

Cadre de la recherche et du développement

Titre de l'étude :

Étude de phase 1/2 à dose croissante visant à évaluer la sécurité d'emploi et les effets du PR006A sur les taux de progranuline (PGRN) chez des patients atteints de démence fronto-temporale porteurs de mutations de la progranuline (DFT-GRN)

Brève description du projet :

Les organismes génétiquement modifiés (OGM) seront étudiés dans une étude de phase 1/2 visant à évaluer la sécurité d'emploi et les effets d'une injection unique de PR006A intra-cisterna magna (ICM) chez des participants adultes atteints de démence fronto-temporale porteurs de mutations du gène de la progranuline (Fronto-Temporal Dementia with Progranulin Mutations, FTD-GRN) pendant la durée de l'étude d'environ 5 ans. Trois cohortes de doses croissantes sont prévues avec un maximum de $1,4 \times 10^{14}$ vg de PR006A. Environ 15 participants recevront les doses de PR006A à l'échelle mondiale.

L'objectif principal est d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérabilité et l'immunogénicité de trois niveaux de dose de PR006A administrés par injection sous-occipitale dans la citerne cérébello-médullaire et de quantifier les taux de PGRN dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR).

Études précliniques :

La pharmacologie non clinique a été évaluée dans les systèmes de test de culture cellulaire humaine, dans un modèle génétique murin établi et sur des singes cynomolgus.

L'injection intra-cérébro-ventriculaire (ICV) de PR006A a efficacement transduit le modèle génétique murin, ce qui a entraîné une expression robuste du transgène dépendant de la dose prouvé par la production de protéine et d'acide ribonucléique messager (ARNm) de la progranuline dans le système nerveux central (SNC). Cela a réduit de nombreux phénotypes qui surviennent dans le cerveau de ce modèle murin DFT-GRN.

Le PR006A a été évalué *in vivo* sur des singes cynomolgus. La progranuline était exprimée chez les singes et les résultats des études sur les primates non humains (PNH) n'indiquent aucun problème lié à la sécurité ou la toxicité. Tous les animaux ont survécu jusqu'à leur date de nécropsie prévue, et l'analyse de pathologie post-mortem n'a indiqué aucun problème lié à une toxicité indésirable.

Description des OGM

Le PR006A est un vecteur recombinant non répliquatif dérivé d'un virus adéno-associé (adeno-associated virus, AAV) contenant une version codante optimisée du gène humain codant pour la progranuline qui serait efficace pour le traitement des patients atteints de DFT-GRN.

Il est prévu que l'administration de PR006A entraînera une production soutenue de progranuline pour ralentir ou arrêter la progression de la maladie.

Nature et objectif de la dissémination délibérée prévue

La dissémination délibérée du PR006A est associée à une excrétion du vecteur chez les patients à qui il a été administré.

L'excrétion du vecteur du virus adéno-associé (adeno-associated virus, AAV) recombinant est fréquemment observée dans les études impliquant des vecteurs de type AAV. L'excrétion se produit à de très faibles niveaux, et considérant que le PR006A est incapable de se répliquer, n'est pas considérée comme pouvant poser un risque aux personnes et à l'environnement. L'excrétion de PR006A sera soigneusement évaluée pendant l'étude clinique de phase 1/2.

Le PR006A est testé comme thérapie génique potentielle de la démence fronto-temporale avec mutations de la progranuline. On émet l'hypothèse que l'administration de PR006A à des patients atteints de DFT-GRN entraînera le ralentissement ou l'arrêt de la progression de la maladie des patients.

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

La libération de PR006A décrite dans cette demande ne devrait pas entraîner d'impact environnemental indésirable, y compris dans la population de patients humains, pour les raisons suivantes :

1. Manque de pathogénicité du virus parental et des OGM : Malgré un pourcentage de séroprévalence estimé à environ 80 % pour certains sérotypes humains fréquents, aucun effet pathogène du virus AAV n'a été identifié. Les modifications ayant abouti à la génération des OGM n'ont pas augmenté la pathogénicité (voir point 6 ci-dessous).
2. OGM incapables de répliquer : Le PR006A est un vecteur AAV recombinant non pathogène qui n'a pas tous les gènes viraux AAV et qui est incapable de se reproduire sans les fonctions auxiliaires spécifiques au virus AAV et aux activités du virus auxiliaire. La répllication du PR006A ne pourrait survenir que dans l'éventualité extrêmement peu probable où une cellule hôte serait infectée par un virus AAV sauvage et un virus auxiliaire tel que l'adénovirus humain ou le virus herpès simplex. Si une répllication se produisait, les seuls produits attendus seraient le PR006A et le virus AAV de type sauvage (wild-type, WT), deux virus intrinsèquement non pathogènes.
3. Risque de transmission par excrétion virale : Le PR006A est incapable de répllication et ne devrait pas survivre, se multiplier ou se diffuser s'il devait être éliminé intact du patient traité. Les thérapies géniques à base d'AAV sont connues pour assurer l'excrétion dans les liquides organiques. Il a été démontré systématiquement que les vecteurs sont évacués pendant une courte période après l'administration, mais qu'ils deviennent ensuite indétectables dans les liquides organiques. La charge virale excrétée dans les liquides organiques devrait être faible, comparativement à la dose nécessaire requise pour atteindre l'expression génique détectable chez l'humain. L'excrétion virale, c.-à-d., l'excrétion ou la sécrétion de particules virales pouvant être transmises à d'autres personnes, sera évaluée dans des échantillons de salive, d'urine et de selles. L'analyse des échantillons se poursuivra jusqu'à l'obtention de trois points de données consécutifs égaux ou inférieurs à la limite de détection du test d'excrétion. Si le niveau d'excrétion n'atteint pas la limite de détection du test, mais qu'il montre une tendance décroissante continue, le recueil des données doit se poursuivre jusqu'à ce

que les résultats démontrent qu'un plateau a été atteint dans au moins trois points de données consécutifs.

L'exposition minimale au PR006A, telle que l'exposition environnementale, de personnes autres que les participants à l'étude ne serait pas d'une dose suffisante pour entraîner une expression génique significative chez l'humain. En dehors des hôtes humains potentiels, l'exposition au PR006A ne devrait pas affecter d'organismes non cibles, soit directement ou indirectement.

4. Risque minimal de la mutagenèse insertionnelle : Les données provenant des organismes de divers modèles et humains indiquent que l'intégration des vecteurs du virus AAV dans le génome est un événement rare, où l'essentiel du vecteur est assimilé dans les épisomes concatémériques. Contrairement aux vecteurs rétroviraux qui codent les protéines virales pour créer des cassures double brin, lorsque l'intégration de l'AAV se produit, celle-ci intervient au niveau des cassures chromosomiques préexistantes. Les résultats de l'intégration sont les délétions dans les répétitions terminales inversées (RTI) du virus AAV et les duplications des séquences de l'hôte. Aucun essai clinique à ce jour avec les virus AAV n'a rapporté d'incidences de mutagenèse insertionnelle.
5. Expression transgénique spécifique aux tissus : Le PR006A est injecté à partir d'une seule administration par injection sous-occipitale dans la citerne cérébello-médullaire et montre un fort tropisme pour le SNC. