



Informations publiques

Boehringer Ingelheim

Titre de l'étude

Une étude visant à tester différentes doses de BI 1831169 seul et en association avec l'ézabélimab chez des personnes atteintes de différents types de cancer avancé (tumeurs solides).

Numéro de notification européen

EudraCT: 2020-003902-30

Promoteur: SCS Boehringer Ingelheim Comm. V.

Table des matières

Informations publiques.....	Error! Bookmark not defined.
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 objectif de l'essai prévu	3
2. Activités de recherche et développement	4
2.1 Activités de développement précédentes	4
2.2 Activités futures	4
2.3 Avantages potentiels de la libération délibérée.....	4
2.4 Risques	5
3. Définitions	7
4. Coordonnées	7

1. Informations générales

1.1 Description de l'organisme génétiquement modifié

1.1.1 Introduction

Dans cet essai clinique, la sécurité d'emploi et la tolérance d'un virus oncolytique (le traitement expérimental) seront étudiées chez des personnes atteintes de certains types de tumeurs. Il se déroulera en deux parties, chacune avec des participants différents.

- La première partie permettra d'évaluer le virus oncolytique (BI 1831169) seul à différents niveaux de dose.
- La deuxième partie permettra d'évaluer le virus oncolytique (à nouveau à différents niveaux de dose) en association avec un autre médicament anticancéreux appelé ézabenlimab.

Le virus oncolytique, appelé VSV-GP (BI 1831169) est administré 5 fois sur une période de trois mois par injection directement dans la tumeur (injection intratumorale ou IT), par injection directement dans la circulation sanguine (injection intraveineuse ou IV), ou par une combinaison des deux injections, intratumorale et intraveineuse.

1.1.2 Description de l'OGM

Le VSV-GP est une souche recombinante du virus de la stomatite vésiculaire (VSV), porteuse des glycoprotéines (GP) d'enveloppe d'une souche non neurotrope du virus de la chorioméningite lymphocytaire, au lieu de sa glycoprotéine naturelle (G) à utiliser comme traitement oncolytique.

Le potentiel thérapeutique du VSV-GP n'est pas limité aux pures lyses des cellules tumorales, mais il est simultanément capable d'induire des réponses immunitaires antitumorales durables, qui peuvent être davantage renforcées par l'association avec d'autres traitements anticancéreux.

1.2 Nature et objectif de l'essai prévu

L'étude clinique prévue permettra d'évaluer le potentiel thérapeutique du VSV-GP chez les patients cancéreux. L'étude clinique proposée sera menée chez des patients ayant reçu un diagnostic de différents types de cancer avancé (tumeurs solides). Le début de l'étude en Belgique est prévu pour le deuxième trimestre (Q2) 2022 (« Premier patient inclus » en Belgique) et devrait durer jusqu'au premier trimestre (Q1) 2025 (« Dernière visite du dernier patient »). Le centre clinique en Belgique est : « Cliniques universitaires Saint-Luc ». Environ 4 patients devraient être inclus en Belgique.

Il s'agit de la première étude chez l'homme menée avec le VSV-GP.

L'étude est divisée en deux parties. La partie 1 étudie l'utilisation du VSV-GP en monothérapie par le biais de trois voies d'administration différentes : voie intratumorale (IT), voie intraveineuse (IV), et combinaison des voies IT et IV (10 % de la dose administrée par voie IT en premier, puis les 90 % restants administrés par voie IV). La partie 2 suit la partie 1 pour étudier l'utilisation du VSV-GP en association avec l'inhibiteur de point de contrôle (anti-PD1) ézabenlimab, qui est administré par voie intraveineuse.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la sécurité d'emploi et la tolérance du VSV-GP seul, ainsi qu'en association avec l'ézabelimab, pour les trois voies d'administration différentes.

Les patients de la partie 1 et de la partie 2 recevront le VSV-GP par voie IT, IV, ou IT + IV le jour 1, le jour 4, le jour 22, le jour 43 et le jour 64. Après leur traitement, les patients seront gardés en observation à l'hôpital pendant 28 heures suite aux trois premiers traitements (jours 1, 4 et 22), puis pendant au moins 6 heures suite aux quatrième et cinquième traitements (jours 43 et 64). Ils pourront ensuite quitter l'hôpital et doivent suivre les mesures de biosécurité, certaines pendant les 10 jours suivant le traitement et d'autres pendant toute la durée du traitement.

Les patients inclus dans la partie 2 recevront en outre de l'ézabelimab à partir du jour 22 et poursuivront un cycle de 3 semaines pendant 1 an au maximum, ou plus longtemps si le/la patient(e) tire un bénéfice clinique du traitement.

2. Activités de recherche et développement

2.1 Activités de développement précédentes

Le VSV-GP n'a pas encore été utilisé comme traitement chez l'homme, ce qui signifie que l'étude décrite ci-dessus sera une première étude clinique chez l'homme. Dans des études de recherche précédentes, le VSV-GP s'est avéré sûr et efficace dans des études non cliniques chez l'animal.

