



Informatie voor het publiek

Boehringer Ingelheim

Titel van de studie

Een studie naar verschillende doses BI 1831169, alleen en in combinatie met ezabenlimab bij mensen met verschillende types gevorderde kanker (solide tumoren).

Europees kennisgevingsnummer

EudraCT: 2020-003902-30

Opdrachtgever: SCS Boehringer Ingelheim Comm. V.

Inhoudsopgave

Informatie voor het publiek.....	1
1. Algemene informatie.....	3
1.1 Beschrijving van het genetisch gemodificeerd organisme	3
1.1.1 Inleiding.....	3
1.1.2 Beschrijving van het GGO.....	3
1.2 Aard en doel van de beoogde studie.....	3
2. Onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten	4
2.1 Eerdere ontwikkelingsactiviteiten	4
2.2 Toekomstige activiteiten.....	4
2.3 Mogelijke voordelen van de opzettelijke vrijgave	4
2.4 Risico's	5
3. Definities	6
4. Contactgegevens.....	6

1. Algemene informatie

1.1 Beschrijving van het genetisch gemodificeerd organisme

1.1.1 Inleiding

In deze klinische studie worden de veiligheid en verdraagbaarheid van een oncolytisch virus (de experimentele behandeling) onderzocht bij mensen met bepaalde tumortypes. De studie zal uit twee delen bestaan, elk met verschillende deelnemers.

- In deel één wordt het oncolytisch virus (BI 1831169) op zich getest, aan verschillende dosisniveaus
- In deel twee wordt het oncolytisch virus (terug aan verschillende dosisniveaus) getest in combinatie met een ander kankergeneesmiddel, ezablimab (een anti-PD1 checkpoint inhibitor)

Het oncolytisch virus, VSV-GP (BI 1831169), wordt in een periode van drie maanden 5 keer gegeven via injectie rechtstreeks in de tumor (i.t. of intratumoraal), via injectie rechtstreeks in de bloedsomloop (i.v. of intraveneus), of via een combinatie van beide injecties, intratumoraal en intraveneus.

1.1.2 Beschrijving van het GGO

VSV-GP is een recombinant vesiculair stomatitisvirus (VSV), dat de omhullende glycoproteïne (GP) van een niet-neurotrope stam van het lymfocyttaire choriomeningitisvirus draagt, in plaats van zijn natuurlijke glycoproteïne (G), om gebruikt te worden als een oncolytisch geneesmiddel.

De therapeutische potentie van VSV-GP is niet beperkt tot zuivere lyses van tumorcellen, maar is tegelijkertijd in staat om aanhoudende antitumorale immuunresponsen te induceren, die verder kunnen worden versterkt door combinatie met andere kankergeneesmiddelen.

1.2 Aard en doel van de beoogde studie

De beoogde klinische studie zal dienen om het therapeutisch potentieel van VSV-GP bij kankerpatiënten te beoordelen. De voorgestelde klinische studie zal worden uitgevoerd bij patiënten bij wie verschillende soorten gevorderde kanker (solide tumoren) zijn gediagnosticeerd. De start van de studie wordt in België verwacht voor het 2de kwartaal 2022 (“Eerste patiënt in” in België) en het einde is naar verwachting in het 1ste kwartaal 2025 (“Laatste patiënt laatste bezoek”). Het klinisch centrum in België is de “Cliniques Universitaires Saint-Luc”. Naar verwachting zullen er ongeveer 4 patiënten worden geregistreerd in België.

Dit is de eerste studie die bij mensen wordt uitgevoerd met VSV-GP.

De studie is opgedeeld in twee delen. In deel 1 wordt het gebruik van VSV-GP als monotherapie onderzocht via drie verschillende toedieningswijzen: intratumoraal (i.t.), intraveneus (i.v.) en als combinatie van i.t. en i.v. (10% van de dosis wordt eerst i.t. gegeven en de overige 90% wordt daarna i.v. gegeven). Deel 2 volgt na deel 1 om het gebruik van VSV-GP te onderzoeken in combinatie met een checkpointremmer (anti-PD1) ezablimab die intraveneus wordt gegeven.

Het hoofddoel van deze studie is de veiligheid en verdraagbaarheid bepalen van VSV-GP op

zich en in combinatie met ezabenlimab, voor de drie verschillende toedieningswijzen.

Patiënten in deel 1 en deel 2 krijgen i.t., i.v. of i.t. + i.v. VSV-GP op dag 1, dag 4, dag 22, dag 43 en dag 64. Na hun behandeling worden patiënten in het ziekenhuis geobserveerd gedurende 28 uur na de eerste drie behandelingen (dag 1, 4 en 22) en daarna gedurende minstens 6 uur na de vierde en vijfde behandeling (dag 43 en 64). Hierna kunnen ze het ziekenhuis verlaten en worden ze geadviseerd om voorzorgsmaatregelen voor de bioveiligheid te nemen, sommige gedurende 10 dagen na de behandeling, en andere gedurende de hele behandelingsduur.

Patiënten in deel 2 krijgen bijkomend ezabenlimab vanaf dag 22 en gaan door met een 3-wekelijkse cyclus gedurende maximaal 1 jaar, of langer als de patiënt klinisch voordeel heeft bij de behandeling.

2. Onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten

2.1 Eerdere ontwikkelingsactiviteiten

VSV-GP is nog niet gebruikt als behandeling bij mensen, wat betekent dat de hierboven geschetste studie een first-in-human, of FIH klinische studie is. In eerdere onderzoeken is aangetoond dat VSV-GP veilig en doeltreffend is in niet-klinische onderzoeken met dieren.

