



Openbare informatie

Klinische studie BT-001.01

Een fase I/IIa studie ter beoordeling van intratumoraal BT-001 (TG6030) toegediend alleen en in combinatie met pembrolizumab bij patiënten met cutane of subcutane tumoren of makkelijk injecteerbare lymfeklieren van uitgezaaide/gevorderde solide tumoren.

Opdrachtgever:

Transgene

Definitief 17 juli 2020

AFKORTINGEN

CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GGO	Genetisch gemodificeerd organisme
IT	Intratamuraal
IV	Intraveneus
RR	Ribonucleotide reductase
TK	Thymidine Kinase

Doel van de afgifte

De introductie gebeurt in het kader van de BT-001.01 klinische studie met de titel “*Een fase I/IIa-studie ter beoordeling van intratumoraal BT-001 (TG6030) toegediend alleen en in combinatie met pembrolizumab bij patiënten met cutane of subcutane tumoren of makkelijk injecteerbare lymfeklieren van uitgezaaide/gevorderde solide tumoren.* “

BT-001 is een genetisch gemodificeerd organisme (GGO), pembrolizumab is een niet-GGO.

De klinische studie bestaat uit drie delen:

- Het eerste deel (Fase I, deel A): het doel van dit deel is om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van BT-001 bij herhaaldelijke rechtstreekse injectie in tumoren bij patiënten met cutane (bv. huid) of subcutane tumoren (bv. net onder de huid) of makkelijk injecteerbare lymfeklieren van uitgezaaide/gevorderde solide tumoren.
- Het tweede deel (Fase I, deel B): het doel van dit deel is om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van BT-001 gecombineerd met intraveneuze (IV) infusies van pembrolizumab bij patiënten met cutane (bv. huid) of subcutane (bv. net onder de huid) tumoren of makkelijk injecteerbare lymfeklieren van uitgezaaide/gevorderde solide tumoren.
- Het derde deel (Fase IIa): het doel van dit deel is om te evalueren of BT-001 gecombineerd met IV-infusies van pembrolizumab, patiënten met uitgezaaide/gevorderde wekedelensarcoom, Merkelcelcarcinoom, melanoom, triple negatieve borstkanker of niet-kleincellige longkanker, kan helpen bij het bestrijden van tumoren.

Aard van de introductie

De introductie bestaat uit het rechtstreeks in de tumor toedienen van BT-001 bij patiënten met solide kanker, in een ziekenhuiskamer. Tussen 1 en 4 ml BT-001 wordt geïnjecteerd, afhankelijk van het aantal en de grootte van de te injecteren tumor(en). De deelnemende patiënten zullen herhaaldelijk BT-001 toegediend krijgen: tot 4 toedieningen (Fase I, deel A) of tot gedocumenteerde bevestigde ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of weigering van de patiënt (Fase I, deel B of Fase IIa). Wat de drie geteste doses betreft, zal de dosering van BT-001 voor een bepaalde patiënt gedurende de hele studie hetzelfde zijn.

De BT-001.01 klinische studie zal naar verwachting in het vierde kwartaal van 2020 van start gaan en tegen het derde kwartaal van 2024 afgerond zijn.

Opdrachtgever

TRANSGENE
400 Boulevard Gonthier d’Andernach
Parc d’Innovation
CS80166
67405 Illkirch Graffenstaden cedex
Frankrijk

Gegevens medeontwikkelaar:

BioInvent International AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Zweden
Telefoon: +46 (0)46-286 85 50
Fax: +46 (0)46-211 08 06
www.bioinvent.com

Locatie van de introductie

Volgens de planning zal in België één klinisch centrum deelnemen (Cliniques universitaires Saint-Luc (UCLouvain) - Brussel – Pr Baurain).

