



INFORMATIONEN FÜR DIE ÖFFENTLICHKEIT

AstriVax NV

LAV-YF17D/RabG

LAV-YF17D/RabG wird in Teil 2 der klinischen Studie AVX12A-001_AVX48A-001 untersucht: *Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte, Dosis-Eskalationsstudie der Phase I zur Bewertung der Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des von AstriVax entwickelten Impfstoffs zur Vorbeugung von Gelbfieber (AVX70120) und des von AstriVax entwickelten Impfstoffs zur Vorbeugung von Tollwut (AVX70481) bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 40 Jahren*

Referenznummer für die absichtliche Freigabe
B/BE/23/BVW3

Die Freisetzung von genetisch veränderten Organismen (GVO) in die Umwelt ist auf europäischer Ebene durch die Richtlinie 2001/18/EG und auf belgischer Ebene durch den Königlichen Erlass vom 21. Februar 2005 streng geregelt. Um eine sichere Verwendung von GMO zu gewährleisten, sieht der Königliche Erlass vom 21. Februar 2005 vor, dass die Freisetzung von GMO zu Versuchszwecken ohne vorherige Zustimmung des zuständigen Ministers verboten ist. Die Entscheidung beruht auf einer gründlichen Bewertung der biologischen Sicherheit der geplanten Freisetzung, die vom Beirat für biologische Sicherheit durchgeführt wird, der sich aus verschiedenen wissenschaftlichen Ausschüssen zusammensetzt, in denen unabhängige Experten von belgischen Universitäten und staatlichen Einrichtungen vertreten sind.

Um die erforderliche Genehmigung des zuständigen Ministers zu erhalten, reichte AstriVax bei der zuständigen Behörde ein Antragsdossier ein. Auf Grundlage des Gutachtens des Rates für biologische Sicherheit konnte der zuständige Minister AstriVax die Genehmigung zur Durchführung von Teil 2 der oben genannten klinischen Studie erteilen, in welcher der gentechnisch veränderte Organismus LAV-YF17D/RabG, wie im Antrag B/BE/23/BVW3 vorgesehen, getestet werden soll.

Die klinische Studie wird in zwei Krankenhäusern in Flandern durchgeführt:

- Centre for Evaluation of Vaccination (CEV) / Vaccinopolis, Antwerpen (Edegem)
- Centre of Vaccinology (CEVAC), Gent

Teil 2 der klinischen Studie AVX12A-001_AVX48A-001 wird voraussichtlich im August 2024 beginnen und im Dezember 2025 abgeschlossen sein.

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINE INFORMATIONEN	3
Ziel der genetischen Modifikation	3
Beschreibung des gentechnisch veränderten Organismus (LAV-YF17D/RabG)	3
Beschreibung des Impfstoffs (PLLAV-YF17D/RabG).....	4
FORSCHUNGS-/ENTWICKLUNGSAKTIVITÄTEN	4
Frühere Entwicklungsaktivitäten	4
Künftige Aktivitäten: Klinische Studie.....	4
MÖGLICHE VORTEILE	5
MÖGLICHE RISIKEN	5
Mögliche Risiken für die menschliche Gesundheit im Zusammenhang mit der absichtlichen Freisetzung.....	5
Mögliche Risiken für die Umwelt im Zusammenhang mit der absichtlichen Freisetzung.....	6
MASSNAHMEN ZUR EINDÄMMUNG, KONTROLLE UND ÜBERWACHUNG	6
Maßnahmen zur Begrenzung des Risikos für die menschliche Gesundheit	6
Maßnahmen zur Begrenzung der Risiken für die Umwelt.....	6
Notfall-Situationen.....	7
GLOSSAR	7
KONTAKT	7

ALLGEMEINE INFORMATIONEN

Ziel der genetischen Modifikation

Der gentechnisch veränderte Organismus (GVO) wird als abgeschwächt Lebendvirus (oder: LAV) - YF17D/RabG bezeichnet und soll den Menschen vor Tollwut schützen.

