



# **TG4010**

## **Informatie voor het publiek**

**28 Juni 2011**

## AFKORTINGEN

DNA	Desoxyribonucleïnezuur
GMO	Genetisch gemodificeerd organisme (ggo)
IL2	Interleukine-2
IM	Intramusculair
IT	Intratumoraal
IV	Intraveneus
MUC1	Mucine 1
MVA	Gemodificeerd virus Ankara
MVATG9931	Recombinant vector
aNK	Geactiveerde NK-cellen
NSCLC	Niet-kleincellig longcarcinoom
OS	Globale overleving
PFU	Plaquevormende eenheid
Q	Kwartaal
SC	Subcutaan
TG4010 of MVA-MUC1-IL2	Virussuspensie van MVATG9931
ULN	Bovengrens van de normaalwaarde

## Doel van de publicatie

Deze publicatie gebeurt in de context van het fase IIb/III klinisch onderzoek TG4010.14 met de titel "*Een fase IIb/III gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie ter vergelijking van de eerstelijns behandeling met of zonder immuno-therapeutisch product TG4010 (bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium IV)*".

Het doel van deze studie is te bepalen of het therapeutisch vaccin TG4010 het voordeel van de standaardbehandeling voor longcarcinoom verbetert.

## Naam en adres van de sponsor

TRANSGENE S.A.  
Boulevard Gonthier d'Andernach  
Parc d'Innovation  
CS80166  
67405 Illkirch Graffenstaden cedex  
Frankrijk

## Informatie over de publicatie

In ongeveer 65 centra in Europa, de Verenigde Staten en Israël zullen patiënten in het fase IIb-onderdeel van de studie worden opgenomen. Bijkomende centra (tot ongeveer 200, ook in andere gebieden van de wereld) zullen worden geopend zodra de resultaten van de eindwerkzaamheidsanalyse van het fase IIb-onderdeel beschikbaar zijn.

In de studie zullen minstens 1018 patiënten worden opgenomen (206 in fase IIb en 812 in fase III). Men plant om 30 patiënten te recrutereren in 4 centra in België. De volgende centra komen in aanmerking voor de voorgestelde studie:

Onderzoeker	Instelling
<b>Dr. Léon Bosquee</b>	C. H. U. Sart-Tilman
<b>Dr. Frédérique Bustin</b>	C. H. R. de la Citadelle
<b>Dr. Danny Galdermans</b>	ZNA Middelheim
<b>Dr. Frederic Forget</b>	Centre Hospitalier de l'Ardenne

Deze studie zal vermoedelijk starten in het 4e kwartaal (Q) van 2011 en de rekrutering zal voltooid zijn in Q2 van 2015. Aangenomen wordt dat de studie tegen Q4 2015 voltooid zal zijn.

Dit is een dubbelblinde studie. De behandeling zal willekeurig worden toegewezen aan een van de volgende behandelingsgroepen:

- **Groep 1:** standaardbehandeling (met inbegrip van chemotherapie) plus TG4010.
- **Groep 2:** standaardbehandeling (met inbegrip van chemotherapie) plus placebo.

De kans om in een van beide groepen te worden ingedeeld, bedraagt 50 %.

De toediening van TG4010 bestaat uit een subcutane (SC) injectie van een kleine hoeveelheid vloeistof (~0,5 ml) afwisselend in de dij of de arm. De eerste 6 weken wordt de injectie eenmaal per week toegediend en daarna eenmaal om de 3 weken tot ziekteprogressie of vroegtijdige stopzetting van de studiebehandeling om welke reden dan ook (bv. ongewenst voorval). Telkens zal dezelfde dosis TG4010 worden geïnjecteerd d.w.z.  $1,0 \times 10^8$  plaquevormende eenheid (PFU).

### **Algemene beschrijving van het genetisch gemodificeerde organisme (GMO)**

TG4010 is een suspensie van de recombinante virale vector MVATG9931. Vector MVATG9931, de werkzame stof van TG4010, is een GMO. Hij is afgeleid van een sterk verzwakte stam van het gemodificeerde koepokkenvirus Ankara (MVA), waarin de nucleotidesequenties die voor humaan mucine 1-antigen (MUC1) en humaan interleukine-2 (IL2) coderen, zijn ingebracht.

TG4010 is ontwikkeld voor gebruik als immuuntherapie bij kankerpatiënten wier tumors het MUC-1 antigen tot expressie brengen. NSCLC is momenteel de belangrijkste indicatie.

