TG4010

Public Information

11 Mai 2017

ABREVIATIONS

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

Objectif de ce communiqué

Ce communiqué a lieu dans le cadre de l'essai Clinique de Phase II intitulé « *Essai clinique de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie de première ligne associée au TG4010 et au nivolumab chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non-épidermoïde au stade avancé*».

TG4010 est un organisme génétiquement modifié (OGM); nivolumab et la chimiothérapie ne sont pas des OGM.

Cette étude vise à déterminer si le vaccin thérapeutique TG4010 en combinaison avec nivolumab améliore les bénéfices du traitement habituel par chimiothérapie du cancer du poumon.

Nom et adresse du promoteur de l'essai clinique:

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

Informations liées au commniqué

L'essai clinique TG4010.24 est une étude à bras unique ce qui signifie que les 39 patients prévus dans l'étude recevront la triple combinaison (TG4010 + nivolumab + chimiothérapie).

L'étude TG4010.24 devrait débuter au 1er trimestre 2018 (T1) et se finir au 1er trimestre 2020.

En Belgique, un unique site clinique (Centre Hospitalier de l'Ardenne - Site de Libramont – Dr Forget) devrait participer à l'étude and recruter 5 patients.

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.

Nivolumab est un anticorps monoclonal humain, un type de protéine conçu pour reconnaître et se lier à une substance cible dans le corps. Nivolumab se lie à une protéine cible appelée récepteur "programmed death-1" (PD-1), qui peut éteindre l'activité des cellules T (un type de globule blanc qui fait partie du système immunitaire, les défenses naturelles du corps). En se liant au PD-1, nivolumab bloque son action et l'empêche d'éteindre vos cellules T. Cela permet d'augmenter leur activité contre les cellules cancéreuses.

Nivolumab a déjà démontré une activité dans le CPNPC et est ainsi sur le marché avec une indication pour le traitement du CPNPC ayant été délivré par l'autorité de santé européenne (EMA).

Il est espéré que TG4010 en combinaison avec nivolumab, deux médicaments agissant sur le système immunitaire avec des mécanismes d'action différents, lorsqu'ils seront administrés avec une chimiothérapie puissent augmenter la réponse immunitaire et l'activité antitumorale. Cela sera testé dans le cadre de l'étude TG4010.24 évaluant la sécurité et l'efficacité de la combinaison (TG4010 + nivolumab + chimiothérapie) chez des patients atteints de CPNPC.

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. 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. 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).

A ce jour, 380 patients ont été traité avec TG4010. 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. Une injection de TG4010 peut causer des rougeurs, douleurs, démangeaisons d'intensité légère à modérée au site d'injection ; ces réactions au site d'injection peuvent durer plusieurs jours. Elle peut aussi causer de la fatigue, de la fièvre, une diminution du nombre de globules blancs, des frissons et des douleurs musculaires d'intensité légère ou modérée. Rarement des réactions cutanées ont été observées mais elles étaient

toujours d'intensité modérées et transitoires.

De nombreuses cellules humaines saines sont porteuses du type normal de MUC1 à leur surface. Il n'est donc pas possible d'exclure le développement d'une réponse auto-immune contre les tissus sains (le système immunitaire du corps attaque ses propres cellules) pouvant provoquer des douleurs articulaires, des aphtes, ou une atteinte rénale. Cependant, cet effet n'a jamais été observé à ce jour avec le TG4010.

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.

Monitoring of the direct and indirect effects of the GMO on patients will be achieved using the following clinical parameters: physical examinations, vital signs, adverse event reporting, assessment of injection site reactions, complete blood cells count, biochemistry analyses, electrocardiogram, auto-immunity evaluation, tumor evaluation, immunological assessments.

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 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 technique 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 technique sera fournie à l'équipe médicale et sera disponible aux endroits où le produit est manipulé.

Summary of the assessment of the effects and environmental risks

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. 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.