

Information au Public

Essai clinique BT-001.01

Étude clinique de phase I/IIa évaluant des administrations intra-tumorales répétées de BT-001 (TG6030) seul ou en combinaison avec le pembrolizumab chez des patients présentant des lésions tumorales cutanées ou sous-cutanées ou des ganglions lymphatiques facilement injectables de tumeurs solides avancées ou métastatiques.

Promoteur: **Transgene**
400 Boulevard Gonthier d’Andernach
Parc d’Innovation
CS80166
67405 Illkirch Graffenstaden cedex
France

Co-développeur : **BioInvent International AB**
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund,
Suède

Version 1.0 - 30 Octobre 2020

ABBREVIATIONS

ADN	Acide DesoxyriboNucléique
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
IV	IntraVénaL
OGM	Organisme Génétiquement Modifié
RR	Ribonucleotide Reductase
TK	Thymidine Kinase

1. Présentation de l'étude

Les produits à l'étude dans l'essai clinique BT-001.01 sont **BT-001** et **pembrolizumab**.

BT-001 est un **virus génétiquement modifié** et **pembrolizumab** est un anticorps monoclonal. Ils stimulent le système immunitaire pour combattre le cancer. Le pembrolizumab (Keytruda®) est un médicament autorisé dans de nombreux pays dont les pays de l'Union Européenne et les Etats-Unis pour le traitement de différents types de cancers.

Cet essai clinique comporte 3 parties :

- La première partie (Phase I, Partie A) permettra d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de BT-001 administré seul, à plusieurs reprises, directement dans la/les tumeur(s) chez des patients ayant une tumeur solide métastatique / avancée avec des lésions cutanées (au niveau de la peau) ou sous-cutanées (juste sous la peau) ou des ganglions lymphatiques (petits nodules situés sous la peau impliqués dans la réponse immunitaire) facilement injectables.
- La seconde partie (Phase I, Partie B) permettra d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de BT-001 en combinaison avec des perfusions intraveineuses (IV) de pembrolizumab chez des patients ayant une tumeur solide métastatique / avancée avec des lésions cutanées (au niveau de la peau) ou sous-cutanées (juste sous la peau) ou des ganglions lymphatiques (petits nodules situés sous la peau impliqués dans la réponse immunitaire) facilement injectables.
- La troisième partie (Phase IIa) permettra d'évaluer si BT-001 en combinaison avec des perfusions IV de pembrolizumab aide des patients atteints de sarcome des tissus mous, de carcinome à cellules de Merkel, de mélanome, de cancer du sein triple négatif ou de cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique.

Entre 1 et 4 ml de BT-001 seront injectés en fonction de la taille de la ou des lésion(s) à injecter. Les patients participants recevront des administrations répétées de BT-001 : jusqu'à 4 administrations (Phase I, Partie A) ou jusqu'à progression documentée de la maladie, une toxicité inacceptable ou le refus du patient (Phase I, Partie B et Phase IIa).

2. Description générale de BT-001

Co-développé par Transgene et BioInvent, BT-001 est un **virus génétiquement modifié** issu du virus de la vaccine, qui a été utilisé pour vacciner des centaines de millions de personnes contre la variole. BT-001 est utilisé comme **médicament expérimental**.

Le virus de la vaccine d'origine a été génétiquement modifié en laboratoire pour inactiver les gènes de la thymidine kinase (TK) et de la ribonucleotide reductase (RR) et pour ajouter les gènes codants le GM-CSF humain (hGM-CSF ; granulocyte macrophage colony stimulating factor) et un anticorps monoclonal humain appelé 4-E03 ciblant une protéine présente à la surface des lymphocytes T cytotoxiques, la protéine CTLA-4 humaine (Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4).

Du fait de l'inactivation des gènes TK et RR, BT-001 infecte de manière préférentielle les cellules qui présentent des cycles de division intenses comme c'est le cas des cellules cancéreuses, en épargnant les cellules saines. BT-001 se réplique (se multiplie) dans les cellules cancéreuses ce qui aboutit à leur destruction (oncolyse). Au final, ces deux inactivations restreignent sa capacité

de réplication (multiplication) par rapport au virus de la vaccine ayant été utilisé dans les campagnes de vaccination contre la variole.

