

Information Publique**Wageningen Bioveterinary Research**

Un essai clinique de phase 1, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo pour évaluer l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité d'un vaccin vivant atténué contre la fièvre de la vallée du Rift (hRVFV-4s) chez des volontaires sains

Numéro de notification européen

Eudra CT: 2020-003362-39

L'introduction d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans l'environnement est strictement réglementée au niveau européen par la directive 2001/18 / CE du 12 mars 2001 remplaçant la directive 90/220 / EEG et au niveau Belge par un arrêté royal du 19 février 2020 » réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés ou de produits en contenant » modifiant l'arrêté royal du 21 février 2005. Pour garantir la sécurité de l'utilisation des OGM, les textes juridiques prévoient que la dissémination des OGM à des fins expérimentales est interdite sans autorisation écrite préalable du ministre compétent. L'admission ou le refus est basé sur une évaluation minutieuse de la biosécurité de la dissémination prévue, qui est effectuée par le Conseil consultatif de biosécurité. Ce comité consultatif est composé de divers comités scientifiques qui regroupent des experts indépendants des universités et institutions gouvernementales belges. Afin d'obtenir l'autorisation requise du ministre compétent, Wageningen Bioveterinary Research a déposé un dossier de demande auprès de l'autorité compétente. Sur la base de l'avis du Conseil de Biosécurité, le ministre compétent peut autoriser Wageningen Bioveterinary Research à réaliser les expériences avec un traitement de vaccin candidat tel que décrit dans la demande B_BE_21_BVW2. L'introduction est prévue au Centre de Vaccinologie (CEVAC), Hôpital Universitaire de Gand, Corneel Heymanslaan 10, 9000 Gand, Belgique.

L'essai devrait commencer le 8 novembre 2021 et s'achever le 24 octobre 2022.

Table of contents

General information	3
DESCRIPTION DE L'ORGANISME GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉ (OGM).....	3
NATURE ET BUT DE L'ESSAI ENVISAGÉ.....	3
Activités de recherche et développement.....	4
ACTIVITÉS DE DÉVELOPPEMENT PRÉCÉDENTES.....	4
ACTIVITÉS FUTURES.....	4
AVANTAGES	5
DES RISQUES.....	5
Mesures de confinement, de contrôle et de suivi.....	5
CONTRÔLE DE LA OGM ET DE LA DISTRIBUTION DES GÈNES.....	5
STABILITÉ GÉNÉTIQUE DU OGM.....	6
DESTRUCTION DU MATÉRIAU CONTENANT DU OGM.....	6
EXIGENCES DE FORMATION.....	6
URGENCES.....	6
Autres mesures de confinement, de contrôle et de suivi.....	7
RESPONSABILITÉ DU NOTIFIANT	7
INSPECTION PAR LES AUTORITÉS.....	7
RAPPORT D'ACTIVITÉ.....	7
Liste de mots.....	8
Détails du contact	8

General information

Description de l'organisme génétiquement modifié (OGM)

Introduction

Dans cet essai clinique, un vaccin candidat est testé contre le virus de la fièvre de la vallée du Rift (RVFV). Le vaccin, appelé hRVFV-4s, est injecté une fois dans le muscle.

Description de l'OGM

Le vaccin hRVFV-4s est un vaccin vivant atténué. Cela signifie que le vaccin est basé sur une forme affaiblie du virus contre laquelle le vaccin doit protéger: le virus de la fièvre de la vallée du Rift (RVFV). Le RVFV est un virus qui se transmet par les moustiques aux animaux et aux humains. Le virus est actuellement présent en Afrique et dans la péninsule arabique et il y a des indications que l'habitat du virus est en expansion.

Le virus affecte principalement les ruminants domestiques (ovins, caprins, bovins), entraînant la mort des nouveau-nés et l'avortement pendant la gestation, notamment chez les ovins. L'infection humaine se manifeste généralement par des symptômes pseudo-grippaux, mais jusqu'à 10% des patients présentent des lésions rétinienne pouvant conduire à une cécité temporaire ou permanente. Deux pour cent des personnes infectées développent des complications encore plus graves, notamment une encéphalite et une fièvre hémorragique. Ce dernier syndrome en particulier a un taux de mortalité élevé. Aucun vaccin à utiliser chez l'homme n'est actuellement disponible.

