



GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut, 89
1330 Genval (Belgique)

Notification de dissémination volontaire d'OGM

INFORMATION POUR LE PUBLIC

Étude clinique RSV-Ped-011 :

Étude de phase 1/2, multicentrique, randomisée, en observation aveugle, contrôlée, visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin expérimental contre le virus respiratoire syncytial (RSV) de GSK Biologicals basé sur les protéines virales du RSV F, N and M2-1 encodées par l'adénovecteur dérivé du chimpanzé (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), lorsqu'il est administré par voie intramusculaire selon un schéma de 1 dose ou de 2 doses données à 0 et 1 mois, à des nourrissons âgés de 6 et 7 mois.

Numéro européen de la notification :

B/BE/___/___

TABLE DES MATIÈRES

I.	Description du micro-organisme génétiquement modifié (OGM)	3
II.	Type et objectif de l'essai clinique 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 l'environnement.....	6
	Risques potentiels pour la santé humaine.....	6
	Risques potentiels pour l'environnement.....	6
VI.	Mesures destinées à limiter les risques potentiels et à contrôler et surveiller la dissémination volontaire planifiée	6
	Mesures destinées à limiter les risques potentiels liés aux OGM	6
	Traitement des déchets	7
	Situations d'urgence	7
VII.	Abréviations	9
VIII.	Personne de contact	9

I. Description du micro-organisme génétiquement modifié (OGM)

GSK Biologicals développe actuellement un vaccin candidat pédiatrique anti-RSV (vaccin ChAd155-RSV) destiné à protéger les nourrissons des infections dues au virus respiratoire syncytial.

L'OGM ChAd155-RSV est une suspension d'un vecteur viral recombinant non réplicatif, du sérotype 155 de l'adénovirus du groupe C dérivé du chimpanzé (ChAd155), modifié en vue d'exprimer trois protéines du virus respiratoire syncytial (RSV/donneur) : la protéine de fusion F (délétée de la région transmembranaire, nommée F0ΔTM), la protéine de nucléocapside N et la protéine de transcription anti-terminaison M2-1. Le vecteur ChAd155 est dérivé du génome Adenovirus de type 155 de chimpanzé de type sauvage (organisme parent), et a été isolé chez un jeune chimpanzé en bonne santé, du New Iberia Research Centre facility (New Iberia Research Centre ; The University of Louisiana at Lafayette, LA, États-Unis) au moyen de procédures standard. Le génome viral a ensuite été cloné dans un vecteur plasmidique, puis modifié de façon à supprimer le génome viral des régions E1 et E4 et à insérer la région 4orf6 dérivée de l'Ad5 humain (receveur).

L'OGM est fourni dans 2 formulations : 5×10^{10} vp dans 0,5 ml et 1.5×10^{10} vp dans 0,5 ml. Chaque flacon est réservé à un usage unique et prêt à l'emploi.

II. Type et objectif de l'essai clinique envisagé

La dissémination de l'OGM interviendra au cours d'une étude clinique intitulée : Étude de phase 1/2, multicentrique, randomisée, en observation aveugle, contrôlée, visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin expérimental contre le virus respiratoire syncytial (RSV) de GSK Biologicals basé sur les protéines virales du RSV F, N and M2-1 encodées par l'adénovecteur dérivé du chimpanzé (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), lorsqu'il est administré par voie intramusculaire selon un schéma de 1 dose ou de 2 doses données à 0 et 1 mois, à des nourrissons âgés de 6 et 7 mois. L'étude recrutera environ 150 sujets. La période de dissémination proposée, ou la durée de la phase de vaccination de l'essai clinique, durera environ 2 ans à partir du 2^e trimestre 2019.

L'OGM sera disséminé au cours d'une étude clinique, au sein de sites de recherche identifiés sous la responsabilité d'Investigateurs principaux, dans le cadre d'un essai clinique multicentrique international. La dissémination effective concerne l'administration de l'OGM par injection intramusculaire aux sujets participant à l'étude. La dissémination aura lieu dans une salle standard d'hôpital ou de clinique. Les manipulations seront réalisées par un personnel formé et dédié à cet effet.

L'objectif de l'essai envisagé est de fournir des informations cruciales sur le profil de sécurité, de réactogénicité et d'immunogénicité du vaccin ChAd155-RSV chez les nourrissons susceptibles de ne pas avoir été exposés au RSV, avant de passer à une étude de preuve de concept menée chez des nourrissons, qui comparera un schéma à dose unique avec un schéma à deux doses. L'étude évaluera également s'il existe un risque « d'infection à RSV exacerbée induite par le vaccin » après la

vaccination par le vaccin anti-RSV ChAd155 chez des nourrissons âgés de 6 et 7 mois susceptibles de ne pas avoir été exposés au RSV.