L'administration de BT-001 peut permettre une réponse antitumorale ou une stabilisation de la maladie, et une possible prolongation de la survie chez les patients ayant une tumeur solide métastatique ou avancée.

3. Risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement

3.1 Le virus de la vaccine

Le virus de la vaccine est un virus à ADN à double brin, linéaire qui appartient à la famille des Poxviridae. Ce virus n'est pas connu pour exercer des effets graves sur la santé des humains, mais il peut causer une maladie de la peau lorsqu'on l'utilise pour la vaccination. Le virus de la vaccine est habituellement injecté dans le derme, une lésion localisée apparaît alors (« prise »), des croûtes se forment et la lésion guérit en l'espace de 10 à 14 jours environ. Chez certains patients, l'injection s'accompagne d'une fièvre, d'une éruption cutanée, d'une adénopathie, d'une fatigue, d'une myalgie et de maux de tête.

Une infection accidentelle par le virus de la vaccine peut survenir à la suite du contact de la lésion vaccinale (lésion localisée apparue au niveau de la peau après l'injection du vaccin) avec une autre lésion cutanée (inoculation accidentelle). Certaines complications se manifestent parfois après la vaccination, notamment : vaccine oculaire, myopéricardite, eczéma vaccinal (éruption papulaire, vésiculaire et pustulaire très infectieuse, 38 cas pour un million de doses), vaccine progressive (nécrose progressive au point de vaccination, 3 cas pour un million de doses), maladie du système nerveux central SNC post vaccinale (mal de tête, léthargie, convulsions et coma, 12 cas pour un million de doses), malformations fœtales et avortement (très rare).

Le vaccin est contre indiqué chez les personnes immunodéprimées, celles qui souffrent de certaines maladies de la peau (p. ex. eczéma), les enfants de moins de 12 mois ainsi que les femmes enceintes et allaitantes.

Le risque de transmission à l'entourage par contact est rare comme démontré lors les campagnes de vaccination contre la variole avec le virus de la vaccine (5,4 cas de transmissions secondaires pour 100 000 personnes vaccinées constatées). Ce risque de transmission est réduit dans l'étude clinique par l'application de précautions universelles par le personnel hospitalier et les instructions données aux patients de se laver les mains méticuleusement ainsi que le(s) pansement(s) apposé(s) au(x) site(s) d'injection.

Aucun effet indésirable pour l'environnement ou la santé publique n'a été rapporté lors de l'usage de masse d'une forme non atténuée du virus de la vaccine à l'occasion des campagnes d'éradication de la variole, de l'utilisation d'une forme atténuée du virus de la vaccine sous forme d'appât comestible pour des campagnes de vaccination contre la rage ou d'essais cliniques avec d'autres virus issus de ce virus.

Dans le cas peu probable de complications sévères liées à la vaccination à base de virus de la vaccine, des médicaments de secours sont disponibles.

3.2 **BT-001**

Suite à l'inactivation des gènes TK et RR, BT-001 se réplique (multiplie) de manière préférentielle dans les cellules cancéreuses. À l'exception de cette différence et de l'insertion des gènes codant pour l'anticorps 4-E03 et hGM-CSF, BT-001 est comparable au virus de la vaccine sauvage (non modifié).

Comme il s'agit de la première administration de BT-001 à l'Homme, il n'existe pas actuellement de données disponibles concernant les effets indésirables liés au BT-001. L'expérience clinique acquise avec deux autres virus, issus du virus de la vaccine, qui ont été développés par TRANSGENE comme médicaments anticancéreux a montré que les effets indésirables les plus fréquemment associés à ces médicaments (effets qui disparaissaient rapidement) étaient les syndromes pseudo-grippaux (ex : fièvre, nausée, maux de tête, fatigue)

3.3 **Risque de transmission aux soignants du virus de la vaccine**

La transmission du virus de la vaccine (virus sauvage non modifié ou BT-001) n'est possible que par contact direct avec du matériel infectieux (lésions cutanées/ulcérations cutanées superficielles, pansements contaminés, etc.). Ce mode de transmission est le seul documenté (aucune transmission par voie aérienne n'a été reportée).

