



INFORMATIE VOOR HET PUBLIEK

AstriVax NV

LAV-YF17D/RabG

LAV-YF17D/RabG zal onderzocht worden in Deel 2 van de klinische proef AVX12A-001_AVX48A-001 *“Een Fase I, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerd klinische proef ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van het vaccin van AstriVax ter preventie van gele koorts (AVX70120) en van het vaccin van AstriVax ter preventie van rabiës (AVX70481), in gezonde volwassenen van 18 tot 40 jaar”*

Doelbewuste Introductie Referentie Nummer
B/BE/23/BVW3

De introductie van genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) in het milieu is streng gereguleerd op Europees niveau door Richtlijn 2001/18/EG en op Belgisch niveau door het Koninklijk Besluit van 21 februari 2005. Om een veilig gebruik van GGO's te garanderen, is in de bepalingen van het Koninklijk Besluit van 21 februari 2005 vastgelegd dat de introductie van GGO's voor experimentele doeleinden verboden is zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde minister. Zijn/haar beslissing zal gebaseerd zijn op een grondige beoordeling van de bioveiligheid van de geplande introductie. Deze beoordeling wordt uitgevoerd door de Bioveiligheidsraad, die is samengesteld uit verschillende wetenschappelijke comités waarin onafhankelijke experts van Belgische universiteiten en overheidsinstellingen zijn samengebracht.

Om de nodige toelating van de bevoegde minister te verkrijgen, heeft AstriVax een aanvraagdossier ingediend bij de bevoegde instantie. Op basis van het advies van de Bioveiligheidsraad zou de bevoegde minister AstriVax een toelating kunnen geven om Deel 2 van de bovenvermelde klinische proef uit te voeren waarin het genetisch gemodificeerde organisme LAV-YF17D/RabG zal worden geëvalueerd, zoals uiteengezet in de aanvraag B/BE/23/BVW3.

De klinische proef zal plaatsvinden in twee ziekenhuizen in Vlaanderen:

- Centrum voor Evaluatie van Vaccinatie (CEV) / Vaccinopolis, Antwerpen (Edegem)
- Centrum voor Vaccinologie (CEVAC), Gent.

Naar verwachting zal Deel 2 van de klinische proef starten in augustus 2024 en voltooid worden in december 2025.

INHOUDSTAFEL

ALGEMENE INFORMATIE	3
Doel van de Genetische Modificatie	3
Beschrijving van het Genetisch Gemodificeerde Organisme (LAV-YF17D/RabG)	3
Beschrijving van het Vaccin (PLLAV-YF17D/RabG).....	4
ONDERZOEKS- / ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN	4
Voorgaande Activiteiten	4
Toekomstige Activiteiten: Klinische Proef	4
MOGELIJKE VOORDELEN.....	5
MOGELIJKE RISICO'S	5
Mogelijke Risico's voor de Menselijke Gezondheid door de Opzettelijke Introductie.....	5
Mogelijke Risico's voor het Milieu als Gevolg van de Doelbewuste Introductie	6
INPERKINGS-, CONTROLE- EN BEWAKINGSMAATREGELEN.....	6
Maatregelen om de risico's voor de menselijke gezondheid te beperken.....	6
Maatregelen om de Risico's voor het Milieu te Beperken	7
Noodsituaties	7
WOORDENLIJST.....	7
CONTACT	7

ALGEMENE INFORMATIE

Doel van de Genetische Modificatie

Het genetisch gemodificeerde organisme (GMO), live attenuated virus (of kortweg 'LAV')-YF17D/RabG is gemaakt om mensen te beschermen tegen hondsdolheid.

