

Informatie voor het publiek

Merck Sharp & Dohme Corp., een dochteronderneming van Merck & Co., Inc. (MSD) uitgevoerd door Merck Sharp & Dohme (Europa), Inc. Belgische afdeling

Protocol: V181-003

1. Context:

MSD ontwikkelt momenteel een quadrivalent denguevaccin rDENVΔ30 (levend, verzwakt), hierna V181 genoemd, voor de preventie van dengue bij personen die risico lopen op blootstelling omdat ze leven in of reizen naar gebieden met dengue-endemische gebieden.

Dengue behoort wereldwijd tot de belangrijkste door muggenoverdraagbare virusziekten met betrekking tot de morbiditeit en mortaliteit bij mensen. Ongeveer 3 tot 4 miljard mensen die in tropische en subtropische landen leven, lopen risico op infectie. Elk jaar worden ongeveer 390 miljoen mensen geïnfecteerd met denguevirussen, wat naar schatting 96 miljoen symptomatische gevallen veroorzaakt. Hiervan zijn 2,1 miljoen gevallen ernstig, met ongeveer 21.000 sterfgevallen als gevolg. Daarnaast reizen jaarlijks ongeveer 120 miljoen mensen naar de dengue-endemische gebieden. Dengue wordt veroorzaakt door 4 virusserotypen: DENV1, DENV2, DENV3 en DENV4. Aangenomen wordt dat infectie door een van de 4 serotypen leidt tot levenslange immuniteit tegen dat serotype. Infectie met één serotype kan kortetermijnbescherming bieden (d.w.z. 6 tot 24 maanden) tegen andere serotypen, maar biedt geen langetermijnbescherming. Daarom is er een grote, onvervulde medische behoefte aan veilige en effectieve denguevaccins. MSD ontwikkelt momenteel een quadrivalent denguevaccin om te proberen aan deze medische behoefte te voldoen.

TITEL VAN DE STUDIE:

Een fase 2, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie om de veiligheid en immunogeniciteit van drie verschillende potentieniveaus van V181 (Dengue Quadrivalent Vaccin rDENVΔ30 ([levend, verzwakt]) bij gezonde volwassenen te evalueren.

2. KORTE BESCHRIJVING VAN DE STUDIE:

V181 wordt beoordeeld in een wereldwijde gerandomiseerde/dubbelblinde studie, waarbij het studievaccin wordt vergeleken met een placebo (de placebo kan er bijna of precies hetzelfde uitzien als V181, maar het bevat geen actieve bestanddelen) bij gezonde volwassenen (mannen en vrouwen) tussen 18 en 50 jaar oud (inclusief). De studie is opgezet om de veiligheid en het vermogen om antilichamen te induceren van 3 potentieniveaus van V181, te beoordelen: lage, matige en hoge potentie.

Deelnemers worden willekeurig in een verhouding van 2:4:4:1 toegewezen aan de groepen met V181 of placebo. Elke deelnemer krijgt V181 of placebo als injectie onder de huid, zodra hij/zij in de studie is geregistreerd.

MSD verwacht dat de studie ongeveer 20 maanden in beslag zal nemen, van het moment waarop de eerste deelnemer het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekent tot het laatste studiegerelateerde contact (bezoek of telefoongesprek) van de laatste deelnemer. Elke deelnemer wordt voor een geschatte periode van 12 maanden in de studie geregistreerd.

Deze studie wordt uitgevoerd om de veiligheid van V181 bij de 3 verschillende sterktes te testen in vergelijking met placebo; om te zien hoe goed deelnemers V181 bij de 3 verschillende sterktes verdragen in vergelijking met placebo; om de V181 antilichaamrespons van de middelste sterkte te testen in vergelijking met de lage sterkte. Bovendien wil MSD de veiligheid en verdraagbaarheid van de 3 verschillende sterkteniveaus van V181 beoordelen met het oog op het aandeel deelnemers die ernstige bijwerkingen ondervinden.

3. BESCHRIJVING VAN DE GGO:

3.1. Recipiënte organisme:

De ouder-organismen zijn de vier dengueserotypen, DENV1, DENV2, DENV3, DENV4

3.2. Methoden gebruikt voor genetische modificatie:

De genetische modificatie wordt uitgevoerd door het verwijderen van genetisch materiaal.

3.3. Resultaterend genetisch gemodificeerd organisme

De samenstelling van de V181 wordt bereikt na modificatie van rDENV1 Δ 30-, rDENV3 Δ 30/31- en rDENV4 Δ 30-componenten van V181. De vaccinstammen worden aangepast door een deel van het denguevirus te verwijderen waardoor de virussen minder krachtig worden. Voor de rDENV2/4 Δ 30 (ME) component van V181 wordt de rDENV4 Δ 30 ruggengraat gebruikt, genen worden verwijderd van de ruggengraat en de homologe pre-M- en E-genen van DENV2 worden op de goede plaats gebracht.

