



INFORMATIE VOOR HET PUBLIEK

Amgen Ltd. voor Amgen Inc.

Een fase 1, multicentrische, open-label studie om de veiligheid te evalueren van talimogene laherparepvec geïnjecteerd in levertumoren

Europees Notificatienummer

B/BE/16/BVW1

De introductie van genetisch gemodificeerde organismen (GGOs) in het leefmilieu is op Europees niveau strikt gereguleerd door Richtlijn 2001/18/EC van 12 maart 2001 die Richtlijn 90/220/EEC herroept en op Belgisch niveau door een nieuw Koninklijk besluit, "reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of van producten die er bevatten" dat het Koninklijk Besluit van 18 december 1998 herroept.

Om het veilig gebruik van GGOs te garanderen, stellen de bepalingen van het hierboven vermelde Koninklijk Besluit dat de introductie van GGOs voor experimentele doeleinden verboden is zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde Minister. De beslissing is gebaseerd op een grondige evaluatie van de bioveiligheid van de geplande introductie, die uitgevoerd wordt door de Adviesraad voor Bioveiligheid, die samengesteld is uit verschillende Wetenschappelijke Comit es die onafhankelijke experts van Belgische universiteiten en overheidsinstellingen groeperen.

Om de noodzakelijke goedkeuring van de bevoegde Minister te verkrijgen, heeft Amgen een aanvraagdossier ingediend bij de bevoegde autoriteit. Op basis van het advies van de Adviesraad voor Bioveiligheid, kan de bevoegde minister Amgen toestemming geven om experimenten uit te voeren met talimogene laherparepvec zoals is aangegeven in de aanvraag B/BE/16/BVW1.

De introductie zal plaatshebben op  en of meer experimentele locaties in België:

Naam centrum	Adres
UCL Cliniques Universitaires Saint Luc	Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles
Universitair Ziekenhuis Gent	De Pintelaan 185, 9000 Gent
Universitair Ziekenhuis Leuven Campus Gasthuisberg	Herestraat 49, 3000 Leuven
Universitair Ziekenhuis Antwerpen	Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem

Verwacht wordt dat ze zal starten in april 2017 en zal eindigen in december 2019.

INHOUD

INHOUD.....	2
1. Algemene informatie.....	3
1.1 Beschrijving van het genetisch gemodificeerd micro-organisme (GGO).....	3
1.2 Type en doel van de geplande studie.....	3
2. Onderzoeks-/ontwikkelingsactiviteiten	4
2.1 Voorafgaande ontwikkelingsactiviteiten.....	4
2.2 Kennis en ervaring verkregen tijdens voorafgaande ontwikkelingsactiviteiten.....	4
2.3 Toekomstige activiteiten.....	5
3. Voordelen	5
4. Risico's	5
4.1 Potentiële risico's voor het leefmilieu	5
4.2 Potentiële risico's voor de menselijke gezondheid	6
5. Maatregelen ten aanzien van inperking, controle en opvolging.....	7
5.1 Controle van de verspreiding van GGO en genen.....	7
5.2 Genetische stabiliteit van het GGO	7
5.3 Destructie van GGO bevattend materiaal.....	8
5.4 Vereisten op het vlak van opleiding.....	8
5.5 Noodsituaties	8
5.6 Overige maatregelen ten aanzien van beheersing, controle en opvolging	9
5.7 Verantwoordelijkheden van de kennisgever	9
5.8 Inspectie door de overheid.....	10
5.9 Activiteitenrapport	10
6. Referenties.....	11
7. Contact.....	12

1. Algemene informatie

1.1 Beschrijving van het genetisch gemodificeerd micro-organisme (GGO)

Talimogene laherparepvec is een gewijzigd herpes simplex virus (HSV) type-1 (het 'koortsblaas' virus) waaraan een geneesmiddel het zogenaamde humaan granulocyt-macrophage kolonie-stimulerende factor (GM-CSF) werd toegevoegd. Humaan GM-CSF is een geneesmiddel dat gebruikt wordt om patiënten te behandelen waarbij het aantal witte bloedcellen te laag ligt. Talimogene laherparepvec wordt toegediend door middel van een injectie met een naald direct in één of meerdere tumor(en). De toediening kan gebeuren met behulp van echografie voor tumoren die onder de huidoppervlakte liggen.

