

## OSA 1 (NEUVOSTON PÄÄTÖS 2002/813/EY)

### DIREKTIIVIN 2001/18/EY ARTIKLAN 11 MUKAINEN MUIDEN MUUNTOGEEENISTEN ORGANISMIEN KUIN SIEMENKASVIEN VAPAUTUMISESTA ILMOITAVA TIIVISTELMÄLOMAKE

Merkitse yksi tai useampi vaihtoehto rastittamalla (eli x tai X) annettu tila (.)

#### A. Yleistä tietoa

##### 1. Ilmoituksen tiedot

- (a) Ilmoituksen jäsenvaltio Suomi
- (b) Ilmoituksen numero B/FI./25/1MA
- (c) Ilmoituksen vastaanottopäivä 28/2/2025....
- (d) Projektin nimi  
Vaiheen III satunnaistettu, havainnoitsijalta sokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, monikansallinen monikeskustutkimus, jossa arvioidaan RSV-rokotteen tehoa, immunogeenisuutta ja turvallisuutta vauvoilla ja pikkulapsilla.
- (e) Ehdotettu vapautumisaika  
Tutkimukseen kirjaamisen odotetaan alkavan huhtikuussa 2025 ja se päättyy toukokuuhun 2028 mennessä.

##### 2. Ilmoittaja

Laitoksen tai yhtiön nimi: Sanofi Pasteur Inc.

##### 3. Muuntogeenisen organismin (GMO) kuvaus

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L johdettiin rekombinantti-DNA-tekniikalla poistamalla NS2-geeni ja 1313-kodoni ja korvaamalla kohdan 1314 isoleusiini leusiinilla villityypin (wt) RSV A2 -kannan genomissa. Lisäksi A2-genomirunkoa on muutettu poistamalla 112-nukleotidialue (nt-alue) SH-geenin alavirran ei-koodaavasta alueesta ja peittyvästi muokkaamalla muutamaa SH:n avoimen lukukehyksen viimeisistä kodoneista.

##### (a) Ilmoita, onko GMO:

- |              |     |
|--------------|-----|
| viroidi      | (.) |
| RNA-virus    | (X) |
| DNA-virus    | (.) |
| bakteeri     | (.) |
| sieni        | (.) |
| eläin        |     |
| - nisäkkäät  | (.) |
| - hyönteiset | (.) |
| - kala       | (.) |

- muu eläin (.)

määritä pääjakso, luokka...

(b) GMO:n tunnistetiedot (suku ja laji)

Ortopneumovirus, RS-virus (RSV)

(c) Geneettinen stabiilisuus – liitteen IIIa, II ja A(10) mukaisesti

Kaksi mekanismia, jotka voivat vaikuttaa geneettiseen stabiilisuuteen: valintapaineen vaikutuksen alaiset homologinen rekombinaatio ja mutaatiomuutosten kertyminen.

RSV:n luonnollinen rekombinaatio on erittäin harvinaista tai täysin puuttuvaa (1) ja vaikeasti aikaan saatavissa jopa laboratorioissa (2). Katso kohdista G7 aj F6 luonnollisen rekombinaation todennäköisyys ja sen mahdolliset vaikutukset. Virhealttiista replikoitumisesta johtuvat RNA-virusgenomien mutaationopeudet vaihtelevat RNA-virusten välillä, vaihteluvälin ollessa  $10^{-6} - 10^{-4}$  per nukleotidikohta per soluinfektio (3). Pistemutaatiot ovat hyvin harvinaisia villityypin (WT) RSV A2 -kannassa, ja vain yksi ainoa mutaatio havaittiin RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:ssä 8 pasasoinnin jälkeen kudosviljelmässä (katso tarkempia tietoja kohdasta E2).

4. Onko saman GMO:n vapauttaminen suunnitteilla muualla yhteisössä (artiklan 6 kohdan 1 mukaisesti) samalta ilmoittajalta?

Kyllä (X) Ei (.)

Jos kyllä, lisää maakoodi(t) ES, DE, BE, FR, IT, PT

5. Onko sama ilmoittaja ilmoittanut saman GMO:n vapauttamisesta muualla yhteisössä?

Kyllä (X) Ei (.)

Jos kyllä:

- ilmoituksen jäsenvaltio	ES
- ilmoituksen numero	B/ES/23/22
- ilmoituksen jäsenvaltio	DE
- ilmoituksen numero	B/DE/24/P01311

**Käytä seuraavia maakoodeja:**

*Itävalta AT; Belgia BE; Saksa DE; Tanska DK; Espanja ES; Suomi FI; Ranska FR; Yhdistynyt kuningaskunta GB; Kreikka GR; Irlanti IE; Islanti IS; Italia IT; Luxemburg LU; Alankomaat NL; Norja NO; Portugali PT; Ruotsi SE*

6. Onko sama tai muu ilmoittaja ilmoittanut samasta GMO:n vapauttamisesta tai markkinoille saattamisesta yhteisön ulkopuolella?

Kyllä (X) Ei (.)

Jos kyllä:

- ilmoituksen jäsenvaltio	Brasilia
- ilmoituksen numero	Ei tunnettu
- ilmoituksen jäsenvaltio	Intia
- ilmoituksen numero	FORM2A-24862227710
- ilmoituksen jäsenvaltio	Etelä-Afrikka
- ilmoituksen numero	39.4.1/ Sanofi-Aventis SA - 23/001
- ilmoituksen jäsenvaltio	Iso-Britannia
- ilmoituksen numero	24/R56/01

7. Yhteenveto GMO:iden vapauttamisesta mahdollisesti aiheutuvista ympäristövaikutuksista. Harkittaessa, miten RSV:n geneettinen muuntaminen ja ehdotetut RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:llä suoritettavat toimet voisivat aiheuttaa haittaa ihmisille tai ympäristölle, kaikki mahdolliset riskit kuvattiin suhteessa sekä haitan vakavuuteen että todennäköisyyteen ottaen huomioon nykyinen tieteellinen/tekninen tietämys ja ehdotetut rajoitukset ja kontrollit. Sekä lyhyen että pitkän aikavälin vaikutuksia tarkasteltiin. Mahdollisen haitan uskottavia reittejä, joiden katsottiin käsittävän ihmisten tai eläinten altistuminen RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:lle, mahdollinen RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:n pysyvyys ja mahdollinen rekombinaatio muiden virusten kanssa, huomioitiin. Mahdollisia haittoja, joita tarkasteltiin suhteessa näihin reitteihin, olivat vakava RSV-tauti ja lisääntynyt tautitaakka ihmisillä.

**RSV-rokotteen  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L käyttöön liittyvää kokonaisriskiä sekä ihmisille että ympäristölle pidetään merkityksettömän alhaisena.**

Merkityksettömän alhainen riski perustuu seuraaviin pääasiallisiin päätelmiin:

- i.  $\Delta$ NS2 ja  $\Delta$ I1313/I1314L -mutaatioiden virusta heikentävä fenotyyppi, joka ilmenee heikentyneenä replikoitumisena in vivo, kuten osoitettiin ei-ihmisillä kädellisillä (4) ja RSV:n suhteen seronegatiivisilla 6–24 kuukauden ikäisillä lapsilla suoritetuissa NIH-tutkimuksissa (5) (6),
- ii. RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L -virusta ei erity rokotetuista seropositiivisista lapsista (5),
- iii. RSV:lle ei ole tunnettua eläinsäiliötä,
- iv. Sanofin ehdottamien valvontamenetelmien ja kontrollien soveltuvuus.

## **B. Tiedot vastaanottavasta tai emo-organismista, josta GMO on johdettu**

1. Vastaanottajan tai emo-organismien kuvaus:

(a) Ilmoita, onko vastaanottava vai emo-organismi:

(valitse vain yksi)

viroidi	(.)
RNA-virus	(x)
DNA-virus	(.)
bakteeri	(.)
sieni	(.)
eläin	
- nisäkkäät	(.)
- hyönteiset	(.)
- kala	(.)
- muu eläin	(.)

(määritä pääjakso, luokka)...

muu, tarkenna...

2. Nimi

- |       |  |                 |
|-------|--|-----------------|
| (i)   | lahko ja/tai korkeampi taksonominen taso (eläimillä) | Mononegavirales |
| (ii)  | suku:  | Ortopneumovirus |
| (iii) | laji   | RS-virus (RSV)  |
| (iv)  | alalaji  | Ei sovellu      |
| (v)   | Kanta  | A2              |
| (vi)  | patotyyppi (biotyyppi, ekotyyppi, rotu, jne.)        | Ei sovellu      |
| (vii) | yleinen nimi   | RSV A2          |

### 3. Organismien maantieteellinen jakautuminen

- (a) Esiintyykö organismia luonnostaan maassa, jossa ilmoitus on tehty, tai onko se muuten vakiintunut kyseiseen maahan:  
 Kyllä (X) Ei (.) Tuntematon (.)

