

MedImmune, LLC
MI-CP178 : Informations destinées au public
Numéro de déclaration européenne B/BE/08/BVW1



MedImmune

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

INFORMATIONS DESTINÉES AU PUBLIC

MI-CP178 : Étude d'un vaccin intra-nasal vivant atténué contre le virus respiratoire syncytial (RSV) et le virus para-influenza de type 3 (PIV3) chez l'enfant sain de 6 à moins de 24 mois et le nourrisson de 2 mois

Numéro de déclaration européenne
B/BE/08/BVW1

TABLE DES MATIÈRES :

	Page
1. Cadre réglementaire et procédure d'autorisation	3
2. Description du microorganisme génétiquement modifié (MGM)	4
3. Type et objectif de l'essai envisagé	4
4. Activités de recherche / développement	5
5. Avantages potentiels de la dissémination prévue	5
6. Évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement	6
7. Responsabilités du déclarant	8
8. Inspection par les autorités publiques	9
9. Rapport d'activité	9
10. Références	9
11. Glossaire	10
12. Contacts	11

1. CADRE RÉGLEMENTAIRE ET PROCÉDURE D'AUTORISATION

La dissémination d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans l'environnement est strictement réglementée au niveau européen par la directive 2001/18/EC du 12 mars 2001 abrogeant la directive 90/220/EEC et au niveau belge par le décret royal du 21 février 2005 réglementant la dissémination délibérée et/ou la commercialisation des OGM ou des produits contenant des OGM dans l'environnement abrogeant le décret royal du 18 décembre 1998.

Pour faire en sorte que les OGM soient utilisés en toute sécurité, le décret royal cité ci-dessus stipule que leur dissémination à des fins expérimentales est prohibée en l'absence d'une autorisation préalable délivrée par le ministre compétent. La décision d'autorisation est fondée sur une évaluation complète de l'innocuité biologique de la dissémination proposée, cette évaluation étant assurée par un Conseil Consultatif de Biosécurité qui comprend différents Comités Scientifiques composés d'experts indépendants appartenant aux universités et aux instituts gouvernementaux belges.

La société MedImmune, LLC a soumis un dossier de demande aux autorités compétentes afin d'obtenir l'autorisation ministérielle nécessaire. En fonction de l'avis du Conseil Consultatif de Biosécurité, le ministre compétent peut autoriser la société MedImmune, LLC à entreprendre des expériences portant sur le vaccin recombinant MEDI-534 selon les stipulations de la demande B/BE/08/BVW1.

La dissémination aura lieu en divers endroits en Flandre et à Bruxelles à la suite des essais cliniques conduits à UZ Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Bruxelles et à St-Vincentiusziekenhuis, Sint-Vincentiusstraat 20, 2018 Anvers. Il est prévu qu'elle débute en avril 2009 et qu'elle s'achève en mars 2012.

2. DESCRIPTION DU MICROORGANISME GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉ (MGM)

Le virus respiratoire syncytial (RSV) et le virus para-influenza de type 3 humain (hPIV3) constituent des causes fréquentes de maladies graves affectant les voies respiratoires basses chez les jeunes enfants. Le présent OGM, MEDI-534 (b/h PIV3/RSV F2), est un vaccin recombinant qui exprime une protéine de fusion humaine, la hPIV3 (F), et l'hémagglutinine-neuraminidase (HN) sur un virus PIV3 bovin (bPIV3) utilisé comme squelette. De plus, la protéine de fusion du RSV humaine (RSV F) a été insérée dans le génome. Ainsi, le squelette porteur bPIV3 est utilisé pour délivrer des antigènes dont on pense qu'ils protègent contre l'infection par les virus RSV et hPIV3. MEDI-534 est un vaccin vivant atténué. Il contient le virus PIV3 vivant atténué et un fragment du virus RSV qui ne provoque pas de maladie à lui seul.

Le squelette viral de MEDI-534, le PIV3 bovin, est apparenté au hPIV3 mais il n'est pas virulent chez l'homme. La souche de bPIV3 qui sert de squelette au vaccin MEDI-534 se trouve dans la nature chez les vaches. Le PIV3 bovin est endémique dans toute l'Europe et c'est l'un des virus les plus fréquemment observés dans les cas de maladie respiratoire des bovins.

