

Anexa 8

INFORMAȚIA DESTINATĂ PUBLICULUI

INVENTIV HEALTH CLINICAL ROMANIA SRL informează prin prezenta publicul despre intenția sa cu privire la Introducerea deliberată în mediu a medicamentului ADXS11-001 (un OMG) în vederea testării în cadrul unui studiu clinic

1. Descriere, în termeni accesibili, a organismului modificat genetic care face obiectul notificării

Organismul modificat genetic (OMG) este o tulpină atenuată de *Listeria monocytogenes* care a fost supusă unei proceduri de inginerie genetică pentru a exprima proteina de fuziune tLLO-E7 a antigenului tumoral. Tulpina poartă denumirea de axalimogene filolisbac și este cunoscută și sub denumirea ADXS11-001.

2. Natura și scopul introducerii prevăzute sau utilizarea produselor comerciale propuse

Acest OMG a fost utilizat ca medicament clinic administrat pacienților pentru tratament anti-cancer.

3. Prezentarea cadrului în care se desfășoară cercetarea/dezvoltarea

ADXS11-001 este un posibil tratament pentru cancerul de col uterin avansat local cu risc ridicat (HRLACC). Scopul acestui studiu este să determine dacă respectivul cancer de col uterin avansat local cu risc ridicat va răspunde la ADXS11-001. ADXS11-001 este un medicament experimental care are scopul de a stimula sistemul imun pentru ca acesta să răspundă în mod specific la virusul papiloma uman (HPV) și cancerul de col uterin.

Studiul va include o perioadă de tratament de 1 an și o perioadă de urmărire de 5 ani care va include o vizită de studiu la aprox. fiecare 3 luni în primul an, iar apoi la fiecare 6 luni, pentru ceilalți 4 ani.

4. Avantajele potențiale ale introducerii deliberate prevăzute

Mecanismul de acțiune propus al ADXS11-001 este acela de a acționa ca propriul său adjuvant pentru a stimula o imunitate anti-tumorală adaptivă și naturală. După fagocitoza realizată de celulele care prezintă antigeni (APC), proteina de fuziune tLLO-HPV-E7 alături de alte proteine Lm secretate sunt degradate în peptide care, ulterior, au acces la căile de prezentare a antigenilor din clasa I și clasa II MHC. Prezentarea peptidelor derivate din HPV-E7 prin moleculele din clasa I și clasa II MHC la suprafața APC-urilor activate conduce la generarea de novo a celulelor T efectoare specifice HPV-E7 și culminează cu filtrarea și distrugerea tumorii.

5. Evaluarea riscurilor potențiale pentru sănătatea umană și mediu, datorate introducerii deliberate sau introducerii pe piață

Principalele caracteristici periculoase ale *L. monocytogenes* este capacitatea organismului de a provoca listerioză la subiecți umani. Axalimogene filolisbac este o formă atenuată de tulpină de *Listeria monocytogenes* care posedă o reducere de cel puțin 4 trepte logaritmice ale virulenței când este comparată cu o tulpină sălbatică.

Axalimogene Filolisbac este utilizat în cadrul studiilor clinice și este administrat de asistente medicale sau medici calificați în acest sens. În perioada de tratament, pacienții sunt izolați de public. La 72 de ore după administrare, pacienții sunt tratați cu antibiotice pentru a elimina bacteria; astfel, pericolele potențiale pentru public, incluzând membrii familiei, sunt neglijabile.

