



INFORMATION POUR LE PUBLIC

Amgen Ltd. pour Amgen Inc.

Étude multicentrique ouverte de phase 1b/3, à un seul bras, avec le talimogène laherparepvec combiné avec le pembrolizumab pour le traitement du mélanome non réséqué de stade IIIB à IVM1c

Numéro de notification européen
B/BE/15/BVW1

La dissémination d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans l'environnement est strictement réglementée au niveau européen par la directive 2001/18/CE du 12 mars 2001 abrogeant la directive 90/220/CEE et au niveau belge par un nouvel Arrêté Royal, "réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement et/ou la mise sur le marché d'OGM ou de produits en contenant" abrogeant l'Arrêté Royal du 18 décembre 1998.

Pour garantir l'utilisation en toute sécurité des OGM, les dispositions de l'Arrêté Royal ci-dessus stipulent que la dissémination d'OGM à des fins expérimentales est interdite sans consentement préalable du Ministre compétent. La décision est basée sur une évaluation détaillée de la biosécurité de la dissémination proposée, qui est réalisée par le Conseil Consultatif de Biosécurité composé de divers comités scientifiques regroupant des experts indépendants des universités belges et des institutions gouvernementales.

Pour obtenir l'autorisation nécessaire du Ministre compétent, la firme Amgen a soumis un dossier de demande à l'autorité compétente. Sur base de l'avis du Conseil de Biosécurité, le Ministre compétent pourrait accorder à Amgen l'autorisation de mener des expériences avec le talimogène laherparepvec comme stipulé dans la demande B/BE/15/BVW1.

La dissémination aura lieu dans un ou plusieurs lieux d'expérimentation en Belgique:

Nom du centre	Adresse
Universitair Ziekenhuis Leuven	Herestraat 49, 3000 Leuven
Université Catholique de Louvain Cliniques universitaires Saint-Luc	Avenue Hippocrate 10, 1200 Woluwe-Saint-Lambert (Bruxelles)
UZ Brussel	Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels
Centre Hospitalier Universitaire de Liège Sart Tilman	Domaine Universitaire de Sart Tilman, Bâtiment B35, 4000 Liège

Elle devrait commencer en avril 2016 et se terminer en janvier 2023.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
1. Information générale.....	3
1.1 Description du micro-organisme génétiquement modifié (MGM)	3
1.2 Type et but de l'étude envisagée.....	3
2. Activités de recherche/développement	4
2.1 Précédentes activités de développement.....	4
2.2 Connaissances et expérience acquises lors des précédentes activités de développement.....	4
2.3 Activités futures.....	5
3. Bénéfices	5
4. Risques	6
4.1 Risques potentiels pour l'environnement.....	6
4.2 Risques potentiels pour la santé humaine.....	6
5. Mesures de confinement, de contrôle et de surveillance	7
5.1 Contrôle de la dissémination des MGM et des gènes	7
5.2 Stabilité génétique du MGM.....	8
5.3 Destruction du matériel contenant le MGM	8
5.4 Exigences en matière de formation.....	9
5.5 Situations d'urgence.....	9
5.6 Autres mesures de confinement, de contrôle et de surveillance	9
5.7 Responsabilités de l'organisme notifié	10
5.8 Inspection par les autorités publiques	10
5.9 Rapport d'activités.....	10
6. Références.....	11
7. Contact.....	12

1. Information générale

1.1 Description du micro-organisme génétiquement modifié (MGM)

Le talimogène laherparepvec est un virus herpès simplex (HSV) de type-1 (le virus du 'bouton de fièvre') modifié auquel on a ajouté un médicament, le facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF: *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Le GM-CSF humain est utilisé pour traiter des patients qui ont un taux de globules blancs inférieur à la normale. Le talimogène laherparepvec est injecté directement dans une ou plusieurs tumeurs. Pour certaines tumeurs situées sous la peau, l'injection a parfois avoir lieu sous ultrasons.

Le talimogène laherparepvec agit suivant deux mécanismes d'action complémentaires. Il détruit directement les cellules de la tumeur dans laquelle il est injecté, et il active les cellules du système immunitaire du patient afin de détruire les cellules cancéreuses qui sont disséminées dans le corps, à distance du site d'injection.

La version initiale (le 'type sauvage') du HSV de type-1 peut être à l'origine de plusieurs symptômes, tels que des boutons de fièvre. Etant donné les modifications apportées au HSV de type-1 dans le talimogène laherparepvec, il est peu probable que le talimogène laherparepvec provoque ces symptômes.

