

Informations publiques

AMAL Therapeutics S.A.

Titre de l'étude

Étude de phase Ib ouverte, multicentrique, non randomisée, de confirmation de dose et à extension de cohorte visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'activité antitumorale de l'ATP128, du VSV-GP128 et du BI 754091, chez des patients atteints d'un cancer colorectal de stade IV

Numéro de notification européen

EudraCT : 2019-000728-16

Promoteur : AMAL Therapeutics S.A.

Table des matières

1	INFORMATIONS GÉNÉRALES	3
1.1	Description de l'organisme génétiquement modifié	3
1.1.1	Introduction	3
1.1.2	Description de l'OGM	3
1.2	Nature et objet de l'essai envisagé.....	3
2	ACTIVITÉS DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	4
2.1	Activités de développement précédentes	4
2.2	Activités futures	4
2.3	Bénéfices	4
2.4	Risques	5
3	MESURES DE CONFINEMENT, DE CONTRÔLE ET DE SUIVI.....	5
3.1	Contrôle des OGM	5
3.2	Destruction du matériel contenant des OGM	6
3.3	Urgences	6
3.4	Stabilité génétique de l'OGM	6
3.5	Conséquences potentielles de la transmission.....	6
4	DÉFINITIONS.....	8
5	COORDONNÉES.....	8

1 Informations générales

1.1 Description de l'organisme génétiquement modifié

1.1.1 Introduction

Dans cet essai clinique, un candidat vaccin viral est testé pour traiter le cancer colorectal de stade IV dans le cadre d'un schéma de panachage vaccinal. Le vaccin viral, appelé VSV-GP128, est administré en une seule injection dans la circulation sanguine (iv ou intraveineuse) en même temps que d'autres traitements contre le cancer.

1.1.2 Description de l'OGM

Le VSV-GP128 est un virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) recombinant, classé comme virus vivant atténué. Le VSV et ses proches parents sont présents naturellement en Amérique du Sud et du Nord, mais le VSV-GP128 a été génétiquement modifié pour augmenter la sécurité et servir de vaccin.

Le VSV non modifié, d'origine naturelle (ou de type sauvage), infecte principalement le bétail comme les bovins, les chevaux et les porcs, bien qu'il soit également capable d'infecter d'autres espèces. Ce virus est classé comme étant transmis par les arthropodes, car il se propage entre les hôtes par la piqûre d'insectes, bien que la transmission puisse également se produire directement à partir de coupures ou de lésions si la zone est infectée et qu'une grande quantité de virus est présente.

Le VSV n'est généralement pas considéré comme un agent pathogène pour l'homme, et il n'y a aucun rapport indiquant qu'il se transmet directement d'humain à humain. Cependant, on sait qu'il affecte les humains qui sont en contact étroit avec des animaux, tels que les vétérinaires ou les éleveurs. Dans ces situations, le VSV peut provoquer une maladie pseudo-grippale.

La glycoprotéine naturelle (G) à la surface du virus qui permet au VSV de type sauvage de se fixer et d'entrer dans les cellules hôtes, parmi lesquelles les neurones et les cellules sanguines, a été modifiée dans le VSV-GP128, afin de minimiser le potentiel de neurotoxicité pour l'homme et les maladies de la peau chez les animaux. Par conséquent, le risque de propagation entre animaux hôtes est très faible (voir 2.1).

De plus, le VSV-GP128 a été conçu pour contenir des antigènes cancéreux, qui l'aident à induire une réponse immunitaire contre les cellules tumorales colorectales.

1.2 Nature et objet de l'essai envisagé

L'étude proposée sera menée sur un total d'environ 96 patients ayant reçu un diagnostic de cancer colorectal de stade IV, dont 45 devraient recevoir le vaccin viral VSV-GP128. Le début de l'étude en Belgique est prévu pour le premier trimestre 2022 (Q1 2022) (premier patient inclus en Belgique) et la fin de l'étude est prévue au dernier trimestre 2023 (Q4 2023) (visite finale du dernier patient). Les sites cliniques belges sont ceux de l'Université d'Anvers (UZA) et de l'Université de Louvain (UZL). Environ 10 patients devraient être inclus dans les cohortes utilisant le vaccin viral en Belgique.

Un autre vaccin anticancéreux apparenté, ATP128, est déjà testé en combinaison avec un anticorps qui améliore la réponse immunitaire pour attaquer le cancer dans l'essai clinique KISIMA-01 actuellement en cours en Belgique, en Suisse et aux États-Unis. Les données de tests sur des modèles animaux montrent que l'utilisation combinée d'ATP128 et de VSV-GP128 augmentera les réponses immunitaires contre le cancer colorectal. Les patients de l'essai clinique modifié KISIMA-01 impliquant le VSV-GP128 seront des patients atteints d'un cancer colorectal de stade IV dans un cadre d'entretien après une première ligne de traitement systémique ou avec une maladie limitée au foie et qui sont éligibles pour une chirurgie hépatique.

