



FICHE D'INFORMATION DESTINEE AU PUBLIC

Code de l'étude #THV01-11-01

EudraCT #2011-006260-52

B/BE/12/BVW1

Promoteur: THERAVECTYS
Pasteur Biotop building
28 rue du Dr ROUX
75015 Paris - FRANCE

Médicaments expérimentaux: 2 vecteurs lentiviraux vaccinaux

Code des MEs: THV01-1; THV01-2

Indication thérapeutique: HIV-1, clade B

Version : 2.0 (Belgique)

Date de publication: 27/04/2012

Abréviations

SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise
OGM	Organisme génétiquement modifié
HAART	Highly active antiretroviral therapy
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
LCR	Lentivirus compétent pour la réplication

Table des matières

1. BUT DE LA LIBERATION	4
2. CADRE REGLEMENTAIRE	4
3. COORDONNEES DU PROMOTEUR	4
4. LIEUX DE LA LIBERATION	4
5. DESCRIPTION DES PRODUITS ET MODE D'ACTION	4
5.1. Les médicaments expérimentaux	4
5.2. Mode d'action	5
6. INFORMATION CONCERNANT L'ESSAI CLINIQUE	5
6.1. Objectifs	5
6.2. Centres investigateurs	5
6.3. Doses and patients	5
6.4. Administration	6
7. BENEFICES ATTENDUS ET RISQUES POUR LA SANTE HUMAINE	6
7.1. Bénéfices attendus	6
7.2. Risques potentiels pour les patients inclus dans l'étude	6
7.3. Suivi des patients	7
7.4. Risques potentiels pour le partenaire sexuel	7
7.5. Risques potentiels pour le personnel	8
8. CONTROLE DE LA DISSEMINATION DE L'OGM: RISQUES POTENTIELS POUR L'ENVIRONNEMENT	8
8.1. Stockage	8
8.2. Stabilité génétique des OGMs	8
8.3. Destruction des OGMs ou de matériels ayant été en contact avec les OGMs	9
8.4. Risques potentiels pour l'environnement	9
8.5. Obligation de formation	9
8.6. Situation d'urgence	9
9. CONCLUSIONS	10

1. But de la libération

La libération des organismes génétiquement modifiés (OGMs) décrits ci-après est effectuée dans le contexte de l'essai clinique de phase I/II THV01-11-01 intitulé:

“Essai de phase I/II multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par un placebo pour comparer la sécurité, la tolérabilité et l'immunogénicité de la vaccination thérapeutique THV01 à la dose 5.10^6 TU ou 5.10^7 TU ou 5.10^8 TU chez des patients infectés par le VIH-1 de clade B sous traitement antirétroviral hautement actif (HAART)”.

2. Cadre réglementaire

La dissémination d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans l'environnement est réglementée au niveau européen par la directive 2001/18/CE européenne.

Ce dossier doit contenir une note d'information du public (le présent document).

3. Coordonnées du promoteur

THERAVECTYS

Bâtiment Biotop – Institut Pasteur
28 rue du Docteur ROUX
75015 Paris, France
Tel: + 33 1 44 38 93 13
Fax: + 33 1 45 68 86 57

4. Lieux de la libération

Les sites d'investigation clinique en France dont la participation à cet essai clinique est confirmée sont les suivants :

- **CHU Liège**
Pr. Michel MOUTSCHEN
Service d'infectiologie et médecine générale
Domaine universitaire du du Stat Tilman
B-400 Liège
- **CHU Saint-Pierre**
Pr. Nathan CLUMECK
Département des maladies infectieuses
Rue Haute, 322
B-1000 Bruxelles

5. Description des produits et mode d'action

5.1. Les médicaments expérimentaux

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est l'agent étiologique du SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise) au cours de laquelle la réplication virale augmente et les maladies opportunistes se développent à cause de l'épuisement des lymphocytes CD4 +.

