées à risque en cas de vaccination avec le vaccin contre la variole. Le vaccin MVA n'a pas produit d'effet indésirable grave dans ce groupe à risque et n'a été associé qu'à quelques cas de réactions mineures au site d'injection, de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux.

IV. Bénéfices potentiels de la dissémination planifiée

Le résultat escompté des modifications génétiques visant à générer l'OGM ChAd155-hli-HBV est le développement d'un vecteur adénoviral simien recombinant non répliatif, capable d'exprimer deux antigènes protéiniques du virus de l'hépatite B (VHB) dans les cellules infectées et d'activer une réponse immunitaire spécifique aux antigènes HB dans l'hôte. Les deux protéines du VHB incluent : l'antigène de la protéine de nucléocapside de l'hépatite B core tronquée (HBc) et le petit antigène de surface de pleine longueur (HBs), séparés par le peptide 2A du virus de la fièvre aphteuse qui permet la transcription de la fusion HBc-HBs en antigènes protéiniques séparés. De plus, l'extrémité N-terminale du gène encodant la protéine HBc est fusionnée au gène encodant l'isoforme p35 de la

chaîne invariante humaine associée au complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II, qui agit comme un adjuvant génétique à l'antigène associé et qui contribuera à induire une réponse immunitaire spécifique aux antigènes HB plus puissante dans l'hôte.

Le résultat escompté des modifications génétiques visant à générer l'OGM MVA-HBV est le développement d'un vecteur MVA recombinant non répliatif, capable d'exprimer deux antigènes protéiques clés du VHB chez les patients présentant une infection chronique par le VHB afin d'activer une réponse immunitaire spécifique aux antigènes. Les deux protéines du VHB consistent en l'antigène de la protéine de nucléocapside de l'hépatite B core tronquée (HBc) et le petit antigène de surface de pleine longueur (HBs), séparés par le peptide 2A du virus de la fièvre aphteuse qui permet la transcription de la fusion HBc-HBs en antigènes protéiques séparés.

Le résultat escompté du schéma de vaccination prime-boost hétérologue est la mise en œuvre en tant qu'approche thérapeutique pour les patients présentant une infection chronique par le VHB, qui induira une puissante réponse immunitaire spécifique aux antigènes afin d'abaisser les taux d'HBsAg, permettant ainsi d'arrêter le traitement par analogues nucléosidiques.

V. Évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et pour l'environnement

Risques potentiels pour la santé humaine

ChAd155-hli-HBV

Compte tenu de l'incapacité de l'adénovirus simien à provoquer une maladie humaine et des résultats des études animales de toxicologie, qui ont démontré la sécurité et la tolérance de l'OGM, le vaccin ChAd155-hli-HBV n'est pas jugé présenter un risque pour la santé humaine.

Des vecteurs recombinants à base d'adénovirus simiens similaires, contenant différents transgènes, ont été évalués dans le cadre d'études cliniques chez l'homme, où les autorités réglementaires les ont considéré comme des agents biologiques du groupe 1 (sachant que les agents du groupe 1 ne sont pas jugés présenter un risque pour la santé humaine) pour la conduite de l'étude clinique.

MVA-HBV

L'OGM MVA-HBV est une souche virale fortement atténuée qui ne se réplique pas dans les cellules humaines, qui connaît une gamme d'infectivité de l'hôte extrêmement limitée, qui n'est pas virulente chez les animaux et qui est incapable de provoquer une maladie humaine. Compte tenu de l'incapacité de l'OGM MVA-HBV à provoquer une maladie humaine et des résultats des études animales de toxicologie, qui ont démontré sa sécurité et sa tolérance, le vaccin MVA-HBV n'est pas jugé présenter un risque pour la santé humaine.

Des vecteurs MVA recombinants similaires, contenant différents transgènes, ont été évalués dans le cadre d'études cliniques chez l'homme, où les autorités de réglementation les ont considérés comme des agents biologiques du groupe 1 pour la conduite de l'étude clinique.

Risques potentiels pour l'environnement

ChAd155-hli-HBV

Le risque que les vaccins OGM entrent en contact avec l'environnement est minime dans les conditions de la dissémination clinique proposée. Les OGM seront administrés au moyen d'une injection intramusculaire réalisée par un personnel qualifié sur des sujets recrutés dans l'étude clinique. La dissémination interviendra dans une salle standard d'hôpital/de clinique, limitant de ce fait le contact avec l'environnement.

Les caractéristiques phénotypiques du vecteur ChAd155 limitent encore davantage le risque de transfert génétique, du fait qu'il ne se réplique pas et qu'il n'est dès lors pas pathogène. Dans l'éventualité d'une administration accidentelle à des organismes non cibles, toute propagation dans l'environnement est peu probable étant donné que l'OGM ChAd155-hli-HBV est incapable d'exécuter un cycle complet de réplication virale et que, dès lors, il n'est ni virulent ni capable de se disséminer dans les organismes cibles ou non cibles.

