



INFORMATIEBLAD VOOR HET PUBLIEK

Studiecode THV01-11-01

EudraCT-nr. 2011-006260-52

B/BE/12/BVW1

Opdrachtgever:	THERAVECTYS Pasteur Biotop building 28 rue du Dr ROUX 75015 Parijs - FRANKRIJK
Studiemedicatie:	2 lentivirale vaccinvectoren
Code van studiemedicatie:	THV01-1, THV01-2
Therapeutische indicatie:	HIV-1, subtype B
Versie :	2.0 (België)
Publicatiedatum::	27/04/2012

Afkortingen

AIDS	Verworven immunodeficiëntiesyndroom
GGO	Genetisch gemodificeerd organisme
HAART	Highly active antiretroviral therapy (intensieve antiretrovirale combinatietherapie)
HIV	Humaan immuundeficiëntievirus
RCL	Replicatie-competent lentivirus

Inhoud

1. DOEL VAN VRIJGAVE	4
2. REGELGEVING	4
3. COÖRDINATEN VAN DE OPDRACHTGEVER	4
4. LOCATIE VAN VRIJGAVE	4
5. BESCHRIJVING VAN DE GGO'S EN WERKING	5
5.1. De studiemedicatie	5
5.2. Werkwijze	5
6. INFORMATIE OVER HET KLINISCHE ONDERZOEK	5
6.1. Doelstellingen	5
6.2. Studiecentra	5
6.3. Dosering en patiënten	6
6.4. Toediening	6
7. VERWACHTE VOORDELEN EN RISICO'S VOOR DE MENSELIJKE GEZONDHEID	6
7.1. Verwachte voordelen	6
7.2. Mogelijke risico's voor de patiënten die deelnemen aan het klinische onderzoek	7
7.3. Opvolging van patiënten	7
7.4. Mogelijke risico's voor sekspartners	8
7.5. Mogelijke risico's voor het personeel	8
8. VERSPREIDINGSCONTROLE VAN GGO: MOGELIJKE RISICO'S VOOR HET MILIEU	8
8.1. Opslag	8
8.2. Genetische stabiliteit van GGO's	9
8.3. Vernietiging van GGO's of materialen die in contact zijn geweest met GGO's	9
8.4. Mogelijke risico's voor het milieu	9
8.5. Verplichte opleiding	9
8.6. Noodsituatie	10
9. CONCLUSIES	10

1. Doel van vrijgave

De vrijgave van genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) die hierin worden beschreven, wordt uitgevoerd in het kader van de klinische fase I/II-studie THV01-11-01:

“Een fase I/II-, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie ter vergelijking van de veiligheid, tolerantie en immunogeniciteit van de therapeutische vaccinatie met THV01 met een dosis van $5 \cdot 10^6$ TU, $5 \cdot 10^7$ TU of $5 \cdot 10^8$ TU versus placebo bij patiënten die geïnfecteerd zijn met HIV-1 en momenteel worden behandeld met een intensieve antiretrovirale combinatietherapie (HAART)”.

2. Regelgeving

De verspreiding van genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) in het milieu wordt gereguleerd op Europees niveau door de Europese richtlijn 2001/18/EG

Dit dossier moet een informatieblad voor het publiek (dit document) bevatten.

3. Coördinaten van de opdrachtgever

THERAVECTYS

Bâtiment Biotop – Institut Pasteur
28 rue du Docteur ROUX
75015 Parijs - FRANKRIJK
Tel: + 33 1 44 38 93 13
Fax: + 33 1 45 68 86 57

4. Locatie van vrijgave

De studiecentra in België waarvan de deelname aan deze klinische studie is bevestigd, zijn:

- **CHU Liège**
Pr. Michel MOUTSCHEN
Afdeling Infectieziekten en algemene geneeskunde
Domaine universitaire du Sart Tilman
B-4000 Liège
- **UMC Sint-Pieter**
Pr. Nathan CLUMECK
Afdeling Infectieziekten
Hoogstraat 322
B-1000 Brussel

5. Beschrijving van de GGO's en werking

5.1. De studiemedicatie

Het humaan immuundeficiëntievirus (HIV) is het etiologische agens van AIDS (verworven immunodeficiëntiesyndroom) tijdens welke de virale vermenigvuldiging toeneemt en opportunistische ziekten zich ontwikkelen als gevolg van een afname van CD4+-lymfocyten.

