



INFORMATIONS POUR LE PUBLIC

Nouscom Srl

Une étude clinique ouverte, multicentrique, non-randomisée, de confirmation de dose et d'extension de cohorte, de phase 1b pour évaluer la sécurité, la tolérabilité et l'activité antitumorale de Nous-PEV, en combinaison avec pembrolizumab, chez des patients atteints des mélanomes cutanés de stade III/IV non résecable et du cancer bronchique non à petites cellules de stade IV (PDL1 ≥ 50 %)

Numéro de notification européen
EudraCT N. 2019-004759-35

La dissémination d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans l'environnement est strictement réglementée au niveau européen par la directive 2001/18/CE du 12 mars 2001 abrogeant la directive 90/220/CEE et au niveau belge par un nouvel arrêté royal « réglementant la dissémination volontaire et/ou la commercialisation d'OGM ou de produits contenant des OGM dans l'environnement » abrogeant l'arrêté royal du 18 décembre 1998. La procédure de transposition est toujours en cours pour le moment.

Pour assurer l'utilisation sûre des OGM, les dispositions de l'arrêté royal ci-dessus stipulent que la dissémination des OGM à des fins expérimentales est interdite sans le consentement préalable du Ministre compétent. La décision est basée sur une évaluation approfondie de la biosécurité de la dissémination prévue, qui est menée par le Conseil Consultatif de Biosécurité, composé de différents Comités scientifiques regroupant des experts indépendants des universités et des instituts gouvernementaux belges.

Informations pour le public – NOUS-PEV-01 – 10 novembre 2020
Page 1 sur 10

Pour obtenir l'autorisation nécessaire du ministre compétent, **Nouscom Srl** a soumis un dossier de demande à l'autorité compétente. Sur la base des conseils du Conseil de Biosécurité, le ministre compétent pourrait accorder une autorisation à **Nouscom Srl** pour mener des expériences avec un traitement candidat vaccinal, comme stipulé dans la demande EudraCT N. 2019-004759-35.

La dissémination aura lieu dans deux hôpitaux en Flandre et en Wallonie :

Universitair Ziekenhuis Louvain, Campus Gasthuisberg, Département d'oncologie médicale générale, Herestraat 49, 3001 Louvain, Belgique

Grand Hôpital de Charleroi, Département d'oncologie et d'hématologie, Grand Rue 3, 6000 Charleroi, Belgique

Il est prévu que l'étude commence en Belgique en février 2021 et se termine le 31 mars 2023.

Le nombre de patients prévu en Belgique est de 11.

SOMMAIRE

Contenu

Informations générales	4
Description de l'étude.....	4
Description des ME OGM.....	5
Activités de recherche/développement	6
Nature et objectif de la dissémination volontaire prévue	6
Cadre de recherche et/ou de développement.....	6
Avantages	7
Avantages potentiels de la dissémination volontaire	7
Risques	7
Évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement liés à la dissémination volontaire	7
Confinement, mesures de contrôle	7
Mesures proposées pour limiter les risques potentiels, contrôler et assurer le suivi de la dissémination volontaire	7
Références	9
Personnes à contacter	9

Description de l'étude

L'étude NOUS-PEV-01 est une étude clinique qui sera menée en Belgique, en Espagne et au Royaume-Uni, dans plusieurs hôpitaux oncologiques : l'étude vise à expérimenter chez environ 30 patients cancéreux informés et sélectionnés de nouveaux médicaments expérimentaux (ME), concomitamment à un traitement standard avec un produit commercial.

Cette étude clinique (ci-après dénommée « étude ») évaluera un nouveau traitement, le vaccin Nous-PEV (formé par les ME GAd-PEV et MVA-PEV), en association avec le pembrolizumab (Keytruda®), pour le traitement des types de cancer de la peau et du poumon qui ne peuvent pas être guéris uniquement par une opération.

