

Openbare informatie

Klinische studie BT-001.01

Een fase I/IIa studie ter beoordeling van intratumoraal BT-001 (TG6030) toegediend alleen en in combinatie met pembrolizumab bij patiënten met cutane of subcutane tumoren of makkelijk injecteerbare lymfeklieren van uitgezaaide of gevorderde solide tumoren.

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

Medeontwikkelaar: **BioInvent International AB**
Ideon Science Park
SE-223 70 Lund
Zweden

Versie 1.0 - 30 oktober 2020

AFKORTINGEN

CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen 4
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GGO	Genetisch gemodificeerd organisme
IV	Intraveneus
RR	Ribonucleotide reductase
TK	Thymidine Kinase
VV	Vacciniavirus

1. Overzicht van de studie

De geneesmiddelen voor onderzoek die in de BT-001.01-studie worden bestudeerd, zijn **BT-001** en **pembrolizumab**.

BT-001 is een genetisch gemodificeerd organisme (GGO), pembrolizumab is een niet-GGO.

De klinische studie bestaat uit drie delen:

- Het eerste deel (Fase I, deel A): het doel van dit deel is om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van BT-001 bij herhaaldelijke rechtstreekse injecties in tumoren, bij patiënten met cutane (bv. huid) of subcutane (bv. net onder de huid) letsels of makkelijk injecteerbare lymfeklieren van uitgezaaide of gevorderde solide tumoren.
- Het tweede deel (Fase I, deel B): het doel van dit deel is om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van BT-001 gecombineerd met intraveneuze (IV) infusies van pembrolizumab bij patiënten met cutane (bv. huid) of subcutane (bv. net onder de huid) letsels of makkelijk injecteerbare lymfeklieren van uitgezaaide of gevorderde solide tumoren.
- Het derde deel (Fase IIa): het doel van dit deel is om te evalueren of BT-001 gecombineerd met IV-infusies van pembrolizumab, patiënten met uitgezaaide of gevorderde wekedelensarcoom, Merkelcelcarcinoom, melanoom, triple negatieve borstkanker of niet-kleincellige longkanker, kan helpen bij het bestrijden van tumoren.

Tussen 1 en 4 ml BT-001 zal worden geïnjecteerd, afhankelijk van het aantal en de grootte van het/de te injecteren tumor(en). De deelnemende patiënten zullen herhaaldelijk BT-001 toegediend krijgen:

- tot 4 dosissen (Fase I, deel A) of
- tot de gedocumenteerde bevestigde ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of weigering van de patiënt (Fase I, deel B of Fase IIa).

2. Overzicht BT-001

BT-001 is een **genetisch gemodificeerd virus** dat samen door Transgene en BioInvent is ontwikkeld om als een onderzoeksbehandeling te gebruiken. Het is afgeleid van het vacciniavirus dat werd gebruikt om honderden miljoenen personen te vaccineren tegen de pokken. Het oorspronkelijke vacciniavirus werd genetisch gemodificeerd in het laboratorium door van zijn thymidine kinase (TK)- en ribonucleotide reductase (RR)-genen stil te leggen en door genen toe te voegen die coderen voor de human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (hGM-CSF) cytokine en een monoklonaal antilichaam gericht tegen een eiwit dat aanwezig is op het oppervlak van cytotoxische T-lymfocyten, het menselijke CTLA-4-eiwit (cytotoxisch T-lymfocyt-antigeen 4).

Door het stilleggen van de TK- en RR-genen infecteert het virus BT-001 het liefst cellen die snel delen (met een hoge nucleotidepool) zoals kankercellen en spaart het de gezonde cellen. BT-001 repliceert (vermenigvuldigt) vervolgens in de tumorcellen, wat de dood van deze cellen veroorzaakt (oncolyse). In het algemeen zorgen deze twee inactivaties voor een sterke vermindering van de virale replicatie vergeleken met de vaccinvirusstammen die werden gebruikt voor de pokken uitroeiingscampagne.

Niet alleen vernietigt BT-001 rechtstreeks de tumorcellen door oncolyse, maar het is ook ontworpen om de antitumor-immuunrespons van de patiënt te stimuleren door rechtstreeks in de tumorlocatie anti-CTLA4-antilichaam (genaamd 4-E03) en humaan GM-CSF aan te maken.

BT-001 Openbare informatie

Definitief V1.0 – 30 oktober 2020_language review

Wat zou moeten bijdragen tot de vernietiging van de tumorcellen.

