

MedImmune, LLC
MI-CP178 Informatie voor het publiek
Europees notificatienummer B/BE/08/BVW1



MedImmune

MedImmune, LLC
(One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878)

INFORMATIE VOOR HET PUBLIEK

MI-CP178: Onderzoek van een levend, verzwakt intranasaal vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV) en parainfluenzavirus type 3 (PIV3) bij gezonde kinderen van 6 tot < 24 maanden oud en bij baby's van 2 maanden oud.

Europees notificatienummer
B/BE/08/BVW1

INHOUDSOPGAVE:

	<u>Pagina</u>
1. Regelgevingskader en autorisatieprocedure	3
2. Beschrijving van het genetisch gemodificeerd micro-organisme (GGM)	4
3. Type en doel van het beoogde onderzoek	4
4. Onderzoeks-/Ontwikkelingsactiviteiten	5
5. Potentiële voordelen van de geplande introductie	5
6. Beoordeling van potentiële risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu	6
7. Verantwoordelijkheden van de kennisgever	8
8. Inspectie door de openbare instanties	8
9. Activiteitenrapport	8
10. Literatuurlijst	9
11. Glossarium	9
12. Contact	10

1. REGELGEVINGSKADER EN AUTORISATIEPROCEDURE

De introductie van genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) in het milieu is op Europees niveau strikt geregeld door richtlijn 2001/18/EC van 12 maart 2001, die richtlijn 90/220/EEC herroept; en op Belgisch niveau door het Koninklijk Besluit van 21 februari 2005 ter regulering van doelbewuste introductie in het milieu en/of marketing van GGO's of producten die GGO's bevatten, die het Koninklijk Besluit van 18 december 1998 herroept.

Om een veilig gebruik van GGO's te waarborgen, bepalen de voorwaarden van bovenvermeld Koninklijk Besluit dat introductie van GGO's voor experimentele doeleinden verboden is zonder voorafgaande goedkeuring van de bevoegde minister. Deze beslissing is gebaseerd op een grondige evaluatie van de bioveiligheid van de geplande introductie, die wordt uitgevoerd door de Adviesraad voor Bioveiligheid, samengesteld uit verschillende wetenschappelijke commissies die bestaan uit onafhankelijke deskundigen van Belgische universiteiten en overheidsinstellingen.

Om de nodige goedkeuring te bekomen van de bevoegde minister, heeft het bedrijf, MedImmune, LLC, een aanvraagdossier ingediend bij de bevoegde instantie. Op basis van het advies van de Bioveiligheidsraad, kan de bevoegde minister aan het bedrijf MedImmune, LLC vergunning verlenen om experimenten uit te voeren met het recombinant (chimeer) vaccin MEDI-534 zoals gestipuleerd in de aanvraag B/BE/08/BVW1.

De introductie zal plaatsvinden op locaties in Vlaanderen en Brussel als resultaat van klinisch onderzoek dat gevoerd wordt in UZ Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel en in het St-Vincentiusziekenhuis, Sint-Vincentiusstraat 20, 2018 Antwerpen. De verwachte startdatum is april 2009 en de verwachte einddatum is maart 2012.

2. BESCHRIJVING VAN HET GENETISCH GEMODIFICEERD MICRO-ORGANISME (GGM)

Het respiratoir syncytieel virus (RSV) en het humaan parainfluenzavirus type 3 (hPIV3) zijn belangrijke oorzaken van ernstige onderste luchtwegaandoeningen bij jonge kinderen. Het GGO, MEDI-534 (b/h PIV3/RSV F2), is een recombinant vaccin waarin humaan PIV3 fusie-(F) en hemagglutinine-neuraminidase-(HN) eiwitten tot expressie komen in een bovien (runder) PIV3 (bPIV3) virale ruggegraat. Bovendien werd het humaan RSV fusie-eiwit (RSV F) in het genoom ingebouwd. Aldus wordt de bPIV3 ruggegraat gebruikt om antigenen af te geven waarvan men vermoedt dat ze bescherming bieden tegen infectie met zowel RSV als hPIV3. MEDI-534 is een levend verzwakt vaccin. Het bevat levend PIV3-virus dat verzwakt is en een deel van het RSV-virus dat op zichzelf geen RSV-aandoening veroorzaakt.

De virale ruggegraat van MEDI-534, bovien PIV3, is verwant met hPIV3 maar is niet virulent bij de mens. De bPIV3-stam die als ruggegraat dient voor het MEDI-534 vaccin komt van nature voor bij koeien. Bovien PIV3 is endemisch in heel Europa en is één van de meest frequent gediagnosticeerde virussen bij gevallen van boviene ademhalingsziekten.