1.2 Type et but de l'étude envisagée

Le but de cette étude est d'en savoir plus sur le talimogène laherparepvec administré chez des personnes atteintes de mélanome avancé. Le mélanome est un type de cancer de la peau. On parle de mélanome avancé lorsque la tumeur ne peut être retirée dans sa totalité par un acte chirurgical ou lorsque la tumeur est disséminée dans d'autres parties du corps.

Environ 680 sujets seront enrôlés dans cette étude de phase 1b/3 qui sera conduite en Europe, Australie, Afrique du Sud, Amérique du Nord et au Canada. Au total, environ 35 sujets participeront à l'étude dans les centres suivants en Belgique:

Nom du centre	Adresse
Universitair Ziekenhuis Leuven	Herestraat 49, 3000 Leuven
Université Catholique de Louvain Cliniques universitaires Saint-Luc	Avenue Hippocrate 10, 1200 Woluwe-Saint-Lambert (Bruxelles)
UZ Brussel	Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels
Centre Hospitalier Universitaire de Liège Sart Tilman	Domaine Universitaire de Sart Tilman, Bâtiment B35, 4000 Liège

Le talimogène laherparepvec ne sera administré aux sujets que par des professionnels des soins de santé spécialement formés, dans les centres énumérés ci-dessus. Chaque endroit d'injection chez le sujet sera couvert à l'aide d'un pansement occlusif (imperméable à l'air et à l'eau) avant que le sujet ne soit autorisé à quitter le centre d'étude. Les sujets devront garder le(s) pansement(s) en place pendant une semaine.

Il n'est pas jugé nécessaire, éthique ou pratique d'isoler les patients recevant ce traitement.

2. Activités de recherche/développement

2.1 Précédentes activités de développement

Le talimogène laherparepvec a déjà été testé de manière extensive.

Dix études cliniques ont été ou sont conduites dans plusieurs types de cancer avancé avec un total de 430 patients traités par talimogène laherparepvec, à partir de 5 mai 2014. Jusqu'à présent, Autriche, l'Italie, la Pologne et le Royaume-Uni ont été les seuls pays d'Europe à participer au programme clinique du talimogène laherparepvec; il y était considéré à 'usage confiné'.

2.2 Connaissances et expérience acquises lors des précédentes activités de développement

Les résultats des études non cliniques ont montré que le talimogène laherparepvec pouvait éradiquer les tumeurs ou inhiber substantiellement leur croissance à des doses comparables à celles utilisées dans les études cliniques. Il a également été démontré que le talimogène laherparepvec affecte non seulement les tumeurs dans lesquelles il est injecté mais aussi des tumeurs à distance non injectées, montrant ainsi un effet bénéfique systémique de l'administration locale. L'évaluation non clinique a également confirmé que le GM-CSF amplifie la réponse immunitaire générée, augmentant aussi bien la réponse des tumeurs injectées que celle des tumeurs non injectées.

Le programme clinique de phase 3 sur le talimogène laherparepvec se concentre actuellement sur le mélanome. Un schéma posologique optimisé pour le traitement du mélanome a été défini à partir d'une étude de détermination de la fourchette posologique qui a démontré que la posologie était bien tolérée. Cette étude permettra aux investigateurs d'obtenir des informations supplémentaires susceptibles d'étayer et de préciser son utilisation en pratique clinique de routine.

Aucune preuve d'infection herpétique attribuable au talimogène laherparepvec en dehors de la tumeur n'a été documentée pendant le développement. Un certain nombre

d'individus (patients ou personnel médical) ont rapporté des réactivations du HSV-1 de type sauvage, ce qui n'a rien d'inattendu dans la population générale étant donné la fréquence du virus. Ces cas ont été investigués et il a été déterminé, sur base de la culture du virus et de l'identification de gènes sélectionnés, qu'ils n'étaient pas causés par le talimogène laherparepvec. Aucun autre cas relatif à la transmission du virus dans l'environnement ou à des contacts proches des patients traités n'a été rapporté.

La plupart des événements indésirables rapportés chez des sujets ayant reçu du talimogène laherparepvec étaient non graves et consistaient principalement en symptômes de type grippal et réactions à l'endroit de l'injection.

2.3 Activités futures

Suite à cette étude clinique, d'autres études cliniques pourront être menées, à l'avenir, dans le mélanome ou pour investiguer l'utilisation du talimogène laherparepvec dans d'autres types de cancer. On espère que de telles études apporteront des preuves scientifiques de la sécurité du talimogène laherparepvec pour traiter ces cancers, afin de permettre son utilisation en pratique clinique courante, sous forme de produit commercial, pour le bénéfice des patients.