- (b) Esiintyykö organismia luonnostaan tai onko se muuten vakiintunut muihin EY-maihin:  
 (i) Kyllä (X)

Jos kyllä, ilmoita ekosysteemin tyyppi, jossa se löytyy:  
 RSV on endeeminen ihmisen patogeeni, jota esiintyy kaikissa ekosysteemeissä.

Atlantin alueen	..
Välimeren alueen	..
Boreaalisen vyöhykkeen	..
Alppialueen	..
Mannermaiden	..
Makaronesian	..

- |       |            |     |
|-------|------------|-----|
| (ii)  | Ei         | (.) |
| (iii) | Tuntematon | (.) |

RSV:tä pidetään pääasiallisena vaikea-asteisia alahengitystieinfektioita vauvoilla ja pikkulapsilla aiheuttavana patogeenina (7). RSV on yleisin sairaalahoitoa akuuttiin alahengitystieinfektioon aiheuttava tauti alle 5-vuotiailla lapsilla, ja sen arvioidaan aiheuttavan maailmanlaajuisesti 66 000–190 000 kuolemaa vuosittain (8).

Lasten lisäksi RSV aiheuttaa huomattavan tautitaakan iäkkäillä henkilöillä ja potilailla, joilla on keuhkohtaumatauti (9) (10). RSV aiheuttaa kausiepidemioita maailmanlaajuisesti (11) – yksi tai kaksi epidemiaa vuosittain (12). Ajoitus, kesto, kausittainen vaihtelu ja vuoden välinen vaihtelevuus seuraavat leveysasteita (11) (12).

- (c) Käytetäänkö sitä yleisesti maassa, jossa ilmoitus tehdään?  
 Kyllä (.) Ei (.)  
 Ei sovellu

- (d) Säilytetäänkö sitä yleisesti maassa, jossa ilmoitus tehdään?  
 Kyllä (.) Ei (.)  
 Ei sovellu

4. Organismin luonnollinen elinympäristö

(a) Jos organismi on mikro-organismi

vesi	(.)
maaperä, elää vapaasti	(.)
maaperä, kasvi-juurijärjestelmien yhteydessä	(.)
kasvi-lehti/runkojärjestelmien yhteydessä	(.)
muu, tarkenna	Ihmisen hengitystiet

(b) Jos organismi on eläin: luonnollinen elinympäristö tai tavanomainen agroekosysteemi:

Ei sovellu

5. (a) Havaitsemistekniikat

- 1) RSV-antigeenin pikatesti: Tunnistaa RSV-viruksen proteiineja ja tuottaa tuloksia alle tunnissa. Herkkyys vauvoilla ja pikkulapsilla on 80–90 %, mutta ei herkkä aikuisilla.
- 2) Reaaliaikainen käänteistranskriptaasi-polymeraasiketjureaktio (rRT-PCR): Erittäin herkkä sekä vanhemmilla lapsilla että aikuisilla.
- 3) Virusviljelmä: Tämä testi ei ole yhtä herkkä kuin rRT-PCR- ja antigeenitestit, eikä sitä yleensä käytetä kliinisissä ympäristöissä.

(c) Tunnistamistekniikat

Yleisimmät tunnistustekniikat ovat edellä mainittu rRT-PCR, RSV-spesifinen PCR, sekvensointi tai virusviljelmien immuunivärjäys

6. Onko vastaanottava organismi luokiteltu voimassa olevien yhteisön sääntöjen mukaisesti, jotka koskevat ihmisten terveyden ja/tai ympäristön suojelua?

Kyllä (x) Ei (.)

Jos kyllä, tarkenna

RSV on luokiteltu kuuluvaksi riskiryhmään 2 Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2000/54/EY mukaisesti (18. syyskuuta 2000, direktiivi työntekijöiden suojelemisesta vaaroilta, jotka liittyvät biologisille tekijöille altistumiseen työssä) (13).

7. Onko vastaanottava organismi merkittävästi patogeeninen tai haitallinen millään muulla tavalla (mukaan lukien sen solunulkoiset tuotteet), joko elävänä tai kuolleena?

Kyllä (x) Ei (.) Tuntematon (.)

Jos kyllä:

(a) mille seuraavista organismeista:

ihmiset	(x)
eläimet	(.)
kasvit	(.)
Muu	(.)

- (b) anna asiaankuuluvat tiedot, jotka on määritelty liitteessä III A kohdassa II, direktiivin 2001/18/EY kohta (A)(11)(d)
- a. *Vaaraluokitus voimassa olevien yhteisösääntöjen mukaisesti, jotka koskevat ihmisten terveyden ja/tai ympäristön suojelua* RSV on luokiteltu kuuluvaksi riskiryhmään 2 Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2000/54/EY mukaisesti (18. syyskuuta 2000, direktiivi työntekijöiden suojelemisesta vaaroilta, jotka liittyvät biologisille tekijöille altistumiseen työssä).
  - b. *Lisääntymisaika luonnollisissa ekosysteemeissä, seksuaalinen ja aseksuaalinen lisääntymissykli*; RSV:llä on sytoplasminen replikaatiosykli, eikä se voi replikoitua isäntäeliön ulkopuolella. RSV-infektio näyttää olevan rajoittunut, koska se tartuttaa vain apikaalisia soluja hengitystie-epiteelissä. RSV-infektion saaneet henkilöt ovat yleensä tartuttavia 3–8 päivän ajan. Jotkut pikkulapset ja henkilöt, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt, voivat kuitenkin jatkaa viruksen erittämistä myös jopa oireiden katoamisen jälkeen niinkin pitkään kuin 4 viikkoa.
  - c. *Tietoa selviytymisestä, mukaan lukien kausiluonteisuus ja kyky muodostaa selviytymisrakenteita*; RSV on vaipallinen virus ja siksi se on erittäin helposti tuhoutuva. Infektoituneen henkilön RS-virus voi selvitä välikappaleissa (kuten nenäliinat, sängyt, pöytälevyt ja lelut) enintään 6 tunnin ajan. Lisäksi RSV voi selvitä altistuneella iholla (esim. kädet) enintään 25 minuutin ajan. RSV:n kausiluonteisuus vaihtelee eri puolilla maailmaa. Euroopassa RSV-infektioiden kausi on kausiluonteinen, ja keskimääräinen kausi alkaa joulukuun alussa, on huipussaan helmikuun alussa ja jatkuu huhtikuun alkuun asti, mutta tässä esiintyy suuria eroja maasta riippuen.
  - d. *Patogeenisuus: infektiokyky, toksigeenisuus, virulenssi, allergeenisuus, taudinaiheuttajien kantaja (vektori), mahdolliset vektorit, isännät mukaan lukien ei-kohdeorganismi. Mahdollinen latenttien virusten (provirusten) aktivoituminen. Kyky kolonoida muita organismeja*; RSV aiheuttaa sairauksia vain ihmisissä ja simpansseissa. Terveillä aikuisilla RSV-infektio on usein oireeton tai rajoittuu ylähengitysteihin (upper respiratory tract, URT), ja oireet ovat samanlaisia kuin flunssassa. Vauvoilla ja pikkulapsilla RSV on yleisin alahengitystieinfektioon (lower respiratory tract, LRT) johtava virus, joka aiheutti noin 33 miljoonaa alahengitystiesairaustapausta (low respiratory illness, LRI-tapausta) ja noin 118 000 kuolemaa alle 5-vuotiailla lapsilla vuonna 2015 (14) (15) (16). Simpansseilla tauti ilmenee flunssana. Kantajavektoria ei ole, infektio voi levitä vain yskän tai aivastusten yhteydessä ilmaan vapautuneiden kontaminoitujen pisaroiden kautta.
  - e. *Antibioottiresistenssi ja näiden antibioottien mahdollinen käyttö ihmisissä ja kotieläimissä profylaksiaan ja hoitoon*; Ei sovellu; RSV-virus ei sisällä antibioottiresistenssigeenejä.
  - f. *Osallistuminen ympäristöprosesseihin: perustuotanto, ravintoaineiden kiertokulku, orgaanisten aineiden hajoaminen, soluhengitys jne.* Ei sovellu.