TG4010 heeft tot doel om een MUC1-specifieke celimmuunrespons te induceren en een niet-specifieke activering van verschillende onderdelen van het immuunsysteem te veroorzaken.

#### Voordelen

Ondanks de geleidelijke verbetering van de standaardbehandeling blijft de medische behoefte bij NSCLC enorm en zijn zijn nieuwe benaderingen noodzakelijk om de uitkomst van de ziekte significant te veranderen. Door de relatie tussen gastheer en tumor te wijzigen, kunnen immuuntherapieproducten zoals TG4010 dergelijk resultaat bereiken.

Het gewenste therapeutische voordeel van het TG4010-vaccin is het versterken van het voordelige effect van standaardbehandelingen bij kankerpatiënten wier tumors het MUC1-antigen tot expressie brengen.

De vroegere fase II-studies bij gevorderd NSCLC, de studies TG4010.05 en TG4010.09, voldeden beide aan hun primaire eindpunt en suggereerden dat de toevoeging van TG4010 aan een eerstelijns chemotherapie met respectievelijk cisplatine + vinorelbine/cisplatine + gemcitabine een klinisch voordeel inhield, vooral bij patiënten met aNK-cellen  $\leq$  de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) aan baseline, zoals aangetoond in studie TG4010.09. Daarom rechtvaardigen deze vaststellingen verder onderzoek naar de werkzaamheid van de toevoeging van TG4010 bij een groter aantal patiënten en verschillende eerstelijns behandelingsschema's.

Om de hypothese te testen dat de toevoeging van TG4010 de resultaten verbetert van een eerstelijns behandeling bij patiënten met NSCLC stadium IV wier tumorcellen MUC1 tot expressie brengen, afhankelijk van hun aantal aNK-cellen vóór behandeling, is de huidige fase IIb/III-studie ontworpen om binnen deze populatie de combinatie van TG4010 + eerstelijns behandeling te vergelijken met placebo + eerstelijns behandeling. Deze analyse zal onafhankelijk worden uitgevoerd binnen elke subgroep van patiënten, volgens het aantal aNK-cellen van de patiënten vóór de behandeling.

#### Risico's

MVA, het parentale virus van de MVATG9931-vector, is een sterk verzwakte virusstam van de Ankara-stam van het vaccin die alleen een beperkte groep gastheren kan infecteren (Mayr, Hochstein-Mintzel et al. 1975), (Mayr, Stickl et al. 1978), (Carroll and Moss 1997). MVA werd

specifiek ontwikkeld om hoogrisicopatiënten (kinderen jonger dan 3 jaar en patiënten met zenuwstoornissen, allergieën of huidaandoeningen, chronische ziekten) te immuniseren tegen pokken. Het werd bij vele diersoorten getest en gebruikt bij de primovaccinatie van meer dan 120.000 kinderen en volwassenen (Mayr, Hochstein-Mintzel et al. 1975), (Mayr, Stickl et al. 1978), (Stickl, Hochstein-Mintzel et al. 1974). Tijdens de vaccinatiecampagne werden geen ernstige problemen (buiten lichte roodheid op de plaats van de injectie, koorts > 38 °C en/of algemene malaise bij een klein percentage patiënten) of ernstige complicaties waargenomen (zoals encefalitis of septikemie waargenomen na de injectie van andere stammen van het virus voor het vaccin) (Mahnel and Mayr 1994), (Stickl, Hochstein-Mintzel et al. 1974).

TG4010 is al bij 270 patiënten met verschillende soorten kanker intramusculair (IM) of subcutaan (SC) geïnjecteerd. Tot nu werden al aan meer dan 800 patiënten Transgene-vectoren op basis van MVA met aanvaardbare veiligheidsprofielen SC, IM of intratumoraal (IT) toegediend. De frequentste aan TG4010 toegeschreven ongewenste voorvallen waren lichte tot matige aan het vaccin gerelateerde reacties, zoals reacties op de injectieplaats en/of huidreacties (erythema, pijn, induratie en ontsteking), vermoeidheid, pyrexie, griepachtige aandoeningen en myalgie.

Daarenboven zijn toxicologiestudies met TG4010 uitgevoerd bij muizen, ratten en konijnen na eenmalige en/of herhaalde intraveneuze (IV), IM of SC toediening. De toediening van TG4010 werd goed verdragen en er werden geen significante en specifieke ongewenste reacties op TG4010 waargenomen, behalve enkele lichte plaatselijke reacties op de injectieplaatsen die vaak na de toediening van vaccins worden waargenomen.

