



## INFORMATION À L'INTENTION DU PUBLIC

Nouscom Srl

### Étude ouverte multicentrique de phase I/II évaluant le vaccin génétique Nous-209 destiné au traitement de tumeurs solides à instabilité microsatellitaire

Numéro de notification européen  
N° EudraCT 2021-002823-40

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 en Belgique par un nouvel arrêté royal réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le marché d'OGM ou de produits contenant des OGM abrogeant l'arrêté royal du 18 décembre 1998. La procédure de transposition est en cours pour le moment.

Pour garantir une utilisation sûre des OGM, les dispositions de l'arrêté royal susmentionné stipulent que la dissémination d'OGM à des fins expérimentales est interdite sans l'accord préalable du ministre compétent. La décision repose sur une évaluation approfondie de la biosécurité de la dissémination planifiée, réalisée par le Conseil consultatif de biosécurité qui est composé de différents comités scientifiques regroupant des experts indépendants issus d'universités belges et d'institutions gouvernementales.

Pour obtenir l'autorisation nécessaire auprès du ministre compétent, **Nouscom Srl** a soumis un dossier de demande à l'autorité compétente. Sur la base de l'avis rendu par le Conseil de biosécurité, le ministre compétent pourrait autoriser **Nouscom Srl** à évaluer un traitement expérimental avec un candidat vaccin comme stipulé dans le dossier de demande EudraCT N° 2021-002823-40.

La dissémination aura lieu dans un hôpital à Bruxelles :

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'oncologie médicale, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique.

Il est prévu que l'étude commence en Belgique en octobre 2022 et s'achève en décembre 2024.

Le nombre prévu de patients en Belgique est de 15.

## TABLE DES MATIÈRES

### Table des matières

<b>Informations générales</b> .....	3
Description de l'essai .....	3
Description des ME en tant qu'OGM .....	4
<b>Activités de recherche/développement</b> .....	5
Nature et objectif de la dissémination volontaire prévue.....	5
Cadre de la recherche et/ou du développement .....	5
<b>Bénéfices</b> .....	6
Bénéfices potentiels de la dissémination volontaire .....	6
<b>Risques</b> .....	6
Évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement en lien avec la dissémination volontaire.....	6
<b>Confinement, mesures de contrôle</b> .....	7
Mesures proposées pour limiter les risques potentiels, pour maîtriser et assurer le suivi de la dissémination volontaire.....	7
<b>Références</b> .....	8
<b>Contact</b> .....	9

## Informations générales

### Description de l'essai

L'étude NOUS-209-01 est un essai clinique de phase I/II en cours actuellement aux États-Unis et en Espagne. Elle va être étendue pour inclure de nouveaux patients dans le cadre de la phase II : l'étude vise à évaluer de nouveaux médicaments expérimentaux (ME), à savoir une association expérimentale d'agents immunothérapeutiques (tels qu'un vaccin) chez environ 112 patients atteints de cancer, informés et sélectionnés, parallèlement à une thérapie standard avec un produit du commerce.

Cet essai clinique (désigné « essai » dans la suite du texte) évaluera une nouvelle thérapie, l'agent immunothérapeutique Nous-209 (composé des ME GAd20-209-FSP et MVA-209-FSP), associée à du pembrolizumab (Keytruda®), pour le traitement des cancers colorectaux qu'il est impossible de guérir uniquement par une opération.

Les cancers colorectaux actuellement envisagés pour l'essai sont ceux qui sont inéligibles à la chirurgie (dits « non résécables ») ou qui se sont propagés vers d'autres parties du corps (dits « métastatiques ») et pour lesquels votre médecin investigateur a découvert, en effectuant une biopsie, que votre cancer présente une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). PD-L1 est l'abréviation de « *programmed death ligand 1* » ou ligand de mort programmée 1 qui désigne une protéine aidant à empêcher les cellules immunitaires d'attaquer des cellules saines dans le corps du patient.