Das Tollwutvirus ist ein sehr gefährliches Virus, das Menschen und Tiere wie Hunde, Fledermäuse und Füchse infizieren kann. Menschen infizieren sich in der Regel, wenn sie von einem infizierten Tier gebissen werden. Sobald eine Person infiziert ist, wandert das Tollwutvirus im Laufe der nächsten Wochen und sogar Monate langsam in das Gehirn der betreffenden Person. Sobald das Virus das Gehirn erreicht hat, treten klinische Symptome auf, die anfangs nicht sehr spezifisch sind (z. B. Fieber und Kopfschmerzen). Mit zunehmender Infektion des Gehirns verschlimmern sich die Symptome jedoch, und die Person kann verwirrt, ängstlich oder paranoid werden, Halluzinationen haben, Verhaltensstörungen zeigen oder nicht mehr schlafen können. Sobald die klinischen Symptome auftreten, verläuft die Tollwuterkrankung fast immer tödlich. Es sind weniger als 20 Fälle bekannt, in denen ein Mensch mit klinischer Tollwut überlebt hat. Es gibt bereits Impfstoffe zur Vorbeugung von Tollwut, aber viele Menschen haben keinen Zugang zu ihnen. Deshalb werden mehr Impfstoffe benötigt.

Beschreibung des gentechnisch veränderten Organismus (LAV-YF17D/RabG)

LAV-YF17D/RabG wurde durch Hinzufügen des genetischen Codes für das Oberflächenprotein des Tollwutvirus (RabG) zu dem des Gelbfieberimpfstammes 17D (YF17D) hergestellt. YF17D-Partikel sind eine abgeschwächte (oder attenuierte) Form des Gelbfiebersvirus. YF17D wird als Impfstoff zum Schutz vor Gelbfieber verwendet.

LAV-YF17D/RabG-Partikel sehen genauso aus und verhalten sich genauso wie die YF17D-Partikel im YF17D-Impfstoff, aber jedes LAV-YF17D/RabG-Partikel enthält den genetischen Code des RabG-Proteins. Wenn sich die LAV-YF17D/RabG-Partikel im Körper einer geimpften Person vermehren, werden neue RabG-Proteine gebildet. Das RabG-Protein ist dem Menschen fremd und löst den natürlichen Abwehrmechanismus des Körpers zur Bildung von Antikörpern aus. Diese Antikörper erkennen RabG und heften sich daran. In der Natur ist das RabG-Protein Teil des Tollwutvirus. Das Virus braucht das Protein, um sich an menschliche Zellen anzuheften und in sie einzudringen. Wenn das RabG-Protein blockiert ist, kann das Tollwutvirus nicht in die menschlichen Zellen eindringen und ist nicht mehr gefährlich. Die Antikörper gegen RabG, die als Reaktion auf LAV-YF17D/RabG gebildet werden, erkennen das RabG-Protein auch, wenn es Teil des echten Tollwutvirus ist. Wenn die Person später im Leben mit dem Tollwutvirus infiziert wird, kennt der natürliche Abwehrmechanismus des Körpers RabG bereits und kann das Virus schnell angreifen und vernichten.

Wie oben beschrieben, wurde LAV-YF17D/RabG durch Hinzufügen des genetischen Codes für RabG zu dem des Gelbfieberimpfstoffs YF17D hergestellt. Der YF17D-Impfstoff ist seit 1938 in Gebrauch und mehr als 800 Millionen Menschen wurden damit geimpft. Aus diesem Grund ist viel über YF17D bekannt, unter anderem das:

- Die YF17D-Partikel vermehren sich im Körper einer geimpften Person, und einige Tage nach der Impfung kann eine geringe Anzahl von Partikeln in einigen Körperflüssigkeiten (z. B. im Blut oder im Urin) vorhanden sein. Sobald der natürliche Abwehrmechanismus der Person einsetzt und sie beginnt, Antikörper gegen die YF17D-Partikel zu bilden, werden die YF17D-Partikel zerstört und verschwinden aus dem Körper.
- Die abgeschwächten YF17D-Partikel können nicht wie das echte Gelbfiebersvirus von einer Person zur anderen übertragen werden. Das echte Gelbfiebersvirus wird durch den Stich infizierter Stechmücken, die in Süd- und Mittelamerika oder in Afrika leben, von Mensch zu Mensch übertragen. Die Mücken infizieren sich, wenn sie eine Person stechen, die das Gelbfiebersvirus in ihrem Blut hat. Zwar können YF17D-Partikel im Blut einer geimpften