## 8. Lisääntymistä koskevat tiedot

- (a) *Lisääntymisaika luonnollisissa ekosysteemeissä*:  
RSV:llä on sytoplasminen replikaatiosykli, eikä se voi replikoitua isäntäeliön ulkopuolella. RSV-infektio näyttää olevan rajoittunut, koska se tartuttaa vain apikaalisia soluja hengitystie-epiteelissä. RSV-infektion saaneet henkilöt ovat yleensä

tartuttavia 3–8 päivän ajan. Jotkut pikkulapset ja henkilöt, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt, voivat kuitenkin jatkaa viruksen erittämistä myös jopa oireiden katoamisen jälkeen niinkin pitkään kuin 4 viikkoa.

- (b) Lisääntymisaika ekosysteemissä, jossa vapauttaminen tapahtuu:  
Lisääntymisaika on sama kuin luonnollisessa ekosysteemissä, kohta 8a yllä.
- (c) Lisääntymistapa: Seksuaalinen (.) Aseksuaalinen (x)
- (d) Lisääntymiseen vaikuttavat tekijät:  
Isännän immuunivaste: Vahva immuunivaste rajoittaa virusten replikoitumista.  
Viruskuorma: Yksilössä esiintyvä virusmäärä voi vaikuttaa RSV:n replikoitumiseen.  
Samanaikaisesti esiintyvät muut hengitystievirukset voivat vaikuttaa RSV:n replikoitumiseen.

## 9. Selviytyminen

- (a) kyky muodostaa rakenteita, jotka parantavat selviytymistä tai dormanssia:  
RSV ei muodosta rakenteita, jotka parantavat selviytymistä tai dormanssia.

- (i) itiöt (.)
- (ii) kystat (.)
- (iii) rihmastopahkat (.)
- (iv) aseksuaaliset itiöt (sien) (.)
- (v) seksuaaliset itiöt (sieni) (.)
- (vi) munat (.)
- (vii) kotelot (.)
- (viii) toukat (.)
- (ix) muu, tarkenna ...

- (b) selviytymiseen vaikuttavat olennaiset tekijät:  
RSV on hauras, lipidivaippainen virus, joka on herkkä kuivumiselle ja jolla on sytoplasmien sisäinen replikaatiosykli. Se ei replikoidu isännän ulkopuolelle, ja sen infektiopotentiaali pienenee nopeasti ulkoisessa ympäristössä.

RS-virus voi selvitä välikappaleissa (kuten nenäliinat, sängyt, pöytälevyt ja lelut) enintään 6 tunnin ajan (17). Lisäksi RSV voi selvitä altistuneella iholla (esim. kädet) enintään 25 minuutin ajan (18) (17).

- 10. (a) Levittäytymiskeinot  
RSV voi levitä, kun tartunnan saanut henkilö yskii tai aivastelee vapauttaen kontaminoituneita pisaroita ilmaan. Tartunta tapahtuu yleensä, kun nämä pisarat tulevat kosketuksiin toisen henkilön silmien, nenän tai suun kudosten kanssa.
- (b) Leviämiseen vaikuttavat tekijät  
RSV voi levitä, kun tartunnan saanut henkilö yskii tai aivastelee vapauttaen kontaminoituneita pisaroita ilmaan. Infektoituneen henkilön erittämät virustiitterit vaikuttavat leviämiseen. Leviämiseen vaikuttavat myös ulkoiset ympäristötekijät,

kuten lämpötila ja kosteus; Euroopassa RSV-infektioiden kausi on kausiluonteinen, ja keskimääräinen kausi alkaa joulukuun alussa, on huipussaan helmikuun alussa ja jatkuu huhtikuun alkuun asti, mutta tässä esiintyy suuria eroja maasta riippuen.

11. Vastaanottavan tai emo-organismin aiemmat geenimuunnokset, joiden vapauttamisesta on jo ilmoitettu siinä maassa, jossa ilmoitus tehdään (anna ilmoitusnumerot)  
..., B/././...  
Ei sovellu

### C. Geenimuunnokseen liittyvät tiedot

#### 1. Geenimuunnostyyppi

- |       |                                       |     |
|-------|---------------------------------------|-----|
| (i)   | geneettisen materiaalin insertoiminen | (.) |
| (ii)  | geneettisen materiaalin poistaminen   | (x) |
| (iii) | emäksen korvaaminen                   | (x) |
| (iv)  | solufuusio                            | (.) |
| (v)   | muut, tarkenna                        | ... |

#### 2. Geneettisen muuntamisen suunniteltu tulos

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:ssä on kolme deleetiota:

- a) **112 nukleotidin (nt) fenotyypillisesti peittyvä deleetio SH-geenin ei-koodaavassa sekvenssissä.** Suunniteltu stabiloimaan täydentävä deoksiribonukleiinihappo (DNA) bakteerissa kasvatuksen aikana.

- b) **Koko NS2-geenin vaimentava deleetio.** RSV:n ei-rakenteellinen proteiini, NS2, estää interferoni  $\alpha/\beta$ :n tuotannon ja estää myös solua muodostamasta antiviraalista tilaa (19).

NS2-geenin deleetio heikentää RSV:tä ja lisää mahdollisesti immunogeenisuutta (20). NS2-proteiinilla on äskettäin osoitettu olevan patogeenisia vaikutuksia, jotka johtavat distaalisten hengitysteiden tukkeutumiseen, ja sen deleetio voi lisätä rokotteen siedettävyyttä

- c) **Heikentävä 3 nukleotidin deleetio L-geenin kodonista 1313.** L-geenin kodonin 1313 (nukleotidit 12 434–12 436) deleetio ( $\Delta$ 1313) tuotti lämpötilaherkän heikentävän mutaation (kattolämpötila 37 °C). RSV:n, jossa  $\Delta$ 1313, replikoituminen heikkeni noin 50-kertaisesti nenäkuorikoissa ja 150-kertaisesti keuhkoissa verrattuna villityyppiin RSV:hen (4).

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:ssä on 8 korvaavaa emästä:

- a) **5 peittyvää nukleotidisubstituutiota SH-geenin avoimen lukukehyksen (ORF) 4 viimeisessä kodonissa.** Suunniteltu stabiloimaan täydentävä DNA bakteerissa kasvatuksen aikana.

- b) **Kaksi pistemutaatiotyypistä nukleotidisubstituutiota L-polymeraasia koodaavan ORF:n kodonissa 1314.** I1314L-mutaatiot (kodonin ATA muutetaan CTG:ksi, nukleotidit 12 437–12 439) stabiloivat geneettisesti yllä kuvatun deleetion 1313 (4).



c) **Yhden nukleotidin substituutio ei-koodaavassa 5'-päässä.** Tämä mutaatio tapahtui luonnostaan valmistuksen aikana (nukleotidi 14 456 T muuttui A:ksi). Katso tarkempia tietoja kohdasta E2.

3. (a) Onko muokkausprosessissa käytetty vektoria?  
Kyllä (x) Ei (.)

Jos ei, siirry suoraan kysymykseen 5.

- (b) Jos kyllä, esiintyykö vektoria kokonaan tai osittain muunnetussa organismissa?  
Kyllä (.) Ei (X)

Jos ei, siirry suoraan kysymykseen 5.

4. Jos vastaus kohtaan 3(b) on kyllä, anna seuraavat tiedot:

- (a) Vektorityyppi

plasmidi (.)  
bakteriofagi (.)  
virus (.)  
kosmidi (.)  
siirrettävä elementti (.)  
muu, tarkenna ...

- (b) Vektorin tunnistetiedot

...

- (c) Vektorin mahdolliset isännät

...

- (d) Sekvenssit vektorissa, joiden avulla voidaan valita tai tunnistaa fenotyyppi

Kyllä (.) Ei (.)

Antibioottiresistenssi (.)  
muu, tarkenna ...

Ilmoita, mikä antibioottiresistenssigeeni on insertoitu

...

- (e) Vektorin rakenneosat

...

- (f) Menetelmä vektorin viemiseksi vastaanottavaan organismiin

(i) transformaatio (.)  
(ii) elektroporaatio (.)  
(iii) makroinjektio (.)  
(iv) mikroinjektio (.)

- (v) infektio (.)
- (vi) muu, tarkenna...

5. Jos vastaus kysymyksiin B.3(a) ja (b) on ei, mikä oli muutosprosessissa käytetty menetelmä?

- (i) transformaatio (.)
- (ii) mikroinjektio (.)
- (iii) mikrokapselointi (.)
- (iv) makroinjektio (.)
- (v) muu, määritä... viruselvytys käänteisgenetiikkaa käyttäen

6. Insertin koostumus

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L ei sisällä insertioita. Vektori, jota käytetään RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L:n rakentamiseen, on RSV A2 WT -genomi, johon yllä mainitut mutaatiot on tehty deleetioiden tai substituutioiden avulla. Mitään vierasta DNA:ta ei lisätty RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I313/I1314L-genomiin. Näin ollen alla olevat tiedot **eivät sovellu**.