De nombreux types de cancer portent la protéine PD-L1 et se protègent ainsi eux-mêmes contre le système immunitaire du patient. Des médicaments capables de bloquer la fonction de la PD-L1 et de molécules similaires, afin que le système immunitaire du patient puisse commencer à mieux attaquer les cellules tumorales, ont été autorisés ces dernières années. Ces médicaments sont appelés « inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ». Durant cet essai, l'un de ces médicaments, le pembrolizumab, sera administré comme traitement en continu.

Pour le cancer colorectal, il existe d'autres options de traitement différentes de la participation à l'essai : il s'agit d'autres immunothérapies, d'autres thérapies ciblées, de la radiothérapie ou de la chimiothérapie, séparément ou associées. Les médecins investigateurs de l'essai peuvent discuter avec les patients des alternatives disponibles ainsi que de leurs risques et bénéfices, et répondre à toutes questions que les patients pourraient leur poser.

L'essai étudiera si ces personnes tolèrent bien la prise du Nous-209 et si la prise de Nous-209 avec du pembrolizumab est sans danger. On évaluera également si le ME a certains effets sur les cellules immunitaires du patient, sur la composition de son sang et sur le tissu tumoral, en lien avec le fonctionnement du système immunitaire.

Le Nous-209 est un produit d'immunothérapie : il est administré pour déclencher une réaction du système immunitaire du patient à l'encontre d'une certaine maladie (par exemple, comme un vaccin formulé pour cibler la grippe). Le Nous-209 est administré contre le cancer dans l'intention de guérir un cancer existant ou d'atténuer un cancer existant. Il s'agit donc d'un produit immunothérapeutique de lutte contre le cancer. Il sera administré en plus du pembrolizumab car

l'on espère que l'association de l'immunothérapie et de l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire permettra de combattre plus efficacement le cancer que l'une ou l'autre de ces substances prise seule. Cela fait toutefois l'objet de recherches actuellement, raison pour laquelle ce ne peut pas être garanti. Il s'agit du premier essai sur l'être humain utilisant le Nous-209, bien que la phase I de l'étude soit achevée, que tous les patients recrutés aient reçu un traitement avec le ME et qu'à ce jour rien n'a été constaté indiquant que le promoteur devrait arrêter l'essai.

Cet essai est financé par Nouscom Srl (le promoteur) ; Ergomed collabore avec le promoteur pour l'aider à gérer cet essai.

Le traitement commencera avec le pembrolizumab, que le patient recevra par perfusion intraveineuse (dans une veine) à raison de 200 mg toutes les 3 semaines, à titre de traitement standard du type de cancers inclus dans cet essai. Ce traitement sera répété pendant toute l'étude aussi longtemps que le patient le tolérera bien.

### Description des ME en tant qu'OGM

Nous-209 est le nom de l'agent immunothérapeutique expérimental qui sera administré aux participants à l'essai. Il se compose de deux vaccins administrés de manière séquentielle, GAd20-209-FSP (vaccination initiale) et MVA-209-FSP (vaccination de rappel). Le GAd original est un virus du gorille et le MVA original est un virus atténué dérivé du virus de la vaccine après une longue sélection, en culture cellulaire, de variants ne se répliquant pas.

Le GAd20-209-FSP et le MVA-209-FSP sont tous deux des virus recombinants, ce qui signifie qu'il s'agit d'organismes génétiquement modifiés (OGM). Ils sont incapables de se répliquer et d'infecter les êtres humains et les animaux, car ils ont été modifiés par différentes procédures consistant à éliminer une partie de leur génome (ADN) responsable des fonctions de réplication dans les virus d'origine non recombinants. En outre, chez ces deux virus OGM ne se répliquant pas, une séquence d'ADN d'origine externe a été insérée via des techniques de biologie moléculaire ; cette séquence contient l'information permettant de produire des « néoantigènes » du cancer spécifiques au patient. Ces molécules sont des protéines absentes des tissus normaux mais présentes uniquement dans des tissus cancéreux et qui sont reconnues comme des cibles étrangères (non originaire du corps du patient) par le système immunitaire du patient atteint de cancer qui va maintenant réagir contre ces cibles. Lorsque sont administrés au patient les produits OGM GAd20-209-FSP et MVA-209-FSP qui transportent une grande quantité de néoantigènes clonés, cette réaction immunitaire devrait être plus puissante et efficace.