Talimogene laherparepvec werd ontwikkeld met een complementair werkingsmechanisme. Het vernietigt direct cellen in de tumor waarin het wordt geïnjecteerd, en het activeert de lichaamseigen cellen van het immuunsysteem die vechten om de tumorcellen die verspreid zijn over het lichaam te vernietigen, dus niet enkel ter hoogte van de injectieplaats.

De oorspronkelijke versie (het "wilde type") van HSV type-1 kan verscheidene symptomen veroorzaken, zoals koortsblaasjes. Als gevolg van de wijzigingen die werden aangebracht in talimogene laherparepvec is het weinig waarschijnlijk dat talimogene laherparepvec deze symptomen zal veroorzaken.

1.2 Type en doel van de geplande studie

Het doel van deze studie is meer te leren over talimogene laherparepvec wanneer het wordt gebruikt bij personen met primair hepatocellulair carcinoom (HCC) of gemetastaseerde levertumoren (non-HCC).

Ongeveer 100 personen zullen ingesloten worden in deze fase 1 studie, die centra in Europa en Zwitserland zal omvatten. In totaal zullen ongeveer 8 personen deelnemen aan de studie in de volgende centra in België:

Naam centrum	Adres
UCL Cliniques Universitaires Saint Luc	Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles
Universitair Ziekenhuis Gent	De Pintelaan 185, 9000 Gent
Universitair Ziekenhuis Leuven Campus Gasthuisberg	Herestraat 49, 3000 Leuven
Universitair Ziekenhuis Antwerpen	Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem

Talimogene laherparepvec zal enkel toegediend worden aan personen door speciaal opgeleide professionele zorgverstrekkers in de hierboven vermelde centra. Elke injectieplaats bij de persoon moet afgedekt worden met een occlusief (lucht- en

waterdicht) verband voordat de persoon het studiecentrum mag verlaten. De personen moeten het (de) verband(en) 1 week ter plaatse laten.

Het wordt niet als noodzakelijk, ethisch en praktisch geacht om de personen die deze behandeling krijgen, te isoleren.

2. Onderzoeks-/ontwikkelingsactiviteiten

2.1 Voorafgaande ontwikkelingsactiviteiten

Talimogene laherparepvec werd reeds uitgebreid getest.

Vijftien klinische studies werden of worden uitgevoerd bij verschillende types gevorderde kanker met, op 22 september 2015, in totaal 486 patiënten die behandeld werden met talimogene laherparepvec. Tot op heden waren Oostenrijk, Frankrijk, Italië, het Verenigd Koninkrijk en Polen de enige Europese landen die deelnamen aan het klinisch programma in verband met talimogene laherparepvec, waar het werd beschouwd als 'ingeperkt gebruik'.

2.2 Kennis en ervaring verkregen tijdens voorafgaande ontwikkelingsactiviteiten

Talimogene laherparepvec (Imlygic) kreeg de vergunning voor het in de handel brengen van de Europese Commissie op 17 december 2015, voor de behandeling van melanoom.

De resultaten van niet-klinische studies toonden aan dat talimogene laherparepvec de tumoren kan eradiceren of hun groei aanzienlijk kan remmen bij dosissen die vergelijkbaar waren met deze die gebruikt worden in de klinische studies. Er werd ook aangetoond dat talimogene laherparepvec niet alleen een invloed heeft op de tumoren waarin het wordt geïnjecteerd, maar ook op niet-geïnjecteerde tumoren op afstand, wat wijst op een gunstig systemisch effect na lokale toediening. De niet-klinische evaluatie bevestigde ook dat GM-CSF de opgewekte immuunrespons versterkt, wat de respons van zowel de geïnjecteerde als de niet-geïnjecteerde tumoren verhoogt.