Le vaccin MEDI-534 sera administré à des enfants âgés de 6 à moins de 24 mois et à des nourrissons de 2 mois. Comme c'est le cas des bPIV3, hPIV3, RSV et d'autres virus respiratoires, la transmission du MEDI-534 s'effectue à travers les muqueuses des yeux, de la bouche ou du nez. Le MEDI-534 provoque dans les voies nasales une infection lytique sub-clinique qui est rapidement enrayerée par la réponse immunitaire. Le MEDI-534 ne provoque pas d'infection persistante et on s'attend à ce que la fenêtre de réplication virale soit limitée. Les sujets de l'étude recevront soit le vaccin MEDI-534, soit un placebo, administrés l'un et l'autre par voie intra-nasale. Après avoir été administré, le MEDI-534 se réplique dans les voies nasales de l'hôte et agit ainsi en imitant les réponses immunologiques consécutives à une infection naturelle. La réplication virale du MEDI-534 chez les sujets vaccinés est donc nécessaire pour la génération d'une réponse immunitaire.

3. TYPE ET OBJECTIF DE L'ESSAI ENVISAGÉ

La présente étude est destinée à documenter l'innocuité, la réponse immunitaire et l'excrétion virale du MEDI-534 administré à différentes doses à des enfants séronégatifs pour le RSV et le PIV3 âgés de 6 à moins de 24 mois et à des nourrissons âgés de 2 mois. Cette étude sera menée en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, en Europe, en Afrique et en Australie/ Nouvelle Zélande et elle est actuellement en cours aux États-Unis. L'étude nécessitera le recrutement de 720 sujets dans le monde et il est prévu que 7 pays de l'UE y participent.

L'étude sera menée dans des établissements de soins ordinaires dans lesquels l'administration de vaccins pédiatriques est une pratique courante. En Belgique, l'étude aura lieu dans deux sites cliniques : UZ Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Bruxelles et St-Vincentiusziekenhuis, Sint-Vincentiusstraat 20, 2018 Anvers. Il est prévu de recruter de 20 à 30 sujets en tout dans ces sites.

La présente étude est destinée à accroître les connaissances scientifiques et cliniques en étendant le profil d'innocuité du MEDI-534 chez de jeunes enfants séronégatifs âgés de 6 à 24 mois et chez des nourrissons âgés de 2 mois. D'autre part, l'évaluation de la réponse immunitaire engendrée par l'administration de plusieurs doses de MEDI-534 fournira une première indication de l'activité biologique de ce vaccin. La dose qui sera utilisée dans les mises au point à venir sera choisie en fonction des résultats du présent essai.

Chacun des sujets de l'étude recevra trois doses soit de MEDI-534, soit du placebo correspondant, à des intervalles d'environ deux mois. En raison du schéma posologique, il est impossible de garder les sujets à l'intérieur d'installations isolées pendant la durée de l'étude.

4. ACTIVITÉS DE RECHERCHE / DÉVELOPPEMENT

Le MEDI-534 s'est montré inoffensif et bien toléré dans des modèles animaux. Il a été précédemment évalué aux États-Unis dans deux essais cliniques de phase 1 maintenant terminés. Globalement, les données des essais cliniques sur des sujets adultes et des enfants séropositifs pour le RSV et le PIV3 âgés de 1 à 9 ans suggèrent que le MEDI-534 présente un profil d'innocuité acceptable et une répllication restreinte chez les sujets séropositifs. Le MEDI-534 fait également l'objet d'une étude de phase 1 actuellement en cours pour évaluer l'innocuité, la tolérance, l'immunogénicité et l'excrétion virale du MEDI-534 chez des enfants séronégatifs âgés de 6 à moins de 24 mois. Une évaluation préliminaire en aveugle effectuée après l'administration de 2 doses de MEDI-534 a indiqué que le vaccin était bien toléré chez des enfants séronégatifs pour le hRSV et le hPIV3 âgés de 6 à moins de 24 mois. Des sujets sont actuellement recrutés pour cette étude aux États-Unis.

Une étude clinique MI-CP178, identique à celle qui fait l'objet de la présente demande, a également débuté aux États-Unis. L'étude MI-CP178 étendra la base de données d'innocuité dans la population séronégative pour les RSV/PIV3 avant le lancement d'une étude de démonstration du bien-fondé de la conception du vaccin.