Le type de cancer de la peau visé par l'étude est appelé mélanome cutané non résecable de stade III/IV. Ce type de cancer commence dans les cellules productrices de pigments de la peau. « Non résecable » signifie qu'il ne peut pas être retiré, du moins pas complètement, par chirurgie. Le type de cancer du poumon est appelé carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IV, dans lequel au moins 50 % des cellules cancéreuses sont porteuses d'une certaine protéine appelée PD-L1 (c.-à-d. $PDL1 \geq 50\%$). PD-L1 est l'abréviation de « ligand 1 de mort programmée » correspondant à une protéine qui empêche les cellules immunitaires d'attaquer des cellules saines dans le corps d'un patient.

De nombreux types de cancer sont porteurs de PD-L1 et se protègent ainsi contre le système immunitaire du patient. Au cours des dernières années, des médicaments qui bloquent la fonction de PD-L1 et des molécules similaires ont été approuvés, afin que le propre système immunitaire du patient puisse commencer à mieux attaquer les cellules tumorales. Ces médicaments sont appelés « inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ». L'un d'eux, le pembrolizumab, sera administré en traitement continu dans cette étude.

Pour votre mélanome cutané de stade III/IV non résecable ou CBNPC de stade IV ($PDL1 \geq 50\%$), les traitements alternatifs suivants, autres que la participation à l'étude, sont disponibles : autres immunothérapies, autres thérapies ciblées, radiothérapie ou chimiothérapie, isolées ou combinées. Les investigateurs de l'étude peuvent discuter des alternatives disponibles avec les patients, y compris les risques et les bénéfices, et répondre à toutes les questions qu'ils pourraient avoir.

L'étude examinera également dans quelle mesure les personnes tolèrent la prise de Nous-PEV et s'il est sûr de prendre le traitement par Nous-PEV en association avec le pembrolizumab. Il sera également observé si la prise du ME entraîne certains effets sur les cellules immunitaires, la composition sanguine et le tissu tumoral du patient, qui sont liés à la fonction du système immunitaire.

Le Nous-PEV est un vaccin, ce qui signifie qu'il est administré pour initier une réponse du système immunitaire du patient, dirigée contre une certaine maladie (par ex., comme un vaccin contre la grippe). Le Nous-PEV est administré contre le cancer dans l'intention de guérir ou de soulager un cancer existant. Il s'agit donc d'un vaccin thérapeutique anticancéreux. Il sera administré en plus du pembrolizumab, car on espère que l'association du vaccin et d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire sera plus efficace pour lutter contre le cancer que l'administration de l'un ou l'autre des deux traitements seul. Cette hypothèse est toutefois soumise à des recherches en cours et ne peut donc pas être garantie. Il s'agit de la première étude chez l'Homme utilisant Nous-PEV.

Cette étude est financée par Nouscom Srl (le promoteur); Pharm-Olam collabore avec le promoteur pour aider à gérer cette étude.

Le traitement commencera par le pembrolizumab dont le patient recevra 200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines, conformément au traitement standard du type de cancers inclus dans l'essai. Ce traitement sera répété tout au long de l'étude tant que le patient le tolère bien.

Description des ME OGM

Le Nous-PEV est le nom du vaccin expérimental personnalisé qui sera administré aux participants à l'étude. Il est composé de deux vaccins administrés de manière séquentielle, GAd-PEV (primovaccination) et MVA-PEV (vaccination de rappel). Le GAd d'origine est un virus de gorille, le MVA d'origine est un virus atténué dérivé du virus de la vaccine après une longue sélection en culture cellulaire de variants non répliquants.

Le GAd-PEV et le MVA-PEV sont des virus recombinants, ce qui signifie qu'ils sont des organismes génétiquement modifiés (OGM). Ils sont incapables de se répliquer et d'infecter les humains et les animaux, car ils ont été modifiés par différentes procédures éliminant une partie de leur génome (ADN), qui était responsable des fonctions de réplication dans les virus non recombinants d'origine. De plus, dans les deux virus OGM non répliquants, une séquence d'ADN étrangère a été insérée par des techniques de biologie moléculaire, la séquence contenant les informations permettant de produire des « néoantigènes » cancéreux spécifiques au patient. Il s'agit de molécules protéiques qui ne sont pas présentes dans les tissus normaux, mais uniquement dans les tissus cancéreux et qui sont reconnues comme cibles étrangères (non-soi) par le système immunitaire du patient cancéreux qui réagit contre elles. Lorsque les produits OGM GAd-PEV et MVA-PEV, transportant une grande quantité de néoantigènes clonés personnalisés, sont administrés au patient, cette réaction immunitaire devrait être plus puissante et efficace.