Le vaccin candidat OGM ChAd155-RSV sera administré pendant l'essai clinique proposé au sein des centres suivants, situés en Flandre :

Centre d'étude clinique
Adresse
UZ Antwerpen; Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem
UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Louvain

III. Activités de recherche/développement

Plusieurs études précliniques ont été menées en vue de démontrer l'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité du vaccin ChAd155-RSV administré par injection intramusculaire (IM). Plusieurs espèces animales ont été sélectionnées pour ces études : souris, rats des cotonniers et veaux nouveau-nés. Les résultats de ces études ont démontré que le vaccin candidat ChAd155-RSV possède un profil d'immunogénicité, d'efficacité, de biodistribution et de tolérance/toxicité acceptable pour la conduite de l'essai clinique.

L'immunogénicité, la sécurité et la réactogénicité du vaccin ChAd155-RSV ont été évaluées chez des adultes âgés de 18 à 45 ans (étude 201974 [RSV PED-001 ; NCT02491463]). Aucun problème de sécurité significatif n'a été observé jusqu'au Jour 60 dans le cadre de l'étude RSV PED-001. Globalement, la dose élevée du vaccin ChAd155-RSV (5×10^{10} vp) semble être plus réactogène (localement et en général) que la faible dose du vaccin ChAd155-RSV (5×10^9 vp) ; toutefois, le profil de réactogénicité était moins marqué que celui observé dans le groupe comparateur Bexsero. L'évaluation des paramètres hématologiques (hémoglobine, numération plaquettaire, temps de prothrombine et temps de céphaline activée) n'a mis en évidence aucun problème de sécurité chez les sujets recevant le vaccin ChAd155-RSV. Aucune réduction significative du nombre de plaquettes et aucune modification cliniquement significative des paramètres de coagulation n'ont été observées jusqu'à 30 jours après la dose 2. Une augmentation d'un facteur 2,4 environ des titres d'anticorps neutralisants de RSV-A (moyenne géométrique des titres [MGT] par rapport à la référence) a été observée tant pour la faible dose du vaccin anti-RSV que pour la dose élevée du vaccin après la dose 1. Aucun effet de rappel n'a été observé après la dose 2. Une réponse des lymphocytes B entraînant la sécrétion d'anticorps IgA et IgG anti-F et une réponse des lymphocytes T entraînant la sécrétion d'IFN- γ spécifique aux protéines F, N et M2-1 du RSV, ont été observées avec le test ELISpot dans le groupe à dose élevée du vaccin anti-RSV après la première dose. Aucune réponse de rappel n'a été relevée après la deuxième vaccination. Aucune réponse spécifique des lymphocytes T CD4+ induite par le vaccin n'a été observée avec la coloration intracellulaire. Pour les lymphocytes T CD8 uniquement, une faible réponse IFN- γ des lymphocytes CD8 à la protéine N a été démontrée par coloration intracellulaire chez certains sujets.

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 23 mois séropositifs pour le RSV ».

La présente étude sera réalisée uniquement si le profil de sécurité du vaccin ChAd155-RSV administré chez les nourrissons séropositifs pour le RSV est satisfaisant. Ce profil sera évalué par un CISD sur la base des données obtenues après 60 jours (à savoir, 30 jours après la dose 2 du niveau de dose le plus élevé) dans le cadre l'étude RSV PED-002.

IV. Bénéfices potentiels de la dissémination planifiée

L'objectif des modifications génétiques est de développer un vecteur adénoviral simien recombinant et non réplicatif, qui soit capable d'exprimer 3 antigènes du RSV : la protéine de fusion (F) délétée des régions transmembranaire et cytoplasmique (FOΔTM), la protéine de nucléocapside (N) et la protéine de transcription anti-terminaison (M2-1) dans les cellules infectées, et qui soit capable d'activer une réponse immunitaire spécifique des antigènes du RSV chez l'hôte. Un vaccin basé sur des vecteurs viraux recombinants, porteur des antigènes pertinents du RSV, mobilisant à la fois les branches humorale et cellulaire de la réponse immunitaire, est considéré comme une solution appropriée permettant d'induire une réponse immunitaire équilibrée et plus efficace contre le virus RSV au sein d'une population naïve. Les vaccins à base de vecteurs d'adénovirus se sont avérés être des inducteurs puissants de lymphocytes T CD8 producteurs d'IFN- γ et d'anticorps dirigés contre les antigènes exprimés [Liniger, 2007; Barnes, 2012].

La protéine F du RSV est un antigène de surface important qui permet la fusion virale dans les cellules cibles. La protéine F est un antigène protecteur connu qui est hautement conservé entre les sous-groupes et souches de RSV. La protéine F est une cible des anticorps neutralisants, y compris de l'anticorps monoclonal prophylactique Synagis qui neutralise le RSV. Elle est considérée comme essentielle pour la protection contre les infections sévères associées au RSV (Magro et al. 2012). La délétion de la région transmembranaire et de la queue cytoplasmique permet la sécrétion de la protéine FOΔTM.

La protéine N est un antigène interne (non exposé), qui est hautement conservé entre les souches de RSV et est connu pour être une source de nombreux épitopes des lymphocytes T (Townsend and Skehel 1984). La protéine N est essentielle à la réplication et à la transcription du génome du RSV. Sa fonction principale consiste à encapsuler le génome viral aux fins de la transcription, de réplication et d'assemblage de l'ARN, et à le protéger des ribonucléases.