Hondsdolheid wordt veroorzaakt door het rabiësvirus. Dit is een zeer gevaarlijk virus dat mensen kan besmetten en ook dieren, zoals honden, vleermuizen en vossen. Mensen raken meestal besmet als ze worden gebeten door een dier dat besmet is. Wanneer een persoon besmet wordt met het rabiësvirus, gaat het virus heel langzaam naar de hersenen van die persoon. Dit kan weken of zelfs maanden duren. Eén keer het virus in de hersenen zit, zal de persoon klinische symptomen beginnen krijgen. In het begin zijn deze niet erg specifiek (bijvoorbeeld koorts en hoofdpijn). Maar naarmate de hersenen meer en meer geïnfecteerd geraken, worden de symptomen sterker en kan de persoon verward, angstig of paranoïde worden, gaan hallucineren, abnormaal gedrag vertonen of niet kunnen slapen. Eén keer de klinische symptomen beginnen, is de ziekte zo goed als altijd dodelijk. Over heel de wereld zijn er minder dan 20 gevallen bekend van mensen die klinische hondsdolheid hebben overleefd. Er zijn vaccins beschikbaar die hondsdolheid voorkomen, maar voor veel mensen zijn deze niet ter beschikking. Daarom zijn er meer vaccins nodig.

Beschrijving van het Genetisch Gemodificeerde Organisme (LAV-YF17D/RabG)

LAV-YF17D/RabG is gemaakt door de genetische code voor het oppervlakte-eiwit van het rabiësvirus (RabG) toe te voegen aan die van de gele koorts vaccin 17D (YF17D). YF17D partikels zijn een verzwakte vorm van het gele koorts virus. YF17D is het vaccin dat gebruikt wordt om mensen te beschermen tegen gele koorts.

LAV-YF17D/RabG partikels zien er hetzelfde uit en gedragen zich hetzelfde als de YF17D partikels in het YF17D vaccin, maar elk LAV-YF17D/RabG partikel heeft de genetische code van het RabG eiwit. Als de LAV-YF17D/RabG partikels zich vermenigvuldigen in het lichaam van een gevaccineerde persoon, worden er daardoor steeds nieuwe RabG eiwitten gemaakt. Het RabG eiwit is lichaamsvreemd voor mensen en zet daardoor het natuurlijke afweermechanisme aan om antilichamen te maken. Deze antilichamen herkennen RabG en hechten zich eraan. In de natuur is het RabG eiwit een deel van het rabiësvirus. Het virus heeft dit eiwit nodig om zich aan menselijke cellen te kunnen hechten en ze binnen te dringen. Als het RabG eiwit geblokkeerd wordt, kan het rabiësvirus niet in de menselijke cellen komen en is het dus niet meer gevaarlijk. De antilichamen tegen RabG die worden gemaakt in reactie op LAV-YF17D/RabG zullen het RabG eiwit ook herkennen als het een deel uitmaakt van het echte rabiësvirus. Als de persoon later in zijn leven dan geïnfecteerd raakt met het echte rabiësvirus, zal het natuurlijke afweermechanisme van die persoon RabG al kennen en het virus daardoor heel snel kunnen aanvallen en vernietigen.

Zoals hierboven beschreven is LAV-YF17D/RabG gemaakt door de genetische code voor RabG toe te voegen aan die van het YF17D vaccin tegen gele koorts. Het YF17D vaccin is al sinds 1938 in gebruik en er zijn al meer dan 800 miljoen mensen mee gevaccineerd. Hierdoor weten we heel veel over YF17D, waaronder dat:

- De YF17D partikels zich vermenigvuldigen in het lichaam van een persoon die het vaccin heeft gekregen. Hierdoor kan het dat er een lage hoeveelheid partikels terecht komen in sommige lichaamsvloeistoffen (bijvoorbeeld het bloed of de urine) voor een paar dagen na de vaccinatie. Zodra het natuurlijke afweermechanisme van de persoon antilichamen begint te maken tegen de YF17D partikels, worden de YF17D partikels vernietigd en verdwijnen ze volledig uit het lichaam.
- De verzwakte YF17D partikels kunnen zich niet van mens tot mens verspreiden zoals het echte gele koorts virus dat kan. Het echte gele koorts virus wordt verspreid door besmette muggen. De muggen die het gele koorts virus kunnen verspreiden leven in Zuid- en Centraal

