



## INFORMATIE VOOR HET PUBLIEK

**Nouscom Srl**

### **Een multicentrum, open-label fase I/II-studie naar het genetische vaccin Nous-209 voor de behandeling van solide tumoren met microsatelliet-instabiliteit**

Europees meldingsnummer  
EudraCT N. 2021-002823-40

De introductie van genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) in het milieu is streng gereguleerd op Europees niveau door Richtlijn 2001/18/EG van 12 maart 2001, waarmee Richtlijn 90/220/EEG wordt ingetrokken, en op Belgisch niveau door een nieuw Koninklijk Besluit "tot reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu evenals van het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde organismen of van producten die er bevatten", waarmee het Koninklijk Besluit van 18 december 1998 wordt ingetrokken. De omzettingsprocedure loopt momenteel nog.

Om veilig gebruik van GGO's te garanderen, is in de bepalingen van bovengenoemd Koninklijk Besluit vastgelegd dat de introductie van GGO's voor experimentele doeleinden is verboden zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde minister. Zijn/haar beslissing is gebaseerd op een grondige beoordeling van de bioveiligheid van de geplande introductie, welke wordt uitgevoerd door de Bioveiligheidsraad. Deze is samengesteld uit diverse wetenschappelijke comités waarin onafhankelijke experts van Belgische universiteiten en overheidsinstellingen zijn samengebracht.

Voor het verkrijgen van de vereiste vergunning van de bevoegde minister heeft **Nouscom Srl** een aanvraagdossier ingediend bij de bevoegde autoriteit. Op basis van het advies van de Bioveiligheidsraad zou de bevoegde minister aan **Nouscom Srl** een vergunning kunnen verstrekken voor het uitvoeren van experimenten met een kandidaat-vaccin, zoals uiteengezet in aanvraag EudraCT N. 2021-002823-40.

De introductie vindt plaats in één ziekenhuis in Brussel:

Cliniques Universitaires Saint Luc, Service D'Oncologie Médicale, Avenue Hippocrate 10, 1200 Brussel

Naar verwachting start de studie in België in oktober 2022 en is deze in december 2024 voltooid.

Het geplande aantal patiënten in België is 15.

# INHOUDSOPGAVE

Inhoud:

|  |          |
|--|----------|
| <b>Algemene informatie .....</b>   | <b>3</b> |
| <b>Beschrijving van de studie.....</b>   | <b>3</b> |
| <b>Beschrijving van GGO-onderzoeksgeneesmiddelen.....</b>  | <b>4</b> |
| <b>Onderzoeks-/ontwikkelingsactiviteiten .....</b>   | <b>5</b> |
| <b>Aard en doel van de voorziene opzettelijke introductie.....</b>   | <b>5</b> |
| <b>Kader van onderzoek en/of ontwikkeling .....</b>  | <b>5</b> |
| <b>Voordelen .....</b>   | <b>6</b> |
| <b>Mogelijke voordelen van de doelbewuste introductie.....</b>   | <b>6</b> |
| <b>Risico's .....</b>  | <b>6</b> |
| <b>Beoordeling van mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu als gevolg van doelbewuste introductie .....</b>             | <b>6</b> |
| <b>Inperking, beheersingsmaatregelen .....</b>   | <b>6</b> |
| <b>Voorgestelde maatregelen ter beperking van mogelijke risico's, beheersing en garantie van opvolging van de doelbewuste introductie.....</b> | <b>6</b> |
| <b>Referenties.....</b>  | <b>8</b> |
| <b>Contact.....</b>  | <b>8</b> |

## Algemene informatie

### Beschrijving van de studie

Studie NOUS-209-01 is een fase I/II klinisch onderzoek dat momenteel wordt uitgevoerd in de VS en Spanje, en dat wordt uitgebreid voor de inclusie van nieuwe patiënten als onderdeel van fase II: de studie is gericht op het testen van een experimentele combinatie van immunotherapeutische middelen (zoals een vaccin) bij ongeveer 112 geïnformeerde en geselecteerde kankerpatiënten, in combinatie met een standaardbehandeling met een commercieel product, genoemd nieuwe “onderzoeksgeneesmiddelen”.