Le virus du vaccin vivant atténué contre le hRVFV-4s est toujours capable d'infecter les cellules animales et humaines, mais ne provoque pas de maladie chez les modèles animaux. Comme le vaccin ne peut être distingué du virus pathogène par le système immunitaire, une «réponse immunitaire» protectrice très efficace est déclenchée. Le virus a été affaibli par une modification génétique. Dans ce cas particulier, une partie du matériel génétique du virus a été retirée et une autre partie du matériel génétique a été coupée en deux morceaux. Le vaccin est donc considéré comme un organisme génétiquement modifié (OGM).

Nature et but de l'essai envisagé

L'étude est un essai clinique "First-in-Human" (FIH; ou «une étude réalisée chez l'homme pour la première fois») avec le vaccin hRVFV-4s. L'étude sera menée auprès d'un total de 75 sujets sains âgés de 18 à 45 ans.

Les volontaires sains sont classés dans trois groupes de test, chacun composé de 25 sujets. Dans chaque groupe, le vaccin est administré à 20 sujets, un groupe recevant une dose faible, un groupe recevant une dose moyenne et un groupe recevant une dose élevée. De chaque groupe de 25 personnes, 5 personnes recevront un placebo.

Le vaccin est conçu pour induire une réponse immunitaire forte et durable caractérisée par des réponses anticorps et des réponses immunitaires cellulaires (cellules T).

L'objectif principal de cet essai est de déterminer la sécurité du vaccin.

Les participants recevront leur vaccination et seront évalués à l'hôpital. Si l'injection ne provoque pas de symptômes immédiats (dans l'heure qui suit) et que le participant ne se sent pas malade, il / elle n'a pas besoin de rester à l'hôpital et peut poursuivre sa vie professionnelle et familiale normale.

Au jour 28 après la vaccination du premier groupe d'essai (vaccin à faible dose), la sécurité du vaccin est évaluée par un Data Safety Monitoring Board (DSMB). Si le DSMB considère que le vaccin est suffisamment sûr sur la base des données disponibles le 28^{ème} jour après la vaccination, la vaccination du deuxième groupe d'essai (vaccin à dose moyenne) sera commencée. La vaccination du troisième groupe d'essai (vaccin à dose élevée) suivra à nouveau après l'approbation du DSMB. Chaque groupe de test est suivi pendant 180 jours.

Activités de recherche et développement

Activités de développement précédentes

Ceci est la première étude clinique avec ce vaccin chez l'homme. Des tests avec des modèles animaux ont déjà été effectués à l'avance pour:

- Démontrer l'efficacité du vaccin: des études antérieures menées sur des souris, des rats, des agneaux, des brebis gestantes et des primates non humains ont montré que la vaccination avec le vaccin déclenche des anticorps protecteurs et les expériences avec des souris et des agneaux ont montré une protection complète contre le virus pathogène après une seule vaccination.
- Démontrer la sécurité du vaccin: Une étude avec des souris avec un système immunitaire affaibli, une étude avec des brebis enceintes et une étude avec des primates non humains ont montré que le vaccin est complètement sûr pour les espèces animales qui sont très sensibles au virus pathogène. Dans ces études, une dose a été administrée correspondant à (plus de) la dose la plus élevée qui sera administrée aux humains dans l'étude clinique.

Activités futures

Lorsque les résultats de cet essai clinique humain montrent que la vaccination est totalement sûre et induit des anticorps protecteurs, l'étude sera suivie d'une étude plus large au Kenya, où le RVFV circule actuellement. Il est important de démontrer l'innocuité et l'efficacité du vaccin dans une population africaine, car cette population est génétiquement différente de la population européenne. Lorsque suffisamment de données auront été collectées, celles-ci seront partagées avec les autorités compétentes de différents pays. Ces autorités étudieront les données de

manière approfondie et, si l'innocuité et l'efficacité appropriées sont approuvées, elles autoriseront la mise à disposition du vaccin pour les personnes à risque d'exposition au RVFV.