Le vaccin évalué, dénommé Nous-PEV, est un vaccin personnalisé car il est produit pour les patients individuellement, en fonction des caractéristiques spécifiques de la tumeur individuelle. À cette fin, un échantillon de tissu tumoral est prélevé pendant la phase de sélection et est analysé pour les caractéristiques par lesquelles la tumeur diffère des tissus sains du patient, c'est-à-dire l'identification des néoantigènes spécifiques au patient.

Les informations génétiques (séquence des néoantigènes) de chaque tumeur de patient sont ensuite utilisées pour préparer le vaccin personnalisé. Ce processus prendra plusieurs semaines, durant lesquelles le patient recevra uniquement le traitement recommandé (pembrolizumab). Le patient recevra ensuite la première dose du vaccin antitumoral individuel (GAd-PEV, primovaccination) à la semaine 9, le même jour que la 3e dose de pembrolizumab. Si le patient tolère bien le vaccin, il/elle recevra des 2e, 3e et 4e doses du vaccin individuel (MVA-PEV, rappel), toutes les 3 semaines.

Le vaccin est administré sous forme d'injection intramusculaire. Pour éviter que les OGM contaminent l'environnement, même s'ils ne sont pas nocifs et incapables de se répliquer, le site d'injection est recouvert d'un bandage pendant 30 minutes, puis il est traité comme un déchet présentant un risque biologique. Les patients sont également priés de ne pas toucher le site d'injection et de se laver les mains si cela devait se produire.

Une dissémination volontaire des OGM n'est pas réalisée à dessein, mais elle ne peut pas être exclue en faisant référence à une excrétion potentielle de l'OGM par les fluides corporels des patients traités à l'intérieur et à l'extérieur des centres cliniques. Aucune donnée n'est disponible à ce sujet car les produits seront utilisés pour la première fois dans l'étude proposée NOUS-PEV-01.

Activités de recherche/développement

Nature et objectif de la dissémination volontaire prévue

Du fait qu'aucune dissémination volontaire n'est prouvée chez les patients après l'administration des ME, mais qu'elle ne peut être exclue, il n'y a pas d'objectifs pour cela et la dissémination volontaire, le cas échéant, doit être considérée comme une conséquence inévitable de l'élimination physiologique des ME du corps humain, pour laquelle le promoteur n'a pas de preuves directes puisque les produits spécifiques seront utilisés pour la première fois dans l'étude clinique NOUS-PEV-01.

Cadre de recherche et/ou de développement

Les ME ont été produits par des étapes comprenant la culture cellulaire et des opérations de biologie moléculaire in vitro dans des conditions contrôlées concernant les risques biologiques. Même si ces ME OGM sont classés comme risques biologiques 1 et doivent être gérés dans des conditions niveau de biosécurité 1 (NBS-1), les laboratoires de recherche de Nouscom et les laboratoires de production de Reithera (bonnes pratiques de fabrication, BPF, type) sont tous deux niveau de biosécurité 2 (NBS-2), donc les produits ont été manipulés et, lorsque le cas s'est produit, éliminés par des procédures dépassant celles requises pour NBS-1. Aucune dissémination volontaire ne s'applique à ces étapes de recherche/développement/production, mais uniquement une libération confinée.

Des études chez les animaux avec les produits Nous-PEV ont également été menées dans des conditions contrôlées (bonnes pratiques de laboratoire, BPL), qui sont obligatoires avant de commencer le stade clinique d'une expérimentation médicale, pour vérifier la sécurité (études de toxicologie) et la distribution du produit dans l'organisme (pharmacocinétique). Les études ont été menées par des ORC européennes se conformant à toutes les réglementations de l'UE, y compris celles relatives à l'élimination des matières biologiques dangereuses. Tous les organes et les fluides biologiques, en plus des restes d'animaux sacrifiés, ont été éliminés conformément aux réglementations relatives aux déchets biologiques dangereux. Même dans ces études, la dissémination volontaire n'a pas eu lieu.