Pour comprendre les risques potentiels de propagation du VSV-GP dans l'environnement, différentes espèces animales (porcs, lapins, chiens et souris) ont été étudiées pour l'excrétion. L'excrétion de l'ARN VSV-GP infectieux n'a pas été détectée dans l'urine, les selles ou la salive mais était détecté aux sites d'injection intratumoraux. Cependant, aucune transmission n'a été enregistrée dans les études chez l'animal lorsque des souris infectées ont été co-logées avec des souris en bonne santé. Cela indique que le potentiel de transmission du VSV-GP est considéré comme très faible.

2.2 Activités futures

En fonction des résultats de l'étude décrite ci-dessus, de futures activités de recherche et de développement pourraient être déclenchées afin d'informer et d'optimiser les études cliniques et non cliniques ultérieures.

2.3 Avantages potentiels de la libération délibérée

Malgré les progrès continus dans le traitement du cancer, le cancer reste une cause majeure de décès dans le monde. En 2018, on a estimé qu'il y avait environ 18 millions de nouveaux cas de cancer et 9,2 millions de décès liés au cancer dans le monde (*Global cancer statistics 2018* : base de données GLOBOCAN). Si la maladie est diagnostiquée à un stade avancé ou métastatique, la grande majorité des patients finissent par connaître une progression de la maladie sous les traitements disponibles et succombent à leur maladie. Ces statistiques soulignent un besoin important de nouveaux agents thérapeutiques et de nouvelles stratégies de traitement pour améliorer les résultats du traitement pour les patients atteints de cancer.

Boehringer Ingelheim estime que les résultats prometteurs de son programme non clinique, associés au besoin clinique élevé non satisfait, soutiennent le lancement d'un essai clinique sur le VSV-GP chez les patients. L'administration de VSV-GP peut induire une réponse antitumorale ou une stabilisation de la maladie et peut éventuellement améliorer la survie des patients atteints de cancers avancés non éligibles aux options thérapeutiques standard disponibles.

2.4 Risques

Le VSV-GP se réplique préférentiellement et lyse les cellules tumorales, et il peut stimuler les réponses immunitaires adaptatives dirigées contre la tumeur. En revanche, les cellules saines peuvent être infectées par le VSV-GP, mais elles reconnaissent l'infection virale à un stade précoce et génèrent un état antiviral dans la cellule infectée et dans les cellules voisines. Ainsi, une infection par le VSV-GP dans les cellules saines est efficacement contrôlée. Étant donné que la réplication du VSV-GP se produit dans le cytoplasme et n'inclut pas d'étape de synthèse de l'ADN, il existe un risque négligeable d'intégration dans le génome des hôtes infectés.

En résumé, les risques pour l'homme et l'environnement liés à l'exposition au VSV-GP devraient être très faibles. Néanmoins, des mesures de gestion des risques seront mises en œuvre pendant l'étude clinique pour limiter l'exposition au VSV-GP dans toute la mesure du possible. Ces mesures comprennent, sans s'y limiter, les procédures suivantes :

- Le VSV-GP sera préparé par du personnel qui doit utiliser un équipement de protection.
- Le personnel doit utiliser des procédures standards pour se protéger contre la « contamination », et appliquer une gestion minutieuse des aiguilles et autres objets tranchants.
- Élimination ou inactivation des quantités restantes de VSV-GP à la fin de l'étude clinique.
- Suite à son traitement par VSV-GP, le/la patient(e) doit être admis(e) en chambre privée et rester en chambre privée jusqu'à sa sortie ; les mouvements du/de la patient(e) au sein de l'hôpital doivent être limités au minimum nécessaire.
- En dehors de la chambre, le/la patient(e) doit porter un masque de qualité chirurgicale, et s'assurer que tous les sites injectés et biopsiés sont recouverts de pansements.
- Après la sortie du/de la patient(e), les surfaces potentiellement contaminées doivent être désinfectées conformément aux procédures de nettoyage locales applicables.
- Pendant une période de 10 jours suivant le traitement, les patients ayant quitté l'hôpital :
 - Doivent veiller à ce que le site d'injection/de perfusion ou tout liquide corporel (y compris la transmission par baiser) n'entre pas en contact direct avec des contacts proches ;
 - Doivent éviter tout contact étroit avec les jeunes enfants, les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées et le bétail (p. ex., porcs, vaches, chevaux, etc.). Lorsqu'il est impossible de l'éviter, un masque de

- qualité chirurgicale doit être portée à distance.
- Tout déversement ou matériel souillé doit être manipulé conformément aux procédures standards pour le matériel infectieux/contaminé.

3. Définitions

Terme	Définition
VSV-GP (BI 1831169)	Le virus oncolytique qui sera évalué dans cet essai
Excrétion	La libération du virus évalué par les sécrétions, excréctions corporelles ou les lésions de la surface corporelle

4. 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 divulgation volontaire.

Promoteur:

SCS Boehringer Ingelheim Comm. V.,
Medical Department – Clinical Research,
Avenue Arnaud Fraiteurlaan 15-23,
B-1050 Brussels

Mrs. Laurence Yannart
Submission Bureau
Tel: +32 2 773 33 51
Fax: +32 2 773 33 30
E-mail zzBRUSubmission-bureau@boehringer-ingelheim.com