Person vorhanden sein, aber es sind viel zu wenige Partikel, als dass sich Moskitos mit YF17D infizieren könnten. Und selbst wenn Mücken sich mit YF17D infizieren würden, ist es so geschwächt, dass die Mücken es nicht auf den Menschen übertragen können.

- Die YF17D-Partikel könnten nur dann von einer Person auf eine andere übertragen werden, wenn die andere Person in direktem Kontakt mit den Körperflüssigkeiten der geimpften Person steht, z. B. mit dem Blut der geimpften Person durch eine Bluttransfusion oder durch eine Organtransplantation, oder möglicherweise auch durch Stillen eines Säuglings durch eine geimpfte Mutter. Wenn eine schwangere Frau mit dem YF17D-Impfstoff geimpft wird, könnten die YF17D-Partikel auch auf ihr ungeborenes Kind übertragen werden.
- Die YF17D-Partikel können außerhalb des Körpers nicht lange Zeit überleben.

Da die LAV-YF17D/RabG-Partikel genauso aussehen und sich genauso verhalten wie die YF17D-Partikel im YF17D-Impfstoff, gilt all dies auch für die LAV-YF17D/RabG-Partikel.

Beschreibung des Impfstoffs (PLLAV-YF17D/RabG)

LAV-YF17D/RabG wird den Menschen nicht als solches verabreicht. Stattdessen wird ein DNA-Impfstoff verabreicht, der den genetischen Code für LAV-YF17D/RabG enthält. Der DNA-Impfstoff heißt Plasmid-Launched Live Attenuated Virus (oder kurz PLLAV) - YF17D/RabG. Wenn PLLAV-YF17D/RabG an Menschen verabreicht wird, gelangt der Impfstoff in die menschlichen Zellen. In den Zellen wird die DNA verwendet, um die LAV-YF17D/RabG-Partikel herzustellen. Die LAV-YF17D/RabG-Partikel werden aus den Zellen freigesetzt und infizieren und vermehren sich in anderen Zellen.

Der DNA-Impfstoff selbst, PLLAV-YF17D/RabG, kann sich nicht im Körper verbreiten. Er wird an der Stelle, an welcher der Impfstoff verabreicht wird, wieder abgebaut.

FORSCHUNGS-/ENTWICKLUNGSAKTIVITÄTEN

Frühere Entwicklungsaktivitäten

Bisher wurden nur Tests an Tieren durchgeführt. Bei Tieren konnten wir feststellen, dass LAV-YF17D/RabG-Partikel das natürliche Abwehrsystem des Tieres zur Bildung von Antikörpern gegen das RabG-Protein anregen können. Wir haben auch gesehen, dass sehr geringe Mengen des genetischen Materials der LAV-YF17D/RabG-Partikel für kurze Zeit in einigen Organen und im Blut einiger Tiere vorhanden waren. Bevor die Tests am Menschen beginnen, wird eine weitere Studie an Tieren durchgeführt, um sicherzustellen, dass es keine toxischen Auswirkungen gibt.

Künftige Aktivitäten: Klinische Studie

LAV-YF17D/RabG wird im zweiten Teil einer klinischen Studie mit dem Titel "Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte, Dosis-Eskalationsstudie der Phase I zur Bewertung der Sicherheit, Reaktogenität und Immunogenität des von AstriVax entwickelten Impfstoffs zur Vorbeugung von Gelbfieber (AVX70120) und des von AstriVax entwickelten Impfstoffs zur Vorbeugung von Tollwut (AVX70481) bei gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 40 Jahren" zum ersten Mal am Menschen getestet.