4. HET BEOORDELEN VAN DE MOGELIJKE RISICO'S VOOR DE MENSELIJKE GEZONDHEID EN DE OMGEVING, GEKOPPELD AAN DE "DELIBERATE RELEASE"

Van het denguevirus wordt alleen gedacht dat het mensen infecteert via directe blootstelling aan bloed/bloedproducten of via muggenbeten. Denguevirussen worden overgedragen door Aedes sp. Muggen die overdag bijten en vaak voorkomen in stedelijke omgevingen. De overdracht tussen mensen van dengue gebeurt voornamelijk gemedieerd door de muggenvector.

Mensen zijn besmettelijk voor muggen vanaf enkele dagen voorafgaand aan de febriële ziektefase tot enkele dagen na het einde van de koorts. Een mug die dengue via een bloedmaaltijd van een geïnfecteerde mens krijgt, wordt meestal besmettelijk voor mensen binnen 10-14 dagen.

De hierboven beschreven overdraagbaarheid geldt voor het wild-type denguevirus. De overdraagbaarheid van het GGO V181 is anders, omdat verzwakte virussen waaruit V181 bestaat niet via muggen van mens op mens worden overgedragen. Experimentele infectie- en overdrachtsonderzoeken met vaccinvirus en muggenvectoren hebben aangetoond dat de piekvirustiter van alle V181 levend verzwakt denguevaccins die tot nu toe bij mensen werden getest, ten minste ≥ 100 maal lager waren dan het viremieniveau dat vereist is voor overdracht naar muggen.

Bovendien zou de volgende reeks voorvallen moeten hebben plaatsgevonden om het vaccinvirus van de ene mens op de andere te laten overdragen: (1) De proefpersoon zou viremisch moeten zijn met een piekvirustiter die veel hoger is dan het niveau dat door het vaccin wordt geïnduceerd; (2) De viremische proefpersoon zou vervolgens gebeten moeten worden door een vatbare mug op de piek van viremie; (3) Deze mug zou dan gedurende een periode van 10-14 dagen na de bloedmaaltijd moeten leven om de mug besmettelijk te maken voor het vaccinvirus; (4) Dezelfde mug zou dan een ander individu moeten bijten. Gezien de bovenstaande vereisten en het feit dat de muggen die

gastheer zijn voor dengue niet endemisch zijn in de landen waar de studie zal plaatsvinden, is het risico dat V181 wordt overgedragen van gevaccineerde naar niet-gevaccineerde personen zeer laag.

5. DE VOORGESTELDE MAATREGELEN OM DE MOGELIJKE RISICO'S TE BEPERKEN, EN ZO DE "DELIBERATE RELEASE" TE CONTROLEREN EN DE FOLLOW-UP VAN EEN EVENTUELE AFGIFTE TE GARANDEREN

Ook al wordt het algehele risico van V181 voor de menselijke gezondheid en de omgeving verwaarloosbaar geacht. De opdrachtgever zal bepaalde managementstrategieën implementeren om de blootstelling van V181 aan zowel mensen als dieren te voorkomen.

- De toediening van het vaccin vindt plaats onder gecontroleerde omstandigheden in het centrum en wordt uitgevoerd door gedelegeerd en getraind onderzoekspersoneel om onopzettelijke afgifte in de omgeving te voorkomen. Er wordt verwacht dat de uitscheiding bij gevaccineerde mensen of infectie van muggen zeer beperkt zal zijn, wat het zeer onwaarschijnlijk maakt dat V181 het milieu in brede zin bereikt.
- Om het risico op onopzettelijke vrijgave te beperken, wordt het GGO tijdens het vervoer op de gepaste wijze ingesloten en gelabeld. Het personeel dat omgaat met het GGO en de stalen die mogelijk het GGO bevatten, moeten handschoenen dragen.
 - o In het geval van het onvrijwillig morsen van de GGO zal het personeel de Standard Operating Procedures (SOP) van hun centrum volgen om het morsen op te ruimen. Desinfectantia op basis van bleekmiddel, quaternair ammonium en fenolen hebben aangetoond het virale infectiepotentieel na slechts een paar minuten te verminderen.
- De proefpersonen in het onderzoek worden voorgeschreven om geen bloed of vloeibaar product te doneren gedurende 6 weken na de vaccinatie. Dit minimaliseert verder de mogelijkheid dat V181 op andere mensen wordt overgedragen.
- V181 moet worden toegediend via subcutane injectie bij proefpersonen in een klinische studieopzet. Elke deelnemer krijgt 1 dosis (0,5 ml) van het GGO/placebo (dag 1). Om de verspreiding van het GGO na vaccinatie tot een minimum te beperken, wordt de injectieplaats bedekt met een gepast verband (bijv. een pleister of gaas en tape) dat een fysieke barrière vormt om direct contact te voorkomen.

