



## INFORMATIE VOOR HET PUBLIEK

**Nouscom Srl**

**Een open-label, multicentrische, niet-gerandomiseerde fase 1b-studie met dosisbevestiging en cohortuitbreiding ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en antitumoractiviteit van Nous-PEV, met pembrolizumab, bij patiënten met niet-reseceerbaar stadium III/stadium IV cutaan melanoom en met stadium IV NSCLC (PDL1  $\geq$ 50%)**

Europees meldingsnummer  
EudraCT-nr. 2019-004759-35

Het vrijkomen van genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) in het milieu wordt strikt gereguleerd op Europees niveau door Richtlijn 2001/18/EC van 12 maart 2001 tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEC en op Belgisch niveau door een nieuw Koninklijk Besluit tot "reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van GGO's of van producten die GGO's bevatten" tot intrekking van het Koninklijk Besluit van 18 december 1998. De omzettingsprocedure is momenteel nog aan de gang.

Om het veilige gebruik van GGO's te verzekeren, bepalen de voorzieningen van het bovenstaande Koninklijk Besluit dat de vrijgave van GGO's voor experimentele doeleinden verboden is zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde minister. De beslissing is gebaseerd op een grondige evaluatie van de bioveiligheid van de geplande vrijgave, die wordt uitgevoerd door de Adviesraad voor Bioveiligheid, samengesteld uit verschillende wetenschappelijke commissies die onafhankelijke deskundigen van Belgische universiteiten en overheidsinstellingen samenbrengen.

Openbare informatie – NOUS-PEV-01 – 10 november 2020  
Pagina 1 van 10

Om de nodige toestemming van de bevoegde minister te verkrijgen, diende **Nouscom Srl** een aanvraagdossier in bij de bevoegde autoriteit. Op basis van het advies van de Adviesraad voor Bioveiligheid kan de bevoegde minister **Nouscom Srl** toestemming geven om experimenten uit te voeren met een kandidaat-vaccinbehandeling zoals bepaald in de aanvraag EudraCT N. 2019-004759-35.

De vrijgave vindt plaats in twee ziekenhuizen in Vlaanderen en Wallonië:

Universitair Ziekenhuis Leuven, Campus Gasthuisberg, Afdeling Algemene Medische Oncologie, Herestraat 49, 3001 Leuven, België

Grand Hôpital de Charleroi, Afdeling Oncologie en Hematologie, Grand Rue 3, 6000 Charleroi, België

De studie zal naar verwachting in februari 2021 in België beginnen en zal op 31 maart 2023 afgerond worden.

Het geplande aantal patiënten in België is 11.

# INHOUDSOPGAVE

## Inhoud

Algemene informatie .....	4
Beschrijving van de studie .....	4
Beschrijving van de GGO-onderzoeksgeneesmiddelen .....	5
Onderzoeks-/ontwikkelingsactiviteiten .....	6
De aard en het doel van de voorziene doelbewuste vrijgave .....	6
Het kader van onderzoek en/of ontwikkeling .....	6
Voordelen .....	7
De mogelijke voordelen van de doelbewuste vrijgave .....	7
Risico's .....	7
De beoordeling van de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu, gelinkt aan de doelbewuste vrijgave .....	7
Inperking, beheersingsmaatregelen .....	8
De voorgestelde maatregelen om de mogelijke risico's te beperken, de doelbewuste vrijgave te controleren en de opvolging ervan te verzekeren .....	8
Referenties .....	9
Contact .....	10

### Beschrijving van de studie

De studie NOUS-PEV-01 is een klinische studie die zal plaatsvinden in verschillende oncologische ziekenhuizen in België, Spanje en het Verenigd Koninkrijk: de studie is gericht op experimenten bij ongeveer 30 geïnformeerde en geselecteerde kankerpatiënten, samen met een standaardbehandeling met een commercieel product en nieuwe onderzoeksgeneesmiddelen (Investigational Medicinal Products, IMP's).

