

Information pour le public

Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de Merck & Co., Inc. (MSD), signé par Merck Sharp & Dohme (Europe), Inc., filiale belge

Protocole : V181-003

1. Contexte :

MSD développe un vaccin quadrivalent contre la dengue rDENVΔ30 (vivant, atténué), ci-après appelé V181, pour la prévention de la dengue chez les personnes à risque d'exposition qui vivent ou voyagent dans des zones d'endémie de la dengue.

La dengue fait partie des maladies virales transmises par les moustiques les plus importantes dans le monde, s'agissant de morbidité et de mortalité humaines. Environ 3 à 4 milliards de personnes vivant dans des pays tropicaux et subtropicaux sont à risque d'infection. Chaque année, environ 390 millions de personnes sont infectées par le virus de la dengue, ce qui cause 96 millions de cas symptomatiques selon les estimations. Parmi ces cas, 2,1 millions sont des cas graves, entraînant environ 21 000 décès. De plus, chaque année, environ 120 millions de personnes voyagent dans des zones d'endémie de la dengue.

La dengue est causée par 4 sérotypes viraux : DENV1, DENV2, DENV3 et DENV4. On pense que l'infection par l'un des 4 sérotypes entraîne une immunité à vie contre ce sérotype. L'infection par un sérotype peut fournir une protection à court terme (c-à-d., 6 à 24 mois) contre les autres sérotypes mais pas de protection à long terme. Il existe donc un besoin médical important et non satisfait de vaccins sûrs et efficaces contre la dengue. MSD développe un vaccin quadrivalent contre la dengue pour tenter de répondre à ce besoin médical.

TITRE DE L'ÉTUDE :

Étude de phase II, randomisée, en double aveugle, multicentrique, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'immunogénicité de trois niveaux de dosage différents de V181 (vaccin quadrivalent contre la dengue rDENVΔ30 [vivant, atténué]) chez des adultes en bonne santé

2. COURTE DESCRIPTION DE L'ÉTUDE :

Le V181 sera évalué dans une étude internationale randomisée/en double aveugle, comparant le vaccin à l'essai à un placebo (le placebo peut ressembler un peu ou tout à fait au V181 mais il ne contient aucun principe actif), chez des adultes en bonne santé (hommes et femmes) âgés de 18 à 50 ans (inclus). L'étude est conçue pour évaluer la sécurité d'emploi du V181 et sa capacité à induire des anticorps de 3 niveaux de puissance : faible, modéré et élevé.

Les participants seront randomisés selon un rapport de 2:4:4:1 dans les groupes V181 ou placebo. Une fois inclus dans l'essai, chaque participant recevra le V181 ou le placebo sous forme d'injection sous la peau.

MSD estime que l'étude durera environ 20 mois entre le moment où le premier participant signera le consentement éclairé et le dernier contact (appel téléphonique ou visite) lié à l'étude du dernier participant. Chaque participant sera inclus dans l'essai pendant une période estimée de 12 mois.

Cet essai est réalisé pour tester la sécurité d'emploi du V181 dans les 3 différents dosages par rapport au placebo ; pour voir dans quelle mesure les participants tolèrent le V181 dans les 3 dosages différents par rapport au placebo ; pour tester la réponse des anticorps au V181 avec le dosage modéré comparé au dosage faible. MSD souhaite par ailleurs évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance des 3 niveaux de puissance du V181 relativement à la proportion de participants présentant des événements indésirables graves.

3. DESCRIPTION DE L'OGM :

3.1. Organisme receveur :

Les organismes parents sont les quatre sérotypes de la dengue, DENV1, DENV2, DENV3, DENV4

3.2. Méthodes utilisées pour la modification génétique :

La modification génétique est réalisée par la suppression du matériel génétique.

3.3. Organisme génétiquement modifié résultant

La composition du V181 est obtenue après modification des composants rDENV1Δ30, rDENV3Δ30/31 et rDENV4Δ30 du V181. Les souches vaccinales sont modifiées par la suppression d'une partie du virus de la dengue qui rend le virus moins puissant. Pour le composant rDENV2/4 Δ30 (ME) du V181, le squelette rDENV4 Δ30 est utilisé, les gènes sont supprimés du squelette et les gènes homologues pré-M et E du DENV2 sont insérés à leur place.

