



Öffentliche Information

Klinische Studie BT-001.01

Eine Phase I/IIa-Studie mit intratumoralem BT-001 (TG6030), das allein oder in Kombination mit Pembrolizumab bei Patienten mit kutanen oder subkutanen Läsionen oder leicht injizierbaren Lymphknoten von metastasierten/fortgeschrittenen soliden Tumoren verabreicht wird.

**Sponsor:
Transgene**

Endversion - 17. Juli 2020

ABKÜRZUNGEN

| | |
|--------|--|
| CTLA-4 | Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4 |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| GM-CSF | Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor |
| GVO | Genetisch veränderter Organismus |
| IT | Intratumoral |
| IV | Intravenös |
| RR | Ribonukleotidreduktase |
| TK | Thymidinkinase |

Zweck der Freisetzung

Die Freisetzung erfolgt im Rahmen der klinischen Studie mit dem Titel „*Eine Phase I/IIa-Studie mit intratumoralem BT-001 (TG6030), das allein oder in Kombination mit Pembrolizumab bei Patienten mit kutanen oder subkutanen Läsionen oder leicht injizierbaren Lymphknoten von metastasierten/fortgeschrittenen soliden Tumoren verabreicht wird*“.

BT-001 ist ein genetisch veränderter Organismus (GVO); Pembrolizumab ist kein GVO.

Diese klinische Studie ist in drei Teile gegliedert:

- Erster Teil (Phase I, Teil A): Zweck dieses Teils ist es, die Sicherheit und Verträglichkeit von BT-001 zu untersuchen, das bei Patienten mit kutanen (d. h. Haut) oder subkutanen (d. h. direkt unter der Haut) Läsionen oder leicht injizierbaren Lymphknoten von metastasierten/fortgeschrittenen soliden Tumoren wiederholt direkt in Tumoren injiziert wird.
- Zweiter Teil (Phase I, Teil B): Zweck dieses Teils ist es, die Sicherheit und Verträglichkeit von BT-001 in Kombination mit intravenösen (IV) Infusionen von Pembrolizumab bei Patienten mit kutanen (d. h. Haut) oder subkutanen (d. h. direkt unter der Haut) Läsionen oder leicht injizierbaren Lymphknoten von metastasierten/fortgeschrittenen soliden Tumoren zu untersuchen.
- Dritter Teil (Phase IIa): Zweck dieses Teils ist es, zu untersuchen, ob BT-001 in Kombination mit IV Infusionen von Pembrolizumab Patienten mit metastasiertem/fortgeschrittenem Weichteilsarkom, Merkelzellkarzinom, Melanom, triple-negativem Mammakarzinom oder nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bei der Tumorbekämpfung hilft.

Art der Freisetzung

Die Freisetzung besteht darin, BT-001 bei Patienten mit solidem Tumor in einem Krankenhausraum direkt in den Tumor zu injizieren. Je nach Anzahl und Größe der zu injizierenden Läsion(en) werden zwischen 1 und 4 ml BT-001 injiziert. Die teilnehmenden Patienten erhalten wiederholte Gaben von BT-001: bis zu 4 Gaben (Phase I, Teil A) oder bis zum dokumentierten, bestätigten Fortschreiten der Krankheit, zu inakzeptabler Toxizität oder zur Verweigerung des Patienten (Phase I, Teil B oder Phase IIa). Bei einem bestimmten Patienten bleibt das Dosierschema von BT-001 während der gesamten Studie über diese drei getesteten Dosen gleich.

Es wird erwartet, dass die BT-001.01-Studie im Quartal (Q)4 2020 begonnen und bis zum Q3 2024 abgeschlossen wird.

Sponsor

TRANSGENE
400 Boulevard Gonthier d’Andernach
Parc d’Innovation
CS80166
67405 Illkirch Graffenstaden cedex
Frankreich

Angaben zum Mitentwickler

BioInvent International AB
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund, Schweden
Telefon: +46 (0)46-286 85 50
Fax: +46 (0)46-211 08 06
www.bioinvent.com

Ort der Freisetzung

Es ist geplant, dass ein Krankenhaus in Belgien (Cliniques universitaires Saint-Luc (UCLouvain) - Brüssel - Prof. Baurain) teilnimmt.

