



<p style="text-align: center;"><b>Information au Public</b> <b>BELGIQUE</b></p>
---

Etude clinique intitulée:

« Etude de Phase I/IIa évaluant TG6002 (VV TK-RR-FCU1) administré par perfusion intra-veineuse (IV) en association avec la flucytosine (5-FC) par voie orale chez des patients atteints de tumeurs gastro-intestinales (GI) avancées »

Promoteur:  
**TRANSGENE S.A.**

Février 2018

## **Nom et adresse du promoteur**

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

## **But**

Cette étude clinique en deux parties s'adresse à des patients présentant des tumeurs gastro-intestinales au stade avancé (métastatique). Son but est d'évaluer comment la combinaison de deux produits, le TG6002, organisme génétiquement modifié (OGM) en expérimentation, administré par voie intraveineuse et la flucytosine, médicament commercialisé sous le nom d'Ancotil<sup>®</sup>, administrée par voie orale, est tolérée (première partie) et d'obtenir les premiers éléments de son activité anti-tumorale (deuxième partie).

La première partie de l'étude déterminera la sécurité, la tolérance et la dose qui sera recommandée dans la seconde partie de l'étude. L'étude commencera par le traitement d'un patient à une faible dose de TG6002 déterminée d'après les résultats d'études obtenus chez l'animal. Des groupes de 3 à 6 patients, appelés cohortes, seront successivement traités avec une dose de TG6002 graduellement augmentée sur la base des résultats obtenus dans la cohorte précédente. La dose de flucytosine sera conforme à celle de son Autorisation de Mise sur le Marché. Cette partie de l'étude devrait comporter un maximum de 24 patients.

La seconde partie sera conduite chez un total de 35 patients qui recevront la dose recommandée déterminée dans la première partie de l'étude.

## **Dates prévues de l'étude**

Dernier trimestre 2018 au 3<sup>ème</sup> trimestre 2021.

## **Description générale de l'OGM**

Le TG6002 est un OGM fabriqué à partir du virus de la vaccine qui était utilisé pour la vaccination antivariolique. Ce dernier a fait l'objet de la suppression de 2 gènes impliqués dans la synthèse de l'ADN, le gène de la thymidine kinase (TK) et le gène de la ribonucléotide réductase (RR), et l'addition d'un gène codant pour la protéine FCU1 capable de convertir la flucytosine, médicament non cytotoxique (non toxique pour les cellules), en 5-fluorouracile (5-FU) et en 5-fluoro-uridine monophosphate (5-FUMP), produits cytotoxiques.

La suppression des gènes de la TK et de la RR a permis une forte atténuation de la virulence du virus pour les tissus sains et sa réplication (multiplication) sélective dans les cellules cancéreuses où, contrairement aux cellules saines, la TK et la RR sont présentes en grande quantité.

La protéine FCU1 permet quant à elle de délivrer une chimiothérapie dans l'environnement du virus au sein de la tumeur après prise orale de flucytosine et non dans l'ensemble de l'organisme.

Ainsi, le TG6002 a été conçu pour détruire les cellules cancéreuses via trois modes d'action comprenant 1/ la destruction sélective par réplication du virus jusqu'à éclatement de ces cellules (effet appelé « oncolyse »), 2/ une chimiothérapie ciblée par conversion du 5-FC en 5-FU et 5-FUMP dans les cellules cancéreuses et 3/ une stimulation du système immunitaire contre les cellules cancéreuses. Cette étude explorera ces différents mécanismes d'action.

### **Localisation de l'étude**

Cet essai clinique prévoit le traitement d'un maximum de 59 patients en Belgique ainsi que dans d'autres pays européens et aux Etats-Unis. Le recrutement des patients aura lieu dans un hôpital en Belgique, l'Institut Jules Bordet à Bruxelles.

Les patients recevront 3 perfusions intraveineuses de TG6002 à une semaine d'intervalle. Ce cycle de 3 perfusions pourra être répété si jugé bénéfique pour le patient.