(a) Insertin koostumus

...

(b) Jokaisen insertin rakenneosan lähde

...

(c) Kunkin GMO:ssa olevan rakenneosan käyttötarkoitus

...

(d) Insertin sijainti isäntäorganismissa

- vapaassa plasmidissa (.)
- integroitu kromosomiin (.)
- muu, tarkenna ...

(e) Sisältääkö insertti osia, joiden tuotetta tai toimintaa ei tunneta?

Kyllä (.) Ei (.)

Jos kyllä, tarkenna ...

## D. Tiedot organismista (tai organismeista), josta insertti on johdettu

1. Ilmoita, onko kyseessä:

- viroidi (.)
- RNA-virus (.)
- DNA-virus (.)
- bakteeri (.)
- sieni (.)
- eläin
- nisäkkäät (.)
- hyönteiset (.)
- kala (.)

- muu eläin (.)  
 (määritä pääjakso, luokka) ...  
 muu, tarkenna RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L ei sisällä insertioita. Vektori, jota käytetään RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L:n rakentamiseen, on RSV A2 WT -genomi, johon yllä mainitut mutaatiot on tehty deleetioiden tai substituutioiden avulla. Mitään vierasta DNA:ta ei lisätty RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L -genomiin. Näin ollen alla olevat tiedot **eivät sovellu.**

2. Koko nimi

- (i) lahko ja/tai korkeampi taksonominen taso (eläimillä) ...  
 (ii) kasviheimo ...  
 (iii) suku ...  
 (iv) laji ...  
 (v) alalaji ...  
 (vi) kanta ...  
 (vii) lajike-/siitoslinja ...  
 (viii) patotyyppi ...  
 (ix) yleinen nimi ...

3. Onko organismi merkittävästi patogeeninen tai haitallinen millään muulla tavalla (mukaan lukien sen solunulkoiset tuotteet), joko elävänä tai kuolleena?

Kyllä (.) Ei (.) Tuntematon (.)  
 Jos kyllä, määritä seuraavat tiedot:

(a) mille seuraavista organismeista:

ihmiset (.)  
 eläimet (.)  
 kasvit (.)  
 Muu (.)

(b) Liittyvätkö lahjoitetut sekvenssit millään tavalla organismin patogeenisiin tai haitallisiin ominaisuuksiin?

Kyllä (.) Ei (.) Tuntematon (.)

Jos kyllä, anna asiaankuuluvat tiedot, jotka on määritelty liitteessä III A kohdassa II(A)(11)(d):

...

4. Onko luovuttajaorganismi luokiteltu voimassa olevien ihmisten terveyden ja ympäristön suojelua koskevien yhteisön sääntöjen mukaisesti, kuten altistumisriskeistä annettu direktiivi 90/679/ETY työntekijöiden suojelemisesta työperäisille biologisille tekijöille?

Kyllä (.) Ei (.)

Jos kyllä, tarkenna ...

5. Vaihtavatko luovuttava ja vastaanottava organismi keskenään geneettistä materiaalia luonnollisesti?

Kyllä (.)                      Ei (.)                      Tuntematon (.)

## E. Muuntogeeniseen organismiin liittyvät tiedot

1. Vastaanottavan tai emo-organismien geneettiset ja fenotyypilliset ominaisuudet, jotka ovat muuttuneet geneettisen muuntamisen seurauksena

(a) Eroaako GMO vastaanottajasta selviytymisen osalta?

Kyllä (.)                      Ei (X)                      Tuntematon (.)

Määritä

RSV on hauras, lipidivaippainen virus, joka on herkkä kuivumiselle ja jolla on sytoplasmien sisäinen replikaatiosykli. Se ei replikoidu isännän ulkopuolelle, ja sen infektiopotentiaali pienenee nopeasti ulkoisessa ympäristössä.

RS-virus voi selvitä välikappaleissa (kuten nenäliinat, sängyt, pöytälevyt ja lelut) enintään 6 tunnin ajan (17). Lisäksi RSV voi selvitä altistuneella iholla (esim. kädet) enintään 25 minuutin ajan (18) (17).

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L on erittäin heikentynyt, erityisesti alahengitysteissä, verrattuna alkuperäiseen WT RSV A2:een, mutta tämä ei vaikuta sen selviytymiseen isännän ulkopuolella.

(b) Eroaako GMO millään tavalla vastaanottajasta mitä tulee lisääntymistapaan ja/tai -nopeuteen?

Kyllä (x)                      Ei (.)                      Tuntematon (.)

Määritä

Mutaatiot  $\Delta$ NS2 ja  $\Delta$ I1313/I1314L ovat vaimentavia mutaatioita, jotka yhdessä aiheuttavat korkeamman tason RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:n vaimennuksen verrattuna alkuperäiseen organismiin. Tämän seurauksena virusmäärät, jotka erittyvät RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:llä immunisoinnin jälkeen ovat pienempiä kuin ne, jotka erittyvät alkuperäisellä viruksella immunisoinnin jälkeen. Tämän lisäksi RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L pystyy lisääntymään vain ylähengitysteissä, kun taas alkuperäinen virus leviää usein alempiin hengitysteihin. Vaimennusmekanismeja korostaen mainittakoon, että NS2 on viruksen koodaama tyyppi I ja tyyppi III interferonin antagonistit, jotka häiritsevät interferonin induktiota ja signalointia. NS2-geenin deleetio vähentää RSV:n replikaatiota *in vivo* (20) Kodonin 1313 deleetio L-geenissä ja sen geneettinen stabilointi I1314L-mutatiolla –  $\Delta$ I1313/I1314L-mutaatiot – saavat aikaan lievän lämpötilaherkkyuden viruksessa, vähentäen täten viruksen leviämiskykyä ylähengitysteistä alempiin hengitysteihin (4). Katso tarkempia tietoja kohdasta A7.

(c) Eroaako GMO millään tavalla vastaanottajasta mitä tulee leviämiseen?

Kyllä (X)                      Ei (.)                      Tuntematon (.)

Määritä

Kohdassa E1b kuvatut vaimentavat mutaatiot  $\Delta$ NS2 ja  $\Delta$ 1313/I1314L aiheuttavat korkeampitasoisen RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n vaimennuksen verrattuna alkuperäiseen organismiin. Tämän seurauksena virusmäärät, jotka erittyvät RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:llä immunisoinnin jälkeen ovat pienempiä kuin ne, jotka erittyvät villityypin viruksella immunisoinnin jälkeen, mikä vähentää leviämisen todennäköisyyttä alkuperäisen isännän ulkopuolelle. Katso tarkempia tietoja kohdista A7 ja F6.

- (d) Eroaako GMO millään tavalla vastaanottajasta mitä tulee patogeenisyyteen?  
Kyllä (X) Ei (.) Tuntematon (.)

**Määritä**

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L on elävä heikennetty rokotekandidaatti, jonka patogeenisuus on suunnitellusti paljon villityypin RSV:tä pienempi. Vaimentavat mutaatiot kuvataan kohdassa E1b. Vaimennuksen vaikutus patogeenisuuteen, mukaan lukien seronegatiivisista lapsista saadut turvallisuustiedot edellisen vapautuksen jälkeen, katso kohdat A7 ja F6.

2. Muuntogeenisen organismin geneettinen stabiilius

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I131:n geneettinen stabiilisuus in vitro 8 pasasoinnin jälkeen Vero-soluissa arvioitiin suurikapasiteettisella sekvennoinnilla. Ainoa havaittu mutaatio oli yhden nukleotidin substituutio kohdassa 14 456 (muutos T:stä A:ksi) virusgenomin ei-koodaavassa 5'-päässä. Tämän mutaation ei havaittu aiheuttavan mitään muita muutoksia viruksen ominaisuuksiin.