5. AVANTAGES POTENTIELS DE LA DISSÉMINATION PRÉVUE

Le RSV est la cause la plus fréquente des maladies graves affectant les voies respiratoires basses chez les nourrissons et les jeunes enfants et on estime qu'il est responsable jusqu'à hauteur de 90 % des bronchiolites juvéniles et jusqu'à hauteur de 40 % des pneumonies

pédiatriques, deux maladies associées à des morbidités et mortalités considérables (Hall, 2000). Les plus sévères des maladies causées par le RSV sont observées chez les nourrissons les plus jeunes (Hall, 2000). Le RSV est non seulement la cause principale de maladies sérieuses des voies respiratoires basses chez les jeunes enfants, mais il a également été associé à des complications à long terme telles que la respiration sifflante et l'asthme jusqu'au début de l'adolescence (Sigurs, 2005). Le RSV est endémique dans le monde entier et tous les individus sont périodiquement exposés à ce virus.

Le virus para-influenza de type 3 humain (hPIV3) est une autre cause importante de maladie des voies respiratoires basses. Le PIV3 est endémique dans le monde entier et tous les individus sont périodiquement exposés à ce virus.

Il n'existe actuellement aucun vaccin pour la prévention des infections des voies respiratoires et des maladies causées par le RSV ou par le hPIV3. Le RSV et le hPIV3 étant capables d'infecter et de rendre malades des enfants qui sont par ailleurs sains, la mise au point de vaccins pour la prévention de l'infection par RSV est une priorité de santé publique (WHO, 2007). Le MEDI-534 est donc susceptible de répondre à un besoin médical qui actuellement n'est pas satisfait.

6. ÉVALUATION DES RISQUES POTENTIELS POUR LA SANTÉ HUMAINE ET L'ENVIRONNEMENT

Risques potentiels pour la santé humaine

Le vaccin MEDI-534 est un virus vivant atténué qui ne se réplique que dans une cellule hôte spécifique. Il ne subsiste pas dans l'environnement et il ne reste pas infectieux plus de 8 heures à l'extérieur d'une cellule hôte. D'autres facteurs tels que la lumière solaire et la chaleur réduisent encore plus ses chances de survie à l'extérieur d'une cellule hôte. Il est sensible aux désinfectants et aux agents de nettoyage ordinaires. On considère que le MEDI-534 représente un risque potentiel minimal pour le personnel clinique et l'environnement. Aucune manipulation en laboratoire du vaccin MEDI-534 ou du placebo ne sera effectuée dans les sites de l'étude clinique. Des procédures sont en vigueur pour l'expédition, le stockage, l'administration et l'élimination du MEDI-534 et ces procédures font l'objet d'une formation appropriée dans les sites de l'étude.

La réplication du MEDI-534 dans la muqueuse nasale est nécessaire pour la génération d'une réponse immunitaire. On s'attend donc à ce que les receveurs naïfs pour le RSV et le PIV3 excrètent le virus vaccinal par les sécrétions nasales. Bien que l'excrétion virale soit très restreinte chez les individus séropositifs, on ignore encore quelles sont l'ampleur et la durée de l'excrétion virale du MEDI-534 chez les enfants séronégatifs pour le RSV et le PIV3. Une excrétion du MEDI-534 aboutissant à une transmission secondaire est possible, cette transmission secondaire pouvant se faire vers des populations vulnérables telles que les femmes enceintes, les individus immunodéprimés et les enfants séronégatifs. Les critères d'exclusion précisés dans le protocole de l'étude permettent d'écartier les sujets qui risquent d'entrer en contact avec des personnes considérées comme à risque

pour la transmission secondaire du MEDI-534 s'il advient qu'un sujet de l'étude excrète le virus vaccinal. Ces critères d'exclusion constituent une indication du genre de contact qu'il convient d'éviter afin de minimiser le risque de transmission à ces populations. Le RSV et le PIV3 sont endémiques dans le monde entier et tous les individus peuvent s'attendre à être périodiquement exposés chaque année à ces virus.