4. ÉVALUATION DES RISQUES POTENTIELS POUR LA SANTÉ HUMAINE ET L'ENVIRONNEMENT LIÉS À LA « DELIBERATE RELEASE »

Le virus de la dengue est censé infecter uniquement l'être humain par exposition directe au sang/aux produits sanguins ou par piqûre de moustique. Les virus de la dengue sont transmis par le moustique du genre *Aedes*. Les moustiques qui piquent de jour sont fréquemment présents dans les environnements urbains. La transmission interhumaine de la dengue est principalement médiée par le vecteur moustique.

Les êtres humains sont contagieux pour les moustiques à partir de quelques jours avant la phase fébrile de la maladie jusqu'à quelques jours après la fin de la fièvre. Un moustique contractant la dengue par un repas sanguin provenant d'un être humain infecté devient généralement contagieux pour l'homme dans les 10 à 14 jours.

La transmissibilité décrite ci-dessus est applicable au virus de la dengue du format sauvage. La transmissibilité de l'OGM V181 est différente, car les virus affaiblis tel le V181 ne sont pas transmis d'homme à homme par les moustiques. Des études expérimentales sur l'infection et la transmission utilisant le virus du vaccin et le vecteur moustique ont montré que le titre viral maximal de tous les vaccins vivants atténués contre la dengue V181 testés jusqu'à présent chez l'homme était inférieur d'au moins ≥ 100 fois au niveau de virémie requis pour la transmission aux moustiques.

De plus, pour que le virus du vaccin se transmette d'un être humain à un autre, la succession d'événements suivante doit se produire : (1) Le sujet doit présenter une virémie avec un titre viral maximal beaucoup plus élevé que le niveau induit par le vaccin ; (2) le sujet présentant une virémie doit ensuite être piqué par un moustique viable au pic de la virémie ; (3) ce moustique doit vivre pendant une période de 10 à 14 jours après le repas sanguin pour devenir contagieux pour le virus du vaccin ; (4) ce même moustique doit ensuite piquer une autre personne. Au vu des conditions ci-dessus et du fait que les moustiques hôtes de la dengue ne sont pas endémiques dans les pays où l'essai aura lieu, le risque de transmission du V181 par des personnes vaccinées à des personnes non vaccinées est très faible.

5. MESURES PROPOSÉES POUR LIMITER LES RISQUES POSSIBLES, CONTRÔLER LA « DELIBERATE RELEASE » ET ASSURER LE SUIVI DE TOUTE DISSÉMINATION

Le risque global du V181 pour la santé humaine et l'environnement est considéré comme négligeable. Toutefois, le promoteur mettra en œuvre certaines stratégies de prise en charge afin d'empêcher l'exposition du V181 à la fois pour les personnes et les animaux.

- L'administration du vaccin aura lieu dans des conditions contrôlées au centre par le personnel de l'étude délégué et formé afin d'éviter toute dissémination accidentelle dans l'environnement. L'élimination du pathogène par les personnes vaccinées ou par l'infection des moustiques devrait être très limitée, ce qui rend très peu probable le contact du V181 dans l'environnement dans son ensemble.
- Pour atténuer le risque de dissémination non intentionnelle, l'OGM sera correctement enveloppé et étiqueté pendant le transport. Le personnel manipulant l'OGM et les échantillons qui pourraient potentiellement contenir l'OGM doit porter des gants.
 - o En cas de déversement accidentel, le personnel suivra les procédures opérationnelles standard (POS) du centre pour réagir et nettoyer le déversement. Les désinfectants à base d'eau de Javel, d'ammonium quaternaire et d'acide phénolique ont démontré leur capacité à réduire le potentiel d'infection virale après seulement quelques minutes.
- Il sera demandé aux sujets de l'étude de ne pas faire de don de sang ni de liquides corporels pendant 6 semaines après la vaccination. Cela minimise également la possibilité de transmission du V181 à d'autres humains.
- Le V181 doit être administré par injection sous-cutanée chez les sujets dans le cadre d'un essai clinique. Chaque participant recevra 1 dose (0,5 ml) d'OGM/de placebo (Jour 1). Pour minimiser la propagation de l'OGM après la vaccination, le site d'injection sera recouvert d'un pansement adéquat (p. ex., un pansement adhésif ou une compresse de gaze et un ruban adhésif) qui constitue une barrière de protection physique contre le contact direct.