La protéine M2-1 est un facteur de transcription anti-terminaison qui est important pour assurer la synthèse efficace des ARN messagers complets (ARNm) ainsi que pour la synthèse des ARNm polycistroniques de translecture, caractéristiques des virus à ARN à brin négatif non segmentés. La protéine M2-1 est un antigène interne (non exposé), qui est hautement conservé entre les souches

de RSV et est connu pour être une source de nombreux épitopes des lymphocytes T (Townsend and Skehel 1984).

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

Risques potentiels pour la santé humaine

Compte tenu de l'incapacité de l'adénovirus simien à provoquer une maladie humaine et sur la base des résultats des études de toxicologie menées chez l'animal, qui ont démontré la sécurité et la tolérance de l'OGM, le vaccin ChAd155-RSV n'est pas considéré comme présentant 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 ; les autorités réglementaires ont considéré ces vecteurs comme des agents biologiques du groupe 1 (ces agents du groupe 1 ne sont pas considérés comme présentant un risque pour la santé humaine) pour la conduite de l'étude clinique.

Risques potentiels pour l'environnement

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 à des sujets recrutés dans le cadre de 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, dans la mesure où ce vecteur ne se réplique pas et n'est dès lors pas pathogène. Dans l'éventualité d'une administration accidentelle à des organismes non-cibles, toute propagation ultérieure dans l'environnement est peu probable étant donné que l'OGM ChAd155-RSV est incapable de réaliser un cycle complet de répllication virale et que, dès lors, il n'est ni virulent ni capable de se disséminer dans les organismes cibles ou non-cibles.

VI. Mesures destinées à limiter les risques potentiels et à contrôler et surveiller la dissémination volontaire planifiée

Mesures destinées à limiter les risques potentiels liés aux OGM

Comme décrit plus haut, les risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement qui résultent de la dissémination contrôlée des candidats vaccins OGM dans l'étude clinique proposée sont considérés comme minimes. Les OGM seront administrés aux sujets dans une salle standard d'hôpital/de clinique et, compte tenu de l'élimination virale limitée observée avec les vecteurs viraux au départ des sujets vaccinés, il est peu probable que les OGM entrent en contact avec l'environnement. Les caractéristiques inhérentes du vecteur ChAd155-RSA limitent encore davantage

le risque de transfert génétique, dans la mesure où ce vecteur ne se réplique pas et qu'il est dès lors incapable d'établir une infection et il est considéré comme non pathogène.

Traitement des déchets

Les salles standards d'hôpital ou de clinique utilisées pour la préparation et l'administration des vaccins OGM seront nettoyées avec un désinfectant approprié immédiatement après l'administration, conformément aux procédures de l'établissement. Tous les flacons de vaccins OGM vides ainsi que toutes les aiguilles et seringues seront éliminés dans les conteneurs pour déchets biologiques dangereux/infectieux au terme de la procédure de préparation et d'administration du vaccin pour chaque sujet. Au moment de la conciliation des données et de comptabilisation, le matériel de l'étude utilisé et les vaccins de l'étude non utilisés seront soit détruits conformément aux procédures de l'établissement en matière d'élimination du matériel biologique dangereux, soit renvoyés au promoteur pour destruction.

Situations d'urgence

En cas de déversement ou de contamination accidentel(le), les surfaces contaminées seront traitées conformément aux procédures de l'établissement en matière de contrôle des produits biologiques dangereux. Par ailleurs, tout matériel contaminé sera scellé dans des conteneurs fermés ou dans des sacs spéciaux clairement étiquetés « déchets biologiques dangereux ». L'ensemble du personnel sera avisé des procédures à suivre en cas de dissémination résultant d'un déversement ou de tout autre accident.

VII. Références

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. Abréviations

EI	Événement indésirable
ChAd155-RSV	Vaccin expérimental recombinant anti-RSV à base du vecteur de sérotype 155 de l'adénovirus dérivé du chimpanzé
F	Protéine de fusion du RSV
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
OGM	Organisme génétiquement modifié
MGT	Moyenne géométrique des titres d'anticorps
GSK	GlaxoSmithKline
CISD	Comité indépendant de surveillance des données
IgG	Immunoglobuline G
M2-1	Protéine-matrice du RSV
N	Protéine de nucléocapside du RSV
RSV	Virus respiratoire syncytial

IX. Personne de contact

Pour tout commentaire concernant le dossier public ou nos activités, ou si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur la dissémination volontaire, veuillez nous contacter à l'adresse suivante :

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

Pour tout complément d'information concernant la dissémination planifiée du candidat vaccin OGM ChAd155-RSV, veuillez consulter le document SNIF (Summary Notification Information Format) pour la dissémination des organismes génétiquement modifiés autres que les plantes supérieures, en vertu de l'Article 11 de la Directive 2001/18/CE, publié sur ce même site web Belgian Biosafety Server.

Veuillez trouver en annexe un document SNIF rédigé pour le vaccin ChAd155-RSV à administrer dans l'étude clinique proposée.