



**Informatie voor het grote publiek**  
**BELGIË**

Titel van het klinisch onderzoek:

“Fase I/IIa-onderzoek ter beoordeling van TG6002 (VV TK-RR-FCU1) toegediend via intraveneuze (IV) infusie in combinatie met oraal toegediend flucytosine (5-FC) bij patiënten met gevorderde gastro-intestinale (GI) tumoren”

Sponsor:  
**TRANSGENE S.A.**

Februari 2018

## **Naam en adres van de sponsor**

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

## **Doel**

Dit klinisch onderzoek in twee delen richt zich op patiënten met gastro-intestinale tumoren in een gevorderd stadium (uitgezaaid). Het doel is te evalueren hoe de combinatie van twee producten, intraveneus toegediend TG6002, een experimenteel genetisch gemodificeerd organisme (GGO) en flucytosine, een oraal gebruikt geneesmiddel dat in de handel verkrijgbaar is onder de naam Ancotil<sup>®</sup>, wordt verdragen (eerste deel) en om de eerste componenten van zijn antitumorale werking te doorgronden (tweede deel).

Het eerste deel van het onderzoek zal de veiligheid en de verdraagbaarheid bepalen, evenals de dosis die zal worden aanbevolen in het tweede deel van het onderzoek. Het onderzoek start met de behandeling van een patiënt met een lage dosis TG6002. Groepen van 3 tot 6 patiënten, cohorten genoemd, worden vervolgens behandeld met een dosis TG6002 die geleidelijk wordt verhoogd op basis van de in het voorgaande cohort verkregen resultaten. De dosis flucytosine zal de gebruikelijke dosis zijn waarop de vergunning is gebaseerd. Aan dit deel van het onderzoek zullen maximum 24 patiënten deelnemen.

Het tweede deel wordt uitgevoerd bij in totaal 35 patiënten die de aanbevolen dosis zullen krijgen die werd bepaald in het eerste deel van het onderzoek.

## **Voorziene data voor het klinisch onderzoek**

Laatste trimester van 2018 tot 3<sup>e</sup> trimester van 2021.

## **Algemene beschrijving van de GGO**

TG6002 is een GGO dat wordt gemaakt op basis van het vacciniavirus dat werd gebruikt voor vaccinatie tegen de pokken. Bij dit virus werden 2 genen die betrokken zijn bij de DNA-synthese, het thymidinekinase (TK) gen en het ribonucleotide reductase (RR) gen, verwijderd. Bovendien werd een gen toegevoegd dat codeert voor het FCU1-eiwit dat in staat is om flucytosine, een niet-cytotoxisch geneesmiddel (d.i. niet giftig voor de cellen) om te zetten in de cytotoxische stoffen 5-fluorouracile (5-FU) en 5-fluoro-uridine monofosfaat (5-FUMP).

Door de verwijdering van de TK- en RR-genen kon de virulentie van het virus voor de gezonde weefsels sterk worden verminderd en kon worden gezorgd voor de selectieve replicatie (vermenigvuldiging) ervan in kankercellen die, anders dan in gezonde cellen, grote hoeveelheden TK en RR bevatten.

Het FCU1-eiwit biedt de mogelijkheid om, na orale inname van flucytosine, chemotherapie af te geven aan de omgeving van het virus midden in de tumor en niet in het hele lichaam.

TG6002 werd ontworpen om kankercellen te vernietigen via drie werkingsmechanismen, nl. 1/ de selectieve vernietiging door vermenigvuldiging van het virus tot de kankercellen barsten (een effect dat we “oncolyse” noemen), 2/ doelgerichte chemotherapie door omzetting van 5-FC in 5-FU en 5-FUMP in kankercellen en 3/ stimulering van het immuunsysteem tegen de kankercellen. Dit onderzoek zal deze verschillende werkingsmechanismen bestuderen.

### **Lokalisatie van het klinisch onderzoek**

In dit klinisch onderzoek is de behandeling voorzien van maximum 59 patiënten in België evenals in andere Europese landen en in de Verenigde Staten. De rekrutering van de patiënten zal plaatsvinden in een ziekenhuis in België, het Instituut Jules Bordet in Brussel.

De patiënten ontvangen 3 intraveneuze infusies van TG6002 met een tussenpoos van een week. Deze cyclus van 3 infusies kan worden herhaald indien geoordeeld wordt dat dit gunstig is voor de patiënt.

### **Methodes van toezichten plannen voor interventies in noodgevallen**

In België maakt dit klinisch onderzoek deel uit van een vergunningsaanvraag bij het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG) en een verzoek om advies bij een Ethische commissie. Het ingeperkte gebruik van het GGO TG6002 in het klinisch onderzoekscentrum is onderwerp van een advies afgegeven door de Dienst bioveiligheid en biotechnologie (DBB) van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) en een milieuvergunning afgeleverd door het Brussels Instituut voor Milieubeheer (BIM).

