

## **Informatie voor het publiek**

AMAL Therapeutics S.A.

Titel van de studie:

Een open-label-, multicentrische, niet-gerandomiseerde fase 1b-studie met dosisbevestiging en cohortuitbreiding ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en anti-tumoractiviteit van ATP128, VSV-GP128 en BI 754091, bij patiënten met colorectale kanker van stadium IV

Europees kennisgevingsnummer

EudraCT: 2019-000728-16

Sponsor: AMAL Therapeutics S.A.

## Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>ALGEMENE INFORMATIE .....</b>	<b>3</b>
1.1	Beschrijving van het genetisch gemodificeerd organisme .....	3
1.1.1	Inleiding.....	3
1.1.2	Beschrijving van het GGO .....	3
1.2	Aard en doel van de voorgenomen studie .....	3
<b>2</b>	<b>ONDERZOEK- EN ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN.....</b>	<b>4</b>
2.1	Eerdere ontwikkelingsactiviteiten .....	4
2.2	Toekomstige activiteiten .....	4
2.3	Voordelen .....	5
2.4	Risico's .....	5
<b>3</b>	<b>INPERKINGS-, BEHEERSINGS- EN FOLLOW-UPMAATREGELEN .....</b>	<b>5</b>
3.1	Beheersing van het GGO.....	5
3.2	Vernietiging van het GGO-bevattende materiaal .....	6
3.3	Noodgevallen.....	6
3.4	Genetische stabiliteit van het GGO .....	6
3.5	Mogelijke gevolgen van overdracht .....	6
<b>4</b>	<b>DEFINITIES .....</b>	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>CONTACTGEGEVENS.....</b>	<b>8</b>

# **1 Algemene informatie**

## **1.1 Beschrijving van het genetisch gemodificeerd organisme**

### **1.1.1 Inleiding**

In deze klinische studie wordt een kandidaat-virusvaccin onderzocht dat deel uit maakt van een heteroloog prime-boost vaccinatieprogramma voor de behandeling van stadium IV colorectale kanker. Het virale vaccin, VSV-GP128 genaamd, wordt via één enkele injectie in de bloedbaan (i.v. of intraveneus) toegediend naast andere kankerbehandelingen.

### **1.1.2 Beschrijving van het GGO**

VSV-GP128 is een recombinant vesiculair stomatitisvirus (VSV) en wordt geclassificeerd als een levend verzwakt virus. VSV en zijn naaste verwanten komen van nature voor in Zuid- en Noord-Amerika maar VSV-GP128 is, uitgaande van een dergelijk virus, genetisch gemodificeerd om de veiligheid te vergroten en als vaccin te dienen.

Het niet-gemodificeerde, in de natuur voorkomende (of 'wild type') VSV infecteert hoofdzakelijk vee zoals runderen, paarden en varkens, hoewel het ook andere diersoorten kan infecteren. Het virus wordt ingedeeld bij de virussen die door geleedpotigen worden overgedragen, aangezien het via de beet van een insect tussen gastheren wordt verspreid. Overdracht kan echter ook rechtstreeks plaatsvinden via snijwonden of ander letsel, als het gebied geïnfecteerd is en er een grote hoeveelheid virus aanwezig is.

VSV wordt over het algemeen niet beschouwd als een ziekteverwekker bij de mens en er zijn geen meldingen van rechtstreekse verspreiding van mens op mens. Het is echter bekend dat mensen die in nauw contact staan met dieren, zoals dierenartsen of veehandelaars, erdoor getroffen kunnen worden. In dit soort gevallen kan VSV een griepachtige ziekte veroorzaken.

Het van nature voorkomende glycoproteïne (G) op het virusoppervlak, waarmee 'wild type' (wt) VSV zich aan gastheercellen als zenuwcellen en bloedcellen kan hechten en deze kan binnendringen, is bij VSV-GP128 aangepast om bij mensen de kans op schadelijke bijwerkingen op het zenuwstelsel en bij dieren de kans op huidziekte te minimaliseren. Daarom is het risico van verspreiding tussen dierlijke gastheren zeer gering (zie 2.1).

Daarnaast is VSV-GP128 zodanig gemanipuleerd dat het kankerantigenen bevat, waarmee het een immuunrespons tegen colorectale tumorcellen op gang kan brengen.