De THV01-behandeling is bestemd voor de therapeutische vaccinatie tegen HIV bij patiënten die geïnfecteerd zijn met HIV-1 subtype B. Deze behandeling bestaat uit twee vaccins, THV01-1 en THV01-2. Dit zijn twee GGO's. THV01-1 en THV01-2 zijn in werkelijkheid lentivirale vectoren die zijn afgeleid van HIV-1. Ze zijn **niet-pathogeen, niet-replicatief en worden automatisch gedeactiveerd**: ze kunnen zich niet vermenigvuldigen en zich niet profileren. Ze brengen helemaal geen schadelijke werking teweeg bij de mens. Het antigeen bestaat uit epitopen afkomstig van gag-, pol- en nef-eiwitten onder de regulering van een menselijke promotor geëxprimeerd door THERAVECTYS. Het betreft een synthetisch gen dat geen functionele eiwitten kan produceren.

De afgewerkte producten zijn geconcentreerde suspensies in PBS-lactose (40 mg L-1), zonder hulpstof of conserveermiddel. Ze zijn verpakt in individuele flacons (0,65 ml per flacon) en worden bewaard bij $\leq -80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$.

5.2. Werkwijze

Nadat het THV01-1- of THV01-2-vaccin intramusculair is geïnjecteerd, gaat het GGO de doelcellen binnendringen. Het antigeen dat het codeert, wordt vervolgens geuit onder de vorm van een eiwit en vervolgens omgezet in epitopen (niet-functionele fragmenten van dit eiwit) die bovenaan de celoppervlakken verschijnen.

De werking die wordt onderzocht, bestaat uit de activering van een aanhoudende en doeltreffende cellulaire immuunreactie tegen de epitopen van HIV. Dit leidt tot de eliminatie van de gastheer van de door HIV geïnfecteerde cellen en maakt een tijdelijke, of zelfs permanente stopzetting van antiretrovirale behandelingen mogelijk.

6. Informatie over het klinische onderzoek

6.1. Doelstellingen

Tijdens deze fase I/II klinische studie worden de GGO's THV01-1 en THV01-2 voor het eerst bij de mens geïnjecteerd.

De doelstellingen van deze studie bestaan eruit de veiligheid, tolerantie en immunogeniciteit van de behandeling met de THV01-vaccins (bestaande uit THV01-1 en THV01-2) te beoordelen in vergelijking met een placebo bij patiënten die geïnfecteerd zijn met HIV-1 en die momenteel een antiretrovirale behandeling (HAART) nemen.

6.2. Studiecentra

De klinische studie THV01-11-01 wordt uitgevoerd in de studiecentra die staan vermeld onder punt 4. Dit zijn gezondheidscentra (ziekenhuizen) met opgeleid personeel die vertrouwd zijn met de uitvoering van klinische onderzoeken, meer bepaald met studiemedicatie die gedeeltelijk of volledig uit GGO's bestaat.

6.3. Dosering en patiënten

Er worden 36 patiënten opgenomen. De patiënten moeten geïnfecteerd zijn met HIV-1 (subtype B) en moeten gedurende minstens 24 maanden een HAART-behandeling volgen.

Patiënten worden willekeurig naar 4 groepen gerandomiseerd:

- groep 1: patiënten krijgen de THV01-1- en THV01-2-vaccins met een dosis van $5,0 \times 10^6$ TU of de placebo,
- groep 2: patiënten krijgen de THV01-1- en THV01-2-vaccins met een dosis van $5,0 \times 10^7$ TU of de placebo,
- groep 3: patiënten krijgen de THV01-1- en THV01-2-vaccins met een dosis van $5,0 \times 10^8$ TU of de placebo,

12 patiënten worden in groepen van 4 patiënten gerandomiseerd met een verhouding van 3:1 (vaccin:placebo) in elke groep. De drie eerste patiënten van elke groep worden gevaccineerd met een minimuminterval van 24 uur. De vierde patiënt en alle volgende patiënten kunnen het vaccin op dezelfde dag dan de vorige patiënt krijgen.

De klinische studie THV01-11-01 start in het tweede trimester van 2012. De competitieve rekrutering moet aan het einde van het derde trimester 2012 voltooid zijn. De klinische studie zelf moet één jaar na de start van de rekrutering, aan het einde van het twee trimester van 2012, beëindigd zijn.

6.4. Toediening

De THV01-1- en THV01-2-vaccins zullen met 8 weken tussentijd, intramusculair worden toegediend. Er zal ongeveer 1,6 ml THV01-1 en ongeveer 3,0 ml THV01-2 worden toegediend, met toe te passen verdunningen voor de twee laagste doses ($5,0 \times 10^6$ TU en $5,0 \times 10^7$ TU).