(a) Type et quantité de déchets générés

Flacons vides, déchets médicaux, équipements de protection individuelle (EPI) et pansements usagés

(b) Traitement des déchets

Le pansement utilisé comme barrière physique après l'administration du V181 sera retiré 30 minutes après la vaccination, en l'absence de fuite visible à la fin de la période d'observation. Les pansements seront jetés dans un récipient à déchets biomédicaux standard.

Les flacons de vaccin utilisés et vides seront jetés dans un récipient à déchets biomédicaux standard et les seringues usagées seront jetées comme les déchets médicaux conformément aux POS du centre relatives aux déchets médicaux.

Tableau 1 : mesure en cas d'incident de dissémination non intentionnelle :

Scénario d'exposition	Mesure
Rupture/déversement accidentel du V181 pendant le transport ou l'administration	En cas de déversement accidentel, le personnel suivra les procédures opérationnelles standard (POS) du centre relatives à la réponse et au nettoyage des déversements. Les désinfectants à base d'eau de Javel, d'ammonium quaternaire et d'acide phénolique inactivent le virus.
Blessure accidentelle par piqûre d'aiguille du personnel médical	<p>Il existe de rares cas rapportés de transmission de la dengue par piqûre d'aiguille lors des soins aux patients et d'accidents de laboratoire, de transfusion sanguine, de greffe de moelle osseuse ou de greffe d'organe.</p> <p>En cas de blessure accidentelle par piqûre d'aiguille, la dose injectée de V181 sera beaucoup plus faible que la dose sous-cutanée réelle destinée à être injectée aux sujets de l'étude. Dans le cas peu probable où le personnel de l'étude recevrait la dose complète de V181 par piqûre d'aiguille accidentelle, le profil d'innocuité devrait être similaire à celui des participants à l'étude qui devrait être favorable. Pour tout membre du personnel de l'étude affecté, le site d'injection doit être immédiatement désinfecté et recouvert d'un pansement adéquat (p. ex., un pansement adhésif ou de la gaze et du ruban adhésif) qui constitue une barrière de protection physique contre un contact direct. Le pansement peut être retiré en l'absence de fuite visible à la fin de la période d'observation post-vaccination de 30 minutes. Les flacons de vaccin usagés et vides et les pansements seront jetés dans un récipient à déchets biomédicaux standard, et les seringues usagées seront jetées comme les déchets médicaux conformément aux POS du centre relatives aux déchets médicaux. Le personnel de l'étude affecté doit être suivi pour la sécurité conformément aux procédures locales relatives à de tels événements.</p>
Utilisation non intentionnelle/mauvaise utilisation	Les doses de V181 livrées aux centres pour les injections sont bien contrôlées et traitées comme les OGM conformément aux réglementations locales. Seul le personnel médical formé à la manipulation du V181 a accès au médicament. En cas de contact oculaire, rincer les yeux avec de l'eau du robinet tiède pendant 5 minutes. En cas de contact avec la peau, laver la zone avec du savon ordinaire et de l'eau du robinet. Des instructions sur les bris/déversements accidentels de flacon ont été détaillées et accompagneront chaque expédition de V181.

6. INFORMATIONS SUR LES CENTRES D'ÉTUDE BELGES ET SUR L'ÉTUDE EN BELGIQUE

L'étude devrait commencer le 09 août 2022 en Belgique. L'étude aura comme objectif d'inclusion 185 participants dans les 4 centres d'étude belges. L'étude devrait être clôturée le 12 août 2025.

Centre d'étude	Nom du centre d'étude	Adresse du centre d'étude	Nombre prévu de patients
Centre d'étude 1	UZ Gent – CEVAC – Centre de vaccinologie	10 Corneel Heymanslaan BC001, 9000 Gent, Belgique	60
Centre d'étude 2	CHU Saint-Pierre	Rue Haute 322, 1000 Bruxelles, Belgique	25
Centre d'étude 3	Insituut voor Tropische Geneeskunde – Services cliniques du département	155 Nationalestraat, 2000 Anvers, Belgique	60
Centre d'étude 4	Centre de recherche ANIMA	Alkerstraat 28, 3570 Alken, Belgique	40