Algemene beschrijving van het genetisch gemodificeerd organisme (GGO)

BT-001 is een genetisch gemodificeerde onderzoeksbehandeling die samen door Transgene en Biovent werd ontwikkeld. Ze is afgeleid van het vacciniavirus dat werd gebruikt om honderden miljoenen personen te vaccineren tegen de pokken. Het oorspronkelijke vacciniavirus werd genetisch gemodificeerd in het laboratorium door het inactiveren van zijn thymidine kinase (TK)- en ribonucleotide reductase (RR)-genen en door het toevoegen van genen die coderen voor de human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (hGM-CSF) cytokine en voor een monokonaal antilichaam dat gericht is tegen het Cytotoxische T-Lymfocyte-Antigen 4 (CTLA-4).

Door het inactiveren van de TK- en RR-genen infecteert BT-001 het liefst cellen die te snel delen (met een hoge nucleotidpool) zoals kankercellen en spaart het de gezonde cellen. BT-001 repliceert vervolgens (vermenigvuldiging) in de tumorcellen wat de dood van deze cellen veroorzaakt (oncolyse). In het algemeen zorgen deze twee inactivaties voor een sterke vermindering van de virale replicatie vergeleken met de vaccinvirusstammen die worden gebruikt voor de pokkenuitroeicampagne.

Niet alleen vernietigt BT-001 rechtstreeks de tumorcellen door oncolyse, maar het is ook ontworpen om de antitumor-immuunrespons van de patiënt te stimuleren door rechtstreeks in de tumorlocatie anti-CTLA4-antilichaam (genaamd 4-E03) en humaan GM-CSF aan te maken, wat zou moeten bijdragen aan de vernietiging van de tumorcellen.

Mogelijke voordelen van de introductie

De toediening van BT-001 kan een antitumorreactie of een stabilisatie van de ziekte veroorzaken en mogelijk de overleving van patiënten met uitgezaaide of gevorderde solide kanker verbeteren.

De beoordeling van de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu gerelateerd aan de introductie

Door de inactivatie van zijn TK- en RR-genen repliceert BT-001 het liefst in kankercellen. Dit beperkt de verspreiding van het recombinante virus. Afgezien van dit verschil en het inbrengen van de 4-E03 mAb en hGM-CSF transgenen, is BT-001 erg vergelijkbaar met het ouderlijke vacciniavirus. Net als het vacciniavirus blijft BT-001 uitsluitend in het cytoplasma van geïnfecteerde cellen, waardoor elk risico op integratie van het virale DNA in het genoom van de patiënt (geen vermenging van de virale genen met de genen van de patiënt) wordt geëlimineerd. Er wordt dan ook niet verwacht dat de genetische modificaties die in BT-001 werden geïntroduceerd, de capaciteit tot verspreiding en overleving in het milieu van het GGO zullen verhogen in vergelijking met het oorspronkelijke virus.

Aangezien BT-001 voor het eerst zal worden toegediend aan mensen, zijn er geen gegevens beschikbaar over bijwerkingen die verband houden met BT-001. Uit de klinische ervaring die is opgedaan met twee andere, van het vacciniavirus afgeleide virussen, gesponsord door Transgene als medicatie tegen kanker, bleken voorbijgaande griepachtige symptomen (bijv.: koorts, misselijkheid, hoofdpijn) de meest voorkomende bijwerkingen die snel optraden en vanzelf weer verdwenen en die dus ook met BT-001 kunnen worden verwacht.

Het risico van contactoverdracht is gering, zoals blijkt uit de ervaring met pokkenvaccin op basis van vaccinia (optreden van secundaire transmissie voor 5,4 gevallen van vaccinia secundaire transmissie per 100.000 gevaccineerde personen). Het risico van overdracht in de voorgestelde klinische studie wordt verminderd door het gebruik van universele voorzorgsmaatregelen door gezondheidswerkers en door de

patiënten te informeren over een zeer strikte handhygiëne en het aanbrengen van een geschikt verband op de injectieplaats.