7. Verwachte voordelen en risico's voor de menselijke gezondheid

7.1. Verwachte voordelen

Hoewel antiretrovirale behandelingen de progressie naar AIDS doeltreffend vertragen, kan geen enkele behandeling de infectie met HIV vandaag de dag genezen of verhinderen.

De hoge kostprijs, een beperkte toegankelijkheid, voornamelijk in ontwikkelingslanden, alsook bijwerkingen en weerstand tegen geneesmiddelen, dringen aan op onderzoek naar nieuwe preventieve of therapeutische strategieën. De doeltreffende vaccins zijn minder duur dan de huidige behandelingen en bovendien wordt er een betere therapietrouw verwacht (enkele injecties tegenover de dagelijkse inname van tabletten en/of injecties).

De THV01-1- en THV01-2-vaccins hebben een veelbelovend tolerantieprofiel: er werd tot op heden geen toxiciteit waargenomen na de injectie van de maximaal te injecteren dosis (beperkt door het maximaal te injecteren volume) bij niet-klinische studies (bij dieren). Antiretrovirale behandelingen daarentegen, ondanks gestage pogingen, blijven bijwerkingen op korte en lange termijn veroorzaken, zoals lipodystrofie, gastro-intestinale, zenuw- en cardiovasculaire bijwerkingen, en betekenen voor bepaalde patiënten een hepatotoxiciteit en niertoxiciteit.

Het verwachte effect van de vaccinatie met de THV01-behandeling is de inductie van een cellulaire immuunreactie tegen cellen die zijn overgedragen door de vaccins alsook tegen de cellen die zijn geïnfecteerd door HIV.

Deze immuunreactie moet een duurzame **controle van de virale vermenigvuldiging mogelijk maken waardoor patiënten hun antiretrovirale behandelingen permanent of voor langere tijd kunnen stopzetten terwijl de virale vermenigvuldiging en het aantal CD4+-cellen onder controle wordt gehouden.** Bovendien zal de stopzetting van polytherapieën de levenskwaliteit van patiënten verhogen terwijl de bijwerkingen als gevolg van de behandeling worden beperkt.

7.2. Mogelijke risico's voor de patiënten die deelnemen aan het klinische onderzoek

Er werd tot op heden geen toxiciteit als gevolg van de producten waargenomen tijdens niet-klinische studies (bij dieren, voorafgaand aan injectie bij mensen). De THV01-1 en THV01-2-vaccins werden intramusculair (toedieningsweg bij klinische studie) en eveneens intraveneus (om de eventuele systemische toxiciteit te evalueren) bij de maximaal injecteerbare dosis geïnjecteerd. De toediening werd goed verdragen zonder de macroscopische of microscopische toxiciteit te activeren (geëvalueerd aan de hand van een lichamelijk onderzoek, observatie van gedrag, evolutie van het gewicht en ontstekingsmerkers).

Studies naar de biologische distributie hebben bovendien aangetoond dat na intramusculaire injectie, de vectoren lokaal ter hoogte van de injectieplaats en de drainerende lymfeklieren blijven zonder verdeling naar de vitale organen (hart, longen, nieren, hersenen, enz.). **Er werd geen vectorsequentie opgemerkt in de geslachtsorganen.**

De THV01-1- en THV01-2-vaccins zijn niet-replicatieve vectoren en het recombinatierisico dat tot replicatie-competente vectoren (LCR) leidt, is vrijwel onbestaand. De eventuele aanwezigheid van LCR werd beoordeeld na afloop van de productie, op afgewerkte producten. Dit risico was in vivo eveneens erg zwak. De vectoren werden uit de U3-sequentie verwijderd in de 3'- en 5'-LTR-regio, waardoor de expressie van het transgen afhankelijk was van een interne promotor. De waarschijnlijkheid voor vectoren om in aanraking te komen met een virus van een wilde stam in de patiënt, is gering omdat patiënten een niet-opspoorbare virale belasting (< 50 exemplaren ml⁻¹) moeten hebben. Bovendien is er sprake van een erg zwakke sequentiehomologie tussen GGO's en het virus van een wilde stam.