In deze klinische studie (hierna “studie” genoemd) wordt een nieuwe behandeling onderzocht, namelijk het immunotherapeutische middel Nous-209 (bestaande uit de onderzoeksgeneesmiddelen GAd20-209-FSP en MVA-209-FSP), in combinatie met pembrolizumab (Keytruda®), voor de behandeling van colorectale tumoren die niet zijn te genezen met alleen een operatie.

Colorectale tumoren die in aanmerking worden genomen voor de studie zijn tumoren die niet geschikt zijn voor operatie (niet-reseceerbaar) of die zich hebben verspreid naar andere delen van het lichaam (metastatisch), en waarvan uw onderzoeker door het nemen van een biopsie heeft geconstateerd dat de tumor mismatch-repair-deficiënt (dMMR) is of een hoge microsatelliet-instabiliteit (MSI-H) heeft. PD-L1 is de afkorting voor “programmed death ligand 1”. Dit is de aanduiding voor een eiwit dat helpt voorkomen dat afweercellen in het lichaam van de patiënt gezonde cellen aanvallen.

Veel tumorcellen dragen PD-L1 in zich en beschermen zich op deze manier tegen het immuunsysteem van de patiënt. In de afgelopen jaren zijn er geneesmiddelen goedgekeurd die de werking van PD-L1 en vergelijkbare moleculen blokkeren, waardoor het immuunsysteem van patiënten de aanval op de tumorcellen kan inzetten. Dergelijke geneesmiddelen worden “immuun checkpoint inhibitoren” genoemd. Eén hiervan, pembrolizumab, wordt in deze studie gegeven als permanente behandeling.

Voor colorectale tumoren zijn andere behandelopties beschikbaar dan deelname aan de studie: andere immunotherapieën, andere gerichte behandelingen, radiotherapie of chemotherapie, afzonderlijk of in combinatie. De studieonderzoekers kunnen beschikbare alternatieven bespreken met patiënten, inclusief de risico's en voordelen, en eventuele vragen die zij hebben, beantwoorden.

Tijdens de studie wordt gekeken hoe goed personen die Nous-209 gebruiken het middel verdragen, en of het veilig is om Nous-209 samen met pembrolizumab te nemen. Ook zal worden gekeken of het onderzoeksgeneesmiddel bepaalde effecten heeft op de immuuncellen, bloedsamenstelling en tumorweefsel van patiënten. Deze hangen samen met de werking van het immuunsysteem.

Nous-209 is een immunotherapeutisch middel. Dit betekent dat het wordt gegeven om een respons van het immuunsysteem van patiënten in gang te zetten welke is gericht tegen een bepaalde ziekte (bijv. zoals een griepvaccin is gericht tegen de griep). Nous-209 wordt gegeven tegen kanker met de bedoeling om een bestaande tumor te genezen of te verminderen. Daarom noemen we dit middel een anti-kanker immunotherapeutisch middel. Het wordt gegeven in combinatie met pembrolizumab omdat wordt gehoopt dat deze combinatie van het immunotherapeutisch middel

met een immuun checkpoint inhibitor werkzamer zal zijn bij het bestrijden van de tumor dan enkel één van beide middelen. Of dit zo is, is onderwerp van lopend onderzoek en kan daarom niet worden gegarandeerd. Dit is de eerste studie bij mensen waarin Nous-209 wordt gebruikt, hoewel het fase I-gedeelte van de studie is voltooid, evenals de patiëntenwerving, en alle patiënten een behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel hebben ontvangen. Tot op heden is er niets waargenomen dat erop wijst dat de Opdrachtgever de studie niet zou moeten voortzetten.