Les études pharmacocinétiques et toxicologiques avec les ME OGM ont donné de très bons résultats. Les rapports complets font partie du dossier de demande de l'étude clinique NOUS-PEV-01.

Avantages

Avantages potentiels de la dissémination volontaire

L'avantage potentiel de l'utilisation des ME Nous-PEV chez l'Homme est lié à l'amélioration du traitement actuel du mélanome et du cancer du poumon de type CBNPC. S'assurer de cette amélioration est en réalité l'objectif du programme clinique avec le Nous-PEV, dont NOUS-PEV-01 est la première étude qui sera menée.

Étant donné qu'aucune dissémination volontaire des patients après l'administration des ME n'est connue (dans l'étude NOUS-PEV-01, les produits seront utilisés pour la première fois chez l'Homme), mais qu'elle ne peut simplement être exclue, aucun avantage ne peut être prévu d'une dissémination volontaire en conséquence de la participation des patients à l'étude clinique NOUS-PEV-01.

Risques

Évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement liés à la dissémination volontaire

On ne connaît aucune dissémination volontaire provenant des patients après l'administration des ME (dans l'étude NOUS-PEV-01, les produits seront utilisés pour la première fois chez l'Homme), mais elle ne peut être exclue. Outre le fait qu'il ne s'agit que d'une possibilité non démontrée, en répondant principalement à l'hypothèse d'une excrétion virale par les fluides corporels, il doit également être considéré que les risques inhérents à une dissémination hypothétique des ME dans l'environnement sont nuls ou négligeables. En fait, les deux ME ont été génétiquement modifiés afin de perdre la possibilité de se répliquer en dehors de lignées cellulaires de laboratoire spécifiques (pas des cellules fraîches dérivées d'animaux ou d'Hommes, mais des cellules sélectionnées qui peuvent uniquement vivre et se multiplier dans des conditions de laboratoire contrôlées). Ces ME sont absolument incapables de se développer dans l'environnement et d'infecter tout animal ou être vivant en général. Même dans la possibilité hypothétique qu'ils contaminent l'environnement, cela n'aura aucun effet sur la flore et la faune, y compris la population humaine.

La fonction des ME dans l'étude clinique proposés n'est pas basée sur l'infection et la réplication (qu'ils sont incapables de faire), mais sur la simple entrée dans le corps humain par administration intramusculaire et le rôle de vecteurs des séquences d'ADN des néoantigènes clonées, qui sont traduites en protéines correspondantes qui, à leur tour, stimuleront le système immunitaire naturel contre la tumeur spécifique dont elles découlent.

Confinement, mesures de contrôle

Mesures proposées pour limiter les risques potentiels, contrôler et assurer le suivi de la dissémination volontaire

Lors de la manipulation des ME dans les centres cliniques, des conditions NSB-1 seront appliquées, comme détaillé ci-dessous. En fait, pour les manipulations non cliniques, puisque

les installations dans lesquelles elles ont été menées ont été conçues et sont gérées comme des NBS-2, ils ont été traités en conséquence (voir également la rubrique Activité de recherche/développement).

Les conditions de fonctionnement NBS-1, suffisantes pour GAd-PEV et MVA-PEV, également incluses dans l'Annexe 2 du Common Application Form, incluses dans le dossier de demande, sont énumérées ci-dessous :

Les précautions appropriées pour les virus du groupe de risque 1 sont recommandées pour l'utilisation du ME GAd-PEV et du ME MVA-PEV dans les laboratoires et dans la pratique clinique (niveau de biosécurité 1, NBS-1).

Le niveau de biosécurité 1 s'applique aux environnements de laboratoire ou cliniques, dans lesquels le personnel travaille avec des microbes à faible risque, qui ne présentent que peu ou pas de menace d'infection chez les adultes en bonne santé.