Le MEDI-534 provoque dans les voies nasales une infection lytique sub-clinique qui est rapidement enrayée par la réponse immunitaire. Le MEDI-534 ne cause pas d'infection latente ou persistante. Les paramyxovirus tels que le RSV et le hPIV3 se répliquent dans le cytoplasme des cellules et ne s'intègrent pas au génome de l'hôte (Bukreyev 2006). En outre, en raison de l'absence de toute séquence génétique humaine et de l'absence de polymérase rétrovirale codée par le MEDI-534, le génome du MEDI-534 reste sous forme d'ARN pendant tout le cycle de vie du virus. L'incapacité de convertir l'ARN en ADN et l'absence de séquences génétiques humaines rendent hautement improbable l'incorporation d'un quelconque matériel génétique du MEDI-534 dans le génome de l'hôte.

Pendant la conduite de l'étude, l'innocuité du vaccin envers les sujets sera surveillée par l'enregistrement des symptômes suscités, des événements indésirables, des événements indésirables graves, l'utilisation de médicaments concomitants et l'apparition d'une maladie des voies respiratoires basses soignée médicalement ou d'une nouvelle affection médicale notable. En outre, l'excrétion virale sera surveillée dans des échantillons de lavage nasal prélevés à des intervalles définis et pendant les visites médicales, et l'immunogénicité sera évaluée dans des échantillons de sérum prélevés à des intervalles définis.

Risques potentiels pour l'environnement

Les interactions potentielles entre le MEDI-534 et d'autres organismes dans l'environnement ne pourraient provenir que de l'excrétion virale et de la transmission secondaire par l'intermédiaire des sécrétions nasales des enfants vaccinés. Le MEDI-534 ne peut pas infecter des microbes ou des cellules végétales qui ne possèdent pas de récepteurs du hPIV3 F ni de protéines HN, protéines responsables de l'attachement et de la pénétration du MEDI-534 dans les cellules hôtes. La souche Kansas/15626/84 du bPIV3 qui sert de squelette au vaccin recombinant MEDI-534 se trouve dans la nature chez les vaches et elle provoque une maladie respiratoire chez les veaux ; cependant le bPIV3 est endémique dans toute l'Europe. La virulence du MEDI-534 chez les bovins n'a pas été étudiée ; cependant, la transmission aux animaux nécessiterait le partage des sécrétions nasales entre les enfants vaccinés et les animaux.

La recombinaison est un événement extrêmement rare chez les paramyxovirus et elle n'a jamais été observée dans la nature. Il existe un risque minimal d'échange de gènes entre un virus de type sauvage circulant et un virus vaccinal (Bukreyev 2006).

L'étude sera menée dans des établissements de soins ordinaires dans lesquels l'administration de vaccins pédiatriques est une pratique courante. On ne s'attend pas à ce

que le vaccin étudié et les déchets associés aux procédures de l'étude affectent l'écosystème environnant.

Destruction du matériel contenant les MGM

Tous les vaccins inutilisés seront renvoyés à l'entrepôt central de MedImmune au Royaume-Uni ou seront détruits sur le site clinique avec l'autorisation de MedImmune. Toutes les seringues de vaccin et de placebo, les kits et les instruments de prélèvement des lavages nasaux, les aiguilles et les autres déchets biomédicaux produits pendant l'étude seront jetés dans des conteneurs appropriés pour les déchets présentant un risque biologique et ils seront éliminés sur le site de l'étude selon les procédures du site. Le MEDI-534 est sensible aux désinfectants communs, à l'hypochlorite de sodium à 1 %, à l'éthanol à 70 %, au glutaraldéhyde à 2 % et aux détergents tandis que son inactivation physique est rapidement obtenue par irradiation UV ou stérilisation à la vapeur.

Formation requise

Les investigateurs principaux et les sous-investigateurs participant à l'étude seront tous qualifiés en raison de leurs études, de leur formation et de leur expérience pour assumer les responsabilités de la bonne conduite de l'essai. Les sites cliniques dans lesquels l'étude sera entreprise seront soigneusement évalués avant le début de l'étude pour s'assurer que les installations sont suffisantes pour le stockage et l'administration du vaccin, ainsi que pour le prélèvement et le stockage des échantillons humains (lavages nasaux et échantillons sériques). En outre, tout le personnel du site clinique assurant la manipulation ou l'administration du vaccin étudié recevra une formation appropriée.