Het fase 3 klinisch programma van talimogene laherparepvec is momenteel gericht op melanoom. Een geoptimaliseerd doseringsschema voor de behandeling van melanoom werd bepaald op basis van een studie die aantoonde dat de dosering goed verdragen werd. Deze studie zal de onderzoekers toelaten om bijkomende informatie te verkrijgen die zijn gebruik in de routine klinische praktijk kan ondersteunen en preciseren.

Tijdens de ontwikkeling werden geen tekenen van een herpes infectie, toe te schrijven aan talimogene laherparepvec, buiten de tumor gedocumenteerd. Een aantal personen (patiënten of medisch personeel) meldden reactiveringen van wild type HSV-1, wat niet

onverwacht is in de algemene populatie, aangezien het virus zo vaak voorkomt. Deze gevallen werden onderzocht en op basis van de kweek van het virus en de identificatie van geselecteerde genen werd bepaald dat ze niet veroorzaakt werden door talimogene laherparepvec. Er werden geen andere meldingen ontvangen in verband met de transmissie van het virus in het leefmilieu of naar dichte contactpersonen van behandelde patiënten.

De meeste bijwerkingen die gemeld werden bij personen die talimogene laherparepvec kregen, waren niet ernstig en omvatten voornamelijk griepachtige symptomen en reacties op de injectieplaats.

2.3 Toekomstige activiteiten

Naast deze klinische studie, kunnen in de toekomst andere klinische studies uitgevoerd worden in andere types kanker. Wij hopen dat dergelijke studies wetenschappelijke bewijzen zullen leveren over de veiligheid van talimogene laherparepvec om deze kankers te behandelen, zodat het in de routine klinische praktijk kan gebruikt worden als gecommmercialiseerd geneesmiddel in deze andere indicaties ten voordele van de patiënten.

3. Voordelen

Zelfs met de momenteel beschikbare behandelingsopties, hebben niet-reseceerbare HCC en levermetastasen van andere solide tumoren over het algemeen een slechte prognose, en bijgevolg zijn nieuwe behandelingen dringend nodig voor deze patiënten.

Het doel van deze studie is om de maximaal getolereerde dosis (MTD) van de intrahepatische injectie van talimogene laherparepvec in levertumoren te evalueren, op basis van de incidentie, bij de personen, van dosisbeperkende toxiciteiten (DLTs), afzonderlijk bij personen met primair hepatocellulair carcinoom en personen met gemetastaseerde levertumoren.

4. Risico's

4.1 Potentiële risico's voor het leefmilieu

De mens is de enige natuurlijke gastheer voor wild type HSV-1. Het infecteert geen planten, zelden dieren, en het draagt niet bij tot milieu ecosystemen of -processen.

Buiten de gastheer (de mens) is HSV-1 gevoelig voor en wordt het snel geïnactiveerd door zowel fysieke inactivatie (dehydratie, hitte, lage pH) als ontsmettingsmiddelen (vetoplosmiddelen en milde detergenten). Het vormt geen overlevingsstructuren en zijn overleving buiten het gastheerorganisme is van korte duur.

Er wordt niet verwacht dat de genetische modificaties die aangebracht zijn aan wild type HSV-1 tijdens de constructie van talimogene laherparepvec, zijn effect op de milieuprocessen zouden veranderen of een effect zouden hebben op zijn gevoeligheid voor inactiverende stoffen of op zijn overlevingscapaciteit in het milieu.

4.2 Potentiële risico's voor de menselijke gezondheid

Wild type HSV-1 overleeft in het milieu in de gastheer (de mens) als een persisterende infectie of als een latente infectie in de kern van bepaalde geïnfecteerde cellen (voornamelijk neuronen van het trigeminaal ganglion), waar het gedurende onbepaalde tijd inactief kan blijven of gereactiveerd kan worden, wat aanleiding geeft tot secretie van het virus en soms (hoewel niet steeds) tot klinische symptomen.

Zijn transmissiewijze is door direct contact met besmette secreties of slijmvliezen/huidletsels van een asymptomatische of symptomatische patiënt die het virus afscheidt. HSV-1 kan ook overgedragen worden door ademhalingsdruppeltjes.

Er wordt niet verwacht dat de genetische modificaties aangebracht aan wild type HSV-1 tijdens de constructie van talimogene laherparepvec een effect zullen hebben op zijn transmissiewijze.