3. Bénéfices

Le mélanome cutané est le dixième cancer le plus fréquent chez les hommes et le huitième cancer le plus fréquent chez les femmes en Europe en fonction de l'estimation des nouveaux cas en 2012. En Europe, dans son ensemble, environ 100.442 nouveaux cas de mélanome cutané et 22.212 décès par mélanome ont été estimés en 2012 (Ferlay et al, 2013). Le taux d'incidence normalisé estimé selon l'âge des cas de mélanome (par 100.000 habitants) varie largement au sein de l'Europe, allant du taux le plus élevé de 19,2 en Suisse aux taux les plus bas de 2,8 en Roumanie et 2,2 en Grèce (Forsea et al, 2012). L'incidence du mélanome augmente rapidement dans le monde entier, avec une augmentation de 270% aux États-Unis d'Amérique (USA) entre 1973 et 2002 (Ries et al, 2000). L'incidence du mélanome malin a globalement augmenté en Grande-Bretagne depuis le milieu des années 1970. L'incidence chez les hommes était près de sept fois plus élevée en 2009-2011 qu'en 1975-1977, et pour les femmes l'augmentation est plus faible, mais l'incidence a cependant quadruplé entre 1975-1977 et 2009-2011. Cette augmentation en Grande-Bretagne est plus rapide que pour les dix cancers actuels les plus fréquents chez les hommes et les femmes (Cancer Research UK, 2014).

Le but de cette étude est d'évaluer la sécurité et la tolérance d'un traitement par immunothérapie oncolytique (talimogène laherparepvec) et un *'immune checkpoint*

inhibitor' (MK-3475). L'objectif est également d'évaluer si le traitement combiné pourrait améliorer l'efficacité clinique observée quand MK-3475 est administré seul à des sujets présentant un mélanome non résectionné de stade IIIB à IVM1c.

4. Risques

4.1 Risques potentiels pour l'environnement

L'être humain est le seul hôte naturel pour le HSV-1 de type sauvage. Il n'infecte pas les végétaux, rarement les animaux et ne contribue pas à des écosystèmes ou des processus environnementaux.

Hors de l'hôte (l'être humain), le HSV-1 est sensible à et rapidement inactivé par l'inactivation physique (déshydratation, chaleur, pH bas) et les désinfectants (solvants des lipides et détergents doux). Il ne forme pas de structures de survie et sa survie en dehors de l'organisme hôte est de courte durée.

Aucune des modifications génétiques apportées au HSV-1 de type sauvage lors de la construction du talimogène laherparepvec ne devrait altérer son effet sur les processus environnementaux ou avoir un effet sur sa sensibilité aux agents inactivateurs ou sur sa capacité de survie dans l'environnement.

4.2 Risques potentiels pour la santé humaine

Le HSV-1 de type sauvage survit dans l'environnement dans l'espèce hôte (l'être humain) sous forme d'infection persistante ou d'infection latente dans le noyau de certaines cellules infectées (principalement les neurones du ganglion trigéminal), où il peut rester inactif indéfiniment ou être réactivé, donnant lieu à l'excrétion de virus et parfois (pas toujours) à des symptômes cliniques.

Son mode de transmission est le contact direct avec les sécrétions ou les muqueuses infectées/ les lésions cutanées d'un patient asymptomatique ou symptomatique excréant le virus. La transmission du HSV-1 peut également avoir lieu par gouttelettes respiratoires.

Aucune des modifications génétiques précises apportées au HSV-1 de type sauvage lors de la construction du talimogène laherparepvec ne devrait avoir un effet sur son mode de transmission.

Il existe dès lors un risque potentiel lié à la transmission accidentelle du talimogène laherparepvec à un autre humain. Les individus les plus susceptibles d'être exposés à ce risque sont les professionnels de la santé qui administrent le talimogène laherparepvec ou

les personnes qui sont en contact étroit avec le sujet comme les aidants proches, les partenaires ou les membres de la famille.

Une transmission accidentelle du talimogène laherparepvec peut avoir lieu lors d'un contact direct avec le site d'injection ou les liquides organiques du patient, ou avec l'intérieur du/des pansement(s) recouvrant le(s) site(s) d'injection du patient. La dissémination du talimogène laherparepvec est plus susceptible de survenir si un proche présente une blessure au niveau de la peau ou des muqueuses qui entrent en contact avec le site d'injection ou les liquides organiques du patient.

Chez les personnes traitées avec le talimogène laherparepvec dans le cadre d'études cliniques, le virus a été détecté à la surface des tumeurs injectées pendant les premières heures et jusqu'à 7 jours après l'injection ; cependant, on ne sait pas combien de temps il reste présent. Le talimogène laherparepvec n'a pas été détecté à l'extérieur du pansement qui est placé sur les lésions mélanomateuses injectées chez des personnes participant aux études cliniques.