MEDI-534 vaccin zal worden toegediend aan kinderen in de leeftijd van 6 tot < 24 maanden en aan baby's van 2 maanden oud. MEDI-534, net zoals bPIV3, hPIV3, RSV en andere respiratoire virussen, wordt overgedragen via de slijmvliezen van de ogen, mond of neus. MEDI-534 initieert een lytische sub-klinische infectie in de nasale luchtwegen die snel wordt opgeklaard door de immuunrespons. MEDI-534 resulteert niet in een persistente infectie, en er wordt verwacht dat het venster van virale replicatie beperkt blijft. Proefpersonen in het onderzoek zullen intranasaal ofwel MEDI-534 vaccin krijgen ofwel placebo. Het werkingsmechanisme van MEDI-534 is het nabootsen van de immunologische responsen gestimuleerd door natuurlijke infectie, door replicatie in de nasale luchtwegen van de gastheer na toediening. Daarom is virale replicatie van MEDI-534 noodzakelijk bij ontvangers van het vaccin om een immuunrespons op te wekken.

3. TYPE EN DOEL VAN HET BEOOGDE ONDERZOEK

De doeleinden van dit onderzoek zijn het beschrijven van de veiligheid, immuunrespons en vaccinachtige virale excretie van veelvoudige dosissen MEDI-534 bij RSV en PIV3 seronegatieve kinderen in de leeftijd van 6 tot < 24 maanden en bij baby's in de leeftijd van 2 maanden. Het onderzoek wordt gevoerd in Noord-Amerika, Zuid-Amerika, Europa, Afrika, en Australië/ Nieuw-Zeeland en loopt momenteel in de Verenigde Staten. Het onderzoek zal wereldwijd 720 proefpersonen registreren en naar verwachting zullen er 7 landen van de EU bij betrokken zijn.

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in standaard gezondheidszorginstellingen waar pediatrie vaccins routinematig worden toegediend. In België vindt het onderzoek plaats in twee onderzoekscentra; UZ Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel, en in het

De intentie van dit onderzoek is een bijdrage leveren aan de wetenschappelijke/klinische kennis door het veiligheidsprofiel van MEDI-534 verder uit te breiden bij zowel jonge seronegatieve kinderen in de leeftijd van 6 tot 24 maanden als bij baby's van 2 maanden oud. Verder zal evaluatie van de immunrespons, teweggebracht door veelvoudige dosissen MEDI-534, voorzien in een initiële indicatie van de biologische activiteit van MEDI-534. De dosering die voor verdere ontwikkeling zal worden gebruikt, zal worden geselecteerd op basis van gegevens uit dit onderzoek.

Elke proefpersoon in het onderzoek zal drie dosissen krijgen van ofwel MEDI-534 ofwel een overeenstemmend placebo, met intervallen van ongeveer twee maanden. Gezien het toedieningsschema is het niet mogelijk dat proefpersonen op locatie blijven tijdens de loop van het onderzoek.

4. ONDERZOEKS-/ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN

In diermodelsystemen is MEDI-534 veilig gebleken en werd het goed verdragen. MEDI-534 werd eerder geëvalueerd in twee afgeronde fase 1 klinische onderzoeken in de Verenigde Staten. Globaal gezien suggereren de gegevens van klinische toetsing bij gezonde volwassenen en bij RSV en PIV3 seropositieve kinderen in de leeftijd van 1 tot 9 jaar dat MEDI-534 een aanvaardbaar veiligheidsprofiel en een beperkte replicatie bij seropositieve proefpersonen heeft. MEDI-534 wordt momenteel ook geëvalueerd in een lopend fase 1 onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniciteit en virale excretie van MEDI-534 bij seronegatieve kinderen in de leeftijd van 6 tot < 24 maanden. Een voorbereidende blinde evaluatie na 2 dosissen MEDI-534 wijst erop dat het vaccin goed werd verdragen door hRSV en hPIV3 seronegatieve kinderen in de leeftijd van 6 tot < 24 maanden. Voor dit onderzoek worden er momenteel proefpersonen geregistreerd in de Verenigde Staten.

Klinische studie MI-CP178, dezelfde studie als onder deze aanvraag voorgesteld, werd reeds gestart in de Verenigde Staten. Studie MI-CP178 zal de veiligheidsdatabank van de RSV/PIV3 seronegatieve populatie uitbreiden voordat wordt overgestapt op een *proof-of-concept* vaccinonderzoek.