Bijgevolg bestaat er een potentieel risico op accidentele transmissie van talimogene laherparepvec naar een andere mens. De personen die wellicht het meest blootgesteld zijn aan dit risico, zijn gezondheidsmedewerkers die talimogene laherparepvec toedienen of personen die nauw contact hebben met de persoon zoals verzorgers, partners of familieleden.

Accidentele transmissie van talimogene laherparepvec kan optreden door direct contact met de injectieplaats bij de patiënt, lichaamsvochten of met de binnenkant van het/de verband(en) die gebruikt worden om de injectieplaats(en) van de patiënt te bedekken. De verspreiding van talimogene laherparepvec is meer waarschijnlijk bij personen in de nabijheid van de patiënt met een letsel van de huid of van de muceuze membranen dat contact komt met de injectieplaats van de patiënt of zijn/haar lichaamsvochten.

Bij personen die behandeld werden met talimogene laherparepvec in de klinische studies, werd het virus op de oppervlakte van de geïnjecteerde tumoren aangetroffen binnen de eerste uren en tot 7 dagen na de injectie, het is daarentegen niet gekend hoe lang dit aanwezig blijft. Levend virus werd niet aangetroffen aan de buitenkant van het verband dat bovenop de geïnjecteerde laesies wordt aangebracht bij de personen die deelnemen aan de klinische studies.

Indien een persoon in de nabijheid van de patiënt wordt blootgesteld aan talimogene laherparepvec, is het mogelijk dat hij/zij de symptomen van een herpestype infectie ontwikkelt. De kans dat dit optreedt ligt waarschijnlijk zeer laag als gevolg van de karakteristieken van talimogene laherparepvec die ervoor zorgen dat dit verschillend is van het natuurlijk voorkomende wild type HSV-1 virus.

5. Maatregelen ten aanzien van inperking, controle en opvolging

5.1 Controle van de verspreiding van GGO en genen

Inde studie is talimogene laherparepvec een experimenteel geneesmiddel dat uitsluitend gebruikt kan worden in goedgekeurde klinische studies door speciaal opgeleide professionele zorgverstrekkers in een goedgekeurd studiecentrum.

Het zal door Amgen rechtstreeks aan het studiecentrum geleverd worden en aangepaste registers - de traceerbaarheid van de zendingen - zullen bijgehouden worden in overeenstemming met de vereisten van de Goede Klinische Praktijken (GKP).

Na toediening van talimogene laherparepvec, moet de injectieplaats bedekt worden met een droog occlusief verband voordat de patiënt het medisch centrum verlaat. Gezien de aard van het product en de toediening direct in de tumoren van de patiënt, biedt het gebruik van een occlusief verband een fysieke barrière tegen viruslekkage. Het risico op blootstelling aan talimogene laherparepvec voor professionele zorgverstrekkers die betrokken zijn bij de verzorging van de patiënten en de familie van de patiënten bij hun terugkeer thuis, is ook beperkt door de gegevens die reeds verkregen werden over talimogene laherparepvec die geen of geringe afscheiding van het virus aantonen.

5.2 Genetische stabiliteit van het GGO

De genetische stabiliteit van talimogene laherparepvec in isolatie werd aangetoond en wordt verder opgevolgd.

Een genetische variant van talimogene laherparepvec zou theoretisch gezien spontaan kunnen optreden als een cel die talimogene laherparepvec bevat ook geïnfecteerd werd met wild type HSV-1. Het is weinig waarschijnlijk dat een wild type virus zou voorkomen in hetzelfde weefsel als talimogene laherparepvec omdat dit laatste direct geïnjecteerd wordt in de tumorcellen en zich niet effectief kan verspreiden in normale weefsels, terwijl het vooraf bestaande wild type HSV-1 zich in de slijmvliezen of de neuronale ganglia van de patiënt zou bevinden. De mogelijkheid van de vorming van stabiele genetische varianten met ongewenste kenmerken is ook geminimaliseerd door het type genetische constructie van talimogene laherparepvec.