Si un proche est exposé au talimogène laherparepvec, il pourrait développer des symptômes d'une infection de type herpétique. La probabilité que cela se produise est sans doute très faible étant donné les caractéristiques du talimogène laherparepvec, qui le différencient du virus HSV-1 de type sauvage naturellement présent.

5. Mesures de confinement, de contrôle et de surveillance

5.1 Contrôle de la dissémination des MGM et des gènes

Le talimogène laherparepvec est un médicament expérimental qui ne peut être utilisé que dans des études cliniques approuvées, par des professionnels de la santé spécialement formés, dans un centre d'étude autorisé.

Il sera fourni par Amgen directement au centre d'étude et la tenue de registres appropriés/la traçabilité des envois seront assurées, conformément aux exigences de Bonne Pratique Clinique (BPC).

Après administration du talimogène laherparepvec, l'endroit de l'injection sera couvert à l'aide d'un pansement occlusif (imperméable à l'air et à l'eau) sec avant que le patient ne quitte l'établissement médical. Le pansement occlusif couvrira l'endroit de l'injection pendant maximum 1 semaine. Vu la nature du produit et l'administration directement dans les tumeurs du patient, l'utilisation d'un pansement occlusif offre une barrière physique à la fuite de virus. Le risque d'exposition au talimogène laherparepvec des professionnels de la santé impliqués dans les soins aux patients et de la famille des patients lors du

retour au domicile est également minimalisé par les données déjà obtenues à propos du talimogène laherparepvec qui démontrent l'absence ou le faible taux d'excrétion du virus.

5.2 Stabilité génétique du MGM

La stabilité génétique du talimogène laherparepvec isolément a été démontrée et continue à être surveillée.

Un variant génétique du talimogène laherparepvec pourrait théoriquement apparaître spontanément si une cellule contenant le talimogène laherparepvec était aussi infectée par le HSV-1 de type sauvage. Il est peu probable qu'un virus de type sauvage se trouve dans le même tissu que le talimogène laherparepvec puisque ce dernier est directement injecté dans les cellules tumorales et qu'il ne peut pas se disperser efficacement dans les tissus normaux alors que le HSV-1 de type sauvage préexistant se trouverait dans les tissus muqueux ou les ganglions neuronaux du patient. La possibilité de création de variants génétiques stables avec des caractéristiques non intentionnelles est également minimalisée par le type de construction génétique du talimogène laherparepvec.

5.3 Destruction du matériel contenant le MGM

Après administration du talimogène laherparepvec dans un centre d'étude, les flacons, les seringues et les aiguilles utilisés ainsi que tous les instruments ou autre matériel à usage unique utilisés pendant la procédure devront être éliminés conformément aux spécifications locales/régionales et institutionnelles appropriées pour les déchets présentant un risque biologique.

Au cas où du produit serait accidentellement renversé, l'utilisation d'un agent virucide et de matériels absorbants est requise. Tout le matériel contaminé par le talimogène laherparepvec devra être éliminé conformément aux directives institutionnelles locales.

Chaque sujet recevra des instructions à suivre afin de garantir que l'élimination des pansements souillés se fasse via le centre lors de la prochaine visite prévue dans le cadre de l'étude. Le sujet recevra des pansements supplémentaires, des gants à usage unique et des sacs hermétiquement refermables ainsi que des instructions spécifiques à suivre afin de minimaliser le risque d'exposition involontaire pour l'environnement.

À la fin de l'étude, tout produit non utilisé devra être renvoyé à Amgen en vue de sa destruction ou sera détruit au centre d'étude si Amgen l'autorise.

5.4 Exigences en matière de formation

Tous les professionnels de la santé participant à l'étude seront qualifiés de par leurs études, leur formation et leur expérience pour assumer la responsabilité de la conduite correcte de l'étude.

Tous les centres seront évalués de manière approfondie avant le début de l'étude afin de vérifier que les aménagements sont suffisants pour le stockage et l'administration du talimogène laherparepvec et qu'ils disposent des équipements adéquats pour la collecte et la conservation d'échantillons humains. En outre, tout le personnel du centre impliqué dans la manipulation ou l'administration du talimogène laherparepvec recevra une formation appropriée.

5.5 Situations d'urgence

Les centres recevront des instructions à suivre en cas d'exposition professionnelle accidentelle ou d'exposition des personnes en contact étroit avec le sujet (par ex. aidants proches, membres de la famille, professionnels des soins de santé) au talimogène laherparepvec. Toute exposition involontaire potentielle ou connue devra être rapportée par le centre au promoteur de l'étude clinique.

