



Information au Public

Essai clinique BT-001.01

Etude clinique de phase I/IIa évaluant des administrations intratumorales (IT) répétées de BT-001 (TG6030) seul ou en combinaison avec le pembrolizumab chez des patients présentant des lésions tumorales cutanées ou sous-cutanées ou des ganglions lymphatiques facilement injectables de tumeurs solides avancées ou métastatiques.

Promoteur:

Transgene

Final - 17 Juillet 2020

ABBREVIATIONS

ADN	Acide DesoxyriboNucléique
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
IV	IntraVénaL
OGM	Oragnisme Génétiquement Modifié
RR	Ribonucleotide Reductase
TK	Thymidine Kinase

Objectif de la libération volontaire

Cette libération volontaire a lieu dans le cadre de l'essai clinique BT-001.01 intitulé : « *Etude clinique de phase I/IIa évaluant des administrations intra-tumorales (IT) répétées de BT-001 (TG6030) seul ou en combinaison avec le pembrolizumab chez des patients présentant des lésions tumorales cutanées ou sous-cutanées ou des ganglions lymphatiques facilement injectables de tumeurs solides avancées ou métastatiques.* ».

BT-001 est un organisme génétiquement modifié (OGM); pembrolizumab n'est pas un OGM.

Cet essai clinique comporte 3 parties:

- La première partie (Phase I, Partie A) permettra d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du BT-001 administré seul, à plusieurs reprises, directement dans la/les tumeur(s) chez des patients ayant une tumeur solide métastatique / avancée avec des lésions cutanées (au niveau de la peau) ou sous-cutanées (juste sous la peau) ou des ganglions lymphatiques (petits nodules situés sous la peau impliqués dans la réponse immunitaire) facilement injectables.
- La seconde partie (Phase I, Partie B) permettra d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de BT-001 en combinaison avec des perfusions intraveineuses (IV) de pembrolizumab chez des patients ayant une tumeur solide métastatique / avancée avec des lésions cutanées (au niveau de la peau) ou sous-cutanées (juste sous la peau) ou des ganglions lymphatiques (petits nodules situés sous la peau impliqués dans la réponse immunitaire) facilement injectables.
- La troisième partie (Phase IIa) permettra d'évaluer si BT-001 en combinaison avec des perfusions IV de pembrolizumab aide des patients atteints de sarcome des tissus mous, de carcinome à cellules de Merkel, de mélanome, de cancer du sein triple négatif ou de cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique.

Nature de la libération volontaire

La libération volontaire correspond à l'administration en chambre hospitalière de BT-001 directement dans la/les tumeur(s) des patients. Entre 1 et 4 ml de BT-001 seront injectés en fonction de la taille de la ou des lésion(s) à injecter. Les patients participants recevront des administrations répétées de BT-001 : jusqu'à 4 administrations (Phase I, Partie A) ou jusqu'à progression documentée de la maladie, une toxicité inacceptable ou le refus du patient (Phase I, Partie B et Phase IIa). Pour un patient donné, la dose de BT-001 sera identique lors de toutes les visites parmi les 3 doses testées.

L'essai clinique BT-001.01 devrait commencer au 4^{ème} trimestre (T4) 2020 et se terminer au 3^{ème} trimestre (T3) 2024.

Promoteur

TRANSGENE
400 Boulevard Gonthier d'Andernach
Parc d'Innovation
CS80166
67405 Illkirch Graffenstaden cedex
France

Co-développeur

BioInvent International AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Suède
Phone: +46 (0)46-286 85 50
Fax: +46 (0)46-211 08 06
www.bioinvent.com

Localisation de la libération volontaire

En Belgique, la participation d'un site clinique est prévue : Cliniques universitaires Saint-Luc (UCLouvain) - Bruxelles – Pr Baurain.

Description générale de l'OGM

Co-développé par Transgene et BioInvent, BT-001 est un médicament expérimental génétiquement modifié issu du virus de la vaccine, qui a été utilisé pour vacciner des centaines de millions de personnes contre la variole. Le virus de la vaccine d'origine a été génétiquement modifié en laboratoire pour inactiver les gènes de la thymidine kinase (TK) et de la ribonucléotide reductase (RR) et pour ajouter les gènes codants pour le GM-CSF humain (hGM-CSF ; granulocyte macrophage colony stimulating factor) et pour un anticorps monoclonal humain appelé 4-E03 ciblant la protéine CTLA-4 humaine.

Du fait de l'inactivation des gènes TK et RR, BT-001 infecte de manière préférentielle les cellules qui présentent des cycles de division intenses comme c'est le cas des cellules cancéreuses en épargnant les cellules saines. BT-001 se réplique (se multiplie) dans les cellules cancéreuses ce qui aboutit à leur destruction (oncolyse). Au final, ces deux inactivations restreignent sa capacité de réplication par rapport au virus de la vaccine ayant été utilisé dans les campagnes de vaccination contre la variole.

Outre la destruction directe des cellules cancéreuses par oncolyse, le BT-001 devrait également stimuler le système immunitaire du patient en produisant dans la tumeur des anticorps anti-CTLA-4 (4-E03) et du hGM-CSF qui devraient participer à la destruction des cellules cancéreuses.

Avantages potentiels de la libération volontaire

L'administration de BT-001 peut permettre une réponse antitumorale ou une stabilisation de la maladie, et potentiellement sur une prolongation de la survie chez ces patients ayant une tumeur solide métastatique ou avancée.