Aucune transmission secondaire du BT-001 au personnel de santé n'a été rapportée à ce jour.

4. Mesures de prévention pour limiter les risques potentiels de contamination

4.1 **Précautions universelles*** :

Les personnes qui sont / présentent

- **Possiblement enceintes,**
- **Allaitantes,**
- Agées de moins de 12 mois
- **Une affection cutanée active** (lésions d'eczéma ou de psoriasis au niveau de zones potentiellement en contact avec le produit, psoriasis nécessitant un traitement systémique (général), etc.),
- **Immunodéprimées** (séropositifs au VIH, receveurs de greffe d'organe, etc.),

sont considérées comme "**une population à risque**" qui **DOIT**

- **Ne pas manipuler BT-001** (préparer, administrer, etc.)**,
- **Éviter les contacts physiques** avec des patients recevant BT-001 dans les **7 jours suivant chaque administration** ou en cas d'**apparition de pustule(s)** (lésion cutanée),
- **Éviter les contacts directs avec les pansements, les vêtements, le linge et les équipements contaminés** par contact des sites d'injection ou des lésions cutanées.

* Ces recommandations ont été établies pour le virus de la vaccine non atténué et appliquées sans modification selon le principe de précaution aux virus de la vaccine atténués

** Seul les personnels hospitaliers formés sont habilités à manipuler le BT-001

4.2 En milieu hospitalier

4.2.1 Mesures de prévention lors de la préparation et de l'administration de BT-001

- Les mesures universelles s'appliquent à tous les personnels hospitaliers qui préparent et administrent BT-001
- Formation préalable du personnel hospitalier avant de pouvoir participer à toute opération liée à la préparation et à l'administration de BT-001 ou aux soins directs de patients ayant reçu du BT-001.
- Mise à disposition d'un ensemble de documents spécifiques de l'étude et de BT-001 pour donner des informations relatives au produit BT-001, les conditions et précautions d'utilisation du BT-001, des instructions en cas d'incident ou d'exposition par inadvertance y compris un déversement accidentel et pour la gestion des déchets, instructions étape par étape pour les opérations de préparation et d'administration.
- Le port d'équipement de protection individuelle (ex : surblouse, masque, lunettes) par tout le personnel hospitalier en charge de manipuler BT-001 ou tout matériel ou linge ayant pu être contaminé par BT-001.
- Réalisation des opérations de transport de BT-001 dans un container hermétiquement clos.

4.2.2 Mesures de prévention à appliquer pour tout contact physique direct avec un patient dont la dernière administration de BT-001 remonte à moins de 7 jours ou en cas de survenue de pustule(s)

- Les mesures universelles s'appliquent à tous les personnels hospitaliers ayant un contact physique direct avec un patient dont la dernière administration de BT-001 remonte à moins de 7 jours ou en cas de survenue de pustule(s)
- Lors des contacts physiques directs avec des patients et/ou des équipements contaminés, il est fortement recommandé de porter des gants non stériles puis d'observer une hygiène rigoureuse des mains en utilisant de l'eau chaude savonneuse ou un/e solution/gel hydro-alcoolique contenant au moins 60 % d'alcool.
- Le matériel jetable contaminé doit être éliminé conformément aux exigences spécifiques du pays et/ou à la procédure hospitalière en vigueur pour le traitement des déchets infectieux (ex. autoclavage ou traitement avec une solution d'hypochlorite de sodium avant incinération).
- Le matériel réutilisable contaminé doit être nettoyé/traité conformément à la procédure hospitalière en vigueur pour le traitement du matériel infectieux (p. ex. lavage à l'eau chaude à 71 °C avec un détergent et séchage à l'air chaud).
- Tous les autres équipements doivent être nettoyés avec un désinfectant actif sur le BT-001 :
 - Une solution d'eau de Javel à 0,6 % de chlore actif :
 - 4 pastilles [si 1,5 g/pastille de chlore actif] par litre d'eau, ou
 - 1 volume d'eau de Javel à 2,6 % Cl [soit 26 g/l de chlore actif] pour 4 volumes d'eau, ou