Op basis van deze waarnemingen, wordt het veiligheidsprofiel van TG4010 als veilig beschouwd.

## **Controlemethoden en -plannen voor handelingen en interventies in noodsituaties**

### *Controle van het GMO en genverspreiding*

#### Bewaarcondities en gebruik:

TG4010 is een bevroren preparaat en moet in ziekenhuiscentra worden bewaard bij een temperatuur < -20 °C, in een diepvriezer met gecontroleerde toegang, onder de verantwoordelijkheid van de onderzoeker en/of apotheker. De toegang tot de TG4010-bewaarplaats is beperkt tot de bevoegde partijen, conform de interne procedures van het ziekenhuis.

#### Bereiding voor toediening:

Transgene verstrekt de studieapotheker/-onderzoeker een protocol met gedetailleerde bereidingsinstructies.

De virussuspensie wordt binnen 1 uur na de bereiding SC toegediend met behulp van een spuit met een aangepaste naald.

#### Controle van de patiënten:

De patiënten krijgen TG4010 toegediend in een conventionele ziekenhuiskamer. Buiten het ziekenhuispersoneel mag niemand aanwezig zijn tijdens de injectie van het product. De patiënt blijft verschillende minuten in de ziekenhuiskamer voor observatie en mag dan naar huis.

De MVA-vector is niet-propagatief, zwak replicatief (de replicatie breekt af in een laat stadium van de levenscyclus van het virus, na desoxyribonucleïnezuurreplicatie (DNA) inclusief de transgene coderende sequentie; de virionmorfogenese wordt onderbroken) en niet-integratief (het

virus-DNA blijf in het celcytoplasma en integreert het DNA van de gastheercel niet). Rekening houdend met deze eigenschappen blijft het virus waarschijnlijk in de huid, en voorkomt zo de verspreiding van het virus in de lichaamsvloeistoffen en de omgeving.

Gegevens over de uitstoot van virusdeeltjes die werden verzameld in vroegere klinische studies met TG4010 en andere recombinante MVA-vectoren van Transgene bevestigden de afwezigheid van verspreiding. Meer dan 100 patiënten (n=148) werden gecontroleerd op de aanwezigheid van virus-DNA in het bloed en de urine na IM of SC injectie van equivalente dosissen van de recombinante MVA-vectoren. In de stalen werd geen virus-DNA gevonden. Deze resultaten bevestigen de niet-propagatieve eigenschap van de MVA-vector.

#### *Genetische stabiliteit van het GMO*

De genetische wijzigingen van het MVA-virus, die ten grondslag liggen van zijn niet-propagatieve en zwakke replicatieve eigenschappen in zoogdiercellen, voorkomen en verminderen zijn propagatie in de omgeving. Om het replicatievermogen van het MVA-virus in humane cellen volledig te herstellen, zou het herstel van verschillende genen vereist zijn (Wyatt, Carroll et al. 1998). Dit is zeer onwaarschijnlijk omdat hiervoor verschillende genetische recombinaties met het wilde pokkenvirus nodig zouden zijn, wat niet van nature voorkomt in de omgeving en niet-endemisch is bij de mens.

De productie van recombinante MVA-deeltjes doet zich voor bij specifieke laboratoriumcellen. Elke partij gemaakt voor klinische onderzoeken omvat controles van de verschillende productiestappen om de integriteit en de functionaliteit van het recombinante MVA-genoom te garanderen en zo de instandhouding van zijn niet-propagatieve en zwakke replicatieve eigenschappen. De expressie van voor MUC1-eiwitten en IL2-coderende genen wordt ook voor elke partij gecontroleerd.

De mogelijkheid om de genetische stabiliteit van TG4010 bij patiënten te controleren, is beperkt. Door de evaluatie van de immunrespons op het virus op verschillende tijdstippen tijdens het onderzoek kan evenwel zijn biologische werkzaamheid en onrechtstreeks zijn genetische stabiliteit worden gecontroleerd.

#### *Vernietiging van materiaal dat het GMO bevat*

In ziekenhuisafdelingen waar patiënten met TG4010 worden behandeld, wordt een technische fiche verstrekt aan het personeel dat opgeleid is voor productbehandeling. Al het materiaal dat in contact komt met TG4010 zal worden ontsmet en/of vernietigd conform de gebruikelijke ziekenhuisprocedure voor besmettelijk afval.