De toediening van BT-001 kan een antitumorreactie of een stabilisatie van de ziekte veroorzaken en mogelijk de overleving van patiënten met uitgezaaide of gevorderde solide kanker verbeteren.

3. Potentiële risico's

3.1 Wild-type vacciniavirus

Het vacciniavirus (VV) is een lineair, dubbelstrengs DNA-virus dat behoort tot de familie van de Poxviridae. Van het VV is niet bekend dat het ernstige gezondheidseffecten veroorzaakt bij mensen, hoewel het huidaandoeningen kan veroorzaken wanneer het wordt gebruikt voor inoculatie tegen het pokkenvirus. Het vacciniavirus wordt gewoonlijk geïnjecteerd in de dermis (huid) waar een gelokaliseerde laesie verschijnt (een "take"), en waarop vervolgens een korstje zal verschijnen met genezing in ongeveer 10-14 dagen. De vaccinatie gaat bij sommige patiënten gepaard met koorts, huiduitslag, vergrote lymfeklieren, vermoeidheid, spierpijn en hoofdpijn.

Een accidentele infectie met het virus kan optreden door het contact tussen het vaccinatieletsel (plaatselijke laesie die op de huid verscheen na injectie van het vaccin) en een beschadigde huid (onbedoelde inoculatie). Ernstige complicaties komen soms voor na vaccinatie, zoals oculaire vaccinia, myopericarditis, eczema vaccinatum (een papulaire, vesiculaire en pustulaire uitslag die zeer besmettelijk is, 38 gevallen per miljoen doses), progressieve vaccinia (progressieve necrose op de vaccinatieplaats, 3 gevallen per miljoen doses), postvaccinatie-aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (hoofdpijn, lethargie, epileptische aanvallen en coma, 12 gevallen per miljoen doses), en misvormingen van de foetus en abortus (zeer zeldzaam).

Contra-indicaties voor het vaccin zijn het gebruik ervan bij immunogecompromitteerde personen, personen met bepaalde huidaandoeningen (bijv. eczeem) en hartaandoeningen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Het risico van contactoverdracht is gering, zoals blijkt uit de ervaring met pokkenvaccin op basis van vaccinia (optreden van secundaire transmissie voor 5,4 gevallen van vaccinia secundaire transmissie per 100.000 gevaccineerde personen). Het risico van overdracht in de voorgestelde klinische studie wordt verminderd door het gebruik van universele voorzorgsmaatregelen door gezondheidswerkers en door de patiënten te informeren over een zeer strikte handhygiëne en het aanbrengen van een aangepast verband op de injectieplaats.

Er werden geen negatieve gevolgen voor het milieu of de menselijke gezondheid gemeld als gevolg van het massale gebruik van het niet-verzwakte virus tijdens het pokken uitroeiingsprogramma, of door de verspreiding van een verzwakt virus bij orale rabiësvaccinatiecampagnes door middel van eetbaar aas in met rabiës gecontamineerde zones, of uit de ervaring met klinische proeven met andere virussen die afgeleid zijn van het vacciniavirus.

In het onwaarschijnlijke geval van ernstige complicaties na vaccinatie met het vacciniavirus zijn er enkele antivirale reddingstherapieën beschikbaar.

3.2 BT-001

Vanwege het stilleggen van zijn TK- en RR-genen, repliceert (vermenigvuldigt) BT-001 zich bij voorkeur in kankercellen. Dit beperkt de verspreiding van het genetisch gemodificeerd virus. Afgezien van dit verschil en het inbrengen van de 4-E03 mAb en hGM-CSF transgenen, is BT-001 erg vergelijkbaar met het ouderlijke Vaccinia virus.

Aangezien BT-001 voor het eerst zal worden toegediend aan mensen, zijn er geen gegevens beschikbaar over bijwerkingen die verband houden met BT-001. Uit de klinische ervaring die is opgedaan met twee andere, van het vacciniavirus afgeleide virussen (gesponsord door TRANSGENE als medicatie tegen kanker), bleken voorbijgaande griepachtige symptomen (bijv.: koorts, misselijkheid, hoofdpijn, vermoeidheid) de meest voorkomende bijwerkingen die snel optraden, vanzelf weer verdwenen en die dus ook met BT-001 kunnen worden verwacht.

3.3 Risico's op overdracht van het vacciniavirus op medisch personeel

Overdracht van het vacciniavirus (wild-type van BT-001) is alleen mogelijk door direct contact met besmettelijk materiaal (bijv. oppervlakkige huidlaesies, exsudaat, besmet verband, enz.). Overdracht via contact is de enige gedocumenteerde wijze van verspreiding van het vacciniavirus (tot dusver er is geen overdracht via de lucht gerapporteerd).

Secundaire overdracht van BT-001 op gezondheidswerkers is tot op heden niet gerapporteerd.

4. Voorzorgsmaatregelen om de mogelijke risico's op besmetting te beperken

4.1 Algemene voorzorgsmaatregelen*

Personen die:

- **mogelijk zwanger zijn,**
- **borstvoeding geven,**
- **jonger dan 12 maanden zijn,**
- **een actieve huidaandoening hebben** (eczeem of psoriasislaesies in zones die mogelijk in contact komen met het product, psoriasis waarvoor een systemische behandeling nodig is, enz.),
- **Immuungecompromitteerd zijn** (hiv-positieve patiënten, ontvangers van orgaan-transplantaties, of patiënten behandeld met immunosuppressiva),

worden beschouwd als "**risicopopulatie**" en deze **MOETEN**

- **BT-001 niet hanteren** (voorbereiden, toedienen, enz.)**,
- **Lichamelijk contact vermijden** met patiënten die BT-001 krijgen **gedurende zeven dagen na elke toediening** of in het geval dat er puistje(s) **verschijnen** (kleine zwelling op de huid),
- **Elk contact met verband, kleding, linnengoed en materiaal, inclusief medische hulpmiddelen die besmet zijn door contact met injectieplaatsen of huidletsels, vermijden.**

* Deze aanbevelingen zijn opgesteld voor het wild-type vacciniavirus en worden zonder wijziging toegepast op verzwakte vacciniavirussen volgens het voorzorgsprincipe.

**Alleen opgeleid ziekenhuispersoneel is bevoegd om de BT-001 te hanteren

4.2 In het ziekenhuis:

4.2.1 Beschermende maatregelen voor de voorbereiding en toediening van BT-001

- De universele maatregelen zijn van toepassing op al het ziekenhuispersoneel dat BT-001 voorbereidt en toedient
- Alvorens te kunnen deelnemen aan enige procedure met BT-001 (d.w.z.: voorbereiding of toediening) en aan de verzorging van patiënten die BT-001 ontvangen, moet de gezondheidswerker een opleiding volgen.
- Een set van studiedocumenten die specifiek zijn voor BT-001 wordt verstrekt, die informatie geven over het product BT-001, de omstandigheden en voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van BT-001, instructies in geval van incidentele of onbedoelde blootstelling, met inbegrip van accidenteel morsen van het product en afvalbeheer en stap-voor-stap-instructies voor de voorbereidings- en toedieningsprocedures.
- Persoonlijke beschermingsmiddelen (bv: handschoenen, masker, bril) zijn vereist voor al het personeel dat betrokken is bij *de voorbereiding en toediening van BT-001*.
- Transport van BT-001 gebeurt in een hermetisch (luchtdicht) afgesloten transportzak.

4.2.2 Beschermende maatregelen die moeten worden toegepast bij elk direct fysiek contact met de patiënt die BT-001 ontvangt binnen de zeven dagen na elke toediening of in het geval van het verschijnen van puistje(s)

- Universele maatregelen zijn van toepassing voor al het ziekenhuispersoneel dat in direct fysiek contact komt met de patiënt die BT-001 ontvangt binnen de zeven dagen na elke toediening of in het geval van het verschijnen van puistje(s).
- Bij direct contact met de patiënt en / of besmet materiaal wordt ten zeerste aanbevolen om niet-steriele handschoenen te dragen en daarna een strikte handhygiëne toe te passen met zeep en warm water of met een handreiniger die minstens 60% alcohol (hydroalcoholische oplossing) bevat.
- Besmet afvalmateriaal moet worden weggegooid in een zak voor biologisch gevaarlijk afval, en moet worden weggegooid volgens de specifieke regelgeving in elk land en / of de standaard ziekenhuisprocedure voor besmettelijk afval (bijv. autoclaveren of behandeling met een bleekmiddeloplossing en vervolgens verbranding).
- Besmet niet-wegwerpmateriaal, moet worden gereinigd / behandeld volgens de standaard ziekenhuisprocedure voor besmettelijk materiaal.
- Alle materiaal moet worden gereinigd met een desinfecterend middel dat werkzaam is tegen BT-001:
 - Bleekmiddeloplossing met 0,6% actieve chloor:
 - 4 tabletten [als tablet 1,5 g actieve chloor bevat] per liter water, of
 - 1 volume bleekmiddel met 2,6% Cl [dit is 26 g/l actieve chloor] voor 4 delen water, of