5. POTENTIËLE VOORDELEN VAN DE GEPLANDE INTRODUCTIE

RSV is de allerbelangrijkste oorzaak van ernstige onderste luchtwegaandoeningen (*LRI, lower respiratory tract illness*) bij baby's en jonge kinderen. Men schat dat RSV 90% van alle bronchiolitis bij kinderen en tot 40% van alle pediatrie longontsteking veroorzaakt. Beide aandoeningen zijn geassocieerd met substantiële morbiditeit en mortaliteit (Hall 2000). De ernstigste RSV aandoening treedt op bij de jongste baby's (Hall 2000). Naast het feit dat het de leidende oorzaak is van ernstige LRI bij jonge

kinderen, wordt RSV ook in verband gebracht met langdurige complicaties, zoals piepende ademhaling en astma, die kunnen aanhouden tot de vroege adolescentie (Sigurs 2005). RSV is endemisch over de hele wereld en iedereen wordt serieel aan RSV blootgesteld.

Humaan parainfluenzavirus type 3 (hPIV3) is een andere belangrijke oorzaak van onderste luchtwegaandoeningen. PIV3 is endemisch over de hele wereld en iedereen wordt serieel aan PIV3 blootgesteld.

Momenteel is er geen vaccin voorhanden voor de preventie van RSV of hPIV3 infectie en aandoening van de luchtwegen. Omdat RSV en hPIV3 gezonde baby's kunnen infecteren en ziekte kunnen veroorzaken, is ontwikkeling van vaccins ter preventie van RSV-aandoeningen een prioriteit voor de publieke gezondheidssector (WHO, 2007). MEDI-534 heeft dus het vermogen om aan een momenteel onbeantwoorde medische nood tegemoet te komen.

6. BEOORDELING VAN POTENTIËLE RISICO'S VOOR DE MENSELIJKE GEZONDHEID EN HET MILIEU

Potentiële risico's voor de menselijke gezondheid

Het MEDI-534 vaccin is een levend, verzwakt virus dat een specifieke gastheercel nodig heeft voor replicatie. Het virus komt niet voor in het milieu en kan buiten een gastheercel niet langer dan 8 uur besmettelijk blijven. Andere factoren zoals zonlicht en hitte zullen de kans op overleving buiten de gastheercel verder doen verminderen. Het vaccin is vatbaar voor algemeen gebruikte ontsmettingsmiddelen en reinigingsmiddelen. MEDI-534 wordt beschouwd als minimaal potentieel risico hebbend voor het personeel van de klinische locatie en voor het milieu. In de klinische onderzoekscentra vindt geen laboratoriummanipulatie plaats van MEDI-534 vaccin of placebo. Procedures zijn vastgelegd voor verzending, bewaring, toediening en afhandeling van MEDI-534, en in de centra wordt opleiding gegeven in de onderzoeksprocedures.

Replicatie van MEDI-534 in de nasale slijmvliezen is nodig om een immuunrespons uit te lokken. Bijgevolg wordt verwacht dat RSV en PIV3 naïeve ontvangers het vaccinvirus gaan uitscheiden via de nasale secreties. Hoewel viral excretie erg beperkt blijft bij seropositieve personen, is de omvang en duur van viral excretie voor MEDI-534 bij RSV en PIV3 seronegatieve kinderen nog onbekend. Uitscheidig van MEDI-534 die leidt tot secundaire overbrenging is mogelijk met potentiële secundaire overbrenging naar kwetsbare populaties, zoals zwangere vrouwen, immuungecompromitteerde personen en seronegatieve kinderen. De uitsluitingscriteria van het onderzoek die in het protocol zijn samengevat sluiten personen uit van deelname indien ze mogelijk in contact kunnen komen met personen die een hoog risico lopen op secundaire overbrenging van MEDI-534 indien een proefpersoon vaccinvirus zou uitscheiden. Deze uitsluitingscriteria vormen een richtlijn voor de mate waarin contact moet worden vermeden om het risico op overbrenging naar deze groepen zo klein mogelijk te houden. RSV en PIV3 zijn

endemisch over de hele wereld en iedereen kan jaarlijkse seriële blootstelling verwachten.

MEDI-534 veroorzaakt een lytische sub-klinische infectie in de nasale luchtwegen die snel wordt opgeklaard door de immuunrespons. MEDI-534 resulteert niet in een latente of persistente infectie. Paramyxovirussen, zoals RSV en hPIV3 reproducen in het cytoplasma van de cel en integreren niet in het gastheergenoom (Bukreyev 2006). Bovendien betekent de afwezigheid van humane gensequenties en de afwezigheid van MEDI-534 gecodeerde retrovirale polymerasen dat het genoom van MEDI-534 een RNA blijft gedurende zijn levenscyclus. Zonder de mogelijkheid om RNA om te zetten in DNA en in de afwezigheid van humane gensequenties, is integratie van genetisch materiaal van MEDI-534 in het gastheergenoom hoogst onwaarschijnlijk.