Deze klinische studie (verder aangeduid als "studie") zal een nieuwe behandeling, het Nous-PEV-vaccin (bestaande uit GAd-PEV en MVA-PEV onderzoeksgeneesmiddelen), in combinatie met pembrolizumab (Keytruda®) evalueren voor de behandeling van huid- en longkankertypes die niet kunnen worden genezen door alleen een operatie.

Het type huidkanker dat in de studie onderzocht wordt, heet niet-reseceerbaar stadium III/IV cutaan melanoom. Dit type kanker begint in de huidcellen die pigment produceren. "Niet-reseceerbaar" betekent dat het niet kan worden verwijderd, tenminste niet volledig, door chirurgie. Het type longkanker wordt stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC, non-small-cell lung carcinoma) genoemd, waarbij ten minste 50% van de kankercellen drager is van een bepaald eiwit dat PD-L1 heet (d.w.z. PDL1  $\geq$ 50%). PD-L1 is een afkorting voor "geprogrammeerde dood ligand 1" (programmed death ligand), wat een eiwit aangeeft dat helpt voorkomen dat immuuncellen de gezonde cellen in het lichaam van de patiënt aanvallen.

Veel soorten kanker bevatten PD-L1 en beschermen zichzelf zo tegen het immuunsysteem van de patiënt. In de afgelopen jaren zijn geneesmiddelen goedgekeurd die de werking van PD-L1 en vergelijkbare moleculen blokkeren, zodat het immuunsysteem van de patiënt de tumorcellen beter kan aanvallen. Dergelijke geneesmiddelen worden "immuuntherapie met checkpointremmers" genoemd. Eén ervan, pembrolizumab, zal in deze studie worden toegediend als een continue behandeling.

Voor niet-reseceerbaar stadium III/IV cutaan melanoom of stadium IV NSCLC (PDL1  $\geq$ 50%) zijn de volgende alternatieve behandelingen beschikbaar, buiten deelname aan de studie: andere immuuntherapieën, andere gerichte therapieën, radiotherapie of chemotherapie, op zichzelf of in combinatie. De onderzoekers kunnen beschikbare alternatieven bespreken met patiënten, waaronder risico's en voordelen, en al hun vragen beantwoorden.

De studie zal kijken hoe goed mensen Nous-PEV kunnen verdragen en of het veilig is om Nous-PEV samen met pembrolizumab in te nemen. Ook wordt gekeken of het onderzoeksgeneesmiddel bepaalde effecten heeft op de immuuncellen, bloedsamenstelling en tumorweefsel van de patiënt. Deze houden verband met de werking van het immuunsysteem.

Nous-PEV is een vaccin, wat betekent dat het wordt toegediend om een respons te krijgen van het immuunsysteem van de patiënt, gericht tegen een bepaalde ziekte (zoals een griepvaccin is gericht tegen griep). Nous-PEV wordt gegeven tegen kanker, met als doel om een bestaande kanker te genezen of te verlichten. Het wordt daarom een therapeutisch antikanker-vaccin genoemd. Het zal worden toegediend naast pembrolizumab omdat gehoopt wordt dat de combinatie van het vaccin en een immuuntherapie met checkpoint-remmers doeltreffender zal zijn bij het bestrijden van de kanker dan behandeling met slechts één ervan. Dit wordt echter nog onderzocht en kan daarom niet gegarandeerd worden. Dit is de eerste studie bij mensen met Nous-PEV.

Deze studie wordt betaald door Nouscom Srl (de opdrachtgever). Pharm-Olam werkt samen met de opdrachtgever om deze studie te helpen beheren.

De behandeling begint met pembrolizumab, waarvan de patiënt om de 3 weken 200 mg zal krijgen via een aderinfusie, volgens de standaardbehandeling van het soort kanker dat in de studie is opgenomen. Deze behandeling wordt gedurende de hele studie herhaald zolang de patiënt deze goed verdraagt.