Avantages

La FVR est une maladie qui affecte principalement les ruminants domestiques. Les agriculteurs, les vétérinaires et les personnes travaillant dans la chaîne d'abattage sont les plus exposés au risque d'infection par contact avec des tissus et des liquides organiques contaminés, en particulier le sang. Dans la plupart des cas, l'infection humaine entraîne des symptômes pseudo-grippaux sans conséquences graves. Cependant, jusqu'à 10% des personnes infectées développent des lésions rétinienne, qui peuvent entraîner une cécité temporaire ou permanente. Jusqu'à 2% des personnes infectées développent une présentation clinique plus grave, qui peut se manifester par une encéphalite (inflammation du cerveau) ou une fièvre hémorragique. Ce dernier syndrome, en particulier, peut entraîner la mort. Il n'y a actuellement aucun vaccin ou traitement disponible.

Des risques

Le vaccin étant un OGM, une évaluation détaillée des risques environnementaux a été réalisée en plus de l'évaluation standard des risques pour les études cliniques. Les principales considérations sont:

- (i) Le risque que le virus vaccinal revienne à la virulence et provoque une maladie. Le virus pathogène a la capacité de contrer les défenses de l'hôte. Le vaccin a été génétiquement modifié de telle manière que cette capacité a été perdue. Pour affaiblir davantage le virus, une partie du matériel génétique du virus a été divisée en deux parties. Cela rend plus difficile pour le virus de fabriquer de nouvelles particules virales, ce qui donne à l'hôte encore plus de possibilités de développer une réponse immunitaire. Les deux mutations affaiblissantes se sont avérées être maintenues de manière stable.
- (ii) Le risque que le vaccin soit transférable à d'autres personnes. Sur la base des arguments ci-dessous, ce risque est considéré comme négligeable.

Mesures de confinement, de contrôle et de suivi

Contrôle de la OGM et de la distribution des gènes

Le vaccin est injecté dans le muscle, ce qui rend improbable la survenue d'une fuite importante du site d'injection. Le site d'injection sera également nettoyé et recouvert d'un pansement. Des études sur des modèles animaux ont montré que le virus ne migre pas du site d'injection vers d'autres parties du corps. En outre, il a été montré dans des modèles animaux que le virus ne se réplique pas de manière détectable après administration. Il est donc peu probable que le virus vaccinal persiste chez l'homme. Des études animales ont également montré que le virus vaccinal n'est pas excrété dans les urines et les fèces et n'est pas présent dans les testicules. Cependant, même si le virus vaccinal entre en contact avec une personne qui ne fait pas partie de l'étude, il n'est pas possible que le virus vaccinal se propage davantage dans l'environnement.

Stabilité génétique du OGM

Le virus vaccinal ne se réplique pas, du moins à des niveaux détectables, dans les modèles animaux et ne devrait donc pas se répliquer chez l'homme. Cela rend le risque de changements génétiques très faible. De plus, il a été montré que les modifications génétiques ont rendu le virus non pathogène, que les modifications sont maintenues de manière stable et que les modifications ne peuvent pas être réparées par le virus. Le matériel génétique du vaccin ne peut pas non plus être incorporé dans les cellules des personnes vaccinées.

Destruction du matériel contenant du OGM

L'étude envisagée est une introduction délibérée du vaccin hRVFV-4s dans un essai clinique. Le vaccin est utilisé uniquement pour cette étude et l'utilisation de ce matériel à toute autre fin est interdite. Le vaccin non utilisé sera retourné au fabricant ou détruit. Tous les déchets générés par l'utilisation du vaccin dans l'essai clinique seront détruits par des entreprises spécialisées dans la destruction des déchets OGM. Ces déchets peuvent inclure des bouteilles vides, des seringues et des aiguilles, ainsi que des masques, des tabliers en plastique et des gants jetables utilisés lors de l'administration du vaccin.

Les hôpitaux disposent de conteneurs de déchets médicaux à risque pour collecter ces matériaux avant qu'ils ne soient collectés pour élimination:

- Fût médical pour: carton, bandages, masques, tabliers, gants
- Collecteur d'objets coupants / collecteur d'aiguilles: bouteilles, seringues, aiguilles, kits de dilution

Tous ces conteneurs de déchets médicaux dangereux sont clairement étiquetés et collectés à des endroits spécifiques de l'hôpital avant d'être éliminés.