L'objectif principal de cet essai est de déterminer la sécurité, la tolérance et l'efficacité (activité anti-tumorale) des thérapies combinées. Les patients recevront une injection intraveineuse (iv) unique de VSV-GP128 au Jour 15. Après l'injection, les patients resteront en observation à l'hôpital pendant 8 heures, après quoi ils pourront rentrer chez eux, et il leur est conseillé de suivre les mesures de biosécurité pendant les 7 prochains jours.

2 Activités de recherche et développement

2.1 Activités de développement précédentes

Le VSV-GP128 et le virus hautement similaire VSV-GP qui ne contient pas les antigènes du cancer, n'ont jamais été utilisés comme traitement chez l'homme, ce qui signifie qu'il s'agira d'un essai clinique First-In-Human, ou FIH (première administration à l'homme). La recherche et le développement antérieurs de la thérapie ont été effectués dans des études animales. Ces études ont examiné à la fois l'efficacité du VSV-GP128 en tant que traitement anticancéreux et sa sécurité d'emploi.

Pour comprendre et exclure le risque de propagation du VSV-GP128 dans l'environnement, différentes espèces animales (porcs, lapins, chiens, souris et singes) ont été utilisées. Lorsqu'un excès de virus est libéré par un animal (ou un humain) après une infection, par exemple dans la salive, le sang ou l'urine, on parle d'excrétion. L'examen des schémas/de la quantité d'excrétion des animaux qui ont été intentionnellement infectés par le VSV-GP128 ou le VSV-GP, peut donner une idée du risque que des patients humains ayant reçu ce traitement transmettent le virus à d'autres personnes ou dans l'environnement. Pour le VSV-GP128 et pour le VSV-GP, aucune excrétion de matériel infectieux n'a été observée dans l'urine, les fèces ou la salive. Cela indique que le potentiel de transmission du VSV-GP128 est très faible.

2.2 Activités futures

En fonction des résultats de l'étude en cours, et en particulier des résultats des critères de sécurité, de tolérance et d'efficacité, d'autres études cliniques peuvent être planifiées.

2.3 Bénéfices

Le cancer colorectal est le quatrième type de cancer le plus fréquent en Belgique, avec une incidence d'environ 35,5 cas pour 100 000 habitants (base de données OMS GLOBOCAN). Le cancer colorectal de stade IV (métastatique) a un mauvais pronostic, avec un taux de survie à cinq ans d'environ 14 % seulement dans le monde, et la plupart des options de traitement actuelles sont palliatives plutôt que curatives. AMAL Therapeutics estime que les résultats

prometteurs de son programme non clinique, associés au besoin clinique élevé non satisfait, soutiennent le lancement d'un essai clinique avec le VSV-GP128 chez les patients ayant reçu un diagnostic de cancer colorectal de stade IV. L'administration du VSV-GP128 peut entraîner une réponse anti-tumorale ou une stabilisation de la maladie et éventuellement améliorer la survie des patients atteints d'un cancer colorectal de stade IV.

2.4 Risques

Le VSV-GP128 étant un micro-organisme génétiquement modifié (OGM), une évaluation détaillée des risques environnementaux a été réalisée en plus de l'évaluation des risques standard pour les études cliniques. Le principal risque à examiner est celui de la possibilité du VSV-GP128 d'être transféré à d'autres personnes ou à du bétail. On a également évalué s'il existe un risque de transfert de matériel génétique entre le VSV-GP128 et un autre virus ou le génome humain. Sur la base des arguments ci-dessous, ce risque est considéré comme négligeable.

3 Mesures de confinement, de contrôle et de suivi

3.1 Contrôle des OGM

Au cours de l'essai clinique qui se déroulera en Belgique sur deux sites cliniques (Hôpitaux universitaires de Louvain et d'Anvers), différentes mesures seront mises en place pour minimiser la possibilité de transmission du VSV-GP128 à d'autres personnes ou dans l'environnement. Des instructions détaillées comprenant les précautions et les mesures d'évitement des risques seront fournies aux professionnels de la santé et aux patients.

Le VSV-GP128 est injecté par voie intraveineuse, ce qui rend peu probable l'apparition d'une fuite importante du site d'injection.

Pendant l'administration du traitement, tout le personnel médical portera un équipement de protection et les seringues pour injection seront préparées à l'intérieur d'une hotte de biosécurité stérile. Lorsque les seringues sont déplacées à l'extérieur de la hotte, elles seront conservées dans un conteneur imperméable. Ces mesures réduiront le risque d'exposition accidentelle au VSV-GP128.

