

Essai international de phase III, ouvert, à dose unique et multicentrique, portant sur un vecteur viral adéno-associé de sérotype 5, contenant le variant Padua d'un gène codant optimisé du facteur IX humain (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061), administré à des sujets adultes atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère

Promoteur : uniQure biopharma B.V., Paasheuvelweg 25a, 1105 BP Amsterdam, Pays-Bas

Contexte

L'hémophilie B est un trouble hémorragique héréditaire qui se caractérise par un risque de saignement accru causé par un déficit partiel ou total en facteur IX (FIX). Les traitements actuels de l'hémophilie B incluent des perfusions intraveineuses de concentrés de facteur FIX (disponibles dans le commerce) recombinants ou dérivés du plasma, administrées soit au moment du saignement (traitement « à la demande »), soit à intervalles réguliers en prévention des saignements (traitement prophylactique).

uniQure a développé un médicament expérimental de thérapie génique (AMT-061, un vecteur viral adéno-associé de sérotype 5 recombinant contenant un gène du facteur IX humain avec optimisation de codon) destiné à insérer dans le foie la séquence codant le facteur FIX humain, afin d'assurer des niveaux soutenus d'activité du facteur IX plasmatique chez des patients adultes présentant une hémophilie B grave ou modérément grave. Cette thérapie génique somatique ciblant l'hémophilie B a le potentiel d'atténuer la gravité de la maladie d'une forme sévère à un phénotype hémophile modéré ou léger, voire d'aboutir à une amélioration complète par la production endogène continue de la protéine FIX après une seule administration de particules du vecteur viral adéno-associé. Même une faible hausse de la protéine FIX circulante peut significativement améliorer le phénotype hémorragique.

Étude clinique

L'étude clinique qui va être menée aux centres de Leuven et Bruxelles est une étude en ouvert et à dose unique visant à démontrer l'efficacité de l'AMT-061 au niveau de l'activité du facteur FIX endogène et du taux de saignement annualisé, et à mieux caractériser son profil de sécurité d'emploi.

L'étude, qui s'adresse à des patients adultes présentant une hémophilie B grave ou modérément grave, devrait débuter dans le courant du quatrième trimestre 2018.

Les patients recrutés recevront une perfusion intraveineuse unique d'AMT-061, tout en poursuivant leur traitement par FIX habituel pendant la première semaine suivant l'administration. Une semaine après la perfusion du médicament expérimental, l'activité du facteur FIX endogène sera évaluée. Les patients seront suivis pendant un an dans le cadre d'une phase de suivi post-traitement, puis durant quatre années supplémentaires dans le cadre d'une phase de suivi à long terme, afin d'évaluer la durabilité de l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit à long terme.

Évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement

L'AMT-061 est un vecteur viral adéno-associé recombinant déficient pour la réplication. Son utilisation est limitée à quelques centres hospitaliers et à un nombre restreint de patients. Le risque de transfert horizontal de gènes est peu probable en raison de la concentration extrêmement faible de particules

d'AMT-061 qui seront potentiellement libérées dans l'environnement durant l'étude, que ce soit accidentellement ou par excrétion virale. En outre, dans l'éventualité peu probable où un transfert horizontal de gènes surviendrait, il y a peu de risque que les séquences d'AMT-061 confèrent un avantage sélectif pour les bactéries ; l'AMT-061 ne renfermant aucun promoteur procaryote, aucun antibiotique ou autre type de gène de résistance, ni aucun gène susceptible de favoriser ou de freiner leur prolifération. De ce fait, il est peu probable que le vecteur interfère avec le contrôle des micro-organismes pathogènes ou ait un effet sur la dynamique naturelle des populations microbiennes ou les cycles biogéochimiques de l'environnement des centres impliqués.

En raison de l'absence de gènes rep et cap, le vecteur persistera en tant qu'épisome, mais ne se répliquera pas, ni ne produira de particules virales. La cassette d'expression sera transcrite, puis traduite par les enzymes cellulaires hôtes, aboutissant à l'expression de la protéine du facteur IX humain (Padoue).

Bien que les infections humaines soient fréquentes, aucune donnée ne présente le vecteur AAV de type sauvage comme un virus pathogène pour l'homme. Il peut ainsi être classé dans les agents biologiques du groupe 1, définis comme des agents qui ne sont pas susceptibles de provoquer une maladie chez l'homme selon la Directive européenne 2000/54/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail.

Par ailleurs, l'AAV de type sauvage ne semble pas être impliqué dans des processus environnementaux, et aucune des modifications génétiques effectuées sur l'AAV de type sauvage lors de la construction de l'AMT-061 ne devrait altérer cette propriété. De ce fait, la libération d'AMT-061 ne devrait être associée à aucun impact environnemental.

Même si l'OGM final n'est pas libéré dans l'environnement, il sera administré aux patients dans une zone contrôlée (centre clinique). Au niveau des centres hospitaliers, les professionnels de santé impliqués dans l'étude seront dûment formés à la manipulation des OGM. En outre, afin de minimiser toute exposition accidentelle au produit (personnel, personnes de contact ou environnement), les centres devront mettre en œuvre les pratiques exemplaires en matière de biosécurité. Aussi, des procédures de sécurité seront d'application en cas de déversement ou de contact direct avec l'OGM.

À la lumière du faible risque que présente l'AMT-061 sur les personnes et l'environnement, et au vu des mesures de gestion des risques biologiques mises en place pour minimiser l'exposition au vecteur, le risque global de ce dernier pour l'homme et l'environnement peut être considéré comme négligeable.