



GlaxoSmithKline Biologicals NV
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, België

Melding van vrijwillige vrijgave van GGO

vrijgave

INFORMATIE VOOR HET PUBLIEK

Klinische studie RSV-Ped-011:

Een gerandomiseerde, gecontroleerde, multicentrische, observatorblinde fase 1/2-studie ter evaluatie van de veiligheid, de reactogeniciteit en de immunogeniciteit van een experimenteel vaccin tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) van GSK Biologicals dat gebaseerd is op de RSV-eiwitten F, N en M2-1 gecodeerd door een van chimpansees afkomstige adenovirusvector (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), bij intramusculaire toediening als één enkele dosis of als twee doses na 0 en 1 maand bij zuigelingen van 6 en 7 maanden.

Europees notificatienummer:

B/BE/___/___

INHOUDSTAFEL

I.	Beschrijving van het genetisch gewijzigde organisme (ggo).....	3
II.	Type en doel van de geplande studie	3
III.	Onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten.....	Error! Bookmark not defined.
IV.	Mogelijke voordelen van de geplande vrijgave	Error! Bookmark not defined.
V.	Evaluatie van mogelijke risico's voor de gezondheid van de mens en het milieu.....	6
	Mogelijke risico's voor de gezondheid van de mens	6
	Mogelijke risico's voor het milieu	6
VI.	Maatregelen om mogelijke risico's te beperken, controle en monitoring van de geplande vrijwillige vrijgave	6
	Maatregelen om mogelijke risico's van het ggo te beperken.....	6
	Afvalverwerking	Error! Bookmark not defined.
	Noodsituaties	7
VII.	Referenties	8
VIII.	Afkortingen	9
IX.	Contact	9

I. Beschrijving van het genetisch gewijzigde organisme (ggo)

Momenteel ontwikkelt GSK Biologicals het pediatrieische kandidaat-RSV -vaccin (ChAd155-RSV-vaccin) om zuigelingen te beschermen tegen RSV-ziekte.

Het ChAd155-RSV-ggo is een virale suspensie van het recombinante replicatiedefectieve chimpansee groep C adenovirus serotype 155 (ChAd155), een virale vectorconstructie die is ontworpen om drie eiwitten van het respiratoir syncytieel virus (RSV/donor) tot expressie te brengen: het fusie-F-eiwit (verwijderd uit de transmembraanzone, F0ΔTM genaamd), het nucleocapside-N-eiwit en het transcriptie antiterminatie M2-1-eiwit. De ChAd155-vector is afgeleid van het wilde type chimpansee Ad type 155-genoom (ouderorganisme) en werd met standaardprocedures geïsoleerd uit een gezonde jonge chimpansee die in het New Iberia Research Centre (New Iberia Research Centre; universiteit van Louisiana in Lafayette, LA, VS) verbleef. Vervolgens werd het virusgenoom gekloond in een plasmidenvector en daarna gemodificeerd om te dienen als drager voor de deletie in het virusgenoom van de E1- en E4-zones en de insertie van E4orf6 afgeleid van humaan Ad5 (recipient).

Er zijn 2 formuleringen voor het ggo: 5×10^{10} vp in 0,5 ml en 1.5×10^{10} vp in 0,5 ml. Elke flacon is bedoeld voor eenmalig gebruik en is gebruiksklaar.

II. Type en doel van de geplande studie

De vrijgave van het ggo zal gebeuren in een klinische studie met als titel: Een gerandomiseerde, gecontroleerde, multicentrische, observatorblinde fase 1/2-studie ter evaluatie van de veiligheid, de reactogeniciteit en de immunogeniciteit van een experimenteel vaccin tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) van GSK Biologicals dat gebaseerd is op de RSV-eiwitten F, N en M2-1 gecodeerd door een van chimpansees afkomstige adenovirusvector (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), bij intramusculaire toediening als één enkele dosis of als twee doses na 0 en 1 maand bij zuigelingen van 6 en 7 maanden.

In de studie zullen ongeveer 150 patiënten ingesloten worden. De voorgestelde vrijgaveperiode, of de duur van de vaccinatiefase in de klinische studie zal ongeveer 2 jaar bedragen, ingaand vanaf het tweede kwartaal van 2019.

De ggo zal worden geïntroduceerd tijdens een klinische studie, in welbepaalde onderzoekscentra onder de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoekers, als onderdeel van een internationale, multicentrische klinische studie. De vrijgave zelf omvat de toediening van het ggo aan deelnemers aan de studie via een intramusculaire injectie. De vrijgave zal gebeuren in een daartoe bestemde ruimte in het ziekenhuis, door speciaal opgeleid personeel.

