



**TG4010**

**Information publique**

**28 Juin 2011**

## ABBREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
OGM	Organisme génétiquement modifié
IL2	Interleukine-2
IM	Intramusculaire
IT	Intratumoral
IV	Intraveineux
MUC1	Mucine 1
MVA	Virus Ankara modifié
MVATG9931	Vecteur recombinant
aNK	Cellule tueuse naturelle activée
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
SG	Survie globale
UFP	Unité formant plaque
T	Trimestre
SC	Sous-cutané
TG4010 ou MVA-MUC1-IL2	Suspension virale du MVATG9931
LSN	Limite supérieure de la normale

## Objectif de ce communiqué

Ce communiqué a lieu dans le cadre de l'étude clinique de Phase IIb/III TG4010.14 intitulée « *Étude de phase IIb/III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, comparant le traitement de première ligne avec ou sans le produit d'immunothérapie TG4010 chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IV* ».

Cette étude vise à déterminer si le vaccin thérapeutique TG4010 améliore les bénéfices du traitement habituel du cancer du poumon.

## Nom et adresse du commanditaire

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

## Informations liées au communiqué

Quelque 65 centres répartis en Europe, aux États-Unis et en Israël incluront des patients dans la Phase IIb de l'étude. D'autres centres (environ 200 au total, y compris dans d'autres régions du monde) seront ouverts dès que les résultats de l'analyse finale de l'efficacité de la Phase IIb seront disponibles.

Il est prévu que l'étude inclue un minimum de 1 018 patients (206 lors de la Phase IIb et 812 lors de la Phase III).

L'étude devrait débuter au quatrième trimestre (T4) de 2011, l'inclusion se terminant au T2 de 2015, et se clôturer au T4 de 2015. Il est prévu que 30 patients soient recrutés dans 4 centres en Belgique. Les centres suivants sont pris en compte pour l'étude proposée :

Investigateur	Institution
<b>Dr. Léon Bosquee</b>	C. H. U. Sart-Tilman
<b>Dr. Frédérique Bustin</b>	C. H. R. de la Citadelle
<b>Dr. Danny Galdermans</b>	ZNA Middelheim
<b>Dr. Frederic Forget</b>	Centre Hospitalier de l'Ardenne

Il s'agit d'une étude en double aveugle. Le sujet sera affecté aléatoirement à l'un des groupes de traitement suivants :

- **Groupe 1** : traitement standard (y compris chimiothérapie) + TG4010.
- **Groupe 2** : traitement standard (y compris chimiothérapie) + placebo.

Chaque sujet aura une chance sur deux d'être affecté à chacun des groupes.

L'administration du TG4010 se fait par injection sous-cutanée (SC) d'une petite quantité de liquide (~0,5 ml), alternativement dans la cuisse et le bras. Les patients recevront l'injection une fois par semaine pendant les 6 premières semaines, puis une fois toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'arrêt prématuré du traitement de l'étude pour une raison quelconque (effet indésirable, par exemple). La dose de TG4010 sera chaque fois la même, à savoir  $1,0 \times 10^8$  unités formant plage (UFP).

### **Description générale de l'organisme génétiquement modifié (OGM)**

Le TG4010 est une suspension du vecteur viral recombinant MVATG9931. Le vecteur MVATG9931, la substance active du TG4010, est un OGM. Il est issu d'une souche fortement affaiblie du virus de la vaccine Ankara (MVA) modifié, dans laquelle ont été introduites les séquences de nucléotides qui codent l'antigène humain mucine 1 (MUC1) et l'interleukine-2 humaine (IL2).

Le TG4010 a été développé en vue d'un usage immunothérapeutique chez les patients cancéreux dont les tumeurs expriment l'antigène MUC1. Le CPNPC est actuellement la principale indication.

Le TG4010 a pour but d'induire une réaction immunitaire cellulaire propre à la MUC1 et de produire une activation non spécifique de plusieurs éléments du système immunitaire.