Das Hauptziel der Studie ist es, sicherzustellen, dass der PLLAV-YF17D/RabG-DNA-Impfstoff und die LAV-YF17D/RabG-Partikel beim Menschen sicher sind. Aus diesem Grund erhalten die ersten 12 Personen, die an der Studie teilnehmen, eine sehr geringe Dosis des Impfstoffs. Treten bei diesen Personen keine Sicherheitsprobleme auf, werden 24 Personen eine höhere Dosis erhalten. Und wenn es bei diesen Personen keine Sicherheitsprobleme gibt, erhalten die letzten 12 Personen die höchste Dosis des Impfstoffs.

Abgesehen von seiner Sicherheit werden wir prüfen, ob die LAV-YF17D/RabG-Partikel das natürliche Abwehrsystem des Menschen dazu anregen können, Antikörper und andere Immunzellen zu bilden,

die das Tollwutvirus bekämpfen können. Wir werden auch prüfen, ob wir LAV-YF17D/RabG-Partikel im Blut, im Urin oder im Stuhl von Personen finden können, die mit PLLAV-YF17D/RabG geimpft wurden.

Die Studienteilnehmer sind gesund und zwischen 18 und 40 Jahre alt. Nach der Impfung werden sie 1 Jahr lang nachbeobachtet. Während dieses Jahres werden sie regelmäßig zu Nachuntersuchungen in die Klinik kommen.

MÖGLICHE VORTEILE

LAV-YF17D/RabG kann Menschen vor Tollwut schützen.

MÖGLICHE RISIKEN

Mögliche Risiken für die menschliche Gesundheit im Zusammenhang mit der absichtlichen Freisetzung

Die LAV-YF17D/RabG-Partikel können nicht auf natürliche Weise von einer Person zur anderen übertragen werden. Die einzige Möglichkeit, wie sich jemand versehentlich mit LAV-YF17D/RabG-Partikeln infizieren könnte, ist wenn:

- Das Personal des Krankenhauses, in dem die klinische Studie durchgeführt wird, verabreicht sich den PLLAV-YF17D/RabG-Impfstoff versehentlich selbst, z. B. durch eine Nadelstichverletzung. Oder wenn sie direkt mit einer Blut-, Urin- oder Stuhlprobe in Berührung kommen, die einer Person entnommen wurde, die an der Studie teilnimmt, z. B. wenn sie eine Blutprobe auf eine Schnitt- oder Schürfwunde verschütten.
- Jemand erhält eine Bluttransfusion oder eine Organtransplantation von einer Person, die an der Studie teilnimmt.
- Wenn eine Frau, die an der Studie teilnimmt, ihr Kind stillt oder schwanger ist.

Selbst wenn eine dieser Situationen eintreten würde, ist es immer noch unwahrscheinlich, dass sich die Person mit LAV-YF17D/RabG-Partikeln infiziert, da nur eine geringe Anzahl von LAV-YF17D/RabG-Partikeln für einen kurzen Zeitraum in einigen Körperflüssigkeiten der geimpften Personen vorhanden ist. Oder im Falle einer Nadelstichverletzung wird die Dosis von PLLAV-YF17D/RabG viel niedriger sein als die in der klinischen Studie verabreichte. Darüber hinaus werden wir Maßnahmen ergreifen, um solche Situationen zu vermeiden. Das Risiko, dass sich jemand versehentlich mit LAV-YF17D/RabG-Partikeln infiziert, ist daher gering bis vernachlässigbar.

Sollte sich jedoch jemand versehentlich mit LAV-YF17D/RabG infizieren, wären die potenziellen Risiken die gleichen wie bei den Personen, die in der klinischen Studie mit PLLAV-YF17D/RabG geimpft werden. Diese sind:

- Das Risiko von Nebenwirkungen (z. B. Schmerzen oder Rötungen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Schwächegefühl oder Unwohlsein, Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost). Sehr selten können Nebenwirkungen auch schwerwiegend sein. Das Risiko einer Nebenwirkung ist gering bis mäßig, dass einer schwerwiegenden Nebenwirkung ist gering bis vernachlässigbar.
- Es besteht das Risiko, dass sich das genetische Material der LAV-YF17D/RabG-Partikel leicht verändert (mutiert), während es sich im Körper vermehrt, wodurch die Partikel mehr Nebenwirkungen verursachen können. Dieses Risiko ist gering bis vernachlässigbar, da wir wissen, dass der genetische Code des bestehenden YF17D-Impfstoffs sehr stabil ist.
- Ein theoretisches Risiko besteht darin, dass sich das genetische Material der LAV-YF17D/RabG-Partikel mit dem eines ähnlichen Virus (z. B. YF17D oder dem echten Gelbfiebervirus) vermischen könnte. Dies kann nur geschehen, wenn beide in derselben Person vorhanden sind. In diesem Fall könnte ein neues (gemischtes) Virus entstehen. Das

Risiko hierfür ist jedoch vernachlässigbar, da nicht nur das Auftreten eines neuen (gemischten) Virus bei dieser Art von Viren sehr unwahrscheinlich ist, sondern es auch sehr unwahrscheinlich ist, dass eine Person beide Viren in sich trägt. Die klinische Studie findet in Belgien statt, wo Viren wie Gelbfieber nicht vorkommen und eine Impfung gegen diesen Virustyp nicht routinemäßig durchgeführt wird.

Wenn das körpereigene Abwehrsystem der Person, die sich versehentlich mit LAV-YF17D/RabG infiziert, geschwächt oder noch nicht voll entwickelt ist (bei Säuglingen), ist die Art der Risiken dieselbe. Allerdings kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Risikos höher sein, weil das natürliche Abwehrsystem die LAV-YF17D/RabG-Partikel nicht so schnell zerstören kann.

Mögliche Risiken für die Umwelt im Zusammenhang mit der absichtlichen Freisetzung

Die LAV-YF17D/RabG-Partikel können außerhalb des Körpers nicht lange Zeit überleben. Das Risiko im Zusammenhang mit der Freisetzung von LAV-YF17D/RabG-Partikeln in die Umwelt (z. B. wenn der Urin einer geimpften Person ins Abwasser gelangt) ist daher vernachlässigbar.

MASSNAHMEN ZUR EINDÄMMUNG, KONTROLLE UND ÜBERWACHUNG

Maßnahmen zur Begrenzung des Risikos für die menschliche Gesundheit

Obwohl es sehr unwahrscheinlich ist, dass LAV-YF17D/RabG-Partikel versehentlich auf Personen übertragen werden, die nicht an der klinischen Studie teilnehmen, werden die folgenden Maßnahmen ergriffen, um dies vollständig zu vermeiden:

- Das gesamte Krankenhauspersonal, das an der Studie arbeitet, wird geschult. Sie werden einen Laborkittel tragen, wenn sie mit dem PLLAV-YF17D/RabG-Impfstoff oder mit Proben (z. B. Blutproben) von Personen, die an der klinischen Studie teilnehmen, umgehen.
- Der PLLAV-YF17D/RabG-Impfstoff wird in Fläschchen mit Gummistopfen und abnehmbare Kappe aufbewahrt.
- Alle Proben (z. B. Blutproben) von Personen, die an der klinischen Studie teilnehmen, werden in Röhrchen mit Schraubverschluss aufbewahrt. Sollte versehentlich eine Probe verschüttet werden, wird der Bereich gründlich desinfiziert.
- Alle Abfälle, die PLLAV-YF17D/RabG-Impfstoff oder LAV-YF17/RabG-Partikel enthalten könnten, werden als medizinischer Sondermüll behandelt.
- Personen, die an der Studie teilnehmen, dürfen 3 Monate lang nach der Impfung kein Blut oder Organe spenden. Sie können frühestens 2 Monate nach der Impfung schwanger werden (dies gilt auch für die Partnerinnen von Männern, die an der Studie teilnehmen). Wenn eine Frau an der Studie teilnimmt, darf sie nicht schwanger sein oder stillen.
- Die LAV-YF17D/RabG-Partikel können zwar nicht auf natürlichem Wege von einer Person auf eine andere übertragen werden, aber um jegliches Risiko für Personen mit einem geschwächten oder noch nicht ausgereiften Immunsystem zu vermeiden, dürfen die Studienteilnehmer nicht mit einer immungeschwächten Person oder einem Säugling unter 6 Monaten zusammenleben oder diese betreuen.
- Die an der Studie teilnehmenden Personen dürfen selbst kein geschwächtes Immunsystem haben. Dies dient ihrer eigenen Sicherheit, begrenzt aber auch das Risiko der Ausbreitung von LAV-YF17D/RabG-Partikeln. Da der natürliche Abwehrmechanismus des Körpers geschwächt ist, hätten die Partikel mehr Zeit, sich zu vermehren, bevor sie zerstört werden.