De vrijgave heeft tot doel essentiële informatie te verschaffen over het veiligheids-, reactogeniciteits- en immunogeniciteitsprofiel van het ChAd155-RSV-vaccin bij zuigelingen die waarschijnlijk niet blootgesteld zijn geweest aan RSV vooraleer ze werden opgenomen in een 'proof-of-concept'-onderzoek bij zuigelingen waarin de voorwaarden voor een schema van één of twee doses worden vergeleken. In deze studie wordt ook nagegaan of er een risico op een 'vaccinegeïnduceerde verhoogde RSV-infectie' ('vaccine-induced enhanced RSV disease') bestaat na vaccinatie met het

ChAd155-RSV-vaccin van zuigelingen van 6 en 7 maanden die waarschijnlijk niet blootgesteld zijn geweest aan RSV.

Het ggo-kandidaat-vaccin ChAd155-RSV zal tijdens de voorgestelde klinische studie worden toegediend op de volgende plaatsen in Vlaanderen:

Centrum voor klinisch onderzoek
Adres
UZ Antwerpen, Wilrijkstraat 10, Edegem
UZ Leuven, Herestraat 49, Leuven

III. Onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten

Er werden een aantal preklinische studies uitgevoerd om de immunogeniciteit, werkzaamheid en veiligheid van de intramusculaire (IM) injectie van het ChAd155-RSV-vaccin aan te tonen. Voor die studies werden verschillende diermodellen geselecteerd: met muizen, katoenratten en pasgeboren kalveren. Alle beschikbare niet-klinische data wijzen erop dat het profiel van het ChAd155-RSV-kandidaat-vaccin op het vlak van immunogeniciteit, werkzaamheid, biologische distributie, tolerantie/toxiciteit aanvaardbaar is om de klinische studie uit te voeren.

De immunogeniciteit, veiligheid en reactogeniciteit van het ChAd155-RSV-vaccin werden beoordeeld bij gezonde volwassenen van 18 tot 45 jaar (studie 201974 [RSV PED-001; NCT02491463]). Er werden geen significante veiligheidsproblemen vastgesteld tot Dag 60 in de studie RSV PED-001. Algemeen lijkt de reactogeniciteit groter voor het hoog gedoseerde ChAd155-RSV-vaccin (5×10^{10} vp) (lokaal en algemeen) dan voor het laag gedoseerde ChAd155-RSV-vaccin (5×10^9 vp), maar het reactogeniciteitsprofiel was lager dan dat waargenomen in de Bexsero-groep. Er werden geen veiligheidssignalen in verband met de beoordeelde hematologische parameters (hemoglobine, plaatjestelling, protrombintijd en APTT) waargenomen bij de patiënten die het ChAd155-RSV-vaccin kregen. Er werden geen significante daling in de plaatjestelling of klinisch significante wijzigingen van de stollingsparameters waargenomen tot 30 dagen na Dosis 2. Er werd een om en bij 2,4-voudige toename van de RSV-A neutraliserende antistoffentiters (geometrisch gemiddelde titer [GMT] ten opzichte van de baseline) waargenomen voor zowel het laag als het hoog gedoseerde RSV-vaccin na Dosis 1. Er kwam geen boostereffect naar voren na Dosis 2. Er werd een B-celrespons met afgifte van anti-F IgA- en IgG-antistof en een T-celrespons met RSV F-, N- en M2-1-specifieke afgifte van IFN- γ in de groep met het hoog gedoseerde RSV-vaccin vastgesteld met ELISpot na de eerste dosis. Er trad geen boosterrespons op na de tweede vaccinatie. Er werd geen specifieke vaccingeïnduceerde CD4 T-celrespons vastgesteld met intracellulaire kleuring (ICS). Voor CD8 T-cellen werd slechts een zwakke CD8 IFN- γ -respons op N aangetoond met ICS voor een aantal patiënten.

Het ChAd155-RSV-kandidaat-vaccin wordt momenteel ook beoordeeld in een fase 1/2 klinische studie bij kinderen in Spanje en Italië onder het protocol met als titel 'Een gerandomiseerde, voor de waarnemer geblindeerde, gecontroleerde, multicentrische dosisverhogings-fase 1/2-studie om de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit te beoordelen van GSK Biologicals' studievaccin tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) dat is samengesteld met de RSV-eiwitten F, N en M2-1

gecodeerd door een chimpanseeadenovirusvector (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), bij intramusculaire toediening volgens een schema van 0, 1-maand aan RSV-seropositieve zuigelingen van 12 to 23 maanden¹. De voorliggende studie zal worden uitgevoerd als het veiligheidsprofiel van het ChAd155-RSV-vaccin bij RSV-seropositieve zuigelingen, door een IDMC beoordeeld aan de hand van de gegevens van Dag 60 (d.i. 30 dagen na-Dosis 2 met de hoogste dosis) van de studie RSV PED-002, bevredigend blijkt.

IV. Mogelijke voordelen van de geplande vrijgave

De genetische modificaties zijn erop gericht om een replicatiedefectieve recombinante apenadenovirusvector te ontwikkelen die in staat is om de 3 RSV-antigenen tot expressie te brengen: het fusie (F)-eiwit dat is verwijderd uit de transmembraan- en cytoplasmatische zones (F0ΔTM), het nucleocapside (N)-eiwit en het transcriptieantiterminatie (M2-1) eiwit in geïnfecteerde cellen, en om een RSV-antigenspecifieke immuunrespons op te wekken bij de gastheer. Een vaccin gebaseerd op recombinante virale vectoren die relevante RSV-antigenen dragen, en dat zowel de humorale als de cellulaire immuunrespons stimuleert, wordt beschouwd als een adequate oplossing om een evenwichtige en effectievere immuunrespons tegen het RSV virus te induceren in een naïeve populatie. Adenovirale vectorvaccins blijken een krachtig inductievermogen te bezitten op CD8-T-cellen die IFN- γ en antistoffen aanmaken tegen tot expressie gebrachte antigenen [Liniger, 2007; Barnes, 2012].

Het RSV-F-eiwit is een belangrijk oppervlakteantigen en medieert virale fusie op doelwitcellen. Het F-eiwit is een bekend beschermend antigen dat zeer goed bewaard is in RSV-subgroepen en -stammen. Het F-eiwit is een doelwit voor neutraliserende antistoffen, met inbegrip van de profylactische RSV-neutraliserende monoklonale antistof Synagis. Het wordt als essentieel beschouwd voor bescherming tegen ernstige RSV-gerelateerde aandoeningen (Magro et al. 2012). Dankzij de deletie van de transmembraanzone en de cytoplasmatische staart volgt er afgifte van het F0ΔTM-eiwit.

Het N-eiwit is een intern (niet-blootgesteld) antigen dat sterk bewaard blijft in RSV-stammen en waarvan bekend is dat het een bron van veel T-celepitopen is (Townsend en Skehel 1984). Het N-eiwit is essentieel voor de replicatie en de transcriptie van het RSV-genoom. De hoofdfunctie van het N-eiwit is het virusgenoom in te kapselen met het oog op de RNA-transcriptie, -replicatie en verpakking, en het te beschermen tegen ribonucleasen.

Het M2-1-eiwit is een antiterminatiefactor voor de transcriptie die een belangrijke rol speelt in de efficiënte synthese van full-length messenger-RNA (mRNA) en ook in de synthese van polycistronisch readthrough mRNA, die kenmerkend zijn voor niet-gesegmenteerde negatieve streng RNA-virussen. M2-1 is een intern (niet-blootgesteld) antigen dat sterk bewaard blijft in RSV-stammen en waarvan bekend is dat het een bron van veel T-celepitopen is (Townsend en Skehel 1984).

V. Evaluatie van mogelijke risico's voor de gezondheid van de mens en het milieu

Mogelijke risico's voor de gezondheid van de mens

Aangezien apenadenovirussen geen ziekte kunnen veroorzaken bij de mens en de resultaten van toxiciteitsstudies bij dieren hebben aangetoond dat het ggo veilig is en goed wordt verdragen, wordt aangenomen dat het ChAd155-RSV-vaccin geen risico voor de gezondheid van de mens inhoudt.

Vergelijkbare recombinante apenadenovirusvectoren met andere transgenen zijn onderzocht in klinische studies bij de mens, waarbij de regelgevende overheden ze hebben geclassificeerd als groep 1 biologische agentia (die dus geen risico zouden inhouden voor de gezondheid van de mens) in het kader van het uitvoeren van de klinische studie.

Mogelijke risico's voor het milieu

In de omstandigheden van de voorgestelde klinische vrijgave is de kans dat de ggo-vaccins in contact komen met het milieu minimaal. De ggo's zullen door opgeleid personeel via een intramusculaire injectie worden toegediend deelnemers van de klinische studie. De vrijgave zal gebeuren in een standaardruimte in het ziekenhuis, wat contact met de omgeving beperkt.

Ook gezien de fenotypische kenmerken van de ChAd155-vector is de kans op gentransfer klein: de vector is immers replicatiedefectief en dus niet pathogeen. In geval van onopzettelijke toediening aan organismen waarvoor het niet bedoeld is, is verdere verspreiding in de omgeving onwaarschijnlijk omdat het ChAd155-RSV-ggo niet in staat is om een virale replicatiecyclus uit te voeren en bijgevolg niet virulent is en niet kan uitzaaien in organismen waarvoor het bestemd is of in andere organismen.