Allgemeine Beschreibung des genetisch veränderten Organismus (GVO)

Das von Transgene und BioInvent gemeinsam entwickelte BT-001 ist eine genetisch verändertes Forschungspräparat aus dem Vaccinia-Virus, mit dem Hunderte Millionen Menschen gegen Pocken geimpft wurden. Das ursprüngliche Vaccinia-Virus wurde im Labor durch Inaktivierung seiner Thymidinkinase- (TK-) und Ribonukleotidreduktase- (RR-) Gene und durch Hinzufügen von Genen, die für das Zytokin des humanen Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (hGM-CSF) und für einen monoklonalen Antikörper gegen das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) kodieren, genetisch verändert.

Aufgrund der Inaktivierung der TK- und RR-Gene infiziert BT-001 vorzugsweise Zellen, die sich intensiv teilen (mit hohem Nukleotid-Pool), wie z.B. Krebszellen, und verschont gesunde Zellen. BT-001 repliziert sich dann in den Tumorzellen (Vermehrung), was zu deren Abtötung (Onkolyse) führt. Insgesamt schwächen diese beiden Inaktivierungen die Virusvermehrung im Vergleich zu den Impfvirenstämmen, die für die Kampagne zur Pockenausrottung verwendet wurden, ab.

BT-001 bewirkt nicht nur die direkte Zerstörung von Tumorzellen durch Onkolyse, sondern soll auch die Anti-Tumor-Immunreaktionen der Patienten durch die Produktion des Anti-CTLA4-Antikörpers (4-E03) und des humanen GM-CSF direkt im Tumor stimulieren, was zur Zerstörung der Tumorzellen beitragen sollte.

Potenzielle Vorteile der Freisetzung

Die Verabreichung von BT-001 kann eine Anti-Tumor-Antwort oder eine Stabilisierung der Krankheit bewirken und möglicherweise das Überleben von Patienten mit metastasierten oder fortgeschrittenen soliden Tumoren verbessern.

Bewertung der potenziellen Risiken für die menschliche Gesundheit und die Umwelt im Zusammenhang mit der Freisetzung

Aufgrund der Inaktivierung seiner TK- und RR-Gene vermehrt sich BT-001 vorzugsweise in Krebszellen. Dies begrenzt die Ausbreitung des rekombinanten Virus. Abgesehen von diesem Unterschied und der Einfügung der Transgene 4-E03 mAb und hGM-CSF ist BT-001 mit seinem parentalen Vaccinia-Virus vergleichbar. Wie das Vaccinia-Virus verbleibt BT-001 ausschließlich im Zytoplasma der infizierten Zellen, so dass das Risiko einer Integration der viralen DNA in das Patientengenom ausgeschlossen ist (keine Vermischung von Virusgenen mit Patientengenomen). Daher wird nicht erwartet, dass die in BT-001 eingeführten genetischen Veränderungen die Verbreitungs- und Überlebensfähigkeit des GVO in der Umwelt im Vergleich zum parentalen Virus erhöhen.

Da BT-001 zum ersten Mal beim Menschen verabreicht wird, liegen noch keine Daten über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit BT-001 vor. Die klinischen Erfahrungen mit zwei anderen in der Krebstherapie eingesetzten Viren, die mit Unterstützung von Transgene aus dem Vaccinia-Virus entwickelt wurden, haben gezeigt, dass als häufigste Nebenwirkungen vorübergehende grippeähnliche Symptome (z. B.: Fieber, Übelkeit, Kopfschmerzen) auftreten, die sich im Allgemeinen in kurzer Zeit entwickeln und schnell wieder abklingen, und diese können auch mit BT-001 erwartet werden.

Das Risiko einer Kontaktübertragung ist selten, wie die Erfahrungen mit Vaccinia-basierten Pockenimpfstoffen zeigen (Aufreten von 5,4 Fällen einer Vaccinia-Sekundärübertragung pro 100.000 Geimpften). Das Übertragungsrisiko in der vorgeschlagenen klinischen Studie wird durch die Anwendung

allgemein anerkannter Vorsichtsmaßnahmen durch das Gesundheitspersonal und die Aufklärung der Patienten über sorgfältige Handhygiene und einen geeigneten Verband der Injektionsstelle verringert.