## **1.2 Aard en doel van de voorgenomen studie**

De voorgestelde studie zal worden uitgevoerd met in totaal ongeveer 96 patiënten bij wie stadium IV colorectale kanker is gevonden. Het is de bedoeling dat 45 van hen het virale vaccin VSV-GP128 krijgen. De studiestart in België wordt verwacht voor Q1 2022 ("Eerste patiënt in" in België) en zal naar verwachting duren tot Q4 2023 ("Laatste patiënt laatste bezoek"). De klinische sites in België zijn "Universitair Ziekenhuis Antwerpen" (UZA) en "Universitair

Ziekenhuis Leuven" (UZL). Naar verwachting zullen ongeveer 10 patiënten worden opgenomen in de virale vaccincohorten in België.

In KISIMA-01, de klinische studie die momenteel in België, Zwitserland en de VS loopt, wordt al een ander gerelateerd kankervaccin (ATP128) getest, in combinatie met een antilichaam dat de immuunrespons versterkt om de kanker aan te vallen. Uit gegevens van onderzoeken in diermodellen blijkt dat het gecombineerde gebruik van ATP128 en VSV-GP128 de immuunrespons tegen colorectale kanker zal versterken. De gewijzigde klinische studie KISIMA-01 met VSV-GP128 is gericht op patiënten met colorectale kanker in stadium IV die onderhoudsbehandeling krijgen na eerstelijns systemische therapie of wiens ziekte tot de lever beperkt blijft en die in aanmerking komen voor een leveroperatie.

Het voornaamste doel van deze studie is het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid (anti-tumoractiviteit) van de combinatietherapie. De patiënten krijgen op dag 15 een eenmalige intraveneuze (i.v.) injectie VSV-GP128. Na de injectie blijven patiënten gedurende 8 uur ter observatie in het ziekenhuis. Daarna mogen zij naar huis en krijgen zij het advies om gedurende de daaropvolgende 7 dagen bioveiligheidsmaatregelen in acht te nemen.

## **2 Onderzoek- en ontwikkelingsactiviteiten**

### **2.1 Eerdere ontwikkelingsactiviteiten**

Zowel VSV-GP128 als het sterk daarop lijkende virus VSV-GP (zonder de kankerantigenen) zijn nog niet eerder gebruikt als behandeling bij mensen. Dat betekent dat dit een eerste klinische studie bij mensen is. Eerder onderzoek en ontwikkeling van de therapie werd uitgevoerd in dierstudies. In deze studies werd zowel gekeken naar de doeltreffendheid van VSV-GP128 als kankertherapie, als naar de veiligheid van het gebruik ervan.

Om het risico van verspreiding van VSV-GP128 in het milieu te begrijpen en uit te sluiten, werden verschillende diersoorten (varkens, konijnen, honden, muizen en apen) gebruikt. Wanneer na infectie een bepaalde hoeveelheid virus vrijkomt uit een dier (of een mens), bijvoorbeeld in het speeksel, het bloed of de urine, dan spreekt men van uitscheiding. Door de uitscheidingspatronen en de hoeveelheid uitscheiding te bestuderen bij dieren die opzettelijk met VSV-GP128 of VSV-GP zijn besmet, is het mogelijk een indruk te krijgen van het risico dat menselijke patiënten die deze behandeling hebben ondergaan, het virus onder andere mensen of in het milieu verspreiden. Noch voor VSV-GP128, noch voor VSV-GP werd uitscheiding van besmettelijk materiaal gevonden in urine, ontlasting of speeksel. Dit wijst erop dat het potentieel voor overdracht van VSV-GP128 zeer gering is.

### **2.2 Toekomstige activiteiten**

Afhankelijk van de resultaten van de huidige studie, en met name de uitkomsten op het vlak van veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid, kunnen verdere klinische studies worden gepland.