De verspreiding van het GGO zal worden beoordeeld door afname van speeksel en urine evenals stoelgang van de behandelde patiënten.

Alle afval die ontstaat tijdens het gebruik van TG6002 zal worden vernietigd in overeenstemming met de geldende procedures in de ziekenhuizen voor de behandeling van besmettelijk afval.

Het medisch personeel dat in aanraking zou kunnen komen met het GGO of met de GGO behandelde patiënt moet een opleiding hebben gevolgd over de aard van het product, de mogelijke risico's, de procedures voor de hantering van het product, de te nemen maatregelen in geval van accidentele blootstelling en interventie in noodgevallen.

Door het uitgebreide gebruik tijdens vaccinatiecampagnes tegen de pokken, zijn de bijwerkingen van het vacciniavirus, het oorspronkelijke virus, goed bekend en weet men ook welke personen risico lopen op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen. Tijdens de vaccinatiecampagnes tegen de pokken traden deze ernstige bijwerkingen slechts zelden op. Uit voorzorg zullen de maatregelen die worden genomen voor het klinisch onderzoek ook de maatregelen omvatten die werden toegepast bij het gebruik van het vacciniavirus. Risicopersonen mogen dus niet deelnemen aan het klinisch onderzoek, noch als patiënt, noch als personeelslid dat in contact zou kunnen komen met het GGO en met behandelde patiënten. Aan deze laatsten wordt verzocht om elk contact te vermijden met familieleden die mogelijk risico zouden kunnen lopen, zowel in het ziekenhuis als thuis.

## **Samenvatting van de evaluatie van de effecten en risico's voor het milieu**

Het vacciniavirus integreert zich niet in het menselijk genoom (m.a.w. de genen van het virus kunnen zich niet mengen met de menselijke genen). Dit kenmerk werd behouden bij TG6002. In TG6002 werd de vermenigvuldiging van het vacciniavirus sterk verminderd door het vernietigen van de TK- en RR-genen ervan waardoor de vermenigvuldiging van het virus afhankelijk wordt van actief delende cellen, zoals kankercellen.

De toediening van een virus dat in staat is tot vermenigvuldiging zou, in theorie, kunnen leiden tot de vrijlating van het virus in het milieu en een mogelijke contaminatie van het grote publiek. In dit klinisch onderzoek worden maatregelen genomen om dit risico tot een minimum te beperken.

Een fase I/II-onderzoek (ONCOVIRAC-onderzoek, EudraCT nr. 2015-004452-21) werd gestart in oktober 2017 in Frankrijk bij patiënten met een recidiverend glioblastoom na minstens de standaard eerstelijnsbehandeling. Tot dusver werd één patiënt gerekruteerd die de combinatie TG6002/5-FC kreeg. In onderzoeken met andere vermenigvuldigende recombinante virussen vergelijkbaar met TG6002, zoals Pexa-Vec dat intraveneus of intratumoraal werd toegediend aan meer dan 350 patiënten die leden aan verschillende soorten kanker en TG1031 dat intramusculair werd toegediend aan 546 patiënten met borst- of prostaatkanker, werd geen enkele overdracht aangetoond van het virus op het verzorgend personeel dat contact had met de patiënt of met de omgeving van de patiënten. De gebruikelijke preventieve maatregelen, evenals de institutionele procedures voor de preventie van infecties zullen worden toegepast in het klinisch onderzoekscentrum en er zullen instructies worden gegeven aan de patiënten voor de bescherming van hun thuisomgeving.

Mochten in het kader van het voorgestelde klinisch onderzoek toch virale deeltjes vrijkomen, dan zullen het blootstellingsniveau en het risico voor de volksgezondheid waarschijnlijk gering zijn in vergelijking met die veroorzaakt door het niet-verzwakte vaccin tijdens vaccinatiecampagnes tegen de pokken. Mocht een blootgestelde persoon virusgerelateerde toxiciteit ondervinden dan kan hij/zij worden behandeld met specifieke anti-vaccinia immunoglobulinen (of VIG).

De waarschijnlijkheid van vermenigvuldiging van TG6002 in het milieu is zeer klein aangezien geen enkele verspreiding werd gemeld met het niet-verzwakte virus dat werd gebruikt tijdens de vaccinatiecampagnes tegen de pokken. Het is ook onwaarschijnlijk dat de vrijlating van TG6002 zich zou vertalen in een verhoging van het pathogeen vermogen vergeleken met het oorspronkelijke virus en/of een toegenomen capaciteit tot recombinatie met andere virussen.

Bijgevolg, wanneer het wordt gebruikt in de omstandigheden van het voorgestelde klinisch onderzoek wordt het GGO TG6002 niet beschouwd als een risico vormend voor de volksgezondheid en het milieu.