- 1 volume d'eau de Javel à 9,6 % Cl [soit 96 g/l de chlore actif] pour 17 volumes d'eau).
- Aniospray Quick® et Aseptanios Terminal Spore® (testé par Transgene), et Aniospray SF IP stérile®, Surfa'Safe Premium®, Anios Oxy'Floor®, Virkon®, Incidin®, Aldekol Des Acid®, Aldekol Desaktiv®, Aldekol Des 03®, Viruzidal Extra®, Fermacidal®, Pursept-FD®, Perform classic concentrate Q-Plus®, Terralin protect®.

4.3 À domicile

- Après chaque administration, avant de rentrer chez eux, les patients reçoivent un **kit d'hygiène** qui contient tout le matériel dont ils pourraient avoir besoin à la maison comme du désinfectant, des compresses stériles, des pansements protecteurs, un masque et une poche étanche avec une fermeture à glissière pour y mettre du matériel potentiellement contaminé comme le pansement retiré.
- Les patients doivent informer les hôpitaux ou les centres de santé dans lesquels ils sont pris en charge qu'ils participent ou ont participé à cet essai clinique et montrer leur **carte d'urgence** à tout professionnel de santé qu'ils seraient amenés à consulter.
- En cas d'apparition de pustule(s) sur la peau ou dans la bouche, les patients devront contacter le personnel de l'étude dès que possible pour se faire indiquer les instructions à suivre.

Au cours des 7 jours suivant chaque administration de BT-001 ou, en cas d'apparition de pustule(s) sur la peau ou dans la bouche, jusqu'à ce que la croûte soit tombée, les mesures suivantes devront être mises en place

- **Se laver les mains** fréquemment au savon et à l'eau chaude, ou avec un désinfectant pour les mains contenant au moins 60 % d'alcool (solution hydroalcoolique).
- **Éviter de partager des objets personnels** : articles de toilette, couverts, vaisselle.
- **Éviter les contacts intimes** (baisers, relations sexuelles).
- **Éviter les contacts physiques avec les personnes « à risque »**
 - Les enfants âgés de moins de 12 mois ;
 - Les femmes possiblement enceintes ou qui allaitent ;
 - Les personnes atteintes d'une affection cutanée active (eczéma, psoriasis, dermatite atopique, etc.) ;
 - Les personnes immunodéprimées (par exemple, receveurs de greffe d'organe, personnes atteintes du SIDA ou traitées par des immunosuppresseurs).
- **Éviter les contacts avec les animaux.**
- **Couvrir la/les lésion(s) cutanées au moyen des pansements** fournis dans le kit d'hygiène et ne laisser aucune personne ou aucun animal entrer en contact direct avec la pustule ou avec des éléments potentiellement contaminés (tels que le pansement recouvrant la pustule, des vêtements ou du linge de maison). Si des soins sont nécessaires (tels qu'un changement de pansement), la personne réalisant les soins devra porter des gants et se laver les mains au savon et à l'eau chaude ou les nettoyer avec un désinfectant pour les mains contenant au moins 60 % d'alcool.

- **Porter un masque en présence d'autres personnes**, en cas de lésion(s) dans la bouche.
- **Éviter tout contact avec d'autres parties du corps** (les yeux, le nez, etc.) après avoir touché une pustule ou un élément potentiellement contaminé (par exemple après avoir changé un pansement).
- **Mettre tous les éléments contaminés non lavables** (pansement, gaze) dans un **contenant hermétiquement fermé ou dans une poche imperméable à fermeture à glissière** fournie dans le kit d'hygiène par l'hôpital, **entreposer la poche dans un endroit sécurisé** afin d'éviter tout contact involontaire avec une autre personne que le patient ou un animal et **ramener la poche à l'hôpital** pour qu'elle soit détruite lors de la visite suivante.
- **Le linge sale** (draps, vêtements, serviettes) **peut être lavé à l'eau chaude avec de la lessive**. L'eau de javel peut également être utilisée (un bouchon pour chaque lessive) à des fins de décontamination.