VI. Maatregelen om mogelijke risico's te beperken, controle en monitoring van de geplande vrijwillige vrijgave

Maatregelen om mogelijke risico's van het ggo te beperken

Zoals hierboven beschreven, worden de mogelijke risico's voor de gezondheid van de mens en het milieu als gevolg van de gecontroleerde vrijgave van de ggo-kandidaat-vaccins in de voorgestelde klinische studie als minimaal beschouwd. Het ggo zal worden toegediend in een standaardruimte in het ziekenhuis en gezien de beperkte virale uitscheiding die is waargenomen met de virale vectoren bij gevaccineerde patiënten, is het onwaarschijnlijk dat het ggo in contact komt met het milieu. Ook gezien de inherente kenmerken van de ChAd155-RSV-vector is de kans op gentransfer klein: de vector is immers replicatiedefectief en dus niet in staat om een infectie te veroorzaken en is bijgevolg niet pathogeen.

Afvalverwerking

De ziekenhuisruimte(n) die worden gebruikt om het ggo-vaccin klaar te maken en toe te dienen, worden onmiddellijk na de toediening gereinigd met een geschikt ontsmettingsmiddel volgens de

procedures van de instellingen. Alle lege flacons van ggo-vaccins, naalden en spuiten moeten worden afgevoerd in containers voor biologisch gevaarlijk afval nadat het vaccin voor elke patiënt werd klaargemaakt en toegediend. Na reconciliatie en verantwoording moet het gebruikte studiemateriaal en het niet-gebruikte studievaccin ofwel worden vernietigd overeenkomstig de procedures voor verwijdering van biologisch gevaarlijk materiaal van het ziekenhuis, ofwel naar de opdrachtgever worden teruggestuurd voor vernietiging.

Noodsituaties

Bij accidenteel morsen of contaminatie moeten de gecontamineerde oppervlakken worden behandeld volgens de procedures voor het controleren van biologisch gevaarlijke producten van het ziekenhuis. Gecontamineerd materiaal moet worden bewaard in afgesloten containers of speciale zakken waarop duidelijk 'biologisch gevaarlijk medisch afvalmateriaal' staat vermeld. Alle personeelsleden moeten instructies krijgen over welke procedures ze moeten toepassen in geval van vrijgave door morsen of andere ongevallen.

VII. Referenties

Barnes E, Folgori A, Capone S, et al. Novel adenovirus-based vaccines induce broad and sustained T cell responses to HCV in man. *Sci Transl Med.* 2012; 4(115): 115ra1.

Liniger M, Zuniga A, Naim HY. Use of viral vectors for the development of vaccines. *Expert Review of Vaccines.* 2007; 6(2): 255-266.

Magro M, Mas V, Chappell K, et al. Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique possibilities for clinical intervention. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109: 3089-94.

Townsend AR, Skehel JJ. The influenza A virus nucleoprotein gene controls the induction of both subtype specific and cross-reactive cytotoxic T cells. *J Exp Med.* 1984; 160(2): 552-63.

VIII. Afkortingen

AE	Bijwerking (Adverse Event)
ChAd155-RSV	Experimenteel recombinant chimpanseeadenovirus type 155 RSV-vectorvaccin
F	RSV-fusie-eiwit
GLP	Goede laboratoriumpraktijken
ggo	Genetisch gemodificeerd organisme
GMT	Geometrisch gemiddelde titer (Geometric Mean Titer)
GSK	GlaxoSmithKline
IDMC	Onafhankelijk datamonitoringcomité (Independent Data Monitoring Committee)
IgG	Immunoglobuline G
M2-1	RSV-matrixeiwit
N	RSV-nucleocapside-eiwit
RSV	Respiratoir syncytieel virus

IX. Contact

Indien u opmerkingen over het dossier voor het publiek of onze activiteiten heeft of meer informatie over de doelbewuste vrijgave wenst, kunt u contact met ons opnemen op dit adres:

GlaxoSmithKline Biologicals NV
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, België

Raadpleeg voor meer informatie over de geplande vrijgave van het ChAd155RSV ggo-kandidaatvaccin de Summary Notification Information Format voor de vrijgave van andere genetisch gemodificeerde organismes dan hogere planten conform artikel 11 van de Richtlijn 2001/18EG, te vinden op dezelfde website op de Belgian Biosafety Server.

Er is een afzonderlijk SNIF dat werd opgesteld voor het ChAd155-RSV-vaccin dat zal worden toegediend in de voorgestelde klinische studie.