Maßnahmen zur Begrenzung der Risiken für die Umwelt

Sollte eine Probe, entnommen von Personen, die an der klinischen Studie teilnehmen, versehentlich verschüttet werden, wird die Oberfläche gründlich desinfiziert. Es werden keine weiteren Maßnahmen ergriffen, da das Risiko einer Freisetzung von LAV-YF17D/RabG in die Umwelt

vernachlässigbar ist.

Notfall-Situationen

Wenn Krankenhauspersonal, das an der klinischen Studie arbeitet, den PLLAV-YF17D/RabG-Impfstoff versehentlich selbst verabreicht, wird es dies der verantwortlichen Person melden.

Wenn Krankenhauspersonal, das an der klinischen Studie arbeitet, versehentlich eine Probe eines Studienteilnehmers verschüttet, wird es den Bereich gründlich desinfizieren.

GLOSSAR

Antikörper. Ein Protein im Blut, das den natürlichen Abwehrmechanismus des Körpers unterstützt, indem es bestimmte Fremdstoffe erkennt und sich an sie bindet.

DNA. Genetisches Material. Die DNA besteht aus Molekülen, die den Code für die Herstellung von Proteinen liefern

Genetisch veränderter Organismus. Ein Organismus (Mikrobe, Pflanze oder Tier), dessen genetischer Code mit Hilfe gentechnischer Verfahren verändert wurde.

Genetischer Code. Die Reihenfolge der Molekülen in der DNA, die die Zusammensetzung der Proteine bestimmt.

Immunzellen. Die Zellen des natürlichen Abwehrmechanismus des Körpers. Zu den Immunzellen gehören Antikörper, aber auch andere Zellen, die den Antikörpern helfen, fremde Organismen wie z. B. Viren zu zerstören.

Impfstoff. Impfstoffe bereiten das natürliche Abwehrsystem des Körpers auf die Bekämpfung von Organismen vor, die Krankheiten verursachen können. Sie verhindern, dass sich die Krankheit ausbreitet. Impfstoffe bringen den Körper mit fremden Substanzen in Kontakt. Daraufhin beginnt der natürliche Abwehrmechanismus des Körpers, Antikörper und andere Immunzellen gegen die fremde Substanz zu bilden. Auf diese Weise erkennt der natürliche Abwehrmechanismus des Körpers die Substanz als Angriffsziel. Wenn in Zukunft ein Organismus, der diese Substanz enthält, in den Körper eindringt, kennt der natürliche Abwehrmechanismus des Körpers ihn bereits und kann ihn schnell angreifen und zerstören.

Klinische Studie. Eine Forschungsstudie zur Erprobung eines Eingriffs (z. B. eines Medikaments oder eines Impfstoffs) an Menschen.

Virus. Ein sehr kleiner (für das bloße Auge nicht sichtbarer) Organismus, die die Zellen anderer Organismen wie Tiere oder Menschen infizieren und sich darin vermehren kann.

KONTAKT

Wenn Sie Anmerkungen zum öffentlichen Dossier oder zu unseren Aktivitäten haben oder zusätzliche Informationen wünschen, können Sie uns unter folgender Adresse kontaktieren:

AstriVax NV
Ambachtenlaan 1
3001 Heverlee
Belgien
E-Mail: info@astrivax.com