Amerika of in Afrika. De muggen geraken zelf besmet als ze iemand prikken die het gele koorts virus in zijn of haar bloed heeft. In het geval van vaccinatie met YF17D, is het aantal partikels in het bloed van de gevaccineerde persoon echter veel te laag om muggen te kunnen besmetten. Daarbij zijn de partikels zodanig afgezwakt dat zelfs als muggen besmet zouden geraken met YF17D, ze dit niet verder kunnen verspreiden naar mensen.

- De enige manier waarop de YF17D partikels zich van de ene persoon naar de andere zouden kunnen verspreiden, is als de andere persoon in direct contact komt met de lichaamsvloeistoffen van een recent gevaccineerde persoon. Dit zou bijvoorbeeld kunnen via een bloedtransfusie of via een orgaantransplantatie, of als een gevaccineerde persoon borstvoeding geeft. Als een zwangere vrouw wordt gevaccineerd met het YF17D vaccin, zou het ook kunnen dat de YF17D partikels zich verspreiden naar haar ongeboren baby.
- De YF17D partikels kunnen niet lang overleven buiten het lichaam.

Omdat de LAV-YF17D/RabG partikels er hetzelfde uitzien en zich hetzelfde gedragen als de YF17D partikels in het YF17D vaccin, geldt dit alles ook voor de LAV-YF17D/RabG partikels.

Beschrijving van het Vaccin (PLLAV-YF17D/RabG)

LAV-YF17D/RabG wordt niet als zodanig toegediend aan mensen. In plaats daarvan wordt een DNA vaccin dat de genetische code voor LAV-YF17D/RabG bevat gegeven. Het DNA vaccin heet plasmide-launched live attenuated virus (of kortweg 'PLLAV') -YF17D/RabG. Als PLLAV-YF17D/RabG aan mensen wordt gegeven, zal het vaccin in sommige cellen van de gevaccineerde persoon opgenomen worden. Die cellen gebruiken het DNA dan om de LAV-YF17D/RabG partikels te maken. Daarna komen de LAV-YF17D/RabG partikels vrij uit de cellen en kunnen ze zich vermenigvuldigen in andere cellen.

Het DNA vaccin zelf, PLLAV-YF17D/RabG, kan zich niet in het lichaam verspreiden. Het wordt afgebroken op de plaats waar het vaccin wordt toegediend.

ONDERZOEKS- / ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN

Voorgaande Activiteiten

Tot nu toe zijn er alleen proeven met dieren uitgevoerd. Bij de dieren zagen we dat LAV-YF17D/RabG partikels het natuurlijke afweermechanisme van het dier aanzet om antilichamen tegen RabG te maken. We zagen ook dat een zeer lage hoeveelheid van het genetisch materiaal van LAV-YF17D/RabG partikels voor een korte tijd terecht kwam in sommige organen en in het bloed van sommige dieren. Voordat de klinische proef begint, zal er nog een proef met dieren worden gedaan om er zeker van te zijn dat er geen toxische effecten zijn.

Toekomstige Activiteiten: Klinische Proef

LAV-YF17D/RabG zal onderzocht worden in Deel 2 van de klinische proef AVX12A-001_AVX48A-001 *“Een Fase I, gerandomiseerd, dubbel gemaskeerde, multicentrische, placebo gecontroleerd klinische proef ter evaluatie van de veiligheid, reactogeniciteit en immunogeniciteit van het vaccin van Astrivax ter preventie van gele koorts (AVX70120) en van het vaccin van Astrivax ter preventie van rabiës (AVX70481) in gezonde volwassenen van 18 tot 40 jaar”*

Het belangrijkste doel van de proef is om er zeker van te zijn dat het PLLAV-YF17D/RabG DNA vaccin en de LAV-YF17D/RabG partikels veilig zijn. Daarom krijgen de eerste 12 mensen die meedoen aan de proef een zeer lage dosis van het vaccin. Als er bij deze mensen geen problemen optreden, krijgen de volgende 24 mensen een hogere dosis. En als er bij deze mensen geen veiligheidsproblemen zijn, krijgen de laatste 12 mensen de hoogste dosis van het vaccin.