Yhdysvaltain terveysvirasto (National Institutes of Health, NIH) arvioi vaimentavien RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n mutaatioiden geneettistä stabiilisuutta seronegatiivisilla lapsilla (5) (6). Yhdessä tutkimuksessa vahvistettiin RT-PCR:llä ja osittaisella sekvensoinnilla NS2-deleetio sekä mutaatiot  $\Delta$ 1313 ja I1314L 18:lta 20:stä RSV-seronegatiiviselta, rokotekandidaattirokotteen saaneelta tutkittavalta rokotteen erityksen ollessa huipullaan (päivä 5–10 tutkittavasta riippuen) kerätyistä nenähuuhtelu (nasal wash, NW) -isolaateista (virusta ei havaittu kahdelta rokotetulta kerätyistä NW-isolaateista minään ajankohtana). Toisessa tutkimuksessa todettiin RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L -rokotteen antamisen jälkeisissä sekvenssianalyyseissä NS2-sekvenssikohta 19:llä 25 rokotetusta ja  $\Delta$ 1313/I1314L-sekvenssikohta 15:llä 25 rokotetusta, mikä vahvistaa NS2-deleetion ja  $\Delta$ 1313- ja I1314L-mutaatioiden stabiiliuden. Rokotetuilla, joilla sekvenssejä ei todettu, eritystä ei ollut tai se oli liian vähäistä näiden alueiden geneettisen stabiiliuden vahvistamiseen. Geneettisestä instabiilisuudesta ei ollut näyttöä. Tämän lisäksi arvioimme tällä hetkellä RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n geneettistä stabiiliutta suuremmassa kliinisessä tutkimuksessa, joka on suunniteltu valmistuvaksi vuonna 2024.

3. Onko GMO merkittävästi patogeeninen tai haitallinen millään tavalla (mukaan lukien sen solunulkoiset tuotteet), joko elävänä tai kuolleena?

Kyllä (.) Ei (X) Tuntematon (.)

(a) mille seuraavista organismeista:

ihmiset (.)  
eläimet (.)  
kasvit (.)

muut ...

- (b) Anna asiaankuuluvat tiedot, jotka on määritelty liitteessä III A kohdissa II(A)(11)(d) ja II(C)(2)(i)

Haitallisia systeemisii tai paikallisia vaikutuksia ei havaittu, kun eläviä heikennettyjä RS-virusia sisältävää rokote-kandidaattia annettiin toistuvasti nenän kautta kädellisille.

#### 4. Tunnistus- ja havaitsemistekniikoiden kuvaus

- (a) Tekniikat, joita käytetään GMO:n havaitsemiseen ympäristössä

RSV voidaan havaita joko viruksen nukleiinihapoilla, esimerkiksi genomien havaitsemistesteillä, joissa käytetään kvantitatiivista tai tavanomaista RT-PCR:ää tai replikoitumiskykyistä (kahdentumiskykyistä) virusviljelmää esimerkiksi plakkimäärityksellä.

- (b) GMO:n tunnistamiseen käytetyt menetelmät

Kvantitatiivinen käänteistranskriptaasi-polymeraasiketjureaktioon (qRT-PCR) perustuva määrittäminen kehitettiin erityisesti RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:n havaitsemiseen ja kvantifioimiseen vanupuikkonäytteistä nenästä. qRT-PCR-määrittäminen suunniteltiin käyttäen Sigman Light Cycler Probe -järjestelmää. Tämä järjestelmä koostuu kahdesta hybridisaatiokoettimesta, jotka on suunniteltu siten, että ne sitovat kohteen 1–5 nukleotidin päähän toisistaan. Koetin 1 (luovuttaja) on merkitty 3'-päässä luovuttajailmaisimella. Koetin 2 (vastaanottaja) on merkitty 5'-loppupäässä vastaanottajailmaisimella. Yhdistymisvaiheen aikana PCR-alukkeet ja LightCycler-koettimet hybridisoituvat tiettyihin kohdealueisiinsa tuoden koettimet lähelle toisiaan. Kun näin tapahtuu, LightCycler virittää luovuttajaväriaineen ja energia siirtyy luovuttajalta vastaanottajalle. LightCycler havaitsee vastaanottajailmaisimen purkauksen aallonpituudella 640 nm. Jos koettimet sitoutuvat, mutta eivät ole lähekkäin, signaalia ei tuoteta.

LightCyclerissa käytetyt koettimet RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:n qRT-PCR-määrittästä varten kohdentuvat RSV  $\Delta$ NS2:n NS2-geenin deleetiokohtaan. Koetin 1 kiinnittyy deleetiokohtaan edeltävään sekvenssiin ja koetin 2 kiinnittyy itse deleetiokohtaan. Vaikka alukkeet ja anturit saattavat sitoutua villityypin RSV A2:een hyvin samankaltaisen sekvenssin vuoksi, molemmat koettimet eivät kiinnittyisi riittävän lähelle toisiaan signaalin luomiseksi, koska NS2-geeni on yli 500 nukleotidia pitkä, mikä tekee tästä menetelmästä erittäin spesifisen. Jos koettimet eivät ole lähekkäin, kuten ne ovat villityypin RSV:ssä, signaalia ei tuoteta.

Lisäksi RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L voidaan tunnistaa myös virusviljelmästä eri lämpötiloissa, koska se on jokseenkin lämpötilaherkkä kohonneissa lämpötiloissa. Tässä testissä arvioidaan virusten replikoitumista eri lämpötiloissa (esim. 34 °C, 36 °C ja 38 °C) plakkianalyysillä viruksen lämpötilaherkän fenotyypin luonnehtimiseksi.

#### F. Tiedot vapauttamisesta

1. Vapauttamisen tarkoitus (mukaan lukien mahdolliset merkittävät ympäristöhyödyt, joita voidaan odottaa)

Sanofi on kehittämässä profylaktista elävää heikennettyä RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L -rokote-kandidaattia RSV:n ehkäisemiseen. RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L tullaan antamaan nenän kautta tutkittaville, jotka osallistuvat vaiheen III satunnaistettuun, havainnoitsijalta sokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun, monikansalliseen monikeskustutkimukseen, jossa arvioidaan RSV-rokotteen tehoa, immunogeenisuutta ja turvallisuutta vauvoilla ja pikkulapsilla. Tutkimuksen kesto on 20–21 kuukautta kunkin osallistujan kohdalla. Tämän kansainvälisen monikeskustutkimuksen aikana tutkimukseen oletetaan rekrytoitavan ainakin 6 000 tutkittavaa (3 000 RSV:t) riippuen RSV tapausten kertymisestä. Vaikka rokote-kandidaatti vastaa kiireelliseen tarpeeseen suojella ihmisten terveyttä, siitä ei ole odotettavissa olevaa hyötyä ympäristölle.

2. Eroaako vapauttamispaikka luonnollisesta elinympäristöstä tai ekosysteemistä, jossa vastaanottavaa tai emo-organismia käytetään, pidetään tai havaitaan säännöllisesti?

Kyllä (.) Ei (X)

Jos kyllä, tarkenna...

Ei sovellu, RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:ää ei löydy luonnollisesta elinympäristöstä paitsi rajoitetulla prosentiosuudella ihmispopulaatiosta.

3. Tiedot vapauttamisesta ja ympäröivästä alueesta

- (a) Maantieteellinen sijainti (hallinnollinen alue ja tarvittaessa maantieteelliset koordinaatit):

Kliininen tutkimus suoritetaan seuraavissa kliinisissä tutkimuspaikoissa (9):

- FVR/Turun Rokotetutkimuskeskus, Turku
- FVR/Oulun Rokotetutkimuskeskus, Oulu
- FVR/Espoon Rokotetutkimuskeskus, Espoo
- FVR/Kokkolan Rokotetutkimuskeskus, Kokkola
- FVR/Etelä-Helsingin Rokotetutkimuskeskus, Helsinki
- FVR/Seinäjoen Rokotetutkimuskeskus, Seinäjoki
- FVR/Järvenpään Rokotetutkimuskeskus, Järvenpää
- FVR/Tampereen Rokotetutkimuskeskus, Tampere
- MeVac, Meilahden rokotetutkimuskeskus, Helsinki

- (b) Tutkimuspaikan koko (m<sup>2</sup>): ... m<sup>2</sup>

Ei erityistä kokoa vapautukselle, rokotukset suoritetaan erillisissä tutkimushuoneissa. Tutkimushuoneiden ulkopuolisia ympäristöjä ei ole mukana.

- (i) todellinen vapautuksen koko (m<sup>2</sup>): ... m<sup>2</sup>

- (ii) laajempi vapautuksen koko (m<sup>2</sup>): ... m<sup>2</sup>

- (c) Läheisyys kansainvälisesti tunnustettuihin biotooppeihin tai suoja-alueisiin (mukaan lukien juomavesialtaat), joihin voi vapautus vaikuttaa:

Ensisijainen vapautus on hetki, jolloin rokote annetaan osallistujalle. Vapautumista ei odoteta tapahtuvan tutkimushuoneiden ulkopuolelle. RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n annostelun tutkittavalle aikana käytössä olevilla leviämisen estämistoimenpiteillä estetään RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n vapautuminen ympäristöön. Henkilökohtaisia suojarusteita käytetään, jotta vältetään annosteluun osallistuvan hoitohenkilökunnan

altistuminen RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:lle. Sen vuoksi todennäköisyys, että RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L vapautuu merkittävien biotooppien, suojattujen alueiden tai juomavesialtaiden läheisyyteen paikkoihin, joihin se voisi vaikuttaa, on merkityksetön.