Om inzicht te krijgen in de mogelijke risico's van VSV-GP verspreiding in het milieu, zijn verschillende diersoorten (varkens, konijnen, honden en muizen) onderzocht op shedding. Er is geen VSV-GP RNA-shedding gedetecteerd in urine, ontlasting of speeksel maar wel op de intratumorale injectieplaatsen. Er is echter geen transmissie geregistreerd in dierstudies wanneer geïnfecteerde muizen met gezonde muizen werden samengezet. Dit wijst erop dat de kans op overdracht van VSV-GP als zeer laag kan worden beschouwd.

2.2 Toekomstige activiteiten

Afhankelijk van de resultaten van de hierboven beschreven studie, kunnen toekomstige onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten worden gestart om toekomstige (niet-)klinische studies te informeren en optimaliseren.

2.3 Mogelijke voordelen van de opzettelijke vrijgave

Ondanks de continue vooruitgang in kankerbehandeling blijft kanker wereldwijd een belangrijke doodsoorzaak. In 2018 werd geschat dat er wereldwijd ongeveer 18 miljoen nieuwe kankergevallen en 9,2 miljoen kankergerelateerde sterfgevallen waren (*Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN database*). Als de ziekte wordt gediagnosticeerd in een gevorderd of gemetastaseerd stadium, vertoont de overgrote meerderheid van de patiënten uiteindelijk progressie bij de beschikbare behandelingen en bezwijken ze aan hun ziekte. Deze statistieken wijzen op een substantiële behoefte aan nieuwe therapeutische middelen en behandelingsstrategieën om het behandelingsresultaat voor kankerpatiënten te verbeteren. Boehringer Ingelheim is van mening dat de veelbelovende resultaten van hun niet-klinische programma, en rekening houdend met de hoge onbeantwoorde klinische behoefte, de opstart van een klinische studie naar VSV-GP bij patiënten ondersteunen. De toediening van VSV-GP kan een antitumorrespons of stabilisatie van de ziekte stimuleren en mogelijk de overleving

verbeteren van patiënten met gevorderde kankers die niet geschikt zijn voor beschikbare standaard behandelingsopties.

2.4 Risico's

VSV-GP vermenigvuldigt zich bij voorkeur in tumorcellen en lyseert de tumorcellen, en kan adaptieve immuunresponsen stimuleren die tegen de tumor gericht zijn. Gezonde cellen kunnen daarentegen geïnfecteerd zijn door VSV-GP, maar ze herkennen de virusinfectie in een vroeg stadium en genereren een antivirale toestand zowel in de geïnfecteerde cel als in nabijgelegen cellen. Een VSV-GP-infectie in gezonde cellen wordt dus efficiënt onder controle gehouden. Aangezien replicatie van VSV-GP optreedt in het cytoplasma en geen DNA-synthesestap omvat, is er een verwaarloosbaar risico op integratie in het genoom van geïnfecteerde hosts.

Samengevat: het wordt verwacht dat de risico's voor mens en milieu door blootstelling aan VSV-GP zeer laag zijn. Desondanks zullen er tijdens de klinische studie risicobeheersmaatregelen worden geïmplementeerd om blootstelling aan VSV-GP zo veel mogelijk te beperken. Dergelijke maatregelen zijn inclusief maar niet beperkt tot de volgende procedures:

- VSV-GP wordt voorbereid door personeel dat beschermende middelen draagt.
- Het personeel moet standaardprocedures hanteren om zichzelf te beschermen tegen “besmetting” en voorzichtig omgaan met naalden en andere scherpe voorwerpen.
- Eliminatie of inactivatie van restanten van VSV-GP aan het einde van de klinische studie.
- Na zijn/haar behandeling met VSV-GP moet de patiënt in een eenpersoonskamer worden opgenomen en tot ontslag in een eenpersoonskamer blijven. De bewegingen van de patiënt binnen het ziekenhuis moeten tot een minimum worden beperkt.
- Wanneer de patiënt buiten de kamer is, moet hij/zij een masker van chirurgische kwaliteit dragen en ervoor zorgen dat alle geïnjecteerde en gebiopteerde plaatsen met verband zijn bedekt.
- Na ontslag van de patiënt moeten mogelijk besmette oppervlakken worden gedesinfecteerd volgens de toepasselijke lokale reinigingsprocedures.
- Gedurende een periode van tien dagen na de behandeling, moeten ontslagen patiënten:
 - ervoor zorgen dat de injectieplaats/infusieplaats of lichaamsvocht (zoals overdracht via zoenen) niet in direct contact komt met nauwe contacten;
 - nauw contact met jonge kinderen, zwangere vrouwen, mensen met een verzwakt immuunsysteem en vee (bv. varkens, koeien, paarden, enz.) vermijden. Indien dit onvermijdelijk is, moet er een masker van chirurgische kwaliteit worden gedragen binnen raakafstand.
- Eventueel gemorst of vervuild materiaal moet behandeld worden volgens de standaardprocedures voor besmet/verontreinigd materiaal.

3. Definities

Woord	Definitie
VSV-GP (BI 1831169)	Het oncolytisch virus dat in deze studie wordt getest
Shedding	De afgifte van het geteste virus via lichaamsvocht, uitscheidingen of laesies in het lichaamsoppervlak

4. Contactgegevens

Neem contact met ons op via het onderstaande adres als u opmerkingen hebt over dit publieke dossier of onze activiteiten, of als u aanvullende informatie over deze vrijwillige bekendmaking wilt ontvangen.

Opdrachtgever:

SCS Boehringer Ingelheim Comm. V.,
Medical Department – Clinical Research,
Avenue Arnaud Fraiteurlaan 15-23,
B-1050 Brussels

Mrs. Laurence Yannart

Submission Bureau

Tel: +32 2 773 33 51

Fax: +32 2 773 33 30

E-mail zzBRUSubmission-bureau@boehringer-ingelheim.com