Afgezien van de veiligheid, zullen we ook nagaan of de LAV-YF17D/RabG partikels het natuurlijke afweermechanisme kunnen activeren om antilichamen en andere immuuncellen te maken die het

rabiësvirus kunnen aanvallen. We zullen ook nagaan of we LAV-YF17D/RabG partikels kunnen vinden in het bloed, de urine of de ontlasting van mensen die gevaccineerd zijn met PLLAV-YF17D/RabG.

Gezonde mensen tussen de 18 en de 40 jaar oud mogen deelnemen aan de proef. Na de vaccinatie zullen ze gedurende een jaar worden opgevolgd. Tijdens dit jaar zullen ze regelmatig naar het ziekenhuis gaan voor check-ups.

MOGELIJKE VOORDELEN

Het is mogelijk dat LAV-YF17D/RabG mensen kan beschermen tegen hondsdoelheid.

MOGELIJKE RISICO'S

Mogelijke Risico's voor de Menselijke Gezondheid door de Opzettelijke Introductie

De LAV-YF17D/RabG partikels kunnen zich niet op natuurlijke wijze van de ene persoon op de andere verspreiden. De enige manier waarop iemand per ongeluk besmet zou kunnen raken met LAV-YF17D/RabG partikels is als:

- Iemand in het ziekenhuis die betrokken is bij de klinische proef per ongeluk het PLLAV-YF17D/RabG vaccin bij zichzelf toedient (bijvoorbeeld door een prikongeval). Of als ze direct worden blootgesteld aan staal dat is afgenomen van een persoon die deelneemt aan de klinische proef, bijvoorbeeld als ze een bloedstaal morsen op een snee of wonde in hun huid.
- Iemand krijgt een bloedtransfusie of orgaantransplantatie van iemand die deelneemt aan de klinische proef.
- Als een vrouw die deelneemt aan de klinische proef borstvoeding geeft aan haar kind, of als ze zwanger is.

Zelfs als één van deze situaties zich zou voordoen, is het nog steeds onwaarschijnlijk dat de persoon besmet zou raken met LAV-YF17D/RabG partikels, omdat maar heel weinig LAV-YF17D/RabG partikels aanwezig zullen zijn en dat voor een korte periode en enkel in sommige lichaamsvloeistoffen van sommige gevaccineerde personen. Of in het geval van een prikongeval, zal de dosis PLLAV-YF17D/RabG veel lager zijn dan de dosissen die worden toegediend in de klinische proef. En daar komt nog bij dat we maatregelen zullen nemen om ervoor te zorgen dat deze situaties vermeden worden. Het risico dat iemand per ongeluk besmet raakt met LAV-YF17D/RabG partikels is daarom klein tot verwaarloosbaar.

Als iemand echter per ongeluk besmet zou raken met LAV-YF17D/RabG, zijn de potentiële risico's dezelfde als voor de mensen die in de klinische proef met PLLAV-YF17D/RabG worden gevaccineerd. Dit zijn:

- Het risico op bijwerkingen (bijvoorbeeld pijn of roodheid op de plaats van de injectie, of hoofdpijn, je zwak of onwel voelen, spierpijn, koorts, koude rillingen). Bijwerkingen kunnen zeer zelden ook ernstig zijn. Het risico op bijwerkingen is laag tot matig, terwijl het risico op ernstige bijwerkingen laag tot verwaarloosbaar is.
- Het risico bestaat dat het genetisch materiaal van de LAV-YF17D/RabG partikels licht verandert (muteert) terwijl het zich vermenigvuldigt in het lichaam, waardoor de partikels meer bijwerkingen veroorzaken. Dit risico is klein tot verwaarloosbaar omdat we weten dat de genetische code van het bestaande YF17D vaccin zeer stabiel is.
- Een theoretisch risico dat het genetisch materiaal van de LAV-YF17D/RabG partikels zich zou kunnen vermengen met dat van een vergelijkbaar virus (bijvoorbeeld YF17D of het echte gele koorts virus). Dit kan alleen gebeuren als beide aanwezig zijn in dezelfde cellen van dezelfde persoon. In dat geval zou er een nieuw (gemengd) virus kunnen ontstaan. Het risico hierop is echter te verwaarlozen, omdat niet alleen het ontstaan van een nieuw (gemengd)

virus zeer onwaarschijnlijk is bij dit type virussen, maar het ook zeer onwaarschijnlijk is dat bij een persoon beide virussen aanwezig zijn. De klinische proef vindt namelijk plaats in België, waar virussen zoals gele koorts niet voorkomen en vaccinatie tegen dit type virussen niet routinematig wordt gedaan.

Als het natuurlijke afweermechanisme van de persoon die per ongeluk besmet raakt met LAV-YF17D/RabG verzwakt of nog niet volledig ontwikkeld is (bij baby's), zou het type risico hetzelfde zijn. De kans dat het risico zich voordoet, kan echter groter zijn omdat hun natuurlijke afweermechanisme de LAV-YF17D/RabG partikels niet zo snel kan vernietigen.

Mogelijke Risico's voor het Milieu als Gevolg van de Doelbewuste Introductie

De LAV-YF17D/RabG partikels kunnen niet lang buiten het lichaam overleven. Het risico dat verbonden is aan het vrijkomen van LAV-YF17D/RabG partikels in het milieu (bijvoorbeeld als de urine van een gevaccineerde persoon in het afvalwater terechtkomt) is daarom verwaarloosbaar.

INPERKINGS-, CONTROLE- EN BEWAKINGSMAATREGELEN

Maatregelen om de risico's voor de menselijke gezondheid te beperken

Hoewel het zeer onwaarschijnlijk is dat LAV-YF17D/RabG partikels zich per ongeluk verspreiden naar mensen die niet deelnemen aan de klinische proef, zullen de volgende maatregelen worden genomen om dit volledig te voorkomen:

- Het ziekenhuispersoneel dat meewerkt aan de klinische proef werkt, zal voldoende opgeleid worden. Als ze met het PLLAV-YF17D/RabG vaccin werken, of als ze met stalen (bijvoorbeeld bloedstalen) van mensen die deelnemen aan de klinische proef werken, zullen ze een laboratoriumjas dragen.
- Het PLLAV-YF17D/RabG vaccin zal bewaard worden in flacons die afgesloten zijn met een rubberen stopper en een afneembare dop.
- Alle stalen (bijvoorbeeld bloedstalen) van mensen in de klinische proef zullen bewaard worden in buisjes met een schroefdop. Als er iemand per ongeluk morst met een staal, zal de plaats waar er gemorst is grondig worden gedesinfecteerd.
- Al het afval dat ook maar enigszins PLLAV-YF17D/RabG vaccin of LAV-YF17/RabG partikels zou kunnen bevatten, zal worden behandeld als gevaarlijk medisch afval.
- Mensen die deelnemen aan het de klinische proef mogen 3 maanden lang geen bloed of organen doneren, en ze mogen 2 maanden lang niet zwanger worden (dit geldt ook voor de partners van mannen die deelnemen aan de klinische proef). Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven mogen niet deelnemen aan de klinische proef.
- Hoewel de LAV-YF17D/RabG partikels zich niet op natuurlijke wijze van de ene persoon op de andere kunnen verspreiden, mogen de mensen die deelnemen aan de klinische proef niet samenwonen met of de verzorger zijn van een persoon van wie het natuurlijke afweermechanisme verzwakt is, of van een baby die jonger is dan 6 maanden. Deze maatregel wordt genomen er zeker van te zijn dat er geen enkel risico is voor mensen met een verzwakt of nog niet volledig ontwikkeld natuurlijk afweermechanisme.
- Het natuurlijk afweermechanisme van de mensen die deelnemen aan de proef mag niet verzwakt zijn. Dit is voor hun eigen veiligheid, maar het beperkt ook het risico op verspreiding van LAV-YF17D/RabG partikels. Inderdaad, omdat hun natuurlijk afweermechanisme verzwakt is, zouden LAV-YF17D/RabG meer tijd hebben om zich te vermenigvuldigen vooraleer ze verwijderd worden.