(a) Type en hoeveelheid geproduceerd afval

Lege флаcons, medisch afval, gebruikte persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) en verband

(b) Afvalverwerking

Het verband dat wordt gebruikt als fysieke barrière na toediening van V181 wordt 30 minuten na de vaccinatie verwijderd, zodra er geen zichtbare vloeistoflekkage meer is. De verbanden worden weggegooid in een standaard biomedische afvalcontainer.

De gebruikte en lege vaccinflacons worden weggegooid in de standaard biomedische afvalcontainer en gebruikte spuiten worden weggegooid als medisch afval volgens de Standard Operating Procedures voor medisch afval van het centrum.

Tabel 1: maatregel bij voorvallen van onvrijwillige afgifte:

Blootstellingsscenario	Maatregel
Onbedoeld breken/morsen van V181 tijdens transport of toediening	In het geval van een toevallige morsing zal het personeel de Standard Operating Procedures van hun centrum volgen om het morsen op te ruimen. Desinfectantia op basis van bleekmiddel, quaternair ammonium en fenolen zullen het virus inactiveren.
Onvrijwillig naaldprikletsel door medisch personeel	<p>Er bestaan zeldzame gevallen van overdracht van dengue via een naaldprik bij patiëntenzorg en laboratoriumongevallen, bloedtransfusies, beenmergtransplantatie of orgaantransplantatie.</p> <p>In het geval van een onvrijwillig naaldprikletsel zal de geïnjecteerde dosis V181 veel lager zijn dan de eigenlijke subcutane dosis die eigenlijk bij proefpersonen in het onderzoek moet worden geïnjecteerd. In het onwaarschijnlijke geval dat het onderzoekspersoneel de volledige dosis V181 krijgt via een onvrijwillige naaldprik, wordt verwacht dat het veiligheidsprofiel vergelijkbaar is met dat van de onderzoeksdeelnemers, wat naar verwachting gunstig zal zijn. Voor alle betrokken onderzoekspersoneel moet de injectieplaats onmiddellijk worden gedesinfecteerd en bedekt met een gepast verband (bijv. een pleister of gaas en tape) dat een fysieke barrière vormt om direct contact te voorkomen. Het verband kan worden verwijderd wanneer er geen zichtbare vloeistofflekage is aan het einde van de observatieperiode van 30 minuten na de vaccinatie. De gebruikte, lege vaccinflacons en de verbanden worden weggegooid in de standaard biomedische afvalcontainer en gebruikte spuiten worden weggegooid als medisch afval volgens de Standard Operating Procedures voor medisch afval van het centrum. Getroffen onderzoekspersoneel moet voor de veiligheid worden gevolgd volgens de lokale procedures voor dergelijke voorvallen.</p>
Onbedoeld gebruik/verkeerd gebruik	Doses V181 die aan de centra moeten worden geleverd voor injecties worden goed gecontroleerd en worden behandeld als een GGO volgens de lokale regelgeving. Enkel medisch personeel dat opgeleid is in de omgang met V181 heeft toegang tot het geneesmiddel. Bij oogcontact worden de ogen gedurende 5 minuten met lauw kraanwater gespoeld. Als huidcontact optreedt, wordt het gebied gewassen met gewone zeep en kraantjeswater. Er zijn gedetailleerde instructies opgesteld voor het onvrijwillig breken/morsen van V181 en deze worden bij elke verzending gevoegd.

6. INFORMATIE OVER BELGISCHE ONDERZOEKSCENTRA EN HET ONDERZOEK IN BELGIË

De studie zal in België naar verwachting van start gaan op 09 augustus 2022. Voor het onderzoek zullen in de 4 Belgische centra 185 deelnemers ingeschreven worden. Het onderzoek zal volgens planning afgesloten worden op 12 augustus 2025.

Centrum	Naam centrum	Adres centrum	Gepland aantal patiënten
Centrum 1	UZ Gent – CEVAC – Centrum voor Vaccinologie	Corneel Heymanslaan 10 BC001, 9000 Gent, België	60
Centrum 2	UMC Sint-Pieter	Hoogstraat 322, 1000 Brussel, België	25
Centrum 3	Instituut voor Tropische Geneeskunde – Afdeling Klinische Diensten	Nationalestraat 155, 2000 Antwerpen, België	60
Centrum 4	ANIMA Research Center	Alkerstraat 28, 3570 Alken, België	40