Deze studie wordt betaald door Nouscom Srl (de Opdrachtgever); Ergomed werkt samen met de Opdrachtgever om deze studie te beheren.

De behandeling begint met pembrolizumab, waarvan de patiënt om de 3 weken 200 mg krijgt toegediend via infusie in een ader, volgens de standaardbehandeling van het type tumoren dat in de studie is geïnculdeerd. Deze behandeling zal worden herhaald gedurende de gehele studie zolang de patiënt dit goed verdraagt.

### Beschrijving van GGO-onderzoeksgeneesmiddelen

Nous-209 is de naam van het experimentele immunotherapeutische middel dat aan studiedeelnemers zal worden toegediend. Het bestaat uit twee vaccins die achter elkaar worden toegediend, namelijk GAd20-209-FSP (priming vaccinatie) en MVA-209-FSP (boostervaccinatie). Het oorspronkelijke GAd is een gorillavirus en het oorspronkelijke MVA is een verzwakt virus dat is afgeleid van het vacciniavirus na een lange selectie in celcultuur van niet-replicerende virusvarianten.

Zowel GAd20-209-FSP als MVA-209-FSP zijn recombinantvirussen. Dit betekent dat het genetische gemodificeerde organismen (GGO's) zijn. Ze zijn niet in staat zich te delen en mensen of dieren te besmetten, omdat ze zijn gemodificeerd door middel van verschillende procedures waarbij het deel van hun genoom (DNA) dat verantwoordelijk was voor replicatiestappen in de oorspronkelijke, niet-recombinant virussen werd geëlimineerd. Bovendien is in beide niet-replicerende GGO-virussen via moleculair-biologische technieken een vreemde DNA-sequentie ingebracht die de informatie bevat om patiëntspecifieke 'neoantigenen' tegen kanker te produceren. Dit zijn eiwitmoleculen die niet voorkomen in normaal weefsel, maar enkel in tumorweefsel. Het immuunsysteem van de kankerpatiënt herkent deze eiwitmoleculen als een lichaamsvreemd doel en valt deze aan. Wanneer de GGO-producten GAd20-209-FSP en MVA-209-FSP, die een grote hoeveelheid gekloonde neoantigenen bevatten, worden toegediend aan de patiënt, zou deze immuunreactie krachtiger en effectiever moeten zijn.

Het immunotherapeutisch middel Nous-209 is zodanig gegeneerd dat het een reeks van 209 frameshift-eiwitten produceert (waarvan is aangetoond dat deze aanwezig zijn in uw tumortype). De patiënt krijgt de eerste dosis van de primingvaccinatie, het immunotherapeutisch middel GAd20-209-FSP, in week 1, op dezelfde dag als de 1ste dosis pembrolizumab. Als de patiënt het vaccin goed verdraagt, ontvangt hij/zij een 2e, 3e en 4e dosis van het boostervaccin, het immunotherapeutisch middel MVA-209-FSP, een week na de eerste injectie, en vervolgens in week 4 en 7, samen met de volgende pembrolizumab-infusies.

Het GGO-vaccin wordt toegediend als een intramusculaire injectie. Om te voorkomen dat de GGO's het milieu verontreinigen - ook al zijn deze niet schadelijk en kunnen ze zich niet vermenigvuldigen - wordt de injectieplaats 30 minuten lang afgedekt met een verband. Dit verband wordt daarna behandeld als biologisch gevaarlijk afval. Verder wordt de patiënten verzocht de injectieplaats niet aan te raken en hun handen te wassen wanneer dit per ongeluk toch gebeurt.

Er zal geen opzettelijke introductie van de GGO's in het milieu plaatsvinden. Dit kan echter niet worden uitgesloten vanwege mogelijke uitscheiding van GGO's via lichaamsvloeistoffen van de behandelde patiënten binnen en buiten de klinische centra. Hierover zijn geen gegevens beschikbaar omdat de producten voor de eerste keer worden gebruikt in de voorgestelde studie NOUS-209-01.