Le traitement THV01 est destiné à la vaccination thérapeutique contre le VIH chez les patients infectés par le VIH-1 de clade B. Ce traitement est composé de deux vaccins, THV01-1 et THV01-2 qui sont deux OGMs. En effet, THV01-1 et THV01-2 sont des vecteurs lentiviraux dérivés du VIH-1. Ils sont **non pathogènes, non-réplicatifs, et auto-inactivés**: ils ne peuvent pas se répliquer et ne prolifèrent pas. Ils ne sont absolument pas virulents chez l'homme. L'antigène codé par ces vaccins est composé d'épitopes issus des protéines Gag, Pol et Nef du VIH-1 sous la régulation d'un promoteur humain breveté par THERAVECTYS. Il s'agit d'un gène synthétique, incapable de produire des protéines fonctionnelles.

Les produits finis sont des suspensions concentrées dans du PBS-lactose (40mg L^{-1}), sans adjuvant, ni conservateur. Ils sont conditionnés en fiole individuellement (0.65mL par fiole) et à conserver à $\leq -80^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$.

5.2. Mode d'action

Après injection par voie intramusculaire du vaccin THV01-1 ou THV01-2 chez l'Homme, l'OGM va pénétrer à l'intérieur des cellules ciblées. L'antigène qu'il code sera alors exprimé sous forme protéique puis transformé en épitopes (fragments de cette protéine non fonctionnelle) qui seront exposés à la surface des cellules.

L'effet recherché est le déclenchement d'une réponse immunitaire de type cellulaire persistante et efficace contre les épitopes du VIH. Cela conduira à l'élimination de l'hôte des cellules infectées par le VIH et permettra donc un arrêt provisoire voire permanent de prise des thérapies antirétrovirales.

6. Information concernant l'essai clinique

6.1. Objectifs

Cet essai clinique de phase I/II représente la première injection chez l'Homme des OGMs THV01-1 et THV01-2.

Les objectifs de cet essai sont d'évaluer la sécurité, la tolérabilité et l'immunogénicité du traitement vaccinal THV01 (composé des vaccins THV01-1 et THV01-2) à un placebo, chez des patients infectés par le VIH-1 sous traitement antirétroviral (HAART).

6.2. Centres investigateurs

L'essai clinique THV01-11-01 se tiendra dans les centres investigateurs listés à la section 4. Ce sont des établissements de santé (hôpitaux), avec un personnel formé, habitué à effectuer des essais cliniques, en particulier avec des produits expérimentaux comportant tout ou partie des OGM.

6.3. Doses and patients

36 patients seront inclus. Ils devront être infectés par le VIH-1 (clade B), sous traitement HAART depuis au moins 24 mois et avec une charge virale indétectable sur cette durée.

Les patients seront randomisés aléatoirement en 4 groupes:

- Groupe 1: les patients recevront les vaccins THV01-1 and THV01-2 à la dose 5.10^6 TU ou le placebo;
- Groupe 2: les patients recevront les vaccins THV01-1 and THV01-2 à la dose 5.10^7 TU ou le placebo;

- Groupe 3: les patients recevront les vaccins THV01-1 and THV01-2 à la dose 5.10^8 TU ou le placebo.

12 patients seront randomisés par bloc de 4 patients avec un ratio 3:1 (vaccin:placebo) dans chaque groupe. Les trois premiers patients de chaque groupe seront vaccinés avec un minimum de 24 heures d'intervalle. Le quatrième patient et les suivants pourront recevoir la vaccination le même jour que le patient précédent.

L'essai clinique THV01-11-01 devrait démarrer au second trimestre 2012. Le recrutement sera compétitif et devrait être complet à la fin du troisième trimestre 2012. L'essai clinique lui-même devrait être terminé un an après le début du recrutement, à la fin du second trimestre 2013.

6.4. Administration

Les vaccins THV01-1 et THV01-2 seront administrés à 8 semaines d'intervalle, par voie intramusculaire. Les volumes à injecter sont d'environ 1.6mL pour THV01-1 et d'environ 3.0mL pour THV01-2, avec des dilutions extemporanées à effectuer pour les deux doses les plus faibles (5.10^6 TU et 5.10^7 TU).