Evaluation des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement de la libération volontaire

Suite à l'inactivation des gènes TK et RR, BT-001 se réplique de manière préférentielle dans les cellules cancéreuses. A l'exception de cette différence et de l'insertion des gènes codant pour l'anticorps 4-E03 et hGM-CSF, BT-001 est comparable au virus de la vaccine sauvage. Comme le virus sauvage, BT-001 reste localisé exclusivement dans le cytoplasme des cellules infectées évitant tout risque d'intégration d'ADN du virus au génome du patient (pas d'échange entre des gènes du virus et des gènes du patient). Les modifications génétiques apportées à BT-001 n'augmentent pas les capacités de dissémination et de survie de l'OGM dans l'environnement comparé au virus de la vaccine sauvage.

Comme il s'agit de la première administration de BT-001 à l'Homme, il n'existe pas actuellement de données disponibles concernant les effets indésirables liés au BT-001. L'expérience clinique acquise avec deux autres virus, issus du virus de la vaccine, qui ont été développés par TRANSGENE en tant que médicaments anticancéreux a montré que les syndromes pseudo-grippaux (ex : fièvre, nausée, maux de tête,

fatigue) étaient les effets indésirables les plus fréquemment associés à ces médicaments qui disparaissaient rapidement. et pourraient également survenir avec BT-001.

Le risque de transmission à l'entourage par contact est rare comme démontré lors des campagnes de vaccination contre la variole avec le virus de la vaccine (5.4 cas de transmissions secondaires pour 100 000 personnes vaccinées constatées). Ce risque de transmission est réduit dans l'étude clinique par l'application de précautions universelles par le personnel hospitalier et les instructions données aux patients de se laver les mains méticuleusement ainsi que le(s) pansement(s) apposé(s) au(x) site(s) d'injection.

Aucun effet indésirable pour l'environnement ou la santé publique n'a été rapporté lors de l'usage massif d'une forme non atténuée du virus de la vaccine lors des campagnes d'éradication de la variole, lors du largage d'une forme atténuée du virus de la vaccine sous forme d'appât comestibles pour des campagnes de vaccination contre la rage ou lors d'essai cliniques avec d'autres virus issus du virus de la vaccine.

Dans le cas peu probable de complications sévères liées à la vaccination à base de virus de la vaccine, des médicaments de secours sont disponibles.

La probabilité de propagation de BT-001 dans l'environnement est ainsi extrêmement faible et il n'est pas attendu que la libération volontaire de BT-001 dans le contexte de l'essai clinique BT-001.01 présente un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

Mesures proposées pour limiter les risques potentiels, contrôler et suivre une dissémination volontaire

Une série de mesures de prévention est mise en place dans l'essai Clinique BT-001.01 pour prévenir les risques potentiels liés à la libération volontaire de l'OGM. Elles comprennent :

1. Les mesures de prévention prévues pour les opérations de préparation et d'administration de BT-001 dans les sites cliniques :

- Documentation du produit BT-001 et formation du personnel hospitalier

Avant de pouvoir participer à toute opération liée à la préparation et à l'administration de BT-001 ou aux soins directs de patients ayant reçu du BT-001, le personnel hospitalier devra suivre une formation préalable. De plus, un ensemble de documents spécifiques à BT-001 est fourni et donne des informations relatives aux caractéristiques du lot clinique BT-001 utilisé, aux conditions et précautions d'utilisation du BT-001, aux instructions en cas d'incident ou d'exposition accidentelle, y compris un déversement accidentel et à la gestion des déchets, aux instructions étape par étape pour les opérations de préparation et d'administration.

- Exclusion des groupes de personnes « à risque » au sein du personnel hospitalier de toute opération de manipulation de BT-001 basée sur l'expérience des campagnes de vaccination ayant utilisé le virus de la vaccine.
- Port d'équipement de protection individuelle (ex : surblouse, masque, lunettes) par tout le personnel hospitalier en charge de manipuler BT-001 ou tout matériel ou linge ayant pu être contaminé par BT-001.
- Accès restreint aux zones dans lesquelles BT-001 sera manipulé et administré aux patients et dans lesquelles les patients seront hospitalisés après l'administration de BT-001.
- Opérations de transport de BT-001 dans un container hermétiquement clos.

2. Les mesures de préventions prévues après l'administration du BT-001 et après la sortie du site clinique :

- Surveillance des patients sur le site clinique après les administrations de BT-001.
- Mise à disposition de médicaments de secours en cas de complication sévère due à BT-001.

- Prévention de la dissémination potentielle à partir du site d'injection

Un pansement occlusif sec sera placé sur le(s) site(s) d'injection et devra être conservé pendant au moins 6 heures après chaque administration du BT-001. Une fois ôté(s), le ou les pansement(s) doit/doivent être placé(s) dans le sachet fourni à cet effet et ramené(s) à l'hôpital pour destruction. Des instructions spécifiques seront données en cas d'apparition de pustule(s).

- Visites régulières prévues dans l'essai clinique BT-001.01 pour évaluation de la sécurité.

Des analyses de dissémination virale sont prévues dans l'essai clinique BT-001.01 en évaluant la concentration de virus dans différents échantillons biologiques (sang, prélèvements cutanés, salive, urine et selles).

Un suivi à long terme d'une durée de 5 ans après la dernière administration de BT-001 est prévu dans l'essai clinique BT-001.01.

Les mesures de prévention et de suivi proposées sont adaptées pour contrôler les risques de dissémination volontaire de BT-001 dans le contexte de l'essai clinique BT-001.01.