Ce cadre de laboratoire se compose généralement de recherches qui se déroulent sur des tables de laboratoire sans utiliser d'équipement anti-contaminant spécial. Une zone NBS-1, qui n'est pas tenue d'être isolée des installations environnantes, abrite des activités qui ne nécessitent que des pratiques microbiennes standard, telles que :

- Pipetage mécanique uniquement (pas de pipetage par la bouche autorisé)
- Manipulation sûre des objets tranchants
- Évitement des éclaboussures ou des aérosols
- Décontamination quotidienne de toutes les surfaces de travail une fois le travail terminé
- Lavage des mains
- Pas de nourriture, de boissons ni de matériaux pour fumer dans le laboratoire
- Équipement de protection individuelle, tel qu'une protection oculaire, des gants et une blouse de laboratoire ou une blouse blanche
- Panneaux de danger biologique NBS-1
- Décontamination immédiate après déversements. Les matières infectieuses sont également décontaminées avant d'être éliminées, généralement par l'utilisation d'un autoclave ou d'autres outils de décontamination, et élimination des matières résiduelles conformément aux réglementations nationales et locales relatives aux déchets d'OGM.
 - Pour les déversements en dehors d'un poste de sécurité biologique, les procédures suivantes peuvent être utilisées :
 - i. Port de gants, d'une protection contre les éclaboussures et d'une blouse, couvrir le déversement avec des serviettes en papier, puis verser du désinfectant fraîchement préparé (généralement une dilution d'eau de Javel à 1:0 ou équivalent) sur les serviettes en papier.
 - ii. Laisser le désinfectant en contact avec le déversement pendant au moins 30 minutes.
 - iii. Ramasser les serviettes en papier et les jeter dans un récipient pour déchets biologiques dangereux.
 - iv. Tout verre brisé doit être ramassé à l'aide d'une pince et placé dans un

réceptif pour objets tranchants.

- v. Essayez la zone de déversement avec du désinfectant, puis retirez et jetez les gants correctement et lavez-vous les mains avec du savon ou une autre solution adaptée.
- o Toutes les procédures associées à un risque élevé d'aérosolisation, telles que la centrifugation ou le bain à ultrasons, doivent être effectuées dans une enceinte de biosécurité.
- Tout membre du personnel qui subit un accident de projection ou de pulvérisation impliquant une muqueuse, ou qui subit une blessure par perforation ou par piqûre d'aiguille, qui est potentiellement contaminée par le virus, doit immédiatement en informer l'investigateur principal et le moniteur médical.

On ne connaît aucune dissémination volontaire provenant des patients après l'administration des ME (dans l'étude NOUS-PEV-01, les produits seront utilisés pour la première fois chez l'Homme), mais elle ne peut être exclue. Si une dissémination volontaire se produit, on ne sait donc pas par quelles voies elle pourrait se produire et pour cette raison, il n'est pas possible d'appliquer un plan d'atténuation spécifique aux étapes suivant l'administration du produit aux patients. Cependant, des indications seront données aux patients participant à l'étude sur les mesures à prendre pour minimiser les risques potentiels qui peuvent être prévus, par exemple : ne pas toucher le site d'injection ; si cela se produit, se laver soigneusement les mains (inclus dans la notice d'information et consentement éclairé et le manuel de pharmacie) ; appliquer avec une attention particulière toutes les procédures hygiéniques pour les soins de la personne et de l'environnement.

Références

- Résumé de la notification (SNIF) de l'étude clinique NOUS-PEV-01 : site Web du Centre de recherche conjoint de la Commission européenne (<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>).
- Informations sur l'étude NOUS-PEV-01 dans la base de données www.clinicaltrials.gov (l'entrée et l'accessibilité seront mises en œuvre après autorisation de l'étude dans au moins l'un des pays dans lesquels elle a été soumise).

Personnes à contacter

Si vous avez des commentaires sur le dossier public ou nos activités, ou si vous souhaitez obtenir des informations supplémentaires sur la dissémination volontaire, veuillez nous contacter à l'adresse indiquée ci-dessous.

Vous pouvez également avoir accès à un résumé de la notification (SNIF) sur le site Web du Centre conjoint de recherche de la Commission européenne

(<http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/>). Les commentaires peuvent être adressés à la Commission via ce site Web.

Notificateur

Nouscom Srl

Via di Castel Romano 100, 00128 Rome, Italie

Tél. : +39 06 96036299

Site Web : www.nouscom.com

Personne de contact :

Dr Cinzia Traboni

Directeur principal des affaires réglementaires de Nouscom

Courriel : c.traboni@nouscom.com