Im Zusammenhang mit dem massiven Einsatz des nicht abgeschwächten Virus während des Pockenausrottungsprogramms, der Verbreitung eines abgeschwächten Virus bei Tollwutimpfaktionen, bei denen in den Tollwutgebieten essbare Köder ausgelegt wurden, oder aufgrund der Erfahrungen aus klinischen Studien mit anderen vom Vaccinia-Virus abgeleiteten Viren wurden keine negativen Auswirkungen auf die Umwelt oder die menschliche Gesundheit gemeldet.

Für den unwahrscheinlichen Fall einer schweren Komplikation nach einer auf dem Vaccinia-Virus basierenden Impfung stehen einige antivirale Notfalltherapien zur Verfügung.

Die Wahrscheinlichkeit einer Ausbreitung von BT-001 in der Umwelt ist daher sehr gering, und es wird nicht erwartet, dass die Freisetzung von BT-001 unter den vorgeschlagenen Bedingungen der klinischen Studie BT-001.01 zu einem anderen Risiko für die Umwelt oder die menschliche Gesundheit führen würde.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Begrenzung der potenziellen Risiken, zur Kontrolle und zur Sicherstellung der Weiterverfolgung der absichtlichen Freisetzung

Im Rahmen der klinischen Studie BT-001.01 ist eine Reihe von Schutzmaßnahmen vorgesehen, um potenzielle Risiken bei der Freisetzung des GVO zu verhindern. Dazu zählen:

1. Vorgeschlagene Schutzmaßnahmen für die Vorbereitung und Verabreichung von BT-001 in Krankenhäusern:

- BT-001-Dokumentation und Schulung des Krankenhauspersonals
Bevor eine Pflegekraft an der Handhabung von BT-001 (d. h.: Vorbereitung oder Verabreichung) und an der Betreuung von Patienten, die BT-001 erhalten, beteiligt sein darf, muss sie an einer Schulung teilnehmen. Es wird eine Reihe von BT-001-spezifischen Studiendokumenten zur Verfügung gestellt, die Informationen über die klinische Charge von BT-001, die Bedingungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von BT-001, Anweisungen für den Fall eines Zwischenfalls oder einer unbeabsichtigten Exposition, einschließlich versehentlicher Verschüttens, sowie für die Abfallentsorgung und schrittweise Anweisungen für die Vorbereitung und Verabreichung von BT-001 enthalten.
- Ausschluss der „Risiko“-Gruppe von medizinischen Fachkräften von jeglicher Handhabung von BT-001 im Zusammenhang mit einer Vaccinia-Virus-basierten Impfung
- Anforderungen an die persönliche Schutzausrüstung (z. B.: Handschuhe, Maske, Schutzbrille) für alle Mitarbeiter, die BT-001 oder potenziell mit BT-001 kontaminierte Materialien oder Wäsche handhaben
- Beschränkter Zugang für alle Bereiche, in denen BT-001 gehandhabt und den Patienten verabreicht wird oder in denen sich die Patienten nach der Verabreichung von BT-001 befinden
- Transfers von BT-001 in hermetischer Transportbox

2. Vorgeschlagene Schutzmaßnahmen nach der Verabreichung von BT-001 und während der Phase nach der Entlassung:

- Überwachung des Patienten im Krankenhaus nach Verabreichung von BT-001
- Bereitstellung antiviraler Notfallmedikamente für den Fall einer schweren Infektion aufgrund von BT-001
- Prävention des Risikos einer Virusausscheidung von der Injektionsstelle

Am Ende jeder BT-001-Verabreichung wird an jeder Injektionsstelle ein trockener Okklusivverband angelegt. Nach dem Entfernen müssen die Verbände zur Vernichtung in das Krankenhaus zurückgebracht werden..

Der Patient erhält spezifische Anweisungen für den Fall, dass Eiterbläschen auftreten.

- Regelmäßige Krankenhausbesuche während der BT-001.01-Studie zur Sicherheitsüberwachung

In der klinischen Studie BT-001.01 ist eine Ausscheidungsanalyse geplant, bei der die Viruskonzentration in verschiedenen Patientenproben (Blut, Hautabstriche, Speichel, Urin und Stuhl) zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht wird.

In der BT-001.01-Studie sind langfristige Nachbeobachtungen über einen Zeitraum von fünf Jahren nach der letzten BT-001-Verabreichung geplant.

Die vorgeschlagenen Schutz- und Nachbeobachtungsmaßnahmen ermöglichen es, potenzielle BT-001-Freisetzungsrisiken im Rahmen der BT-001.01-Studie zu mindern.