5.3 Destructie van GGO bevattend materiaal

Na toediening van talimogene laherparepvec in een studiecentrum, moeten de gebruikte flacons, spuitjes, naalden en alle instrumenten of andere materialen voor eenmalig gebruik die gebruikt werden tijdens de procedure, weggegooid worden volgens de passende lokale/regionale specificaties en de vereisten van het centrum voor biologisch gevaarlijk afval.

Indien het product per ongeluk zou gemorst worden, moet een virusdodend middel en absorberende materialen gebruikt worden. Al het materiaal dat besmet is met talimogene laherparepvec, moet weggegooid worden in overeenstemming met de lokale richtlijnen van het centrum.

Elke persoon moet instructies krijgen om op te volgen, om te verzekeren dat de verwijdering van bevulde verbanden gebeurt via het studiecentrum bij het volgende bezoek dat gepland is in het kader van de studie. De persoon zal bijkomende verbanden, wegwerphandschoenen en hermetisch sluitbare zakken krijgen, alsook specifieke instructies die hij moet opvolgen om het risico op onbedoelde blootstelling aan het leefmilieu te minimaliseren.

Aan het einde van de studie moet al het ongebruikte product teruggegeven worden aan Amgen voor vernietiging of het zal vernietigd worden in het studiecentrum indien Amgen dit toestaat.

5.4 Vereisten op het vlak van opleiding

Alle professionele zorgverstrekkers die deelnemen aan de studie, moeten gekwalificeerd zijn door hun studies, hun opleiding en hun ervaring om de verantwoordelijkheid voor het correct verloop van de studie op te nemen.

Alle studiecentra zullen grondig geëvalueerd worden voordat de studie wordt gestart om te verzekeren dat de faciliteiten voldoende zijn voor de opslag en de toediening van talimogene laherparepvec, en dat ze de aangepaste faciliteiten hebben voor de verzameling en de bewaring van menselijke stalen. Bovendien moet al het personeel van het studiecentrum dat betrokken is bij de manipulatie of de toediening van talimogene laherparepvec een aangepaste opleiding gekregen hebben.

5.5 Noodsituaties

De studiecentra zullen instructies krijgen die ze moeten opvolgen in geval van een accidentele professionele blootstelling of een blootstelling van personen die dicht contact hebben met de persoon (bijv. verzorgers, familieleden of professionele zorgverstrekkers)

aan talimogene laherparepvec. Elke potentiële of bekende onbedoelde blootstelling moet door het studiecentrum gemeld worden aan de sponsor van de klinische studie.

In het onwaarschijnlijke geval van transmissie van talimogene laherparepvec naar een onbedoelde menselijke ontvanger, kan de getroffen patiënt behandeld worden met goedgekeurde antivirale behandelingen zoals aciclovir, indien dit klinisch geïndiceerd is om de eventuele symptomen van primaire infectie en potentieel recidief (indien nodig geacht) te verlichten. De verdere verspreiding vanuit het individu kan beperkt worden door opleidingsmateriaal om te sensibiliseren voor het risico van infectie en voor preventiemaatregelen die genomen kunnen worden om transmissie naar dichte contactpersonen te voorkomen.

5.6 Overige maatregelen ten aanzien van inperking, controle en opvolging

Amgen zal een surveillantieprogramma uitvoeren om de evaluatie van alle potentiële risico's voor derden na behandeling van personen met talimogene laherparepvec op te volgen. De opvolging van het transmissiepotentieel van talimogene laherparepvec naar derden zal uitgevoerd worden door een interview met de personen die zullen ondervraagd worden over het optreden, bij hun contactpersonen, van eventuele tekenen of symptomen die toe te schrijven zouden kunnen zijn aan hun deelname aan een klinische studie met talimogene laherparepvec. De personen zullen gevraagd worden om hun potentieel getroffen dichte contactpersonen te vragen om contact op te nemen met het studiepersoneel of Amgen om meer informatie te geven. Bovendien zullen gezondheidszorgverstrekkers en andere personeelsleden die in contact komen met talimogene laherparepvec, ook gevraagd worden om elke contactpersoon die tekenen of symptomen vertoont die gerelateerd kunnen zijn aan de blootstelling aan talimogene laherparepvec, te melden. De informatie zal verzameld worden door het studiepersoneel en doorgestuurd worden naar Amgen.