L'agent d'immunothérapie Nous-209 a été généré pour produire un ensemble de 209 protéines avec décalage du cadre de lecture (qui ont été identifiées comme étant présentes dans votre type de cancer). Le patient va recevoir la première dose de vaccination initiale avec l'agent immunothérapeutique (GAd20-209-FSP) au cours de la semaine 1, le même jour que la 1<sup>re</sup> dose de pembrolizumab. Si le patient tolère bien le vaccin, il recevra une 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> dose de rappel avec l'agent immunothérapeutique (MVA-209-FSP) une semaine après l'injection initiale, et ensuite aux semaines 4 et 7 parallèlement aux perfusions suivantes de pembrolizumab.

Le vaccin OGM est administré sous forme d'injection intramusculaire (dans le muscle). Pour éviter que les OGM ne contaminent l'environnement et même s'ils sont inoffensifs et incapables de se répliquer, le site d'injection est recouvert d'un bandage pendant 30 minutes. Le bandage est ensuite traité comme un déchet à risque biologique. On demande également aux patients de ne pas toucher le site d'injection et de se laver les mains s'ils venaient à le toucher involontairement.

Une dissémination volontaire des OGM n'aura pas lieu de façon délibérée, mais ne peut pas être exclue en raison de l'excrétion potentielle des OGM, à l'intérieur comme à l'extérieur des centres cliniques, via des liquides corporels des patients traités. On ne dispose pas de données à ce sujet étant donné que les produits vont être utilisés pour la première fois au cours de l'étude NOUS-209-01 proposée.

## Activités de recherche/développement

### Nature et objectif de la dissémination volontaire prévue

Étant donné qu'aucune dissémination volontaire provenant des patients après l'administration des ME n'est prouvée, mais qu'elle ne peut pas être exclue, il n'y a pas d'objectifs à cet effet et la dissémination volontaire, le cas échéant, doit être considérée comme une conséquence inévitable de l'élimination physiologique des ME par le corps humain, fait pour lequel le promoteur ne dispose pas d'indices probants directs, étant donné que les produits spécifiques seront utilisés pour la première fois dans l'essai clinique NOUS-209-01.

### Cadre de la recherche et/ou du développement

Les ME ont été produits via des étapes incluant une culture cellulaire et des opérations de biologie moléculaire in vitro dans des conditions contrôlées au regard des risques biologiques. Même si ces ME sont classés OGM à risque biologique 1 et s'ils doivent être gérés dans des conditions de biosécurité de niveau 1 (BSL-1), autant les laboratoires de recherche Nouscom que les laboratoires de production de Reithera (appliquant les bonnes pratiques de fabrication, BPF) offrent des conditions de biosécurité de niveau 2 (BSL-2), de sorte que les produits ont été manipulés et, le cas échéant, éliminés moyennant des procédures surclassant celles exigées pour les conditions de biosécurité de niveau 1. Aucune dissémination volontaire ne s'applique à ces étapes de recherche/développement/production, et seule une dissémination confinée s'applique.

Des études sur l'animal avec les produits Nous-209 ont également été réalisées dans des conditions contrôlées (bonnes pratiques de laboratoire, BPL), lesquelles sont obligatoires avant de démarrer l'étape clinique d'une expérimentation médicale, pour vérifier la sécurité (études toxicologiques) et la diffusion du produit dans le corps (pharmacocinétique). Les études ont été réalisées par des sociétés européennes de recherche sous contrat se conformant à l'ensemble des règlements de l'UE, y compris ceux visant l'élimination des matières qui posent un risque biologique. Tous les organes et fluides biologiques, y compris les restes des animaux sacrifiés, ont été éliminés conformément aux règlements sur les déchets à risques biologiques. Même dans ces études, aucune dissémination volontaire n'a eu lieu.