Au cas, peu probable, où il y aurait transmission du talimogène laherparepvec à un receveur humain involontaire, le patient affecté pourra être traité au moyen d'antiviraux approuvés comme l'aciclovir, si cela est cliniquement indiqué, afin de soulager les éventuels symptômes de primo-infection et de récurrence potentielle (si jugé nécessaire). La dissémination ultérieure à partir de l'individu pourra être limitée par le biais de matériel éducatif visant à sensibiliser davantage à l'infection et aux mesures préventives qui peuvent être prises pour éviter la transmission aux contacts proches.

5.6 Autres mesures de confinement, de contrôle et de surveillance

Amgen mènera un programme de surveillance pour aider à évaluer les risques potentiels pour des tiers après traitement des sujets au moyen de talimogène laherparepvec. La surveillance du potentiel de transmission du talimogène laherparepvec à des tiers sera réalisée via un entretien avec les sujets, qui seront interrogés sur l'apparition, chez leurs contacts, d'éventuels signes ou symptômes qui pourraient être attribués à leur participation à une étude clinique utilisant le talimogène laherparepvec. Il sera demandé aux sujets d'inciter leurs contacts potentiellement affectés à prendre contact avec le personnel de l'étude ou Amgen afin de fournir des informations complémentaires. En outre, les prestataires de soins de santé et les autres membres du personnel en contact avec le talimogène laherparepvec seront également priés de signaler tout contact avec le

produit ou tout symptôme pouvant être lié à une exposition au talimogène laherparepvec. Des informations seront recueillies par le personnel de l'étude et transmises à Amgen.

5.7 Responsabilités du notifiant

Le consentement qui pourrait être donné au promoteur de l'étude par le Ministre compétent stipule qu'Amgen assume la pleine responsabilité civile en matière de dommages qui pourraient être causés à la santé humaine ou animale ou à l'environnement par la dissémination volontaire.

La responsabilité civile de l'auteur de la notification ne s'appliquera pas si le dommage est dû à la négligence d'un tiers (par exemple chercheur qui ne respecte pas le protocole).

5.8 Inspection par les autorités publiques

Des inspecteurs sont chargés de vérifier que les études respectent les conditions spécifiées dans le consentement et d'investiguer de potentielles violations du consentement. Si des erreurs de gestion ou des fraudes sont identifiées, des sanctions spécifiques seront imposées.

5.9 Rapport d'activités

À la fin de l'étude, un rapport d'activités sera préparé par Amgen et remis à l'autorité compétente. Ce rapport d'activités comprendra au minimum les données suivantes:

- le centre et la période de dissémination,
- la nature précise des MGM réellement disséminés,
- le(s) but(s) de l'étude,
- les mesures prises pour éviter la dissémination involontaire de matériel transgénique,
- le cas échéant, les mesures prises pour protéger le sujet (patient/animal) pendant l'administration du médicament étudié contenant le MGM,
- le cas échéant, les mesures prises pour protéger la famille des patients traités, les mesures prises pour protéger les travailleurs qui devaient manipuler le matériel contenant le MGM,
- la méthode utilisée pour la destruction du matériel non utilisé ou contaminé,
- les résultats obtenus pendant l'étude,
- un résumé de la surveillance de l'excrétion du MGM par le patient/l'animal,
- un résumé de la surveillance du MGM ou de l'ADN recombinant dans l'environnement.

6. Références

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:106-130.

Ries LA, Wingo PA, Miller DS, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer.* 2000;88:2398-2424.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer Statistics, 2014.* *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.

7. Contact

Si vous avez des commentaires concernant le dossier public ou nos activités, ou si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur la dissémination volontaire, veuillez nous contacter à l'adresse ci-dessous.

Vous pouvez également consulter un résumé de la notification (SNIF) sur le site internet du Joint Research Centre of the European Commission (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Vous pouvez adresser vos commentaires à la Commission via ce site internet.

Notifiant:

Nom de la firme ou du centre de recherche: Amgen Ltd. (au nom d'Amgen Inc.)
IHQ medical Info-Clinical Trials

Adresse: 240 Cambridge Science Park, Milton Road,
Cambridge, CB4 0WD, le Royaume Uni

Téléphone: +44 (0)1223 420305

Fax: +44 (0)1223 426314

Email: MedinfoInternational@amgen.com

Personne à contacter:

Nom de la personne à contacter: Luc Van Driessche

Adresse: Arianelaan 5, 1200 Bruxelles

Téléphone: +32 2 775 27 63

Fax: +32 2 775 27 82

Email: EU-BE-Regulatorybelux@amgen.com