MVA-HBV

Compte tenu du contexte de la dissémination proposée de l'OGM, où l'OGM est administré aux sujets dans une salle standard d'hôpital/de clinique, il est peu probable que l'OGM entre en contact avec un quelconque organisme non cible dans l'écosystème. Dans l'éventualité d'une administration accidentelle à des organismes non cibles, toute propagation est peu probable, du fait que la souche MVA est incapable d'exécuter un cycle complet de réplication virale, qu'elle connaît une gamme d'hôte extrêmement limitée et que plusieurs études ont démontré sa non-virulence dans des modèles animaux (animaux immunocompétents et immuno déficitaires), ainsi que dans des cellules humaines en cultures primaires.

VI. Mesures en vue de limiter les risques potentiels, de contrôler et de surveiller la dissémination volontaire planifiée

Mesures en vue de limiter les risques potentiels liés aux OGMs

Comme décrit plus haut, les risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement qui découlent de la dissémination contrôlée des candidats vaccins OGM dans l'étude clinique proposée sont considérés comme minimes. Les OGMs seront administrés aux sujets dans une salle standard d'hôpital/de clinique et, au vu de l'excrétion virale limitée observée avec les vecteurs viraux au départ des sujets vaccinés, il est peu probable que les OGMs entrent en contact avec l'environnement. Les caractéristiques inhérentes des vecteurs ChAd155-hli-HBV et MVA-HBV limitent encore davantage le risque de transfert génétique, du fait qu'ils ne se répliquent pas et qu'ils sont dès lors incapables d'établir une infection et, dès lors sont considérées comme non pathogènes.

Traitement des déchets

Les salles standards d'hôpital/de clinique pour la préparation et l'administration des vaccins OGM seront nettoyées avec un désinfectant approprié immédiatement après l'administration, conformément aux procédures de l'institution. Tous les flacons de vaccins OGM vides, toutes les aiguilles et toutes les seringues seront éliminés dans les conteneurs de déchets biologiques infectieux dès la fin de la procédure de préparation et d'administration pour chaque sujet. Au moment de la conciliation des données et de la reddition des comptes, le matériel et les vaccins de l'étude qui n'auront pas été utilisés seront soit détruits conformément aux procédures de

l'institution en matière d'élimination des déchets biodangereux, soit renvoyés au commanditaire pour destruction.

Situations d'urgence

En cas de déversement ou de contamination accidentel(le), les surfaces contaminées seront traitées conformément aux procédures de l'institution en matière de gestion des risques biologiques. Et le matériel contaminé sera scellé dans des conteneurs fermés ou dans des sacs spéciaux clairement estampillés « déchets biologiques infectieux ». L'ensemble du personnel sera avisé des procédures à suivre en cas de dissémination due à un déversement ou à tout autre accident.

VII. References

Mayr A, Stickl H, Muller HK, Danner K, Singer, H. (1978) "[The smallpox vaccination strain MVA: marker, genetic structure, experience gained with the parenteral vaccination and behavior in organisms with a debilitated defense mechanism]." Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene Erste Abteilung Originale Reihe B: Hygiene, Betriebshygiene, präventive Medizin 167:375-90.

Stickl H, Hochstein-Mintzel V, Mayr A, Huber HC, Schafer H, Holzner A. (1974) "[MVA vaccination against smallpox: clinical tests with an attenuated live vaccinia virus strain (MVA)" (author's translation)]. Deutsche Medizinische Wochenschrift 99:2386-92.

Biswas, S., M. D. Dicks, C. A. Long, E. J. Remarque, L. Siani, S. Colloca, M. G. Cottingham, A. A. Holder, S. C. Gilbert, A. V. Hill and S. J. Draper (2011). "Transgene optimization, immunogenicity and in vitro efficacy of viral vectored vaccines expressing two alleles of Plasmodium falciparum AMA1." PLoS One 6(6): e20977.

Colloca, S., E. Barnes, A. Folgori, V. Ammendola, S. Capone, A. Cirillo, L. Siani, M. Naddeo, F. Grazioli, M. L. Esposito, M. Ambrosio, A. Sparacino, M. Bartiromo, A. Meola, K. Smith, A. Kurioka, G. A. O'Hara, K. J. Ewer, N. Anagnostou, C. Bliss, A. V. Hill, C. Traboni, P. Klenerman, R. Cortese and A. Nicosia (2012). "Vaccine vectors derived from a large collection of simian adenoviruses induce potent cellular immunity across multiple species." Sci Transl Med 4(115): 115ra112.

Sheehy SH, Duncan CJ, Elias SC, et al. (2011) "Phase Ia Clinical Evaluation of the Plasmodium falciparum Blood- Stage Antigen MSP1 in ChAd63 and MVA Vaccine Vectors." Molecular Therapy 19(12):2269-2276.