7. Bénéfices attendus et risques pour la santé humaine

7.1. Bénéfices attendus

Bien qu'efficace dans le ralentissement de la progression du SIDA, aucun des traitements antirétroviraux actuellement sur le marché ne permet de guérir ou de prévenir l'infection par le VIH. Leur coût élevé, leur accès limité, notamment dans les pays en voie de développement ainsi que les réactions secondaires et l'émergence de résistance, poussent à la recherche de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques. Des vaccins efficaces seraient moins coûteux que les thérapies actuelles ; par ailleurs une meilleure adhérence au traitement est attendue (quelques injections versus prise quotidienne de comprimés et/ou injections).

Les vaccins THV01-1 et THV01-2 ont un profil de tolérance très prometteur : en effet, aucune toxicité n'a été détectée à ce jour même après injection de la dose maximale injectable (limitée par le volume maximal injectable) lors des études non cliniques (chez l'animal). A contrario et malgré des efforts soutenus, les traitements antirétroviraux continuent d'induire des effets secondaires à court et long termes tels que lipodystrophie, effets secondaires sur les systèmes gastro-intestinaux, nerveux, cardiovasculaires et présentent pour certains une hépatotoxicité et une toxicité rénale.

L'effet attendu de la vaccination par le traitement THV01 est l'induction d'une réponse immunitaire cellulaire contre les cellules transduites par les vaccins ainsi que contre les cellules infectées par le VIH. Cette réponse immunitaire devrait permettre **un contrôle durable de la réplication virale autorisant les patients à arrêter leurs thérapies antirétrovirales de façon permanente ou prolongée tout en contrôlant la réplication virale et le taux de cellules CD4+**. Par ailleurs, l'arrêt des polythérapies augmentera la qualité de vie des patients tout en réduisant les effets secondaires liés aux traitements.

7.2. Risques potentiels pour les patients inclus dans l'étude

Aucune toxicité liée aux produits n'a été détectée à ce jour au cours des études non cliniques (réalisées avant injection chez l'Homme, chez l'animal). Les vaccins THV01-1 et THV01-2 ont été

injectés à la dose maximale injectable par voie intramusculaire (la voie clinique d'administration) et également par voie intraveineuse (afin d'évaluer l'éventuelle toxicité systémique). L'administration a été bien tolérée sans déclencher de toxicité macroscopique ou microscopique (évaluées par un examen physique, l'observation du comportement, l'évolution du poids et des marqueurs de l'inflammation).

En outre, les études de biodistribution ont démontré qu'après injection intramusculaire, les vecteurs restent localisés au site d'injection et aux ganglions lymphatiques drainants sans aucune diffusion dans les organes vitaux (cœur, poumons, reins, cerveau etc). **Aucune séquence de vecteur n'a été détectée dans les gonades.**

Les vaccins THV01-1 et THV01-2 sont des vecteurs non réplicatifs et le risque de recombinaison conduisant à des vecteurs compétents pour la réplication (LCR) est quasi nul. L'éventuelle présence de LCR a été évaluée à l'issue de la production, sur les produits finis. *In vivo*, ce risque est également très faible, les vecteurs étant délétés de la séquence U3 dans les régions 3'-et 5'-LTR, rendant l'expression du transgène dépendante d'un promoteur interne. De plus, la probabilité pour les vecteurs de rencontrer des particules du VIH circulant dans le patient est faible car les patients doivent avoir une charge virale indétectable (<50copies mL⁻¹ en utilisant des tests de détection commerciaux). En outre, il y a une homologie de séquences très faible entre les OGMs et le virus sauvage.

Le risque de mutagenèse insertionnelle, qui pourrait conduire à une oncogenèse, est très faible. En effet, les lentivirus ne s'intègrent pas préférentiellement près des sites d'initiation de la transcription; par ailleurs, le promoteur choisi par THERAVECTYS est un promoteur humain dépourvu de toute séquence activatrice. De plus, la réponse immunitaire induite par les OGMs conduira à l'élimination des cellules transduites en quelques semaines.