- (d) Kasvillisuus ja eläimistö, mukaan lukien viljelykasvit, karjaeläimet ja muuttavat lajit, joilla voi olla mahdollinen yhteisvaikutus GMO:n kanssa  
Ei relevantti

4. Vapautusmenetelmä ja -määrä

- (a) Vapautettavien GMO:iden määrät:

Ilmoituksen saavassa maassa RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:ää annetaan tutkittaville enintään 7.2 log<sub>10</sub> PFU/annos.

- (b) Toimenpiteen kesto:

Tutkittavien intranasaalinen immunisaatio kestää muutaman minuutin.

- (c) Menetelmät ja toimenpiteet GMO:iden leviämisen estämiseksi ja/tai minimoimiseksi vapautusalueen ulkopuolelle

Kliinisissä tutkimuspaikoissa huolehditaan tarkkaan, ettei RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L leviä ja että henkilökunta ja alueet eivät altistu sille. Rokotteen antamisen jälkeiset ohjeet intranasaaliseen annosteluun käytettävän laitteen hävittämiseen ovat seuraavat:

- Hävitä intranasaaliseen annosteluun käytettävä laite käytön jälkeen tutkimussuunnitelman mukaisesti.
- Intranasaaliseen annosteluun käytettävä laitteet (lääkinnällinen laite) on suunniteltu kertakäyttöön. Älä käytä laitetta uudelleen.
- Hävitä valmistettu laite, jos sitä ei käytetä 6 tunnin kuluessa valmistelusta.
- Valmisteltua preparaattia ei saa pakastaa uudelleen tai käyttää uudelleen.

Kaikki käytetyt materiaalit tuhoaan tutkimuspaikalla, erityisissä säiliöissä, kunkin rokotuksen lopussa. Injektiopullot hävitetään yleisten biovaarallisia jätteitä koskevien varotoimien mukaisesti. Katso kohta I.

Lisäksi annetaan ohjeet osallistujien huoltajille/vanhemmille siitä, että perusluontoista hygieniaa noudatetaan rokotusta seuraavien kolmen viikon ajan:

- Pese omat ja lapsesi kädet vedellä ja saippualla tai alkoholia sisältävällä käsiendesinfioitainneella nenään kosketuksen tai nenän niistämisen jälkeen.
- Peitä lapsesi suu, kun lapsesi yskii tai aivastaa.
- Hävitä heti lapsesi nenän pyyhkimiseen käyttämäsi nenäliinat.
- Puhdista ja desinfioi usein esineet, joita lapsesi tavallisesti sormeilee.

5. Lyhyt kuvaus keskimääräisistä ympäristöolosuhteista (sää, lämpötila jne.)

Ei soveltu: Koska RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L on valmis annettavaksi ja sitä annetaan tutkittaville kliinisessä ympäristössä, ei ole odotettavissa, että RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L vapautuisi ympäristöön.

6. Olennaiset tiedot aiemmista GMO:ista, jos niitä on, jotka liittyvät erityisesti vapautuksen mahdollisiin ympäristö- ja terveystaikutuksiin.

RSV-tutkimusrokotteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta on tähän mennessä arvioitu yhdeksässä kliinisessä tutkimuksessa: päätyneissä tai meneillään olevissa vaiheen I, II ja III tutkimuksissa:

- Toimeksiantaja NIAID (tutkimus CIR 288): vaihe I (Yhdysvallat), ikäryhmä: 4–59 kuukautta, tavoite (populaatio): turvallisuus ja immunogeenisuus (S+ tai S-), RSV-rokotteen saajat (yhteensä tutkimuksessa): 15 (22), 30 (45), aikaväli: kesäkuu 2013 – huhtikuu 2023 (arvioitu)
- Toimeksiantaja NIAID (tutkimus IMPAACT 2018 / 38405): vaihe I (Yhdysvallat), ikäryhmä: 6–24 kuukautta, tavoite (populaatio): turvallisuus, immunogeenisuus ja infektiivisyys (S-), RSV-rokotteen saajat (yhteensä tutkimuksessa): 25 (62), aikaväli: syyskuu 2017 – lokakuu 2020
- Toimeksiantaja NIAID (tutkimus CIR 321\*): katso IMPAACT 2018 / 38405
- Toimeksiantaja NIAID (tutkimus IMPAACT 2021 / 38530): vaihe I/II (Yhdysvallat), ikäryhmä: 6–25 kuukautta, tavoite (populaatio): turvallisuus ja immunogeenisuus (S-), RSV-rokotteen saajat (yhteensä tutkimuksessa): 40 (160), aikaväli: toukokuu 2019 – huhtikuu 2024
- Toimeksiantaja Sanofi (tutkimus VAD00001): vaihe I/II (Yhdysvallat/Chile/Honduras), ikäryhmä: 6–18 kuukautta, tavoite (populaatio): turvallisuus, immunogeenisuus, infektiivisyys, annoksen määrittäminen (R+ tai R-), RSV-rokotteen saajat (yhteensä tutkimuksessa): 155\*\* (259), aikaväli: syyskuu 2020 – huhtikuu 2023
- Toimeksiantaja Sanofi (tutkimus VAD00014): Puerto Rico, ikäryhmä: 6–24 kuukautta, tavoite (populaatio): turvallisuus, immunogeenisuus, tarttuvuus (R+ tai R-), RSV-rokotteen saajat (yhteensä tutkimuksessa): 40 (80), aikaväli: helmikuu 2023 – tammikuu 2025 (arvioitu)
- Toimeksiantaja Sanofi (tutkimus VAD00012): Japani, ikäryhmä: 6–24 kuukautta, tavoite (populaatio): turvallisuus ja immunogeenisuus, RSV-rokotteen saajat (yhteensä tutkimuksessa): 12 (18), aikaväli: toukokuu 2023 – joulukuu 2023
- Toimeksiantaja Sanofi (tutkimus VAD00016): Yhdysvallat ja Meksiko, ikä 6 ja 12 kuukautta, tavoite (populaatio): anto samanaikaisesti tiettyjen rutiininomaisten lasten rokotteiden kanssa, RSV-rokotteen saajat (yhteensä tutkimuksessa): 2226 (2226) aikaväli: maaliskuu 2024 – syyskuu 2026 (arvioitu)
- Toimeksiantaja Sanofi (tutkimus VAD00004): (globaali, mukana seuraavat maat: Argentiina, Chile, Kolumbia, Suomi, Honduras, Meksiko, Nepal, Puerto Rico, Espanja, Thaimaa, Yhdistynyt kuningaskunta, Yhdysvallat) ikä 6 – < 22 kuukautta, tavoite (populaatio) tehokkuus, turvallisuus ja immunogeenisuus, RSV-rokotteen saajat 3000 (6000), aikaväli: tammikuu 2024 – toukokuu 2028 (arvioitu)

Selite: S+ (RSV-seropositiivinen); S- (RSV-seronegatiivinen); R+ (RSV-kokenut) R- (RSV-naaiivi) \*osa IMPAACT 2018:sta, suoritettu Johns Hopkins University Center for Immunization Research (CIR); \*\*Tämä on odotettu luku, joka perustuu VAD00001-tutkimukseen; Koska täydellistä sokkouttamista ei ole tapahtunut, tutkimusvalmisteen saajien lopullista lukumäärää ei tiedetä.

Koska heikentynyttä virusta erittyy vain rajoitetusti, määrät, joita rokotetut henkilöt vapauttavat ympäristöön, ovat merkityksettömän alhaisia. Heikentämisen vuoksi ja koska useimmilla ihmisillä on ennestään immunitetti villityypin RSV:tä vastaan, on epätodennäköistä, että RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L -rokote aiheuttaisi mitattavissa olevan infektion aikuisilla ja vanhemmilla lapsilla ja jos se tapahtuisi, se olisi todennäköisesti oireeton.

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L -viruksen rekombinoituminen villityypin RSV:n kanssa on erittäin epätodennäköistä. RSV on negatiivisäikeistä ei-segmentoitua RNA:aa kantava virus, joka rekombinoituu yleensä vain harvoin tai ei koskaan. Koska RSV on ei-segmentoitu virus, se ei voi rekombinoitua geenien uudelleenlajittelun (reassortment) kautta, kuten influenssavirukset. Tässä valossa on erittäin epätodennäköistä, että RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L saa takaisin geneettisen materiaalin, joka poistettiin NS2-deleetiolla, rekombinaatiolla. Lämpöherkkä heikentävä kodonin 1313 deleetio polymeraasissa (L) on stabiloitu korvaamalla leusiini (L) isoleusiinilla (I) kodonin 1314 kohdalla.