Les études pharmacocinétiques comme les études toxicologiques évaluant les ME OGM ont donné d'excellents résultats. Les rapports complets font partie du dossier de demande pour l'étude clinique NOUS-209-01.

## Bénéfices

### Bénéfices potentiels de la dissémination volontaire

Le bénéfice potentiel d'une utilisation des ME Nous-209 chez l'être humain est lié à l'amélioration de la thérapie actuelle du cancer colorectal. Vérifier cette amélioration constitue effectivement l'objectif du programme clinique avec Nous-209, sachant que NOUS-209-01 sera la première étude réalisée.

Comme on ignore si la dissémination volontaire provenant des patients après l'administration des ME a lieu, mais qu'elle ne peut pas être exclue, aucun bénéfice ne peut être prédit concernant la dissémination volontaire en conséquence de la participation des patients à l'essai clinique NOUS-209-01.

## Risques

### Évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement en lien avec la dissémination volontaire

On ignore si une dissémination volontaire provenant de patients ayant reçu des ME a lieu, mais elle ne peut pas être exclue. Hormis le fait qu'il s'agit là non seulement d'une possibilité démontrée, principalement fondée sur l'hypothèse d'une excrétion virale via des liquides corporels, il faut tenir compte du fait que les risques inhérents à une dissémination hypothétique des ME dans l'environnement sont négligeables. En fait, les deux ME ont été génétiquement modifiés pour les priver de la possibilité de se répliquer en dehors de lignées cellulaires de laboratoire spécifiques (pas de cellules fraîches provenant d'animaux ou d'êtres humains, mais des cellules sélectionnées qui peuvent uniquement vivre et se multiplier dans des conditions de laboratoire contrôlées). Ces ME sont absolument incapables de se développer dans l'environnement et d'infecter tout animal ou, d'une manière générale, tout être vivant. Même s'ils devaient – fait hypothétique – contaminer l'environnement, cela n'aurait aucun effet sur la flore et la faune, la population humaine incluse.

La fonction des ME dans l'essai clinique proposé n'est pas basée sur l'infection et la réplication (ce dont ils sont incapables) mais sur leur pénétration pure et simple dans le corps humain via une administration intramusculaire, et ils ont un rôle de vecteurs des séquences ADN néoantigéniques clonées traduites en protéines correspondantes, protéines qui à leur tour vont stimuler l'action du système immunitaire naturel contre la tumeur spécifique dont elles sont dérivées.

**Confinement, mesures de contrôle**

**Mesures proposées pour limiter les risques potentiels, pour maîtriser et assurer le suivi de la dissémination volontaire**

Lors de la manipulation des ME dans les centres cliniques, des conditions BSL-1 telles que décrites ci-après seront appliquées. En fait, lors des manipulations non cliniques et étant donné que les installations dans lesquelles elles ont eu lieu ont été conçues et utilisées comme des installations sous conditions BSL-2, les ME ont été manipulés en conséquence (voir également la section Activités de recherche/développement).

Les conditions d'exploitation BSL-1, suffisantes pour GAd20-209-FSP et MVA-209-FSP, également incluses dans l'Annexe 2 du formulaire de demande commune (*common application form, CAF*) et incluses dans le dossier de candidature, sont énumérées ci-dessous :

**Les précautions appropriées aux virus du groupe de risques 1 sont recommandées pour l'utilisation des ME GAd20-209-FSP et MVA-209-FSP dans les laboratoires et dans la pratique clinique (niveau de biosécurité 1, BSL-1).**

Le niveau de biosécurité 1 s'applique aux configurations de laboratoire et cliniques dans lesquelles le personnel travaille avec des microbes à risque réduit, peu ou pas du tout susceptibles d'infecter des adultes sains.