### Avantages

Malgré l'amélioration progressive des normes de soin, les besoins médicaux en matière de CPNPC restent énormes et de nouvelles approches sont nécessaires pour faire évoluer de manière significative le pronostic de cette maladie. En modifiant les relations hôte/tumeur, les produits immunothérapeutiques tels que le TG4010 pourraient y parvenir.

Le bénéfice thérapeutique visé du vaccin TG4010 est l'amélioration des bénéfices des traitements standard des patients cancéreux dont les tumeurs expriment l'antigène MUC1.

Les études de phase II précédentes portant sur le CPNPC à un stade avancé, à savoir les études TG4010.05 et TG4010.09, ont toutes deux atteint leur critère d'évaluation primaire et suggéré un bénéfice clinique lié à l'ajout du TG4010 à la chimiothérapie de première ligne par cisplatine + vinorelbine ou cisplatine + gemcitabine, en particulier chez les patients dont le taux de cellules tueuses naturelles activées (aNK) était inférieur ou égal à la limite supérieure de la normale (LSN) à l'état de base, comme cela a été démontré lors de l'étude TG4010.09. Par conséquent, ces observations justifient d'autres études sur l'efficacité du TG4010 en tant que complément au traitement, auprès d'un nombre de patients plus important et en association avec des traitements de première ligne différents.

Afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'ajout du TG4010 améliore les résultats du traitement de première ligne chez les patients atteints d'un CPNPC au stade IV avec cellules tumorales exprimant le MUC1, selon leur taux de cellules aNK avant le traitement, la présente étude de phase IIb/III a été conçue dans le but de comparer la combinaison TG4010 + traitement de première ligne à la combinaison placebo + traitement de première ligne au sein de cette population. Cette analyse aura lieu indépendamment dans chaque sous-groupe de patients, en fonction de leur taux de cellules aNK avant le traitement.

### Risques

Le virus parental du vecteur MVATG9931, le MVA, est une souche virale fortement affaiblie, obtenue à partir de la souche Ankara du vaccin, uniquement capable d'infecter un nombre limité d'hôtes (Mayr, Hochstein-Mintzel et al. 1975), (Mayr, Stickl et al. 1978), (Carroll and Moss 1997). Le MVA a été développé spécialement pour immuniser les patients à haut risque (enfants de moins de 3 ans et patients présentant des troubles nerveux, des allergies ou des maladies cutanées, des maladies chroniques) contre la variole. Il a été testé sur de nombreuses espèces animales et utilisé pour la primo-vaccination de plus de 120 000 enfants et adultes (Mayr, Hochstein-Mintzel et al. 1975), (Mayr, Stickl et al. 1978), (Stickl, Hochstein-Mintzel et al. 1974). Aucun problème majeur n'a été observé lors des campagnes de vaccination (à part une légère rougeur à l'endroit de l'injection et une fièvre supérieure à 38°C et/ou un malaise général chez un faible pourcentage de sujets) ni aucune complication grave (telle qu'une encéphalite ou une septicémie, observée après l'injection d'autres souches du virus du vaccin) (Mahnel and Mayr 1994), (Stickl, Hochstein-Mintzel et al. 1974).

À ce jour, le TG4010 a été injecté par voie intramusculaire (IM) ou SC à 270 patients souffrant de divers types de cancers et plus de 800 patients ont reçu des vecteurs à base du MVA de Transgene possédant des profils de sécurité acceptables, par voie SC, IM ou intra-tumorale (IT). Les effets indésirables les plus fréquents attribués au TG4010 étaient des réactions légères à modérées liées au vaccin, telles que des réactions à l'endroit de l'injection et/ou des réactions cutanées (érythème, douleur, induration et inflammation), une fatigue, une pyrexie, un état grippal et une myalgie.

En outre, des études toxicologiques animales portant sur le TG4010 ont été réalisées sur des souris, des rats et des lapins, après une et/ou plusieurs administrations par voie intraveineuse (IV), IM ou SC. L'administration du TG4010 a été bien tolérée et aucune réaction indésirable significative et spécifique au TG4010 n'a été observée, à l'exception de quelques réactions locales mineures à l'endroit de l'injection, fréquemment observées après l'administration de vaccins.