### **Beschrijving van de GGO-onderzoeksgeneesmiddelen**

Nous-PEV is de naam van het gepersonaliseerde experimentele vaccin dat aan studiedeelnemers zal worden toegediend. Het bestaat uit twee vaccins die opeenvolgend worden toegediend, GAd-PEV (priming-vaccinatie) en MVA-PEV (boosting-vaccinatie). Het originele GAd is een gorillavirus, het originele MVA is een verzwakt virus dat is afgeleid van het vacciniavirus na een lange selectie in celkweek van niet-replicerende varianten.

Zowel GAd-PEV als MVA-PEV zijn recombinante virussen, wat betekent dat het genetisch gemodificeerde organismen (GGO) zijn. Ze zijn niet in staat om te repliceren en mensen en dieren te infecteren, omdat ze zijn gewijzigd door verschillende procedures die een deel van hun genoom (DNA) elimineren dat verantwoordelijk was voor replicatiefuncties in de oorspronkelijke niet-recombinante virussen. Bovendien is bij beide niet-replicerende GGO-virussen een vreemde DNA-sequentie ingebracht door moleculaire biotechnieken die de informatie bevatten om patiëntspecifieke kanker-“neoantigenen” te produceren. Dit zijn eiwitmoleculen die niet aanwezig zijn in normale weefsels, maar alleen in kankerweefsels en die worden herkend als lichaamsvreemd doelwit (niet-lichaamseigen) door het immuunsysteem van de kankerpatiënt dat hiertegen reageert. Wanneer de GGO-producten GAd-PEV en MVA-PEV, die een grote hoeveelheid gekloonde gepersonaliseerde neoantigenen dragen, aan de patiënt worden toegediend, moet deze immunreactie krachtiger en doeltreffender zijn.

Het vaccin dat wordt getest met de naam Nous-PEV, is een gepersonaliseerd vaccin omdat het voor individuele patiënten wordt geproduceerd op basis van de specifieke kenmerken van de individuele tumor. Daartoe wordt in de screeningfase een staal van het tumorweefsel afgenomen en geanalyseerd op kenmerken waarin de tumor verschilt van de gezonde weefsels van de patiënt, d.w.z. de identificatie van patiëntspecifieke neoantigenen.

De genetische informatie (neoantigenensequentie) van elke patiënttumor wordt vervolgens gebruikt om het gepersonaliseerde vaccin te maken. Dit proces zal enkele weken duren. Tijdens die periode krijgt de patiënt alleen de standaardbehandeling (pembrolizumab). De patiënt krijgt dan de eerste dosis individueel tumorvaccin (GAd-PEV, vaccinprimer) in week 9, op dezelfde dag als de 3de dosis pembrolizumab. Als de patiënt het vaccin goed verdraagt, krijgt hij/zij een 2de, 3de en 4de dosis van het individuele vaccin (MVA-PEV, vaccinbooster), elk 3 weken na de vorige.

Het GGO-vaccin wordt toegediend als een intramusculaire injectie. Om te voorkomen dat de GGO's het milieu verontreinigen, ook al zijn ze niet schadelijk en niet in staat om zich te repliceren, wordt de injectieplaats 30 minuten bedekt met een verband en wordt dat daarna behandeld als biologisch gevaarlijk afval. Men zal de patiënten ook vragen om de injectieplaats niet aan te raken en hun handen te wassen moest dat per ongeluk toch gebeuren.

Een doelbewuste vrijgave van de GGO's wordt niet met opzet uitgevoerd, maar het kan niet worden uitgesloten met betrekking tot mogelijke uitscheiding van de GGO door lichaamsvloeistoffen van de behandelde patiënten binnen en buiten de klinische centra. Er zijn hierover geen gegevens beschikbaar omdat de producten voor het eerst zullen worden gebruikt in de voorgestelde studie NOUS-PEV-01.