BT-001 Openbare informatie

Definitief V1.0 – 30 oktober 2020_language review

- 1 volume bleekmiddel met 9,6% Cl [dit is 96 g/l actieve chloor] voor 17 delen water.
- Commerciële ontsmettingsmiddelen zoals Aniospray Quick®, Aseptanios Terminal Spore® (getest door Transgene) en
- Aniospray SF IP sterile®, Surfa'Safe Premium®, Anios Oxy'Floor®, Virkon®, Incidin®, Aldekol Des Acid®, Aldekol Desaktiv®, Aldekol Des 03®, Viruzidal Extra®, Fermacidal®, Pursept-FD®,
- Te gebruiken in de klassieke concentratie : Q-Plus®, Terralin protect®.

4.3 Thuis:

- Na elke toediening, voor het verlaten van het ziekenhuis, ontvangen de patiënten een **hygiënekit** met alle materiaal die ze thuis nodig hebben, zoals ontsmettingsmiddel, steriel kompres, beschermend verband, masker en een luchtdichte zak om mogelijk besmet materiaal in te doen (bijv. verwijderd verband).
- Patiënten moeten altijd aangeven in het ziekenhuis of gezondheidscentrum waar ze in behandeling zijn, dat zij deelnemen of hebben deelgenomen aan deze klinische studie.
- Patiënten moeten de studie patiëntenkaart altijd bij zich dragen en deze laten zien aan alle gezondheidswerkers waar ze contact mee hebben, **ook in een noodsituatie**, zolang ze aan deze studie deelnemen.
- In het geval van het verschijnen van puistje(s) op de huid of in de mond, dienen patiënten zo snel mogelijk contact op te nemen met het studiepersoneel om de te volgen richtlijnen te bespreken.

Gedurende de periode van 7 dagen na elke BT-001-toediening of in geval van het verschijnen van laesies (puistjes) op de huid of in de mond tot het afvallen van het korstje, moeten patiënten de volgende maatregelen nemen:

- **Was de handen** frequent met zeep en warm water, of met een handreiniger die minstens 60% alcohol (hydroalcoholische oplossing) bevat.
- Vermijd het delen van persoonlijke voorwerpen: toiletartikelen zoals een tandenborstel en eetgerei.
- Vermijd **intieme contacten** (kussen, seks).
- **Vermijd elk lichamelijk contact met een 'risico'-populatie:**
 - kinderen minder dan 12 maanden oud,
 - mogelijk zwangere vrouwen of moeders die borstvoeding geven,
 - mensen met een actieve huidaandoening (eczeem, psoriasis, atopische dermatitis, enz.),
 - immuungecompromitteerde personen (bv. personen die een orgaantransplantatie ondergingen, aidspatiënten of personen die chronisch worden behandeld met immunosuppressiva).
- **Vermijd contact met dieren.**

- **Bedek de puistje met beschermende verband(en)** die in de meegeleverde kit zitten en voorkom dat andere personen rechtstreeks in contact komen met de puistjes of met mogelijk besmette oppervlakken (bv. het verband dat de puistje afdekt, een stuk stof, of linnen). Verzorgers moeten handschoenen dragen en hun handen wassen met zeep en warm water, of een handreiniger gebruiken die minstens 60% alcohol bevat.
- **Draag een mondmasker in het bijzijn van andere mensen** in geval van puistje(s) in de mond.
- **Vermijd alle contact met andere delen van zijn/haar lichaam** (bv. ogen, neus, enz.) nadat u een puistje of een ander mogelijk besmet oppervlak hebt aangeraakt (bv. na het wisselen van een verband).
- **Gooi alle niet-wasbare besmette materialen** (verband, gaas) weg in een **luchtdichte zak met sluiting** die voorradig is in de door het ziekenhuis geleverde hygiënekit. **Bewaar de zak op een veilige plaats** om elk ongewenst contact door andere personen dan de patiënt of dieren te vermijden, **en breng de zak voor vernietiging terug naar het ziekenhuis** bij het volgende bezoek.
- Wasgoed (bv. lakens, kleding, handdoeken) kunnen met heet **water en een detergent** worden gewassen. Bleekmiddel kan ook worden gebruikt (één bekertje per wasbeurt) als ontsmetting.