Compte tenu de ces observations, le TG4010 est considéré comme possédant un profil de sécurité favorable.

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

*Contrôle de la dissémination de l'OGM et des gènes*

#### Conditions de conservation et d'utilisation :

Le TG4010 est une préparation congelée et doit être conservé dans les centres hospitaliers à une température inférieure à -20°C, dans un congélateur auquel l'accès est contrôlé, sous la responsabilité de l'investigateur et/ou du pharmacien. L'accès au lieu de conservation du TG4010 est limité aux personnes autorisées, conformément aux procédures internes de l'hôpital.

#### Préparation en vue de l'administration :

Un protocole de préparation contenant des instructions détaillées pour la préparation du produit est fourni par Transgene à l'attention du pharmacien de l'étude/de l'investigateur.

La suspension virale est administrée par voie SC à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille adaptée, dans l'heure qui suit sa préparation.

### Surveillance des patients :

Les patients reçoivent le TG4010 dans une chambre d'hôpital classique. Hormis le personnel hospitalier, personne ne doit être présent lors de l'injection du produit. Le patient restera quelques minutes dans la chambre afin d'être observé, puis rentrera chez lui.

Le vecteur MVA n'est pas propagateur, est peu reproductible (la réplication échoue à un stade avancé du cycle de vie du virus, après une réplication de l'acide désoxyribonucléique [ADN], y compris la séquence de codage de Transgene ; la morphogenèse du virion est interrompue) et est non intégratif (l'ADN du virus reste localisé dans le cytoplasme de la cellule et ne s'intègre pas à l'ADN de la cellule hôte). Compte tenu de ces propriétés, le virus reste plus que probablement dans la peau, ce qui empêche sa dissémination dans les fluides corporels et l'environnement.

Les données relatives à l'excrétion virale recueillies jusqu'à présent lors d'études cliniques antérieures portant sur le TG4010 et d'autres vecteurs MVA recombinants de Transgene ont confirmé l'absence de dissémination. Plus de 100 patients (n=148) ont été surveillés après l'injection des vecteurs MVA recombinants par voie IM ou SC à des niveaux de dose équivalents afin de détecter la présence d'ADN viral dans le sang et l'urine. Aucune trace d'ADN viral n'a été retrouvée dans les échantillons. Ces résultats confirment le caractère non propagateur du vecteur MVA.

### *Stabilité génétique de l'OGM*

Les modifications génétiques du virus MVA, qui sous-tendent son caractère non propagateur et peu reproductible dans les cellules de mammifères, empêchent et limitent sa propagation dans l'environnement. La réparation de plusieurs gènes serait nécessaire afin de restaurer pleinement la capacité du virus MVA à se répliquer dans des cellules humaines (Wyatt, Carroll et al. 1998). Ce phénomène est hautement improbable, car il nécessiterait des recombinaisons génétiques avec le virus de la variole sauvage, lequel n'est pas présent naturellement dans l'environnement et n'est pas endémique chez l'humain.

La production des particules MVA recombinantes a lieu dans des cellules de laboratoire spécifiques. Chaque lot produit en vue d'études cliniques est soumis à des contrôles lors des différentes étapes de la production afin de garantir l'intégrité et la fonctionnalité du génome du MVA recombinant et ainsi, la préservation de ses propriétés non propagatrices et peu reproductibles. L'expression des gènes codant les protéines MUC1 et IL2 est également contrôlée pour chaque lot.

La possibilité de contrôle de la stabilité génétique du TG4010 chez les patients est limitée. Cependant, l'évaluation de la réaction immunitaire au virus à diverses reprises lors de l'étude permet de contrôler son efficacité biologique et, indirectement, sa stabilité génétique.

### *Destruction du matériel contenant l'OGM*

Dans les services hospitaliers où des patients sont traités par le TG4010, une fiche technique du produit est fournie au personnel formé à la manipulation du produit. Tous les matériaux en contact avec le TG4010 seront décontaminés et/ou détruits conformément à la procédure habituelle de l'hôpital relative aux déchets infectieux.