**G. GMO:n vuorovaikutus ympäristön kanssa ja mahdolliset vaikutukset ympäristöön, jos ne poikkeavat merkittävästi vastaanottavasta tai emo-organismista**

Sen lisäksi, että patogeenisuus on vähentynyt ja ihmisisäntien välinen tarttuvuus on pienentynyt, RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n yhteisvaikutukset ympäristön kanssa ja mahdolliset vaikutukset ympäristöön eivät eroa merkittävästi alkuperäisestä RSV:stä.

1. Kohdeorganismien nimi (jos soveltuu)

- (i) lahko ja/tai korkeampi taksonominen taso (eläimillä): Kädelliset
- (ii) kasviheimo ...
- (iii) suku Homo
- (iv) laji Homo Sapiens
- (v) alalaji ...
- (vi) kanta...
- (vii) lajike-/siitoslinja ...
- (viii) patotyyppi ...
- (ix) yleinen nimi ...

2. Odotettu GMO:iden ja kohdeorganismien välinen vuorovaikutusmekanismi ja tulokset (soveltuessa)

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L on elävä, heikennetty, lämpötilaherkkä rokote. Pääasiassa F- ja G-geenien (21) (22) koodaamat virusproteiinit, joita ilmennetään, sisältävät antigeenideterminantteja neutralointia varten. Näin ollen nämä proteiinit toimivat immunogeeneina ja niiden ilmentyminen RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L-viruksen kautta saa aikaan suojaavan immuunivasteen villityyppi-RSV:tä vastaan.

Lisätietoja julkaisuista koskien RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:ää on kohdassa A6.

3. Kaikki muut mahdollisesti merkittävät yhteisvaikutukset muiden ympäristön organismien kanssa

Heikennetyt RSV-kannat eivät laboratorio-olosuhteissakaan aiheuta sairautta ja replikoituvat on vain heikkotasoisesti eläinmalleissa, kuten hiirissä ja kädellisissä. Näin ollen on

epätodennäköistä, että RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L voisi tarttua ja aiheuttaa sairautta luonnonvaraisissa nisäkkäissä.

Ainoa merkittävän vaikutuksen kohde voi olla simpanssi, koska se ainoa laji ihmisen lisäksi, jonka tiedetään sairastavan RSV-tautia. RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n heikentäminen määritettiin alun perin simpansseissa, joissa inokolaatio johti itsestään rajoittuvaan infekioon, jossa viruserityksen tasot ovat alhaiset ja näin ollen seuraavat tartuntasyklit epätodennäköiset (4).

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n selviytymisen ja leviämisen mahdollisuus isännän ulkopuolella on merkityksetön.

4. Onko markkinoille tulon jälkeinen valinta, kuten lisääntynyt GMO:n kilpailukyky, lisääntynyt GMO:n invasiivisuus todennäköistä?

Kyllä (.) Ei (X) Tuntematon (.)

Anna tiedot

Vapautumisen jälkeinen valinta on RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n geneettisen stabiilisuuden funktio, johon voi vaikuttaa kaksi mekanismia: homologinen rekombinaatio ja mutaatiomuutosten kertyminen valintapaineen vuoksi. Lisätietoja molemmista mekanismeista on kohdassa A3C. Riskit liittyen rokotekantaan ja villityypin RSV:n tai muiden pneumovirusten väliseen rekombinaatioon tai pistemutaatioiden esiintymiseen RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:ssä on mitätön.

5. Ekosysteemyypit, joihin GMO voi levittäytyä vapauttamispaikasta ja joihin se voisi jäädä pysyvästi

Ei ole olemassa ekosysteemiä, johon rokotekanta voisi vakiintua.

6. Muun kuin kohdeorganismien täydellinen nimi, joka (ottaen huomioon vastaanottavan ympäristön luonteen) saattaa tulla vahingoittua tahattomasti merkittäväällä tasolla GMO:n vapauttamisen seurauksena.

(i) laho ja/tai korkeampi taksonominen taso (eläimillä)

(ii) kasviheimo...

(iii) suku...

(iv) laji...

(v) alalaji...

(vi) kanta...

(vii) lajike-/siitoslinja...

(viii) patotyyppi...

(ix) yleinen nimi...

7. Geenivaihdon todennäköisyys in vivo

(a) GMO:sta muihin vapauttamisen kohteena olevan ekosysteemin organismeihin:

Luonnollinen ympäristössä tapahtuva negatiivisäikeisten RNA-virusten rekombinaatio, mukaan lukien RSV-virus, vaikuttaa äärimmäisen harvinaiselta tai jopa täysin olemattomalta 24 (1). Jos geneettinen vaihto RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:stä wt-RSV:hen tapahtuisi, se vain heikentäisi wt-virusta.

(b) muista organismeista GMO:hon:

Jos geneettinen vaihto tapahtuu wt RSV:stä RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:ään, rekombinaatio ”pahimmassa tapauksessa” voi vain johtaa täydelliseen RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n reversioon villityypin RS-virukseksi, joka kiertää luonnollisesti ja jatkuvasti ympäristössä.

(c) geeninsiirron todennäköiset seuraukset:

Mahdollisesta RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n rekombinoitumisesta johtuvat seuraukset ovat merkityksettömiä, koska tällainen siirto voi tapahtua vain wt RSV:n kanssa, pahimmillaan RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n palauttaminen wt:ksi (katso kohdat 7a ja 7b yllä).

8. Anna viitteitä GMO:n käyttäytymisestä ja ominaisuuksista tehdyistä tutkimustuloksista (jos saatavilla) ja sen ekologisista vaikutuksista, jotka on suoritettu stimuloituissa luonnollisissa ympäristöissä (esim. mikrokosmoissa jne.):

...

9. Mahdolliset ympäristön kannalta merkittävät yhteisvaikutukset biogeokemiallisiin prosesseihin (jos eri kuin vastaanottava tai emo-organismi)

...

## H. Seuranta koskevat tiedot

1. Menetelmät GMO:iden seuranta varten

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:n toiminnallinen tarkoitus on indusoida RSV:lle spesifisiä immuunivasteita, joita mitataan arvioimalla immuunivasteet RSV:tä vastaan.

Tämän lisäksi kliiniseen tutkimukseen osallistuvia tutkittavia, jotka käyttävät RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:tä, seurataan kliinistä arviointia (esim. lääkärintarkastukset) varten ja haittatapahtumien varalta. Viruksen esiintymistä nenän eritteissä seurataan vaiheen I/II tutkimusten aikana.

2. Menetelmät ekosysteemivaikutusten seuranta varten

Vaikutuksia ekosysteemeihin ei seurata, koska RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L ei esiinny luonnostaan missään ekosysteemissä.

3. Menetelmät, joilla havaitaan luovutetun geneettisen materiaalin siirtyminen GMO:sta muihin organismeihin

On erittäin epätodennäköistä, että luovutettu geneettinen materiaali RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:stä siirtyisi muihin organismeihin.

4. Seuranta-alueen koko (m<sup>2</sup>)

... m<sup>2</sup>

Ei sovellu

5. Seurannan kesto

Ei sovellu

6. Seurannan tiheys

Ei sovellu

## I. Tiedot vapautuksen jälkeisestä käsittelystä ja jätteen käsittelystä

1. Vapautuksen jälkeinen tutkimuspaikan käsittely

Rokotteen valmisteluun ja antamiseen käytetyt huoneet puhdistetaan ennen käsittelyä ja sen jälkeen RSV:tä vastaan tehokkaalla vakiodesinfointiaineella. Pinnat dekontaminoidaan ja puhdistetaan käytön jälkeen RSV:tä vastaan tehokkaalla vakiodesinfointiaineella. Rokotteen antamisen jälkeen intranasaaliseen annosteluun tarkoitettu laite hävitetään ja kaikki käytetyt materiaalit tuhoataan tutkimuspaikassa erityisissä säiliöissä kunkin rokotuksen jälkeen.

## 2. Vapautuksen jälkeinen GMO:iden käsittely

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:n kanssa kosketuksiin joutuvia materiaaleja pidetään saastuneina, ja kaikki jätteet (mukaan lukien rokotepullot, ruiskut, pullon lävistyskanyylit ja nenälaitteet) sijoitetaan biovaaralliselle jätteelle soveltuviin säiliöihin heti rokotteen antamisen jälkeen.