Tijdens uitvoering van het onderzoek wordt de veiligheid van de proefpersoon gecontroleerd aan de hand van het verzamelen van uitgelokte symptomen, bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, gebruik van begeleidende medicatie, medisch verzorgde onderste luchtwegaandoeningen, en significante nieuwe medische condities. Verder wordt viral excretie onder toezicht gehouden door op bepaalde tijdstippen en tijdens bezoeken voor ziekte nasale monsters via neusspoeling af te nemen. Immunogeniciteit wordt geëvalueerd via het verzamelen van serummonsters op bepaalde tijdstippen.

Potentiële risico's voor het milieu

Het potentieel voor interactie van MEDI-534 met andere organismen in het milieu blijft beperkt tot viral excretie en secundaire overbrenging via gedeelde nasale secreties met gevaccineerde kinderen. MEDI-534 kan geen bacteriën of plantencellen infecteren, omdat die geen receptoren hebben voor hPIV3 F en HN eiwitten, dewelke verantwoordelijk zijn voor de aanhechting en binnendringing in de gastheercellen. De bPIV3Kansas/15626/84-stam die als ruggegraat dient voor het MEDI-534 recombinant vaccin, komt van nature voor bij koeien en veroorzaakt ademhalingsziekte bij kalveren. bPIV3 is echter endemisch in heel Europa. Virulentie van MEDI-534 bij runderen werd niet onderzocht. Echter overbrenging naar dieren zou het delen van nasale secreties van gevaccineerde jonge kinderen met het dier vereisen.

Recombinatievoorvallen zijn uiterst zeldzaam voor paramyxovirussen en werden niet gerapporteerd in de natuur. Er bestaat een minimaal risico van genuitwisseling tussen rondgaand wild-type virus en vaccivirus (Bukreyev 2006).

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in standaard gezondheidszorginstellingen waar pediatrie vaccins routinematig worden toegediend. Er wordt niet verwacht dat het onderzoeksvaccin of afvalmateriaal van de onderzoeksprocedures het omringende ecosysteem zullen aantasten.

Vernietiging van GGM-bevattend materiaal

Al het ongebruikte onderzoeksvaccin zal naar de centrale bewaarplaats van MedImmune in het VK worden teruggestuurd of worden weggegooid in het klinisch centrum na goedkeuring door MedImmune. Alle vaccin- en placebospuiten, kits voor nasale spoeling en componenten, naalden en ander biomedisch afvalmateriaal afkomstig van uitvoering van het onderzoek, zullen worden weggegooid in geschikte containers voor biogevaarlijk materiaal en worden opgeruimd in het klinisch centrum volgens de in het centrum geldende procedures. MEDI-534 is vatbaar voor algemene desinfecterende middelen, 1% natriumhypochloriet, 70% ethanol, 2% gluteraldehyde en reinigingsmiddelen, en fysische inactiviteit is snel bereikt met UV bestraling en sterilisatie met stoom.

Opleidingsvereisten

Alle hoofd- en medeonderzoekers die aan het onderzoek deelnemen kwalificeren zich door opleiding, training en ervaring om verantwoordelijkheid te kunnen dragen voor de correcte uitvoering van het onderzoek. Klinische centra waar het onderzoek wordt uitgevoerd worden grondig geëvalueerd voor de aanvang van het onderzoek, om zeker te stellen dat de faciliteiten toereikend zijn voor opslag en toediening van het vaccin, en ook dat zij de geschikte voorzieningen hebben voor verzameling en bewaring van menselijke monsters (nasale spoeling en serummonsters). Verder zal alle personeel van het onderzoekscentrum dat betrokken is bij het hanteren of toedienen van het onderzoeksvaccin daarvoor worden opgeleid.

Noodgevallen

Procedures zijn vastgelegd om verspreiding van MEDI-534 te vermijden en/of tot het minimum te beperken door gecontroleerde insluiting van MEDI-534 tijdens transport en in de klinische centra, toezicht op viral excretie door de proefpersonen in het onderzoek tijdens de loop van het onderzoek, en het minimaliseren van potentiële secundaire overbrenging naar kwetsbare populaties aan de hand van uitsluitingscriteria gedefinieerd in het onderzoeksprotocol. Indien ontsmettingsprocedures noodzakelijk worden geacht om een bepaalde reden, zoals in het geval van morsen, kan een vers bereide 1:10 oplossing van huishoudbleekmiddel (~3,5% natriumhypochloriet) in water worden gebruikt.