Basé sur ces faits et observations, les deux vaccins THV01-1 et THV01-2 sont considérés comme ayant des profils favorables.

7.3. Suivi des patients

Les patients recevront les vaccins dans une chambre d'hôpital conventionnelle sans nécessité de confinement. Outre le personnel hospitalier et le patient, personne ne sera autorisé à être présent au moment de l'injection. Le patient restera ensuite dans la chambre pour observation suivant le protocole établi et sera ensuite libre de quitter l'hôpital (pas d'hospitalisation requise).

Le suivi sera effectué selon le calendrier prévu par le protocole et comprendra un examen physique ainsi que des tests hématologiques et biochimiques, à intervalle très régulier.

7.4. Risques potentiels pour le partenaire sexuel

Durant les études réalisées chez les animaux (« études noncliniques »), en utilisant la voie d'injection intramusculaire, la voie d'administration retenue pour l'essai clinique, aucune séquence de l'OGM n'a été détectée dans le sang ou les urines. Ces tests ont été effectués en utilisant des méthodes de détection très sensibles (qPCR ou RT-qPCR). De ce fait, aucune excrétion n'est attendue après la vaccination durant l'essai clinique (en partie pour cette raison, les patients sont autorisés à être traité en soins externes).

De plus et ainsi que requis par le protocole de l'étude, durant toute leur participation à l'étude, tous les participants doivent utiliser deux moyens de contraception efficaces (un pour le patient de

l'étude et un pour son partenaire), tel que le préservatif. Ce moyen de contraception est quoi qu'il en soit fortement recommandé pour les patients infectés pour le VIH, car c'est le seul moyen efficace de protection contre le VIH.

En conclusion, le risque pour le partenaire sexuel de recevoir de façon accidentelle l'OGM est nul.

7.5. Risques potentiels pour le personnel

Les OGMs sont fournis dans des flacons hermétiquement fermés, remplis par 0.65mL (0.5mL extractible). A tout moment, sauf juste avant l'injection, les flacons contenant les OGMs seront fermés. Pour réaliser l'injection, l'opérateur devra uniquement soulever l'opercule supérieur et devra transpercer le bouchon en caoutchouc avec l'aiguille.

L'exposition accidentelle aux OGMs est réduite au minimum et le personnel réalisant la préparation et/ou l'injection des OGMs devra porter au moins une paire de gants, un masque et une blouse. Ainsi, une contamination ne pourra avoir lieu que si la personne réalisant l'injection se pique accidentellement avec l'aiguille. Dans ce cas, les risques sont similaires à ceux encourus par les patients ; cependant, le risque de formation de lentivirus compétents pour la réplication est inférieur si le personnel n'est pas infecté par le VIH.

Une autre possibilité de contact accidentel avec les OGMs pourrait se produire en cas de bris d'un flacon. Néanmoins, les OGMs présentés ici ne traversent pas spontanément la peau et ne peuvent donc pas pénétrer à l'intérieur d'un hôte sans une action transcutanée (injection). De plus, ils sont susceptibles aux désinfectants courants et un nettoyage approfondi de la surface contaminée par de la javel par exemple, les détruira.

8. Contrôle de la dissémination de l'OGM: risques potentiels pour l'environnement

8.1. Stockage

Les vaccins THV01-1 et THV01-2 sont des suspensions congelées, emballées individuellement dans des flacons fermés hermétiquement, qui doivent être stockés à -80°C +/- 10°C dans un espace sécurisé avec accès limité à l'investigateur et au personnel autorisé. L'administration du médicament expérimental ne devra être effectuée que par du personnel habilité.

Les OGMs seront maintenus dans des flacons hermétiquement fermés à tout moment, à l'exception de la préparation pour injection où ils se trouveront dans une seringue.