Het insertionele mutageneserisico dat tot een gezwelziekte kan leiden, is erg klein. De lentivirussen worden bij voorkeur niet opgenomen in de nabijheid van plaatsen waar de transcriptie wordt gestart; bovendien is de promotor die door THERAVECTYS werd gekozen, een humane promotor die ontstaat is van elke activerende sequentie. De immuunreactie die bovendien wordt veroorzaakt door de GGO's zal leiden tot de eliminatie van cellen waarin de vaccins zouden zijn binnengedrongen in een aantal weken (maximaal 60 dagen).

Op basis van deze feiten en waarnemingen, worden de twee vaccins THV01-1 en THV01-2, beschouwd als vaccins met een gunstig profiel.

7.3. Opvolging van patiënten

De patiënten krijgen de THV01 vaccins toegediend in een gebruikelijke ziekenhuiskamer (afscherming niet vereist). Behalve het ziekenhuispersoneel en de patiënt mag er niemand aanwezig zijn bij de injectie. De patiënt blijft vervolgens in de kamer voor observatie overeenkomstig het bepaalde protocol en wordt vervolgens uit het ziekenhuis ontslagen (geen hospitalisatie vereist).

De opvolging zal plaatsvinden volgens het schema dat voorzien is door het protocol en zal bestaan uit een lichamelijk onderzoek evenals hematologische en biochemische testen, op regelmatige tijdstippen.

7.4. Mogelijke risico's voor sekspartners

Tijdens de dierproeven ("niet-klinische studies") met intramusculaire injecties – de geselecteerde toedieningswijze voor de klinische studie – werden er geen GGO's in het bloed of de urine vastgesteld. Deze testen werden uitgevoerd volgens erg sensitieve methodes (qPCR or RT-qPCR). Er wordt bijgevolg geen excretie na de vaccinatie tijdens de studie verwacht (de patiënten mogen onder meer om deze reden poliklinisch behandeld worden).

Bovendien – en zoals vereist door het protocol van de studie – wordt aan alle deelnemers gevraagd om gedurende de volledige looptijd van het onderzoek twee efficiënte anticonceptiemiddelen te gebruiken (één door de patiënt en één door de partner), zoals een condoom. Dit wordt hoe dan ook ten zeerste aangeraden voor HIV-patiënten aangezien dit als enige een efficiënte bescherming tegen HIV biedt.

Tot besluit, het risico voor de partner op incidenteel contact met de GGO's is nihil.

7.5. Mogelijke risico's voor het personeel

De GGO's worden geleverd in hermetisch afgesloten flacons met een maximaal volume van 0,65 ml (0,5 ml extraheerbaar volume). De flacons met de GGO's blijven te allen tijde gesloten behalve vlak vóór de toediening. Voor het uitvoeren van de injectie moet men enkel de bovenkant van het deksel verwijderen en de spuit door de rubberen dop steken.

Onvoorziene blootstelling aan de GGO's wordt tot een minimum beperkt en het personeel dat instaat voor de voorbereiding en/of de injectie van de GGO's moet minstens handschoenen, een masker en een schort dragen. Hierdoor is besmetting enkel en alleen mogelijk als de persoon die de injectie uitvoert, zichzelf per ongeluk met de naald prikt. In dat geval gelden dezelfde risico's als bij de patiënten, behalve dat er minder risico is op de vorming van replicatie-competent lentivirus als het personeel niet met het HIV-virus besmet is.

Het ziekenhuispersoneel kan eveneens per ongeluk in contact komen met de GGO's als een flacon breekt. De hierbij blootgestelde GGO's kunnen echter niet spontaan door de huid penetreren en zonder een transcutane actie (injectie) kunnen ze dus niet in het lichaam doordringen. Bovendien zijn deze gevoelig voor de huidige desinfecterende middelen. Het besmette oppervlak bijvoorbeeld grondig reinigen met bleekmiddel volstaat om ze te vernietigen.

8. Verspreidingscontrole van GGO: mogelijke risico's voor het milieu

8.1. Opslag

THV01-1 en THV01-2 zijn bevroren suspensies, individueel verpakt in afgesloten flacons, die bewaard moeten worden bij -80°C +/- 10°C op een veilige plaats waar uitsluitend de onderzoeker en de bevoegde medewerkers van de site toegang tot hebben. Deze middelen mogen niet voor andere doeleinden dan de studie gebruikt worden. De toediening van de studiemedicatie zal enkel door bevoegd personeel worden uitgevoerd.

8.2. Genetische stabiliteit van GGO's

De THV01-1 en THV01-2 vaccins zijn afgeleid van HIV. Dit oudervirus is echter grondig aangepast opdat de GGO's niet-pathogeen, onschadelijk en niet-replicatief zijn, en automatisch gedeactiveerd worden.