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L dekontaminoidaan samalla tavalla kuin mikä tahansa muu vaipallinen virus. Dekontaminaatioon voidaan käyttää lämpöä tai kemikaaleja (valkaisuaine, etanoli/isopropyylialkoholi, puhdistusaineet). Muutama minuutti 100 °C:ssa tai kosketuksissa kemikaalien kanssa on osoitettu riittäväksi täydellisen inaktivoitumisen aikaansaamiseksi. Näin ollen autoklavointi tai polttaminen, joita käytetään yleisesti dekontaminointiin, soveltuvat täysin RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L -rokotteenkin inaktivointiin.

### 3. (a) Syntyvän jätteen tyyppi ja määrä

Syntyvä jäte koostuu seuraavista:

- injektiopullo, joka sisältää jäljellä olevaa rokotetta
- ruiskut
- injektiopullon läpäisykanyylit
- laite
- mikä tahansa muu kulutusmateriaali, joka on suoraan kosketuksissa rokotteen kanssa.

### 3. (b) Jätteiden käsittely

Kaikki laitteet, tarvikkeet, mukaan lukien käsineet ja astiat, jotka ovat kosketuksissa RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ I1313/I1314L:n kanssa, käsitellään ja hävitetään suoraan biovaarallisille jätteille soveltuviin astioihin.

Tutkimusassistentti (Clinical Research Associate, CRA) valvoo osittain käytettyjä ja tyhjiä pakkauksia. Pakkaukset selvine tunnistuneen säilytetään tutkimuspaikalla turvallisessa paikassa, ja CRA hävittää ne tutkimuspaikallavaarallisena jätteenä valvonnan päätyttyä kunkin kohortin lopussa. Hävitys dokumentoidaan tutkimuspaikalla.

Jos hävitys tutkimuspaikalla ei ole mahdollista, injektiopullot palautetaan hävitettäväksi toimeksiantajalle tai tarvittaessa kolmannen osapuolen palveluntarjoajalle huoneenlämpötilassa yhdessä CRA:n toimittaman soveltuvan lomakkeen kanssa.

Ennen käyttämättömien ja käyttökeltomien tuotteiden (vanhentuneet, kylmäketjun katkeaminen) palauttamista vastuuhenkilöt tekevät inventaarion kaikista

tutkimusrokotteista ja CRA valvoo tuotevastuullisuutta tutkimusvalmisteen jakelu- ja täsmäytyslomakkeella.

## J. Tietoa hätäsuunnitelmasta

1. Menetelmät ja toimenpiteet GMO:iden valvomiseksi odottamattoman leviämisen varalta RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L:llä on sama rakenne ja fyysiset ominaisuudet kuin emo-RSV:llä, joka on hauras, lipidivaippainen virus, joka on herkkä kuivumiselle ja jonka replikaatiosykli tapahtuu sytoplasmassa. Kuten kaikki vaipalliset virukset, RSV on herkkä pesuaineille ja liuottimille. Kuten kaikki virukset, RSV ei replikoidu eikä selviydy isäntäsolun ulkopuolella, ja se on herkkä kuumuudelle ja ultraviolettisäteilylle. RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L, kuten emo-RSV, on altis yleisille desinfiointiaineille, kuten 70-prosenttiselle etanolille, erilaisille pesuaineille, kuten 0,1-prosenttiselle natriumdeoksikolaatille, natriumdodekyylisulfaatille ja Triton X-100:lle, sekä 1-prosenttiselle natriumhypokloriitille, formaldehydille (5 % formaliinia), 2-prosenttiselle glutaraldehydille, 1-prosenttiselle jodille, ja kuumuus inaktivoi sen.
2. Menetelmät GMO:iden poistamiseksi mahdollisesti altistuneilla alueilla  
Katso kohta 1.
3. Kasvien, eläinten, maaperän jne. hävittämistä tai sanitointimenetelmät, jotka voivat altistua leviämisen aikana tai sen jälkeen  
Katso kohta 1.
4. Suunnitelmat ihmisten terveyden ja ympäristön suojelemiseksi ei-toivottujen vaikutusten ilmetessä

RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L on rokote, joka on kehitetty suojaamaan ihmisiä RSV-infektiolta.

Vaiheen I kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L oli hyvin siedetty, ja ylähengitystieoireiden esiintymistiheydet olivat verrattavissa lumelääkkeeseen, eikä rokotettujen joukossa havaittu yhtäkään alahengitystieinfektiotapausta.

Sanofi Pasteur jatkaa RSV  $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L -rokotteen turvallisuusprofiilin seurantaan tulevaisissa kliinisissä tutkimuksissa ja tuotteen markkinoille tulon jälkeen seuraavin keinoin:

- rokotettujen turvallisuusprofiilin intensiivinen seuranta kliinisten tutkimusten aikana
- rutiininomaiset lääketurvatoimintakäytännöt, jotka mahdollistavat kattavan, jatkuvan ja maailmanlaajuisen kuvan saamisen lisensoinnin jälkeisestä turvallisuusprofiilista.

## Viiteluettelo

1. **Chare ER, Gould EA, Holmes EC.** Phylogenetic analysis reveals a low rate of homologous recombination in negative-sense RNA viruses. *J. Gen. Virol.* 2003, 84, 2691–2703.
2. **Spann KM, Collins PL, Teng MN.** Genetic recombination during coinfection of two mutants of human respiratory syncytial virus. *J. Virol.* 2003, 77, 11201–11211.
3. **Peck KM, Lauring AS.** Complexities of Viral Mutation Rates. *J Virol.* 2018 Jun 29 and 92(14):e01031-17.
4. **Luongo C, et al.** Respiratory syncytial virus modified by deletions of the NS2 gene and amino acid S1313 of the L polymerase protein is a temperature-sensitive, live-attenuated vaccine candidate that is phenotypically stable at physiological temperature. . *Vol. J Virol.* 2013 Feb; 87(4): 1985–1996.
5. **Karron RA, Luongo C, Mateo JS, et al.** Safety and Immunogenicity of the Respiratory Syncytial Virus Vaccine RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L in RSV-Seronegative Children. *J Infect Dis.* 2020 Jun 16;222(1):82-91.
6. **Cunningham, C. K., Karron, R. A., Muresan, P, et al.** International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) 2018 Study Team (2022). Evaluation of Recombinant Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines RSV/ΔNS2/Δ1313/I1314L and RSV/276 in RSV-Seronegative Children. . *The Journal of infectious diseases,* 226(12), 2069–2078.
7. **EA., Simoes.** Respiratory syncytial virus infection. *Lancet.* 1999;354(9181):847-52. 10.1016/S0140-6736(99)80040-3.
8. **Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al.** Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9725):1545-55. 10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
9. **Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al.** Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1749-59. 10.1056/NEJMoa043951.
10. **Zwaans WA, Mallia P, van Winden ME, et al.** The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *J Clin Virol.* 2014;61(2):181-8. 10.1016/j.jcv.2014.06.025.
11. **Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al.** Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One.* 2013;8(2):e54445.
12. **Haynes AK, Manangan AP, Iwane MK, et al.** Respiratory syncytial virus circulation in seven countries with Global Disease Detection Regional Centers. *J Infect Dis.* 2013;208(Suppl 3):S246-54. 10.1093/infdis/jit515.
13. **2000/54/EC, Directive.** on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work. [Online] September 18, 2000. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:262:0021:0045:EN:PDF>.
14. **Greenough A, Cox S, Alexander J, et al.** Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child.* 2001;85(6):463-8. doi: 10.1136/adc.85.6.463.
15. **Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, et al.** Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol.* 1973;98(4):289–300. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121558.
16. **HC., Meissner.** Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):S40-4. doi: 10.1097/01.inf.0000053884.21238.13.
17. **Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM** *J Infect Dis.* 1980 Jan; 141(1):98-102.
18. **Drysdale SB, Green CA, Sande CJ.** Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease.* 2016 April; 3 (2): 63–71.



19. **Spann K, Tran K, Chi B, et al.** Suppression of the Induction of Alpha, Beta, and Gamma Interferons by the NS1 and NS2 Proteins of Human Respiratory Syncytial Virus in Human Epithelial Cells and Macrophages. *Journal of Virology*. 2004;78(8):4363-4369.
20. **Wright P, Karron R, Madhi S, et al.** The Interferon Antagonist NS2 Protein of Respiratory Syncytial Virus Is an Important Virulence Determinant for Humans. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006;193(4):573-581.
21. **Cortjens B et al.** Broadly Reactive Anti-Respiratory Syncytial Virus G Antibodies from Exposed Individuals Effectively Inhibit Infection of Primary Airway Epithelial Cells. *Journal of Virology* 2017; 91, e02357-02316.
22. **Ngwuta JO et al.** Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Science Translational Medicine* 2015; 7, 309ra162.