Pendant leur traitement avec VSV-GP128, les mouvements des patients autour du site clinique seront réduits au minimum nécessaire. Chaque fois que les patients doivent quitter leur chambre, ils devront porter un masque chirurgical et s'assurer que le site d'injection est recouvert d'un pansement. Une fois le patient sorti, toutes les surfaces potentiellement contaminées, telles que les meubles de sa chambre, seront soigneusement désinfectées. Bien que le VSV ait le potentiel de persister sur les surfaces jusqu'à 48 heures, la température, la lumière du soleil et les désinfectants peuvent facilement l'inactiver et réduire les sources possibles de transmission.

Les patients recevront également des instructions de biosécurité à suivre pendant 7 jours après le traitement. Il s'agit notamment de s'assurer que le site d'injection est recouvert d'un pansement hermétique pendant au moins deux jours, de collecter tous les déchets d'essai (par exemple, les pansements) et de les éliminer correctement, de réduire les contacts étroits avec d'autres

personnes, en particulier les jeunes enfants, les femmes enceintes et les personnes qui peuvent être immunodéprimées, et de ne pas entrer en contact avec du bétail.

Les mesures de sécurité décrites en 3.1 et 3.2, et l'incapacité du virus à survivre longtemps en dehors d'un hôte, réduiront également le risque que des humains autres que les patients de l'essai aient un contact direct avec le VSV-GP128.

3.2 Destruction du matériel contenant des OGM

Tous les matériaux avec lesquels les patients sont en contact seront manipulés comme s'ils étaient potentiellement infectés. Ces matériaux seront décontaminés soit par stérilisation à la vapeur, soit par désinfection chimique et/ou par incinération. Toute aiguille ou objet pointu sera stocké dans des conteneurs à déchets dédiés avant élimination. L'élimination de tous les échantillons/matériaux sera effectuée conformément aux règles de gestion des déchets et aux réglementations locales de chaque site clinique.

3.3 Urgences

Les urgences, y compris la libération accidentelle dans l'environnement du VSV-GP128, seront traitées conformément aux procédures du site clinique. S'il y a un cas d'auto-administration par le biais d'une blessure par piqûre d'aiguille par le personnel médical, la zone de la blessure sera soigneusement désinfectée, et là encore une procédure locale sur le site clinique sera suivie.

3.4 Stabilité génétique de l'OGM

Le VSV-GP128 est un virus à ARN simple brin, qui n'utilise pas d'intermédiaire d'ADN pour se répliquer. Il se réplique également dans le cytoplasme, ce qui signifie qu'il n'entre pas en contact étroit avec l'ADN de l'hôte humain. Par conséquent, le risque de transfert de gènes du virus au génome humain est négligeable. Le génome du VSV-GP128 est également étroitement lié à une structure appelée nucléocapside, et est donc peu susceptible d'entrer en contact ou d'échanger des informations génétiques avec d'autres virus.

3.5 Conséquences potentielles de la transmission

Les humains ne sont pas considérés comme un hôte naturel du VSV, et la transmission même du VSV de type sauvage de l'animal à l'homme est rare. La probabilité de transmission du VSV-GP128 est très faible, car même chez les hôtes naturels du VSV de type sauvage, il n'y a pas eu de transmission du VSV-GP entre les animaux. Cependant, en cas d'exposition accidentelle, les humains pourraient développer des symptômes pseudo-grippaux.

Il sera conseillé à tous les patients d'éviter tout contact avec les enfants, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées pendant le traitement jusqu'à ce que des données cliniques sur l'excrétion soient disponibles.

À ce jour, il existe un nombre limité de cas sporadiques d'altération neurologique induite par le VSV signalés chez les enfants : 1 cas d'encéphalite associée au VSV et 3 autres cas lorsque des enfants ont montré des symptômes neurologiques.

Concernant le risque de transmission de la maladie aux animaux et en particulier au bétail, les études animales montrant un très faible risque d'excrétion et une absence de maladie chez les porcs suggèrent que ce risque est également très faible.

Malgré le faible risque, les mesures de gestion des risques décrites ci-dessus seront mises en œuvre au cours de l'essai clinique prévu pour limiter au maximum l'exposition au VSV-GP128.

4 Définitions

Mot	Définition
VSV-GP128	Le vaccin viral contre le cancer qui sera testé dans cet essai
VSV-GP	Un virus VSV modifié très similaire sur lequel le VSV-GP128 est basé
VSV de type sauvage	La forme naturelle du virus
Excrétion	La libération du virus testé par les sécrétions corporelles, les excréments ou les lésions de la surface corporelle
Arthropode	Un groupe d'invertébrés qui comprend les insectes
Nucléocapside	L'enveloppe protéique d'un virus, qui contient son matériel génétique

5 Coordonnées

Veillez nous contacter à l'adresse ci-dessous si vous avez des commentaires concernant ce dossier public ou nos activités, ou si vous souhaitez recevoir des informations supplémentaires sur cette diffusion volontaire.

Promoteur :

AMAL Therapeutics S.A.
Avenue de la Roseraie 64,
1205 Genève,
Suisse
Tél. : +41 22 594 39 52