### *Exigences en matière de formation*

Lors de la visite de démarrage organisée par un prestataire de services de Transgene, toutes les

personnes impliquées dans l'étude clinique (médecin, infirmiers, pharmacien) seront informées en détail des objectifs et du calendrier de l'étude ainsi que de la nature du produit, des risques possibles liés au produit, des procédures de manipulation requises et des mesures à prendre en cas de propagation accidentelle. Toutes ces recommandations sont aussi décrites dans un document résumant l'ensemble des informations relatives au produit, intitulé « Brochure pour l'investigateur », et dans les fiches d'information distribuées au personnel impliqué dans l'étude.

### *Situations d'urgence*

L'équipe médicale assurera une surveillance biologique et clinique des patients recevant le TG4010 durant toute leur participation à l'étude. Tout événement imprévu pourra donc être détecté rapidement, traité immédiatement et pris en charge au cas par cas.

En ce qui concerne la manipulation du produit dans les hôpitaux, Transgene fournira une fiche d'information formulant des recommandations à suivre en cas de propagation accidentelle du produit, de contamination cutanée avec ou sans plaie, de contamination oculaire et d'ingestion. Cette fiche sera fournie à l'équipe médicale et sera disponible aux endroits où le produit est manipulé.

### **Résumé de l'évaluation des effets et des risques environnementaux**

La probabilité de la propagation du TG4010 dans l'environnement est très faible, compte tenu de l'expérience clinique antérieure avec ce produit et d'autres vecteurs MVA recombinants développés par Transgene. Le vecteur MVA est non propagateur et peu reproductible, ce qui limite fortement le risque de propagation. En outre, un virus de la vaccine de type sauvage, possédant une capacité de propagation intacte, serait nécessaire pour permettre la propagation de l'OGM dans l'environnement. Ceci est très peu probable puisqu'aucun virus de la vaccine sauvage n'est actuellement endémique parmi la population humaine. Il est aussi très improbable que toutes les mutations indépendantes nécessaires à la restauration du génome du virus parental (sauvage) aient lieu. Ce phénomène n'a jamais été observé lors de la vaccination contre la variole chez l'homme et un mécanisme capable de déclencher et de sélectionner un événement de cette ampleur est improbable.

De plus, des études ont montré que la réparation de plusieurs gènes serait nécessaire afin de restaurer pleinement la capacité du virus MVA à se reproduire efficacement dans des cellules humaines (Wyatt, Carroll et al. 1998). Ces résultats sont conformes à l'incapacité de détecter des révertants spontanés du virus MVA et sont en faveur de la sécurité d'emploi du virus MVA comme vaccin et vecteur de thérapie génique.

### **Références**

- Carroll, M. W. and B. Moss. "Poxviruses as expression vectors." *Current Opinion in Biotechnology*. (1997) 8(5): 573-577.
- Mahnel, H. and A. Mayr. "Erfahrung bei der Schutzimpfung gegen Orthopocken von Mensch und Tier mit dem Impfstamm MVA." *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*. (1994) 107: 253-256.
- Mayr, A., V. Hochstein-Mintzel, et al. "Abstammung, Eigenschaften und Verwendung des attenuierten Vaccinia-Stammes MVA." *Infection*. (1975) 3(1): 6-14.

- Mayr, A., H. Stickl, et al. "Der Pockenimpfstamm MVA: Marker, genetische Struktur, Erfahrung mit der parenteralen Schutzimpfung und Verhalten im abwehrgeschwächten Organismus." *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. I. Abt. Originale. B: Umwelthygiene. Krankenhaushygiene. Arbeitshygiene. Präventive Medizin.* (1978) 167: 375-390.
- Stickl, H., V. Hochstein-Mintzel, et al. "MVA-Stufenimpfung gegen Pocken. Klinische Erprobung des attenuierten Pocken-Lebendimpfstoffes, Stammes MVA." *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* (1974) 99: 2386-2392.
- Wyatt, L. S., M. W. Carroll, et al. "Marker rescue of the host range restriction defects of modified vaccinia virus Ankara." *Virology.* (1998) 251(2): 334-342.