### **Méthodes de suivi et plans pour les opérations et interventions en cas d'urgence**

En Belgique, cet essai clinique fait l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) et d'une demande d'avis auprès d'un Comité d'Ethique. L'utilisation confinée de l'OGM TG6002 sur le site clinique fait l'objet d'un avis délivré par le Service Biosécurité et Biotechnologie de l'Institut Scientifique de Santé Publique et d'un permis d'environnement délivré par l'Institut Bruxellois pour la Gestion de l'Environnement.

La dissémination de l'OGM sera évaluée par des prélèvements de salive et d'urine ainsi que dans les selles des patients traités.

Tous les déchets générés lors de l'utilisation du TG6002 seront détruits selon les procédures en vigueur dans les hôpitaux pour le traitement des déchets infectieux.

Le personnel médical susceptible d'être en contact avec l'OGM ou avec le patient traité avec cet OGM aura suivi une formation sur la nature du produit, ses risques possibles, les procédures de manipulation, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et d'intervention en cas d'urgence.

Grâce à sa vaste utilisation pendant les campagnes de vaccination antivariolique, les effets secondaires du virus de la vaccine, parent de l'OGM, sont bien connus ainsi que les personnes à risque de développer des effets secondaires graves. Ces effets graves ont été très rares pendant les campagnes de vaccination antivariolique. A titre conservatoire, les précautions mises en œuvre pour l'étude clinique incluent celles qui ont été appliquées lors de l'utilisation du virus de la vaccine. Les personnes à risque seront donc exclues de la participation à l'étude clinique aussi bien en tant que patient que personnel susceptible d'entrer en contact avec l'OGM ou les patients traités. Ces derniers seront instruits d'éviter tout contact avec un membre de leur famille qui serait à risque, que ce soit à l'hôpital ou au domicile.

## Résumé de l'évaluation des effets et des risques pour l'environnement

Le virus de la vaccine ne s'intègre pas dans le génome humain (autrement dit, les gènes du virus ne peuvent se mêler aux gènes humains). Cette caractéristique est préservée avec le TG6002. La réplication du virus de la vaccine a été atténuée dans le TG6002, avec la destruction de ses gènes TK et RR qui rend la réplication virale dépendante de cellules en division active, telles que les cellules cancéreuses.

L'administration à l'homme d'un virus capable de réplication peut, en théorie, aboutir à une libération du virus dans l'environnement, et potentiellement contaminer le public. Des mesures sont en place dans cette étude clinique pour minimiser ce risque.

Une étude de phase I/II (étude ONCOVIRAC, N° EudraCT 2015-004452-21) a débuté en octobre 2017 en France chez des patients atteints de glioblastome en récurrence après au moins la première ligne de traitement standard. A ce jour, un patient a été recruté et a reçu la combinaison TG6002/5-FC. Des études avec d'autres virus recombinants répliquatifs proches du TG6002, tels le Pexa-Vec administré par voie intraveineuse ou intratumorale à plus de 350 patients atteints de divers cancers et le TG1031 administré par voie intramusculaire à 56 patients atteints du cancer du sein ou du cancer de la prostate, n'ont montré aucune transmission du virus au personnel soignant en contact avec les patients ou à l'entourage des patients. Les méthodes de prévention usuelles ainsi que les procédures institutionnelles de prévention des infections seront appliquées dans le site clinique et des instructions seront données aux patients pour la protection de leur entourage à leur domicile.

Si dans le cadre de l'étude clinique proposée, une libération de particules virales se produisait, le niveau d'exposition et le risque pour le public seraient probablement faibles comparés à ceux qui auraient pu être engendrés avec le vaccin non-atténué administré lors des campagnes de vaccination antivariolique. Au cas où une personne exposée connaîtrait une toxicité associée au virus, elle pourrait être traitée par des immunoglobulines spécifiques anti-virus de la vaccine (ou VIG).

La probabilité d'une propagation du TG6002 dans l'environnement est très faible, si l'on considère qu'aucune dissémination n'a été signalée avec le virus non-atténué utilisé pendant les campagnes de vaccination antivariolique. Il est également improbable que la libération du TG6002 se traduise par une augmentation du pouvoir pathogène par rapport au virus parent et/ou d'une capacité accrue de recombinaison avec d'autres virus.

Ainsi, dans les conditions d'utilisation de l'essai clinique proposé, l'OGM TG6002 n'est pas considéré comme représentant un risque pour la santé publique et l'environnement.