Cette configuration de laboratoire consiste normalement en un travail de recherche sur paillasse sans utilisation d'équipements anticontamination spécifiques. Une zone BSL-1, qu'il n'est pas nécessaire d'isoler par rapport aux installations avoisinantes, accueille des activités requérant uniquement des pratiques de sécurité microbiologique standards, notamment :

- Pipetage mécanique uniquement (pipetage avec la bouche interdit)
- Manipulation sûre des objets piquants ou coupants
- Évitement des éclaboussures ou aérosols
- Décontamination quotidienne de toutes les surfaces de travail une fois le travail achevé
- Lavage des mains
- Présence interdite de nourriture, boisson et d'articles pour fumeurs dans la configuration de laboratoire
- Équipements de protection individuelle, notamment : protection oculaire, gants et une blouse de laboratoire ou différentes blouses blanches
- Signalétique BSL-1 de risque biologique
  - i. Décontamination immédiate après renversement de liquides. Les matériels infectieux sont également décontaminés avant élimination, généralement au moyen d'un autoclave ou d'autres outils de décontamination, et l'élimination des matières résiduelles se conforme aux règlements nationaux et locaux visant les déchets qui contiennent des OGM.

- Pour les liquides renversés en dehors d'une enceinte de sécurité biologique, les procédures suivantes peuvent être utilisées :
  - ii. Après avoir mis des gants, revêtu un tablier et une blouse, recouvrir le liquide répandu d'un papier absorbant, puis verser dessus du désinfectant venant d'être préparé (habituellement de l'eau de Javel ou équivalents dilués à 1:0).
  - iii. Laisser le désinfectant en contact avec le liquide renversé pendant au moins 30 minutes.
  - iv. Récupérer le papier absorbant et le jeter dans la poubelle des déchets à risque biologique.
  - v. Tout verre brisé doit être récupéré avec des pinces de préhension et déposé dans le conteneur d'objets piquants ou coupants.
  - vi. Essuyer la zone où le liquide a été renversé avec un produit désinfectant, puis retirer et éliminer correctement les gants et se laver les mains avec du savon ou une alternative adéquate.

Toutes les procédures comportant un haut risque de génération d'aérosols, telles que la centrifugation ou le traitement ultrasonique, doivent être accomplies dans une enceinte de sécurité biologique.

Tout personnel du laboratoire subissant une éclaboussure ou une pulvérisation accidentelle sur une membrane muqueuse, ou qui se blesse par perforation ou piqûre avec une aiguille potentiellement contaminée avec un virus, doit immédiatement prévenir l'investigateur principal et le superviseur médical.

On ignore si une dissémination volontaire provenant de patients ayant reçu des ME a lieu, mais elle ne peut pas être exclue. En cas de dissémination volontaire, on ignore donc par quelles voies une dispersion pourrait se produire, ainsi il est impossible d'appliquer un plan d'atténuation des risques spécifique aux étapes consécutives à l'administration du produit aux patients. Des informations toutefois seront fournies aux patients participant à l'essai, relatives aux mesures à prendre pour atténuer les risques potentiels prévisibles, notamment : ne pas toucher le site d'injection ; le cas échéant, se laver les mains soigneusement (précaution incluse dans le formulaire de consentement éclairé et le manuel de pharmacie) ; effectuer méticuleusement toutes les procédures d'hygiène applicables aux soins de la personne et à la protection de l'environnement.

## Références

- Résumé de la notification (SNIF) de l'étude clinique NOUS-209-01 : site Web du Centre commun de recherche de la Commission européenne (<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>, en anglais).-
- L'information sur l'essai NOUS-209-01 est incluse dans la base de données sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (en anglais).

**Contact**

Pour tout commentaire sur le dossier public ou nos activités, ou si vous souhaitez obtenir des informations supplémentaires sur la dissémination volontaire, veuillez nous contacter à l'adresse mentionnée ci-dessous.

Vous pouvez également consulter un résumé de la notification (SNIF) de l'étude clinique NOUS-209-01 sur le site Web du Centre commun de recherche de la Commission européenne (<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>, en anglais). Ces commentaires peuvent être adressés à la Commission via ce site Web.

**Déclarant**

Nouscom Srl  
Via di Castel Romano 100, 00128 Rome, Italie  
Tél. : +39 06 96036299  
Site Web : [www.nouscom.com](http://www.nouscom.com)

**Interlocuteur :**

[info@nouscom.com](mailto:info@nouscom.com)