O'Hara, G. A., C. J. Duncan, K. J. Ewer, K. A. Collins, S. C. Elias, F. D. Halstead, A. L. Goodman, N. J. Edwards, A. Reyes-Sandoval, P. Bird, R. Rowland, S. H. Sheehy, I. D. Poulton, C. Hutchings, S. Todryk, L. Andrews, A. Folgori, E. Berrie, S. Moyle, A. Nicosia, S. Colloca, R. Cortese, L. Siani, A. M. Lawrie, S. C. Gilbert and A. V. Hill (2012). "Clinical assessment of a recombinant simian adenovirus ChAd63: a potent new vaccine vector." J Infect Dis 205(5): 772-781.

de Barra, E., S. H. Hodgson, K. J. Ewer, C. M. Bliss, K. Hennigan, A. Collins, E. Berrie, A. M. Lawrie, S. C. Gilbert, A. Nicosia, S. J. McConkey and A. V. Hill (2014). "A phase Ia study to assess the safety and

immunogenicity of new malaria vaccine candidates ChAd63 CS administered alone and with MVA CS." PLoS One 9(12): e115161.

Hodgson SH, Ewer KJ, Bliss CM, et al. (2015) "Evaluation of the Efficacy of ChAd63-MVA Vectored Vaccines Expressing Circumsporozoite Protein and ME-TRAP Against Controlled Human Malaria Infection in Malaria-Naïve Individuals." JID 211:1076-86.

Peruzzi, D., S. Dharmapuri, A. Cirillo, B. E. Bruni, A. Nicosia, R. Cortese, S. Colloca, G. Ciliberto, N. La Monica and L. Aurisicchio (2009). "A novel chimpanzee serotype-based adenoviral vector as delivery tool for cancer vaccines." Vaccine 27(9): 1293-1300.

Vitelli, A., M. R. Quirion, C. Y. Lo, J. A. Mispion, A. K. Grabowska, A. Pierantoni, V. Ammendola, G. E. Price, M. R. Soboleski, R. Cortese, S. Colloca, A. Nicosia and S. L. Epstein (2013). "Vaccination to conserved influenza antigens in mice using a novel Simian adenovirus vector, PanAd3, derived from the bonobo Pan paniscus." PLoS One 8(3): e55435.

Barnes, E., A. Folgori, S. Capone, L. Swadling, S. Aston, A. Kurioka, J. Meyer, R. Huddart, K. Smith, R. Townsend, A. Brown, R. Antrobus, V. Ammendola, M. Naddeo, G. O'Hara, C. Willberg, A. Harrison, F. Grazioli, M. L. Esposito, L. Siani, C. Traboni, Y. Oo, D. Adams, A. Hill, S. Colloca, A. Nicosia, R. Cortese and P. Klenerman (2012). "Novel adenovirus-based vaccines induce broad and sustained T cell responses to HCV in man." Sci Transl Med 4(115): 115ra111.

Capone, S., A-M. D'Alise, V. Ammendola, S. Colloca, R. Cortese, A. Nicosia and A. Folgori (2013). "Development of chimpanzee adenoviruses as vaccine vectors: challenges and successes emerging from clinical trials." Expert Rev Vaccines 12(4): 379-393.

Ledgerwood, J. E., N. J. Sullivan and B. S. Graham (2015). "Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine--Preliminary Report." N Engl J Med 373(8): 776.

VIII. Abréviations

EI	Effet indésirable
ChAd155-hli-HBV	Vaccin VHB expérimental recombinant à base d'adénovirus de chimpanzé
OGM	Organisme génétiquement modifié
GSK	GlaxoSmithKline
HBc	Protéine core du virus de l'hépatite B
HBs	Protéine de surface du virus de l'hépatite B
VHB	Virus de l'hépatite B
HCV	Virus l'hépatite C
hli	Chaîne invariante humaine
MHC	Complexe majeur d'histocompatibilité
MVA	Souche Ankara modifiée du virus de la vaccine
MVA-HBV	Souche Ankara modifiée du virus de la vaccine-Virus de l'hépatite B
NA	Analogue nucléosidique
RSV	Virus respiratoire syncytial

GlaxoSmithKline Biologicals

Numéro de notification européen : B/BE/___/___

VV

Virus de la vaccine

IX. Contact

Si vous avez la moindre remarque sur le dossier public ou sur nos activités, ou si vous souhaitez obtenir un complément d'information sur la dissémination volontaire, n'hésitez pas à nous contacter à l'adresse suivante.

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart, Belgique

Pour tout complément d'information concernant la dissémination planifiée des candidats vaccins OGM ChAd155-hli-HBV et MVA-HBV, veuillez consulter le «ChAd155-hli-HBV et MVA-HBV Summary Notification Information Format/SNIF » en vertu de l'Article 11 de la Directive 2001/18/CE, publié sur ce même site web Belgian Biosafety Server.