## **2.3 Voordelen**

Colorectale kanker is de op drie na meest voorkomende vorm van kanker in België, met ongeveer 35,5 gevallen per 100.000 personen (GLOBOCAN-databank, Wereldgezondheidsorganisatie). Colorectale kanker van stadium IV (gemetastaseerd) heeft een slechte prognose, met wereldwijd een overlevingspercentage na vijf jaar van amper 14%. De meeste van de huidige behandelingsmogelijkheden zijn eerder palliatief dan curatief. AMAL Therapeutics is van mening dat de veelbelovende resultaten van het niet-klinische programma in combinatie met de grote onvervulde klinische behoefte, de start rechtvaardigen van een klinische studie met VSV-GP128 bij patiënten met de diagnose stadium IV colorectale kanker. De toediening van VSV-GP128 kan een anti-tumorrespons teweegbrengen of de ziekte stabiliseren en mogelijk de overleving van patiënten met stadium IV colorectale kanker verbeteren.

## **2.4 Risico's**

Aangezien VSV-GP128 een genetisch gemodificeerd micro-organisme (GGO) is, is naast de standaardrisicobeoordeling voor klinische studies een gedetailleerde milieurisicobeoordeling uitgevoerd. Het belangrijkste aandachtspunt is het risico dat VSV-GP128 kan worden overgedragen op andere mensen of op vee. Er werd ook nagegaan of er een risico bestaat op overdracht van genetisch materiaal tussen VSV-GP128 en ofwel een ander virus of het menselijk genoom. Op grond van de onderstaande argumenten wordt dit risico verwaarloosbaar geacht.

# **3 Inperkings-, beheersings- en follow-upmaatregelen**

## **3.1 Beheersing van het GGO**

Tijdens de klinische studie, die in België op twee klinische locaties (Universitaire Ziekenhuizen Leuven en Antwerpen) zal plaatsvinden, zullen verschillende maatregelen worden genomen om de kans op overdracht van VSV-GP128 op andere mensen of naar de omgeving tot een minimum te beperken. Aan de gezondheidswerkers en de patiënten zullen gedetailleerde instructies met voorzorgsmaatregelen en risicopreventiemaatregelen worden verstrekt.

VSV-GP128 wordt intraveneus geïnjecteerd, waardoor het onwaarschijnlijk is dat er een aanzienlijke hoeveelheid kan lekken vanaf de injectieplaats.

Tijdens de toediening van de behandeling zal al het medisch personeel een beschermende uitrusting dragen, en de injectiespuiten zullen in een steriel bioveiligheidskabinet worden klaargemaakt. Wanneer de spuiten buiten het kabinet worden gebracht, zullen zij in een ondoordringbare houder worden bewaard. Deze maatregelen zullen de kans op accidentele blootstelling aan VSV-GP128 verkleinen.

Tijdens de behandeling met VSV-GP128 zal de bewegingsvrijheid van de patiënten op de klinische locatie tot het noodzakelijke minimum worden beperkt. Wanneer de patiënten toch hun kamer moeten verlaten, zijn zij verplicht een chirurgisch masker te dragen en ervoor te zorgen dat de injectieplaats met een verband is afgedekt. Na ontslag van de patiënt worden alle mogelijk besmette oppervlakken, zoals het meubilair in de kamer, grondig gedesinfecteerd.

Hoewel VSV tot 48 uur lang op oppervlakken kan overleven, kunnen temperatuur, zonlicht en desinfecterende middelen het virus gemakkelijk inactiveren en mogelijke bronnen van overdracht verminderen.

De patiënten krijgen ook bioveiligheidsinstructies die zij gedurende 7 dagen na behandeling in acht moeten nemen. Zo moet de injectieplaats gedurende ten minste twee dagen met een luchtdicht verband worden afgedekt en moet eventueel studie-afval (zoals pleisters) worden verzameld en op de juiste wijze worden afgevoerd. Nauw contact met andere mensen, met name jonge kinderen, zwangere vrouwen en mensen wiens immuniteit kan zijn verstoord, moet worden vermeden en contact met vee is niet toegestaan.

De in 3.1 en 3.2 beschreven veiligheidsmaatregelen en het feit dat het virus niet lang buiten een gastheer kan overleven, verkleinen ook de kans dat andere mensen dan de patiënten die aan de studie deelnemen rechtstreeks in contact komen met VSV-GP128.