## Onderzoeks-/ontwikkelingsactiviteiten

### De aard en het doel van de voorziene doelbewuste vrijgave

Vanwege het feit dat er geen doelbewuste vrijgave bewezen is van patiënten na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, maar dat het alleen niet kan worden uitgesloten, zijn er geen doelen daartoe en moet de doelbewuste vrijgave, indien van toepassing, worden beschouwd als een onvermijdelijk gevolg van de fysiologische eliminatie van de onderzoeksgeneesmiddelen uit het menselijk lichaam, waarvoor de opdrachtgever geen rechtstreeks bewijs heeft, aangezien de specifieke producten voor het eerst zullen worden gebruikt in de klinisch studie NOUS-PEV-01.

### Het kader van onderzoek en/of ontwikkeling

De onderzoeksgeneesmiddelen zijn geproduceerd door middel van stappen, waaronder celkweek en in vitro moleculaire biologie, onder gecontroleerde omstandigheden met betrekking tot de risico's van biologisch gevaar. Hoewel deze GGO-onderzoeksmiddelen geclassificeerd zijn als biologisch risico-1 en onder bioveiligheidsniveau 1 (BSL-1)-omstandigheden moeten worden beheerd, zijn zowel de Nouscom-onderzoekslaboratoria als de productielaboratoria van Reithera (Goede productiepraktijken, GMP, type) bioveiligheidsniveau 2 (BSL-2), dus de producten werden behandeld en, wanneer dat het geval was, verwijderd, via procedures die de vereisten voor bioveiligheidsniveau 1 overschreden. Er is geen doelbewuste vrijgave van toepassing op deze onderzoeks-/ontwikkelings-/productiestadia, maar alleen beheerde vrijgave ervan.

Onderzoeken bij dieren met de Nous-PEV-producten werden ook uitgevoerd onder gecontroleerde omstandigheden (Goede laboratoriumpraktijken, GLP), die verplicht zijn voordat met het klinische stadium van een geneesmiddelexperiment wordt begonnen, om de veiligheid (toxicologische studies) en de distributie van het product in het lichaam (farmacokinetiek) vast te stellen. De studies werden uitgevoerd door Europese CRO's die voldoen aan alle EU-voorschriften, waaronder die met betrekking tot het wegwerpen van biologisch gevaarlijk materiaal. Alle organen en biologische vloeistoffen, naast de resten van de opgeofferde dieren, werden afgevoerd volgens de voorschriften voor biologisch gevaarlijk afval. Zelfs in deze studies is er geen doelbewuste vrijgave opgetreden.

Zowel farmacokinetische als toxicologische studies met de GGO-onderzoeksgeneesmiddelen hebben zeer goede resultaten opgeleverd. De volledige verslagen maken deel uit van het aanvraagpakket voor de klinische studie NOUS-PEV-01.

## Voordelen

### De mogelijke voordelen van de doelbewuste vrijgave

Het mogelijke voordeel van het gebruik van de Nous-PEV-onderzoeksgeneesmiddelen bij mensen is gerelateerd aan de verbetering van de huidige behandeling voor melanoom en longkanker van het type NSCLC. Het vaststellen dat verbetering inderdaad het doel is van het klinisch programma met Nous-PEV waarvan NOUS-PEV-01 de eerste studie is die wordt uitgevoerd.

Vanwege het feit dat er geen doelbewuste vrijgave bij patiënten na toediening van de onderzoeksgeneesmiddelen bekend is (in de NOUS-PEV-01-studie worden de producten voor het eerst gebruikt bij mensen), maar dat het alleen niet kan worden uitgesloten, is er geen voordeel dat kan worden voorspeld voor doelbewuste vrijgave als gevolg van de deelname van patiënten aan de NOUS-PEV-01 klinische studie.