## Onderzoeks-/ontwikkelingsactiviteiten

### Aard en doel van de voorziene opzettelijke introductie

Vanwege het feit dat geen bewijs is geleverd van doelbewuste introductie afkomstig van patiënten na toediening van onderzoeksgeneesmiddelen, maar dat dit eenvoudigweg niet valt uit te sluiten, bestaan hiervoor geen doelen. Een eventuele doelbewuste introductie moet worden beschouwd als een onvermijdelijk gevolg van de fysiologische uitscheiding van de onderzoeksgeneesmiddelen uit het menselijk lichaam, waarvoor de opdrachtgever geen direct bewijs heeft omdat de specifieke producten voor het eerst zullen worden gebruikt in klinische studie NOUS-209-01.

### Kader van onderzoek en/of ontwikkeling

De onderzoeksgeneesmiddelen zijn geproduceerd via stappen zoals celcultuur en in-vitro moleculair-biologische bewerkingen onder gecontroleerde omstandigheden ten aanzien van biologische risico's. Hoewel deze GGO-onderzoeksgeneesmiddelen zijn geclassificeerd als biologisch risiconiveau 1 en onder BSL-1 omstandigheden moeten worden behandeld, zijn zowel de onderzoekslaboratoria van Nouscom als de productielaboratoria van Reithera (Goede productiepraktijken, GMP, type) BSL-2. De producten zijn dus behandeld en, voor zover dit het geval is, verwijderd volgens strengere procedures dan die van BSL-1. In deze onderzoeks-/ontwikkel-/productiefasen is geen sprake van doelbewuste introductie, maar enkel van ingeperkte introductie.

Ook dierstudies met Nous-209-producten zijn uitgevoerd onder gecontroleerde omstandigheden (goede laboratoriumpraktijken, GLP). Deze dierstudies zijn verplicht voordat wordt gestart met de klinische fase van geneesmiddelenonderzoek om zekerheid te krijgen over de veiligheid (toxicologische studies) en de verdeling van het product in het lichaam (farmacokinetiek). De studies zijn uitgevoerd door Europese CRO's die voldoen aan alle Europese regelgeving, inclusief regelgeving inzake verwijdering van biologisch gevaarlijk materiaal. Behalve de resten van de proefdieren zijn ook alle organen en biologische vloeistoffen verwijderd overeenkomstig de regelgeving voor verwijdering van gevaarlijk biologisch afval. Zelfs bij deze studies heeft geen doelbewust introductie plaatsgevonden.

Zowel de farmacokinetische als de toxicologische studie met de GGO-onderzoeksgeneesmiddelen hebben zeer goede resultaten opgeleverd. De volledige rapporten maken deel uit van het aanvraagdossier voor klinische studie NOUS-209-01.

**Voordelen****Mogelijke voordelen van de doelbewuste introductie**

Het mogelijke voordeel van het gebruik van Nous-209-onderzoeksgeneesmiddelen bij mensen hangt samen met de verbetering van de huidige behandeling voor colorectale kanker. Om er zeker van te zijn dat verbetering inderdaad het doel is van het klinische programma met Nous-209, is NOUS-209-01 de eerste studie die wordt uitgevoerd.

Vanwege het feit dat er, voor zover bekend, geen sprake is van doelbewuste introductie afkomstig van patiënten na toediening van onderzoeksgeneesmiddelen, maar dat dit niet valt uit te sluiten, bestaat er geen voorspelbaar voordeel van doelbewuste introductie als gevolg van de deelname van patiënten aan klinische studie NOUS-209-01.