8.2. Stabilité génétique des OGMs

Les vaccins THV01-1 et THV01-2 sont dérivés du VIH. Cependant, ce virus parental a été grandement modifié pour rendre les OGMs non pathogènes, non virulents et non réplicatifs.

Le contrôle de la stabilité génétique est effectué une fois l'OGM intégré, par séquençage complet. Ceci garantit que la séquence transférée (le « transgène ») est conforme à celle attendue.

L'éventuelle présence de LCR, indiquant une instabilité génétique, est contrôlée sur le produit obtenu à l'avant-dernière étape de la production, juste avant le remplissage des flacons individuels. *In vivo*, ce risque est très faible (voir la section 7.2).

Enfin, les études de stabilité ont montré que les OGMs sont stables à $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ pendant au moins 12 mois et 8h à température ambiante. De plus, les OGMs sont sensibles à de nombreux désinfectants classiques (tels que Hexanios G+R, javel diluée, éthanol etc) de même que l'irradiation, rayons ultraviolets, autoclavage et incinération.

8.3. Destruction des OGMs ou de matériels ayant été en contact avec les OGMs

Tous les flacons (vides ou contenant du produit résiduel après prélèvement) seront retournés chez le fabricant pour stockage jusqu'à la fin de l'étude et son analyse. La destruction aura lieu uniquement sur ordre du notifiant, par incinération.

Tous les objets ayant été en contacts avec les OGMs (aiguilles, seringues, pansements, cotons) seront jetés dans les poubelles pour déchets biologiques et détruits selon les procédures en vigueur sur le site investigateur concerné.

8.4. Risques potentiels pour l'environnement

Le risque de dissémination des OGMs à d'autres organismes dans l'écosystème est faible. En effet, les OGMs seront libérés au cours d'un essai clinique. Ils seront stockés dans une zone d'accès sécurisé et dans des flacons hermétiquement fermés avec un volume maximal de 0.65mL par flacon (0.5mL extractible). En outre, les études de biodistribution ont démontré une localisation restreinte au site d'injection et au ganglion drainant après injection intramusculaire.

Le seul échange qui pourrait survenir est une recombinaison avec le virus sauvage chez les patients infectés. Cependant, comme décrit plus haut, les homologies de séquence entre les OGMs et le virus sauvage sont faibles et les patients inclus dans cette étude devront présenter une charge virale indétectable, minimisant ainsi les risques de recombinaison.

8.5. Obligation de formation

Lors de la visite d'initiation organisée par la société en charge du monitoring et/ou de la pharmacovigilance de l'étude, toutes les personnes impliquées dans l'étude (médecin, infirmier, pharmacien), seront informées en détail des objectifs de l'étude ainsi que du calendrier, de la nature des produits et des éventuels risques associés, des procédures de manipulation et des mesures à prendre en cas de propagation accidentelle.

Toutes ces recommandations sont également décrites dans le protocole de l'étude et la fiche de données sécurité qui sera distribuée au personnel impliqué dans l'essai.

8.6. Situation d'urgence

Les patients inclus dans l'étude seront suivis régulièrement par l'équipe médicale. Un évènement indésirable sera ainsi détecté rapidement, traité immédiatement et géré au cas par cas.

Concernant la manipulation des OGMs, si le site ne dispose pas de procédures de gestion des situations d'urgence (déversement accidentel etc.), THERAVECTYS sera en mesure de les fournir. Les informations sur la conduite à tenir en cas de propagation accidentelle des OGMs, contamination de la peau avec ou sans blessure, contamination des yeux ou ingestion seront indiquées dans le protocole de l'étude et dans une fiche de sécurité remise à tout le personnel impliqué.

9. Conclusions

La probabilité de dissémination des vaccins OGMs THV01-1 et THV01-2 dans l'environnement est très faible, compte tenu de leur biodistribution et du fait que la libération aura lieu dans le cadre d'un essai clinique chez l'Homme. De plus, ces vaccins sont non réplicatifs et toutes les garanties ont été mises en place pour rendre le risque de réversion ou d'une recombinaison le plus faible possible.