Deze kennisgeving heeft betrekking op een doelbewuste introductie van GGM voor experimentele doeleinden. Daarom is gebruik van dit materiaal voor elk ander doel verboden.

7. VERANTWOORDELIJKHEDEN VAN DE KENNISGEVER

De toestemming die aan de kennisgever kan worden verleend door de bevoegde minister bepaalt dat de kennisgever de volledige burgerlijke aansprakelijkheid op zich neemt

inzake de schade aan de gezondheid van mensen en dieren of de schade aan het milieu die door de doelbewuste introductie kan worden veroorzaakt.

8. INSPECTIE DOOR DE PUBLIEKE AUTORITEITEN

Inspecteurs hebben de opdracht het onderzoek te controleren om te zien of de voorwaarden in de toestemming nageleefd worden en om potentiële inbreuken op deze toestemming te onderzoeken. In geval wanbeheer of bedrog worden vastgesteld, worden specifieke sancties opgelegd.

9. ACTIVITEITENRAPPORT

Na afloop van het onderzoek wordt een activiteitenrapport opgesteld door de kennisgever dat aan de bevoegde instantie moet worden afgeleverd. Het activiteitenrapport omvat ten minste de volgende gegevens:

- het centrum en periode van introductie
- de precieze aard van de geïntroduceerd GGM's
- de doeleinden van het onderzoek
- de maatregelen die werden getroffen om ongewenste introductie van transgenetisch materiaal te verhinderen
- indien van toepassing, de maatregelen die werden getroffen om de proefpersoon te beschermen tijdens toediening van het onderzoeksgeneesmiddel dat het GGM bevat
- indien van toepassing, de maatregelen die werden getroffen om de verwanten van de behandelde patiënten te beschermen
- de maatregelen die werden genomen om de medewerkers te beschermen die het GGM-bevattende materiaal moesten hanteren
- de wijze waarop ongebruikt of gecontamineerd materiaal werd vernietigd
- de resultaten die uit het onderzoek werden verkregen, een overzicht van het toezicht op de patiënt voor GGM uitscheiding.
- een overzicht van het toezicht op GGM of recombinant DNA in het milieu.

10. LITERATUURLIJST

Bukreyev A, Skiadopoulos MH, Murphy BR, Collins PL. Nonsegmented negative-strand viruses as vaccine vectors. *J Virol.* 2006 Nov; 80(21):10293-306.

Hall CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases* (5th edition). New York, Churchill Livingstone, 2000; pp. 1782-1801.

Sigurs N, Gustafsoon PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F and Kjellman B. Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and Asthma and Allergy at Age 13. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:137-141.

World Health Organization. The Initiative for Vaccine Research. Strategic Plan 2006-2009. Available at: http://www.who.int/vaccine_research/en/. Accessed 18 December 2007.

11. GLOSSARIUM

"genetische modificatie" in relatie tot een organisme betekent verandering van het genetisch materiaal in dat organisme op een manier die niet van nature voorkomt door paring of natuurlijke recombinatie of beide

"lytisch" van, in verband met lysis, of lysis veroorzakend: *een lytisch enzym*.

"organisme" betekent een biologische entiteit met het vermogen tot replicatie of overbrenging van genetisch materiaal; inclusief micro-organismen, maar exclusief mensen of menselijke embryo's

12. CONTACTNAME

Indien u commentaar heeft op dit publieke dossier of op onze activiteiten, of indien u aanvullende informatie wenst over de doelbewuste introductie, gelieve dan contact op te nemen met ons op het volgende adres.

Kennisgever:

Bedrijfsnaam: MedImmune, LLC
Adres: One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878, VS
Telefoon: 00-1-301-398-0000
Fax: 00-1-301-398-9000
Website: www.medimmune.com

Contactpersoon:

Naam van contactpersoon: Salvatore Constantino, MBA
Adres: MedImmune, LLC
One MedImmune Way,
Gaithersburg, MD 20878, VS
Telefoon: 00-1-301-398-5801
Fax: 00-1-301-398-8801
e-mail: ConstantinoS@MedImmune.com

U kunt ook inzage krijgen in een samenvatting van de kennisgeving (*SNIF, summary of notification*) op de website van het Gezamenlijk Onderzoeksprogramma van de Europese Commissie (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Commentaar kan naar de Commissie worden gestuurd via deze website.