Situations d'urgence

Des procédures sont en place pour éviter ou réduire au minimum la dissémination du MEDI-534 par le confinement de ce dernier au cours du transport et dans les sites cliniques, par la surveillance de l'excrétion virale par les sujets pendant toute la durée de l'étude et par la réduction au minimum du potentiel de transmission secondaire aux populations vulnérables grâce au respect des critères d'exclusion définis dans le protocole de l'étude. Si des procédures de décontamination sont considérées comme nécessaires pour une raison quelconque, en cas de déversement par exemple, on peut utiliser une solution fraîchement préparée d'eau de Javel à 1/10 (~ 3,5 % d'hypochlorite de sodium) dans de l'eau.

La présente déclaration concerne la dissémination délibérée d'un MGM à titre expérimental. En conséquence, l'utilisation de ce matériel dans tout autre but est prohibée.

7. RESPONSABILITÉS DU DÉCLARANT

L'autorisation éventuellement accordée par le ministre compétent au déclarant stipule que ce dernier assume l'entière responsabilité civile financière des dommages que la

dissémination délibérée pourrait causer à la santé des hommes, des animaux ou de l'environnement.

8. INSPECTION PAR LES AUTORITÉS PUBLIQUES

Des inspecteurs sont chargés d'inspecter les essais pour vérifier le respect des conditions spécifiées dans l'autorisation et pour enquêter sur les violations éventuelles de cette autorisation. Si une mauvaise gestion ou une fraude est identifiée, des sanctions spécifiques seront prises.

9. RAPPORT D'ACTIVITÉ

À la fin de l'essai, un rapport d'activité préparé par le déclarant devra être envoyé aux autorités compétentes. Ce rapport d'activité devra inclure au moins les informations suivantes :

- le lieu et la période de la dissémination,
- la nature précise du MGM réellement disséminé,
- le ou les objectifs de l'essai,
- les mesures prises pour éviter la dissémination indésirable de matériel transgénique,
- le cas échéant, les mesures prises pour protéger le sujet pendant l'administration du médicament étudié contenant le MGM,
- le cas échéant, les mesures prises pour protéger les membres de la famille des patients traités,
- les mesures prises pour protéger les personnes chargées de manipuler le médicament contenant le MGM,
- la méthode utilisée pour détruire les substances inutilisées ou contaminées,
- les résultats obtenus pendant l'essai,
- une vue d'ensemble de la surveillance de l'excrétion des MGM par le patient,
- une vue d'ensemble de la surveillance des MGM ou de l'ADN recombinant dans l'environnement.

10. RÉFÉRENCES

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. Disponible sur le site : http://www.who.int/vaccine_research/en/. Visité le 18 décembre 2007.

11. GLOSSAIRE

La "modification génétique" d'un organisme est une modification apportée au matériel génétique de cet organisme d'une manière qui ne se produit pas dans la nature par accouplement, recombinaison naturelle ou les deux.

L'adjectif "lytique" qualifie ce qui provoque la lyse ou ce qui se rapporte à la lyse : *une enzyme lytique*.

Un "organisme" est une entité biologique capable de se répliquer ou de transférer du matériel génétique ; ce terme s'applique à un microorganisme mais non à un être humain ou un embryon humain.

12. CONTACTS

Si vous avez des remarques concernant le dossier destiné au public ou nos activités, ou si vous souhaitez obtenir des informations supplémentaires sur la dissémination délibérée, veuillez nous contacter à l'adresse suivante.

Déclarant :

Nom de la société : MedImmune, LLC
Adresse : One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878, USA
Téléphone : 00-1-301-398-0000
Télécopie : 00-1-301-398-9000
Site Internet : www.medimmune.com

Personne à contacter :

Nom de la personne à contacter : Salvatore Constantino, MBA
Adresse : MedImmune, LLC,
One MedImmune Way,
Gaithersburg, MD 20878, USA
Téléphone : 00-1-301-398-5801
Télécopie : 00-1-301-398-8801
Adresse électronique : ConstantinoS@MedImmune.com

Vous pouvez également obtenir un résumé de la notification (SNIF, Summary Notification Interchange Format, ou Format d'échange des résumés de notifications) sur le site Internet du Centre de recherche commun de la Commission européenne (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Des remarques peuvent être adressées à la Commission par l'intermédiaire de ce site Internet.