Maatregelen om de Risico's voor het Milieu te Beperken

Als er per ongeluk gemorst wordt met een staal van iemand die deelnemen aan de klinische proef,

zal de plaats waar er gemorst is grondig worden gedesinfecteerd. Daarbuiten worden er geen andere maatregelen genomen omdat het risico dat verbonden is aan het vrijkomen van LAV-YF17D/RabG partikels in het milieu verwaarloosbaar is.

Noodsituaties

Als iemand in het ziekenhuis die betrokken is bij de klinische proef per ongeluk het PLLAV-YF17D/RabG vaccin bij zichzelf toedient, zal hij/zij dit melden aan de verantwoordelijke persoon in het ziekenhuis.

Als ziekenhuispersoneel dat aan de klinische proef werkt per ongeluk een staal morst van iemand die aan de proef deelneemt, zal het de plaats waar er gemorst is grondig worden gedesinfecteerd.

WOORDENLIJST

Antilichaam. Type van eiwit dat aangemaakt wordt door het natuurlijke afweermecanisme en dat lichaamsvreemde stoffen kan herkennen en zich eraan vasthechten.

DNA. Genetisch materiaal. DNA bestaat uit moleculen die de code leveren voor het maken van eiwitten.

Genetisch gemodificeerd organisme. Een organisme (microbe, plant of dier) waarvan de genetische code is veranderd met behulp van genetische modificatietechnieken.

Genetische code. De volgorde van de moleculen in DNA die de samenstelling van de eiwitten bepaalt.

Immuuncellen. De cellen van het natuurlijke afweermecanisme. Antilichamen zijn immuuncellen, maar er zijn ook andere soorten immuuncellen die de antilichamen helpen om lichaamsvreemde organismen zoals virussen te vernietigen.

Klinische proef. Onderzoek bij vrijwilligers of patiënten om een nieuwe interventie (bijvoorbeeld een medicijn of een vaccin) te testen.

Vaccin. Vaccins bereiden het natuurlijke afweermecanisme voor op het bestrijden van organismen die een ziekte kunnen veroorzaken. Ze voorkomen dat de gevaccineerde persoon ziek wordt. Vaccins brengen lichaamsvreemde stoffen in het lichaam. Als gevolg daarvan zal het natuurlijke afweermecanisme antilichamen en andere immuuncellen maken tegen deze lichaamsvreemde stof. Op die manier herkent het natuurlijke afweermecanisme de stof als een doelwit voor een aanval. Als in de toekomst een organisme dat deze stof bevat het lichaam binnenkomt, kent het natuurlijke afweermecanisme deze stof al en kan het deze snel aanvallen en vernietigen.

Virus. Een zeer klein (niet zichtbaar voor het blote oog) organisme, dat de cellen van andere organismen, zoals dieren of mensen, kan infecteren en zich daarin kan vermenigvuldigen.

CONTACT

Indien u opmerkingen heeft over het publieke dossier of over onze activiteiten, of indien u meer informatie wil ontvangen, kan u contact met ons opnemen via het hieronder vermelde adres.

AstriVax NV
Ambachtenlaan 1
3001 Heverlee
België
Email: info@astrivax.com