6. Măsurile de limitare a riscurilor potențiale, măsurile de control și de monitorizare a introducerii prevăzute

Axalimogene filolisbac este transportat către centrul de destinație în flacoane criogenice sigilate. Fiecare flacon este etichetat în mod individual cu o etichetă care indică cantitatea de material și conținutul. Flacoanele depozitate pe gheață carbonică sau în condiții de transport echivalente în interiorul unui recipient de transport izolat. Recipientele de transport sunt izolate pentru a preveni deteriorarea flaconului și congelarea acestuia. Principalul pericol pentru transportul acestor flacoane se referă la deteriorarea flacoanelor. Dacă un flacon este primit în stare deteriorată, este posibil ca produsul să se scurgă din flacoane și să contamineze componentele de transport. Axalimogene filolisbac este o formă atenuată de *L. monocytogenes* care se găsește de obicei sub forma unei bacterii din sol. Produsul este îndepărtat cu ușurință de pe suprafețe folosind agenți de curățare antimicrobieni standard. Probabilitatea de deteriorare a flaconului este scăzută din diferite motive. Produsul este transportat în recipiente de transport izolate proiectate pentru a preveni deteriorarea flaconului. Gradul de detectare a deteriorării flaconului este ridicat, deoarece fisurile de la nivelul flaconului ar fi vizibile. Riscul de mediu cauzat de defectarea flaconului este scăzut. Faza de gestionare Lm și de monitorizare și supraveghere va fi alcătuită dintr-un ciclu de 6 luni cu trimetoprim/sulfametoxazol oral, ampicilină sau placebo corespunzător, recoltând o probă de sânge pentru monitorizarea CBC, CMP, inclusiv CRP și ESR, și culturi de sânge la intervale regulate. Oricare subiect care primește cel puțin o doză de ADXS11-001 va fi gestionat și monitorizat referitor la siguranță, incluzând antibiotice pe termen lung (6 luni) post-tratament și supraveghere pe termen lung privind siguranța. Tratamentul extins cu un antibiotic oral are scopul de a mări probabilitatea ca Lm să fie eradicat.

7. Informații despre introducerile anterioare ale OMG

Medicamentul a mai fost introdus în Statele Unite pentru studii clinice sub numărul IND SUA 13712. Până în acest moment, Axalimogene Filolisbac a fost utilizat la peste 200 de pacienți; nu s-au observat pierderi asociate acestuia și nici efecte adverse raportate pentru public și mediul înconjurător; prin urmare, pericolele potențiale pentru mediu sunt de asemenea neglijabile.

8. Bibliografie

Lorber, Benet, principles and practice of Infectious disease, Ch.195,2208-14, 2000

Beebe, J.L. and E.W. Koneman, Recovery of uncommon bacteria from blood: association with neoplastic disease. Clin Microbiol Rev, 1995. 8(3): p. 336-56.

Le Monnier, A., et al., Listeria monocytogenes: a rare complication of ventriculoperitoneal shunt in children. J Clin Microbiol, 2011. 49(11): p. 3924-7.

Dominguez, E.A., A.A. Patil, and W.M. Johnson, Ventriculoperitoneal shunt infection due to Listeria monocytogenes. Clin Infect Dis, 1994. 19(1): p. 223-4.

Winslow, D.L. and M.L. Steele, Listeria bacteremia and peritonitis associated with a peritoneovenous shunt: successful treatment with sulfamethoxazole and trimethoprim. J Infect Dis, 1984. 149(5): p. 820.

Charlier, C., et al., Listeria monocytogenes-associated joint and bone infections: a study of 43 consecutive cases. Clin Infect Dis, 2012. 54(2): p. 240-8. (Verch et al. 2004 Infection and Immunity)

Gunn, R., Recombinant Listeria monocytogenes as a tumor therapeutic: A dissertation in Immunology. 2001.

Maciag, P.C., S. Radulovic, and J. Rothman, The first clinical use of a live-attenuated Listeria monocytogenes vaccine: a Phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix. Vaccine, 2009. 27(30): p. 3975-83.

Wallecha, A., et al., Lm-LLO-Based Immunotherapies and HPV-Associated Disease. J Oncol, 2012. 2012: p. 542851.

ABREVIERI:

Ac = anticorp

ADXS11-001 = Imunoterapie Lm-LLO-E7 pentru cancerile asociate HPV

APC = Celule care prezintă antigen

Aprox. = aproximativ

HLG = Hemoleucogramă completă

CBC = Hemoleucograma

CMP = Profil metabolic extins

CRP = Proteină C reactivă

ESR = Viteza de sedimentare a eritrocitelor

FDA = Administrația pentru alimente și medicamente

OMG = Organism modificat genetic

HIV = Virusul imunodeficienței umane

HPV = Virusul papiloma uman

HRLACC = Cancer de col uterin avansat local cu risc ridicat

LLO = Listeriolizina O

IND = Nou medicament investigațional

IV = Intravenos

Lm = Listeria monocytogenes

L. monocytogenes = Listeria monocytogenes

MHC = Complex major de histocompatibilitate

RAG = Reacții adverse grave

tLLO = Listeriolizina O trunchiată