#### *Opleidingsvoorwaarden*

Tijdens het introductiebezoek dat door een dienstverlener van Transgene wordt georganiseerd, worden alle personen die bij het onderzoek betrokken zijn (arts, verpleegkundigen, apotheker) in detail geïnformeerd over de doelen en het schema van het klinische onderzoek en ook over de aard van het product, mogelijke aan het product gerelateerde risico's, de vereiste behandelingsprocedures en de maatregelen die moeten worden genomen bij accidentele verspreiding. Al deze aanbevelingen zijn ook beschreven in de "brochure voor de onderzoeker", een document waarin alle productinformatie is samengevat, en in het informatieblad dat aan het onderzoekspersoneel wordt verstrekt.

### *Noodsituaties*

Tijdens hun studiedeelname zullen de patiënten die met TG4010 worden behandeld, biologisch en klinisch worden gecontroleerd door het medische team. Hierdoor kan een onverwacht voorval snel worden vastgesteld en onmiddellijk, geval per geval, worden aangepakt en behandeld.

Wat betreft de productbehandeling in ziekenhuizen, zal Transgene een informatieblad verstrekken met aanbevelingen over de accidentele verspreiding van het product, huidbesmetting met of zonder wonden, oogbesmetting of ingestie. Dit informatieblad dat het medische team krijgt, zal ook beschikbaar zijn in de centra waar het product wordt gehanteerd.

### **Samenvatting van de evaluatie van de effecten en milieurisico's**

Rekening houdend met de vroegere klinische ervaring met dit product en andere door Transgene ontwikkelde MVA-vectoren is de kans op verspreiding van TG4010 in het milieu zeer klein. De MVA-vector heeft niet-propagatieve en zwakke replicatieve eigenschappen, die de propagatierisico's sterk beperken. Bovendien zou een wild koepokkenvirus met een intact propagatievermogen nodig zijn om propagatie van het GMO in het milieu mogelijk te maken. Dit is zeer onwaarschijnlijk aangezien momenteel geen wild koepokkenvirus endemisch is binnen de humane populatie. Het is ook zeer onwaarschijnlijk dat alle onafhankelijke mutaties voorkomen die nodig zijn om het genoom van het (wild) parentale virus te herstellen. Dit fenomeen is nooit waargenomen tijdens koepokkenvaccinaties bij de mens en een mechanisme dat in staat is om een voorval van deze omvang uit te lokken en te selecteren, is onwaarschijnlijk.

Bovendien hebben studies aangetoond dat het herstel van verschillende genen nodig zou zijn om het vermogen van MVA om effectief in menselijke cellen te reproduceren volledig te herstellen (Wyatt, Carroll et al. 1998). Deze resultaten stroken met het onvermogen om spontane terugmutanten van het MVA-virus op te sporen en pleit voor de gebruiksveiligheid van het MVA-virus als vaccin en genterapievector.

### **Referenties**

- Carroll, M. W. and B. Moss. "Poxviruses as expression vectors." *Current Opinion in Biotechnology*. (1997) 8(5): 573-577.
- Mahnel, H. and A. Mayr. "Erfahrung bei der Schutzimpfung gegen Orthopocken von Mensch und Tier mit dem Impfstamm MVA." *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*. (1994) 107: 253-256.
- Mayr, A., V. Hochstein-Mintzel, et al. "Abstammung, Eigenschaften und Verwendung des attenuierten Vaccinia-Stammes MVA." *Infection*. (1975) 3(1): 6-14.
- Mayr, A., H. Stickl, et al. "Der Pockenimpfstamm MVA: Marker, genetische Struktur, Erfahrung mit der parenteralen Schutzimpfung und Verhalten im abwehrgeschwächten Organismus." *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. I. Abt. Originale. B: Umwelthygiene. Krankenhaushygiene. Arbeitshygiene. Präventive Medizin*. (1978) 167: 375-390.
- Stickl, H., V. Hochstein-Mintzel, et al. "MVA-Stufenimpfung gegen Pocken. Klinische Erprobung des attenuierten Pocken-Lebendimpfstoffes, Stammes MVA." *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. (1974) 99: 2386-2392.
- Wyatt, L. S., M. W. Carroll, et al. "Marker rescue of the host range restriction defects of modified vaccinia virus Ankara." *Virology*. (1998) 251(2): 334-342.