De genetische stabiliteit wordt gecontroleerd op het geïntegreerde provirale product via de sequencing van de volledige sequentie. Dit maakt het mogelijk om de volledigheid van de aan de gastheer toegediende sequentie (het "transgen") conform de verwachtingen te controleren.

De eventuele aanwezigheid van LCR, wat duidt op een genetische instabiliteit, wordt gecontroleerd op het verkregen product in de voorlaatste fase van de productie, net voordat de afzonderlijke flacons worden gevuld. In vivo is dit risico erg klein (zie onderdeel 7.2).

Tot slot blijkt uit stabiliteitsstudies dat de GGO's minstens 12 maanden stabiel blijven bij $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$, terwijl ze bij kamertemperatuur slechts 8 uren stabiel blijven. De GGO's zijn gevoelig voor vele klassieke desinfectiemiddelen (zoals Hexanios G+R, verdund bleekwater enz.) en hun stabiliteit bij kamertemperatuur bedraagt enkele uren..

8.3. Vernietiging van GGO's of materialen die in contact zijn geweest met GGO's

Alle flacons (leeg of met restproduct na afname) worden geretourneerd aan de fabrikant voor opslag tot aan het einde van de studie en de analyse. De vernietiging zal uitsluitend plaatsvinden op aanvraag van de informatieverstrekker, via verbranding.

Alle voorwerpen die in contact zijn geweest met de GGO's (naalden, spuitjes, verbanden, doeken) worden in de vuilbak voor biologisch afval gegooid en worden vernietigd overeenkomstig de geldende procedures in het betrokken studiecentrum.

8.4. Mogelijke risico's voor het milieu

Het verspreidingsrisico van GGO's op andere organismen in het ecosysteem is klein. GGO's worden vrijgegeven tijdens de klinische studie. Ze worden opgeslagen in een zone met beveiligde toegang en in hermetisch afgesloten flacons met een maximaal volume van 0,65 ml per flacon (0,5 ml extraheerbaar).

Bovendien hebben studies naar de biologische distributie aangetoond dat de vectoren, na intramusculaire injectie, lokaal ter hoogte van de injectieplaats en de drainerende lymfeklieren blijven.

De enige uitwisseling die kan plaatsvinden, is een recombinatie met het virus van een wilde stam bij geïnfecteerde patiënten. Zoals hierboven aangegeven worden de homologe sequenties tussen het vaccin en het virus van een wilde stam tot een minimum beperkt door een optimalisering van het ontwerp. De patiënten die worden opgenomen in deze studie moeten een niet-opspoorbare virale belasting hebben waardoor de risico's worden beperkt.

8.5. Verplichte opleiding

Bij het screeningbezoek dat wordt georganiseerd door het bedrijf dat verantwoordelijk is voor de monitoring en/of geneesmiddelenbewaking voor de studie, worden alle personen die betrokken zijn bij de studie (arts, verpleegkundige, apotheker) gedetailleerd geïnformeerd over de doelstellingen van de studie alsook over het schema, de aard van de producten en eventueel verwante risico's, manipulatieprocedures en te nemen maatregelen in geval van toevallige verspreiding.

Alle aanbevelingen staan eveneens beschreven in het protocol van de studie en op het veiligheidsblad dat wordt uitgedeeld aan het personeel dat betrokken is bij de studie.

8.6. Noodsituatie

Patiënten in de studie worden regelmatig opgevolgd door het medische team. Een bijwerking wordt zo snel opgemerkt, onmiddellijk behandeld en geval per geval beheerd.

Als het centrum niet over beheerprocedures van noodsituaties met betrekking tot de manipulatie van GGO's (toevallige lozing, enz.) beschikt, zal THERAVECTYS deze voorzien. De informatie over de uitvoering bij toevallige verspreiding van GGO's, besmetting van de huid met of zonder wonden, besmetting van de ogen of inslikken, staan vermeld in het protocol van de studie of op het veiligheidsblad dat aan al het betrokken personeel zal worden verstrekt.

9. Conclusies

De waarschijnlijkheid op verspreiding van de THV01-1- en THV01-2-vaccins met GGO's in het milieu is erg klein, rekeninghoudend met hun biologische distributie en het feit dat de vrijgave plaatsvindt in het kader van een klinische studie bij mensen. Bovendien zijn de vaccins niet-replicatief en zijn alle voorzorgmaatregelen genomen om het risico op reversie of recombinatie zo gering mogelijk te houden.