Exigences de formation

Tous les employés du CEVAC impliqués dans la manipulation du vaccin recevront une formation approfondie sur la manière de manipuler correctement le matériel OGM et suivront des procédures écrites, y compris l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI) tels que masques, tabliers, gants et protection oculaire. Le personnel qui recevra / conservera le vaccin et sera impliqué dans la préparation du dosage du vaccin et l'administration des injections aux participants à l'essai sera formé conformément au Manuel Pharmaceutique développé spécifiquement pour cet essai.

Urgences

Toute exposition accidentelle au vaccin sera signalée conformément à la politique de l'hôpital et traitée comme spécifié dans le Manuel Pharmaceutique et les procédures applicables à l'hôpital. Le virus vaccinal peut être inactivé avec des désinfectants appropriés. Ces désinfectants seront disponibles à l'hôpital et pourront être utilisés pour nettoyer les déversements.

- blessures par piqûre d'aiguille: nettoyez soigneusement la zone avec des désinfectants;

- ingestion: rincer abondamment la bouche à l'eau claire, signaler l'événement au médecin de l'hôpital concerné;
- inhalation: signaler l'incident au médecin compétent de l'hôpital;
- exposition cutanée / oculaire: signaler l'événement au médecin de l'hôpital concerné;
- déversement: Le personnel formé et équipé d'EPI nettoiera la zone à l'aide d'un désinfectant. Tous les déchets seront éliminés dans les conteneurs OGM biorisques appropriés.

Autres mesures de confinement, de contrôle et de suivi

Responsabilité du notifiant

L'autorisation accordée par le ministre compétent au notifiant stipule que le notifiant assume l'entière responsabilité civile de tous les dommages causés à l'homme, aux animaux et à l'environnement du fait de cette dissémination volontaire.

Inspection par les autorités

Les inspecteurs autorisés vérifient que l'étude clinique est menée conformément aux conditions spécifiées dans l'autorisation et identifient toute violation de l'autorisation accordée. Des sanctions seront imposées en cas de mauvaise gestion ou de fraude.

Rapport d'activité

Une fois l'essai clinique terminé, le notifiant prépare un rapport d'activité et le soumet aux autorités compétentes. Ce rapport d'activité contient au moins les informations suivantes:

- Le lieu et la période de l'introduction volontaire,
- La nature exacte des OGM actuellement introduits,
- Le ou les objectifs de cette étude clinique,
- Les mesures prises pour éviter la dissémination indésirable de matériel transgénique,
- Le cas échéant, les mesures prises pour protéger les sujets lors de l'administration du vaccin,
- Les mesures prises pour protéger le personnel manipulant le matériel contenant des OGM,
- Les résultats de l'étude clinique sur la sécurité de l'OGM,
- Un aperçu des contrôles sur l'excrétion éventuelle du vaccin par les sujets.

Liste de mots

L'encéphalite	Inflammation du cerveau
les fèces	Excréments solides des humains.
OGM – d'organismes génétiquement modifiés	Tout organisme dont le matériel génétique a été modifié à l'aide de techniques de modification génétique.
Fièvre hémorragique	Une présentation clinique accompagnée de fièvre et de saignements internes sévères.
Réponse immunitaire	La réponse du corps à une entité «étrangère», comme un virus infectieux.
Cellule T	Un type de globule blanc qui aide à réguler la réponse immunitaire et tue les cellules infectées.
Les testicules	Glande génitale mâle, productrice des spermatozoïdes.
Virus	Germe pathogène.

Détails du contact

Veillez nous contacter à l'adresse ci-dessous si vous avez des commentaires concernant ce dossier public ou nos activités, ou si vous souhaitez recevoir des informations supplémentaires sur cette publication délibérée.

Vous pouvez également consulter un résumé de cette notification (Summary Notification Information Format ou SNIF) sur le site Internet du Centre commun de recherche de la Commission européenne (<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>). Vous pouvez également soumettre vos commentaires à la Commission via ce site Web.

Notifiant:

Wageningen Bioveterinary Research
Houtribweg 39
8221 RA
Lelystad
The Netherlands

Contacteur: +31 320-238800