## Risico's

### De beoordeling van de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu, gelinkt aan de doelbewuste vrijgave

Er is geen doelbewuste vrijgave bekend bij patiënten na toediening van de onderzoeksgeneesmiddelen (in de NOUS-PEV-01-studie worden de producten voor het eerst gebruikt bij mensen), maar kan het alleen niet worden uitgesloten. Naast het feit dat dit alleen een niet-aangetoonde mogelijkheid is, voornamelijk als antwoord op de hypothese van virale uitscheiding via lichaamsvloeistoffen, moet ook worden overwogen dat de risico's die inherent zijn aan een hypothetische vrijgave van de onderzoeksgeneesmiddelen in de omgeving nul of verwaarloosbaar zijn. In feite werden beide onderzoeksgeneesmiddelen genetisch gewijzigd om de mogelijkheid te verliezen om zich buiten specifieke laboratoriumcellijnen te repliceren (geen verse cellen afkomstig van dieren of mensen, maar geselecteerde cellen die alleen kunnen leven en zich alleen kunnen vermenigvuldigen in gecontroleerde laboratoriumomstandigheden). Deze onderzoeksgeneesmiddelen kunnen absoluut niet groeien in het milieu of gelijk welke dieren of in het algemeen levende wezens besmetten. Zelfs in de hypothetische mogelijkheid dat ze het milieu zouden verontreinigen, zal dit geen effect hebben op flora en fauna, waaronder de menselijke populatie.

De werking van de onderzoeksgeneesmiddelen in de voorgestelde klinische studie is niet gebaseerd op infectie en replicatie (wat ze niet kunnen doen), maar op de loutere opname in het menselijk lichaam door intramusculaire toediening, en de werking ervan als vectoren van de gekloonde neoantigene DNA-sequenties die worden vertaald in de overeenkomstige eiwitten die op hun beurt het natuurlijke immuunsysteem zullen stimuleren tegen de specifieke tumor waarvan ze zijn afgeleid.



### De voorgestelde maatregelen om de mogelijke risico's te beperken, de doelbewuste vrijgave te controleren en de opvolging ervan te verzekeren

Tijdens de omgang met de onderzoeksgeneesmiddelen in de klinische centra zullen bioveiligheidsniveau 1-voorwaarden worden toegepast, zoals hieronder beschreven. Bij niet-klinische manipulaties, aangezien de instellingen waarin ze werden uitgevoerd, werden ontworpen en beheerd als bioveiligheidsniveau 2-instellingen, werden ze in feite dienovereenkomstig behandeld (zie ook het gedeelte over onderzoeks-/ontwikkelingsactiviteiten).

Bioveiligheidsniveau-1-bediensomstandigheden, voldoende voor GAd-PEV en MVA-PEV, ook opgenomen in Bijlage 2 van het Common Application Form, opgenomen in het aanvraagpakket, zijn hieronder vermeld:

#### **Voorzorgsmaatregelen die geschikt zijn voor het risicogroep-1-virus worden aanbevolen voor het gebruik van GAd-PEV en MVA-PEV onderzoeksgeneesmiddel in laboratoria en in de klinische praktijk (Bioveiligheidsniveau 1, BSL-1).**

Bioveiligheidsniveau 1 is van toepassing op klinische of laboratoriumomgevingen waarin personeel werkt met microben met een laag risico die weinig tot geen bedreiging op infectie vormen bij gezonde volwassenen.

Deze laboratoriumomgeving bestaat meestal uit onderzoek dat plaatsvindt op banken zonder het gebruik van speciale apparatuur voor verontreiniging. Een bioveiligheidsniveau 1-gebied, dat niet geïsoleerd hoeft te worden van omliggende instellingen, bevat activiteiten die alleen standaard microbiële praktijken vereisen, zoals:

- alleen mechanisch pipetteren (geen mondpipettering toegestaan)
- veilig omgaan met scherpe voorwerpen
- vermijden van spatten of aerosols
- dagelijkse ontsmetting van alle werkoppervlakken wanneer het werk is voltooid
- handen wassen
- verbod op voedsel, drank en rookmateriaal in laboratoriumomgeving
- persoonlijke beschermingsmiddelen, zoals oogbescherming, handschoenen en een laboratoriumjas of witte jas of schort
- bioveiligheidsniveau 1 biogevaarborden
- onmiddellijke ontsmetting na morsen. Infectiematerialen worden ook ontsmet voordat ze worden weggeworpen, over het algemeen door gebruik van een autoclaaf of andere ontsmettende instrumenten, en het wegwerpen van restmaterialen in overeenstemming met de nationale en lokale regelgeving voor GGO-afval.
  - Voor morsen buiten een biologische veiligheidskabinet kunnen de volgende procedures worden gebruikt:
    - i. Draag handschoenen, spatbescherming en schort, bedek het gemorste product met papieren handdoeken en giet vervolgens vers bereid