Er werden geen negatieve gevolgen voor het milieu of de menselijke gezondheid gemeld als gevolg van het massale gebruik van het niet-verzwakte virus tijdens het pokkenuitroeingsprogramma, of door de verspreiding van een verzwakt virus bij orale rabiësvaccinatiecampagnes door middel van eetbaar aas in met rabiës gecontamineerde zones, of uit de ervaring met klinische proeven met andere virussen die afgeleid zijn van het vacciniavirus.

In het onwaarschijnlijke geval van ernstige complicaties na vaccinatie met het vacciniavirus zijn er enkele antivirale reddingstherapieën beschikbaar.

De kans op verspreiding van BT-001 in het milieu is daarom zeer klein en er wordt niet verwacht dat de introductie van BT-001 binnen de omgeving van de voorgestelde BT-001.01 klinische studie tot andere risico's voor het milieu of de menselijke gezondheid zal leiden.

De voorgestelde maatregelen om de mogelijke risico's te beperken, te controleren en de opvolging van de doelbewuste introductie te waarborgen

Binnen de omgeving van de BT-001.01 klinische studie is een reeks beschermende maatregelen genomen om mogelijke risico's bij de introductie van het GGO te voorkomen:

1. Voorgestelde beschermende maatregelen voor de voorbereiding en toediening van BT-001 in klinische centra:

- BT-001 documentatie en opleiding van het personeel van het klinisch centrum

De gezondheidsmedewerker moeten een opleiding volgen alvorens te kunnen deelnemen aan enige procedure met betrekking tot BT-001 (d.w.z.: bereiding of toediening) en aan de verzorging van patiënten die BT-001 ontvangen. Een set van studiedocumenten die specifiek zijn voor BT-001 wordt verstrekt en geeft informatie over BT-001, evenals de omstandigheden en voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van BT-001, instructies in geval van incidentele of onbedoelde blootstelling, met inbegrip van accidenteel morsen van het product en afvalbeheer en stap voor stap instructies voor bereidings- en toedieningsprocedures.

- Uitsluiting van professionele gezondheidsmedewerkers die tot een “risicogroep” behoren van alle BT-001-procedures op basis van vacciniavirus vaccinaties
- Persoonlijke beschermingsmiddelen (bijv.: handschoenen, masker, veiligheidsbril) zijn verplicht voor al het personeel dat BT-001, of materialen of linnengoed dat mogelijk besmet is met BT-001, moet hanteren
- Beperkte toegang tot alle zones waar BT-001 wordt gehanteerd en toegediend aan patiënten of waar patiënten zich bevinden na toediening van BT-001
- BT-001-overdracht gebeurt in een hemetisch afgesloten transportkist

2. Voorgestelde beschermende maatregelen na de toediening van BT-001 en tijdens de fase na ontslag uit het centrum:

- Toezichtsperiode voor de patiënt in het klinisch centrum na toediening van BT-001
- Levering van antivirale reddingsmedicatie in geval van een ernstige infectie als gevolg van BT-001
- Voorkomen van het risico op verspreiding (‘shedding’) vanaf de injectieplaats

Na elke toediening van BT-001 wordt op elke injectieplaats een droog occlusief verband aangebracht. Eenmaal verwijderd, moet het verband naar het ziekenhuis worden teruggebracht voor vernietiging.

De patiënt zal specifieke instructies krijgen in het geval van het optreden van pustels.

- BT-001.01 BT-001.01 regelmatige studiebezoeken voor veiligheidscontrole

In de BT-001.01 klinische studie worden shedding-analyses gepland waarbij de virusconcentratie in verschillende patiëntenstalen (bloed, huiduitstrijkjes, speeksel, urine en feces) op verschillende tijdstippen wordt beoordeeld.

Gedurende vijf jaar na de laatste toediening van BT-001 zijn langetermijnopvolgingsobservaties gepland in de BT-001.01 studie.

De voorgestelde beschermende maatregelen en opvolging maken het mogelijk om de potentiële risico's op de introductie van BT-001.01 binnen de omgeving van de BT-001.01 klinische studie te beperken.