**Risico's****Beoordeling van mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu als gevolg van doelbewuste introductie**

Voor zover bekend is er geen sprake van doelbewuste introductie afkomstig van patiënten na toediening van onderzoeksgeneesmiddelen, maar dit valt niet uit te sluiten. Naast het feit dat dit niet alleen een aantoonbare mogelijkheid is, die hoofdzakelijk berust op de hypothese van virusuitscheiding via lichaamsvloeistoffen, moet er ook rekening mee worden gehouden dat de risico's die inherent zijn aan een hypothetische introductie van de onderzoeksgeneesmiddelen in het milieu, verwaarloosbaar zijn. Bovendien zijn beide onderzoeksgeneesmiddelen zodanig genetisch gemodificeerd dat ze het vermogen om zich te repliceren buiten specifieke laboratoriumcellijnen hebben verloren (geen verse cellen afkomstig van dieren of mensen, maar geselecteerde cellen die enkel kunnen leven en zich vermenigvuldigen onder gecontroleerde laboratoriumomstandigheden). Deze onderzoeksgeneesmiddelen zijn volstrekt niet in staat om te groeien in het milieu en om dieren of levende wezens in het algemeen te infecteren. Zelfs in het hypothetische geval dat zij het milieu zouden besmetten, zou dat geen gevolgen hebben voor flora en fauna, inclusief de menselijke bevolking.

De werking van de onderzoeksgeneesmiddelen in de voorgestelde klinische studie is niet gebaseerd op infectie en replicatie (hiertoe zijn zij niet in staat), maar puur op het inbrengen in het menselijk lichaam via intramusculaire toediening en het fungeren als vector voor DNA-sequenties met gekloonde neoantigenen die worden omgevormd tot de bijbehorende eiwitten, die op hun beurt het natuurlijke immuunsysteem een stimulans geven tegen de specifieke tumor waarvan zij afkomstig zijn.

**Inperking, beheersingsmaatregelen****Voorgestelde maatregelen ter beperking van mogelijke risico's, beheersing en garantie van opvolging van de doelbewuste introductie.**

Tijdens de omgang met de onderzoeksgeneesmiddelen in de klinische centra zullen BSL-1 voorwaarden worden toegepast. Deze worden hierna gedetailleerd beschreven. Aangezien de instellingen waar niet-klinische handelingen met de onderzoeksgeneesmiddelen plaatsvonden zijn opgezet en worden gebruikt als BSL-2 locaties, zijn de middelen feitelijk behandeld volgens bijbehorende voorschriften (zie ook het gedeelte Onderzoeks-/ontwikkelingsactiviteiten).

De operationele omstandigheden die gelden voor BSL-1, en die toereikend zijn voor GAd20-209-FSP en MVA-209-FSP en die tevens zijn opgenomen in Bijlage 2 van het Common Application Form (CAF) dat is bijgevoegd bij het aanvraagdossier, worden hieronder vermeld:

**Toepasselijke voorzorgsmaatregelen voor virussen uit risicogroep 1 worden aanbevolen voor het gebruik van onderzoeksgeneesmiddelen GAd20-209-FSP en MVA-209-FSP in laboratoria en in de klinische praktijk (bioveiligheidsniveau 1, BSL-1).**

Bioveiligheidsniveau 1 geldt voor laboratorium- of klinische settings waarin personeel werkt met micro-organismen met een laag risico, en die geen tot weinig infectiegevaar opleveren voor gezonde volwassenen.

Deze laboratoriumsetting bestaat meestal uit onderzoek dat plaatsvindt op werktafels zonder gebruik van speciale uitrusting voor contaminanten. Een BSL-1 zone hoeft niet te worden geïsoleerd van omliggende faciliteiten en wordt gebruikt voor activiteiten waarvoor enkel standaard microbiologische praktijken zijn vereist, zoals:

- Alleen mechanische pipettering (geen mondpipettering toegestaan)
- Veilig gebruik van scherpe voorwerpen
- Vermijden van spattende vloeistoffen of aerosolen
- Dagelijkse ontsmetting van alle werkoppervlakken na voltooiing van de werkzaamheden
- Handen wassen
- Verbod op voedsel, dranken en rookartikelen in de laboratoriumomgeving
- Persoonlijke beschermingsmiddelen, zoals; oogbescherming, handschoenen en een laboratoriumjas, of witte jas of schort
- Borden voor BSL-1 biogevaar
  - i. Onmiddellijke ontsmetting na morsen. Infectiematerialen worden ook ontsmet voordat deze worden verwijderd, meestal door het gebruik van een autoclaaf of andere ontsmettingshulpmiddelen. Verder worden restmaterialen verwijderd overeenkomstig nationale en lokale regelgeving inzake GGO-afval.
    - Voor gemorste materialen buiten een biologische veiligheidskast kunnen de volgende procedures worden gebruikt:
  - ii. Draag handschoenen, spatbescherming en schort, dek de gemorste stof af met papieren handdoeken en giet vervolgens vers bereid desinfectiemiddel (meestal bleekmiddel of een gelijkwaardig product, in verdunningsverhouding 1:0) over de papieren handdoeken.
  - iii. Laat het desinfectiemiddel minstens 30 minuten in contact blijven met de gemorste stof.
  - iv. Pak de papieren handdoek op en gooi deze in de container voor biologisch gevaarlijk afval.
  - v. Gebroken glas moet worden opgepakt met een tang en in een container voor scherpe voorwerpen worden gegooid.
  - vi. Veeg de morsplek schoon met desinfectiemiddel. Trek vervolgens de



handschoenen uit en verwijder deze op de juiste wijze. Was uw handen met zeep of een geschikt alternatief.

Alle procedures waarbij sprake is van een verhoogd risico op verspreiding van aerosolen, zoals centrifugeren of ultrasoonbehandeling, moeten worden verricht in een biologische veiligheidskast.

Personeelsleden bij wie zich spat- of spuitongevallen voordoen waarbij slijmvliezen worden geraakt, of die te maken krijgen met prik- of naaldletsel waarbij sprake kan zijn van virusbesmettingsgevaar, moeten dit onmiddellijk melden bij de Hoofdonderzoeker en Medisch toezichthouder.

Vanwege het feit dat er geen bewijs is geleverd van doelbewuste introductie afkomstig van patiënten na toediening van onderzoeksgeneesmiddelen, kan dit echter ook niet worden uitgesloten. Daarom is niet bekend - indien doelbewuste introductie zich toch voordoet - via welke routes deze zou kunnen plaatsvinden. Om deze reden is het niet mogelijk een specifiek mitigatieplan te hanteren voor te nemen maatregelen na toediening van het product aan patiënten. Aan patiënten die aan de studie deelnemen worden echter instructies gegeven over maatregelen die zij moeten nemen om mogelijke voorspelbare risico's te beperken, bijvoorbeeld: raak de injectieplaats niet aan; gebeurt dit toch, was uw handen dan goed (staat vermeld in informatie- en toestemmingsformulier en apothekershandleiding); bij de zorg voor personen en omgeving moeten alle hygiëneprocedures met bijzondere aandacht worden toegepast.

## Referenties

- Samenvatting van de kennisgeving (SNIF, Summary of notification) van klinische studie NOUS-209-01: website van het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Europese Commissie (<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>).

- Informatie over studie NOUS-209-01 is te vinden in de [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) database.

## Contact

Hebt u opmerkingen over het publieke dossier of onze activiteiten, of wilt u aanvullende informatie ontvangen over de doelbewuste introductie, neem dan contact op via het hieronder vermelde adres.

Ook hebt u toegang tot een samenvatting van de kennisgeving (SNIF) op de website van het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Europese Commissie (<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>). Opmerkingen kunnen worden geadresseerd aan de Commissie via deze website.

### Kennisgever

Nouscom Srl

Via di Castel Romano 100, 00128 Rome, Italië

Tel: +39 06 96036299

Website: [www.nouscom.com](http://www.nouscom.com)

### Contactpersoon:

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