- desinfectiemiddel (meestal 1:0 verdunning van bleekmiddel of equivalenten) op papieren handdoeken.
- ii. Laat het ontsmettingsmiddel minstens 30 minuten in contact met het gemorste product.
  - iii. Neem de papieren handdoeken op en gooi ze weg in de container voor biologisch gevaarlijk afval.
  - iv. Eventueel gebroken glas moet met een tang worden opgepakt en in een naaldencontainer worden geplaatst.
  - v. Veeg het gebied waar gemorst is schoon met een desinfectiemiddel, verwijder en gooi de handschoenen daarna op de juiste manier weg en was de handen met zeep of een geschikt alternatief.
- Alle procedures in verband met een hoog risico op aerosolisatie, zoals centrifugeren of sonificatie, moeten worden uitgevoerd in een bioveiligheidskabinet.
  - Elk personeelslid bij wie zich een spat- of spuitongeval voordoet waarbij slijmvlies betrokken is, of dat te maken krijgt met een prik- of naaldletsel dat mogelijk besmet is met een virus, moet onmiddellijk de hoofdonderzoeker en de medische monitor op de hoogte stellen.

Omwille van het feit dat er geen doelbewuste vrijgave is bewezen bij patiënten na toediening van de onderzoeksgeneesmiddelen (in de NOUS-PEV-01-studie worden de producten voor het eerst gebruikt bij mensen), maar het alleen niet kan worden uitgesloten. Daarom is het niet bekend – indien doelbewuste vrijgave plaatsvindt – via welke routes het kan optreden en om die reden is het niet mogelijk om een specifiek mitigatieplan toe te passen op stappen na de toediening van het product aan patiënten. Er zullen echter indicaties worden gegeven aan patiënten die deelnemen aan de studie over de maatregelen die moeten worden genomen om de mogelijke risico's te minimaliseren die kunnen worden voorspeld, bijvoorbeeld: raak de injectieplaats niet aan; was uw handen zorgvuldig als dit toch gebeurt (opgenomen in het formulier voor geïnformeerde toestemming en de apothekershandleiding); pas met bijzondere aandacht alle hygiënische procedures toe voor het welzijn van de persoon en het milieu.

## Referenties

- Samenvatting van de kennisgeving (SNIF, Summary of notification) van de klinische studie NOUS-PEV-01: website van het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Europese Commissie (<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>).
- NOUS-PEV-01 studie-informatie in de database [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (toegang en toegankelijkheid zullen worden ingesteld nadat de studie is goedgekeurd in ten minste één van de landen waar het werd ingediend).

## Contact

Als u gelijk welke opmerkingen hebt over het openbare dossier of onze activiteiten, of aanvullende informatie wilt ontvangen over de doelbewuste vrijgave, neem dan contact met ons op via het onderstaande adres.

U kunt ook toegang krijgen tot een samenvatting van de kennisgeving (SNIF) op de website van het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Europese Commissie (<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>). Via deze website kunnen opmerkingen aan de Commissie worden gericht.

### Melder

Nouscom Srl

Via di Castel Romano 100, 00128 Rome, Italië

Tel: +39 06 96036299

Website: [www.nouscom.com](http://www.nouscom.com)

### Contactpersoon:

Dr. Cinzia Traboni

Hoofddirecteur Regelgevende Zaken van Nouscom

E-mail: [c.traboni@nouscom.com](mailto:c.traboni@nouscom.com)