5.7 Verantwoordelijkheden van de kennisgever

De toestemming die door de bevoegde Minister aan de studiesponsor gegeven zou kunnen worden, bepaalt dat Amgen volledig burgerlijk aansprakelijk is met betrekking tot de schade die kan worden veroorzaakt bij doelbewuste introductie aan gezondheid van mens, dier en milieu.

Civiele aansprakelijkheid van de kennisgever is niet van toepassing als de schade te wijten is aan nalatigheid van een derde partij (bijv onderzoeker die het protocol niet naleeft).

5.8 Inspectie door de overheid

Inspecteurs zijn belast met de inspectie van de studies met betrekking tot naleving van de voorwaarden die in de vergunning zijn beschreven en met onderzoek naar eventuele inbreuken op de vergunning. Indien wanbeheer of fraude wordt geconstateerd, zullen specifieke sancties worden opgelegd.

5.9 Activiteitenrapport

Aan het einde van de studie moet een activiteitenrapport worden opgesteld door Amgen dat moet overhandigd worden aan de bevoegde autoriteit. Dit activiteitenrapport moet minstens de volgende gegevens bevatten:

- De locatie en de periode van de introductie,
- De precieze aard van de daadwerkelijk geïntroduceerde GGOs,
- De doelstelling(en) van de studie,
- De maatregelen die werden genomen om de ongewenste introductie van transgenetisch materiaal te voorkomen, indien van toepassing, de maatregelen die werden genomen om de familieleden en naasten van de behandelde patiënten te beschermen, de maatregelen die werden genomen om de personeelsleden te beschermen die het GGO-bevattende materiaal moesten manipuleren,
- De methode die werd gebruikt voor de vernietiging van ongebruikt of gecontamineerd materiaal,
- De resultaten die verkregen werden tijdens de studie,
- De maatregelen die werden genomen om de ongewenste introductie van transgenetisch materiaal te voorkomen,
- Indien van toepassing, de maatregelen die werden genomen om de persoon (patiënt/dier) te beschermen tijdens de toediening van het GGO-bevattend studiegeneesmiddel,
- Indien van toepassing, de maatregelen die werden genomen om de familieleden en naasten van de behandelde patiënten te beschermen, de maatregelen die werden genomen om de personeelsleden te beschermen die het GGO-bevattende materiaal moesten manipuleren,
- De methode die werd gebruikt voor de vernietiging van ongebruikt of gecontamineerd materiaal,
- De resultaten die verkregen werden tijdens de studie,
- Een overzicht van de opvolging van patiënt/dier met betrekking tot GGO verspreiding,
- Een overzicht van de opvolging van GGO of recombinant DNA in het leefmilieu.

6. Referenties

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:106-130.

Ries LA, Wingo PA, Miller DS, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer.* 2000;88:2398-2424.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.

Siegel RL, Miller KD, and Jemal A. Cancer statistics, 2015. *Cancer Clin J.* 2015;65:5-29.

7. Contact

Als u commentaar hebt op het publiek dossier of onze activiteiten of als u bijkomende informatie wenst over de vrijwillige introductie, gelieve ons te contacteren op het volgende adres.

U kan ook toegang krijgen tot de Summary of the notification (SNIF) op de website van de Joint Research Centre of the European Commission (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Commentaar kan gericht worden aan de Commissie via deze website.

Kennisgever:

Naam bedrijf of onderzoekscentrum:	Amgen Ltd. (in naam van Amgen Inc.)
Adres:	240 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, CB4 0WD, Verenigd Koninkrijk
Telefoon:	+44 (0)1223 420305
Fax:	+44 (0)1223 426314
Email:	MedinfoInternational@amgen.com
Web site:	www.amgen.com

Contactpersoon:

Naam contactpersoon:	Evi Houben
Adres:	Arianelaan 5, 1200 Brussel
Telefoon:	+32 2 775 28 00
Fax	+32 2 775 27 82
Email	EU-BE-Regulatorybelux@amgen.com