### **3.2 Vernietiging van het GGO-bevattende materiaal**

Alle materialen waarmee patiënten in contact komen, worden behandeld alsof ze mogelijk besmet zijn. Deze materialen zullen worden ontsmet door middel van stoomsterilisatie, chemische desinfectie en/of verbranding. Naalden of scherpe voorwerpen zullen in speciale afvalcontainers worden bewaard voordat ze worden afgevoerd. Het afvoeren van alle stalen/materialen zal worden uitgevoerd in overeenstemming met de regels voor afvalbeheer en de plaatselijke regelgeving van elke klinische locatie.

### **3.3 Noodgevallen**

Noodgevallen, waaronder het per ongeluk vrijkomen van VSV-GP128 in het milieu, zullen worden afgehandeld volgens de procedures van de klinische locatie. Als er sprake is van zelftoediening door medisch personeel als gevolg van een prikincident, zal de plaats van het incident grondig worden gedesinfecteerd en zal opnieuw de plaatselijke procedure op de klinische locatie worden gevolgd.

### **3.4 Genetische stabiliteit van het GGO**

VSV-GP128 is een enkelstrengs RNA-virus, dat voor de replicatie geen gebruik maakt van een DNA-tussenproduct. Het virus vermenigvuldigt zich in het cytoplasma, wat betekent dat het niet in nauw contact komt met het DNA van de menselijke gastheer. Het risico op overdracht van genen van het virus naar het menselijk genoom is daarom te verwaarlozen. Het VSV-GP128-genoom is bovendien stevig gebonden aan een structuur die nucleocapside wordt genoemd en het is dus onwaarschijnlijk dat het in contact komt of genetische informatie uitwisselt met andere virussen.

### **3.5 Mogelijke gevolgen van overdracht**

Mensen worden niet beschouwd als een natuurlijke gastheer voor VSV en zelfs de overdracht van wt-VSV van dier op mens is zeldzaam. De kans op overdracht van VSV-GP128 is zeer gering, want zelfs bij de natuurlijke gastheren van wt-VSV was er geen overdracht van VSV-GP tussen dieren. In geval van accidentele blootstelling kunnen mensen echter last krijgen van griepachtige verschijnselen.

Alle patiënten krijgen het advies om tijdens de behandeling contact met kinderen, zwangere vrouwen en mensen met verstoorde immuniteit te vermijden totdat er klinische gegevens over de uitscheiding beschikbaar zijn.

Tot op heden is er een beperkt aantal sporadische gevallen van neurologische veranderingen als gevolg van VSV gemeld bij kinderen: één geval van encefalitis die verband hield met VSV en nog drie gevallen waarbij kinderen neurologische symptomen vertoonden.

Wat betreft het risico van overdracht van de ziekte op dieren en met name vee, lijken dierstudies waaruit blijkt dat het risico van uitscheiding zeer gering is en dat bij varkens geen ziekte voorkomt, erop te wijzen dat ook dit risico zeer gering is.

Ondanks het lage risico zullen de hierboven beschreven risicobeheersmaatregelen tijdens de geplande klinische studie worden uitgevoerd om blootstelling aan VSV-GP128 zoveel mogelijk te beperken.

## 4 Definities

Woord	Definitie
VSV-GP128	Het virale kankervaccin dat in deze studie wordt onderzocht
VSV-GP	Een sterk gelijkend gemodificeerd VSV-virus, waarop VSV-GP128 is gebaseerd
Wild type (wt)-VSV	De natuurlijk voorkomende vorm van het virus
Uitscheiding	Het vrijkomen van het onderzochte virus via afscheiding of uitscheiding van lichaamsvloeistoffen of letsel aan het lichaamsoppervlak
Geleedpotige	Een groep ongewervelde dieren waartoe insecten behoren
Nucleocapside	Het eiwitomhulsel van een virus, dat het genetisch materiaal bevat

## 5 Contactgegevens

Neem contact met ons op via onderstaand adres als u opmerkingen hebt over dit openbare verslag of onze activiteiten, of als u aanvullende informatie wilt ontvangen over deze doelbewuste introductie.

Sponsor:

**AMAL Therapeutics S.A.**  
**Avenue de la Roseraie 64,**  
**1205 Genève,**  
**Zwitserland**  
**Tel: +41 22 594 39 52**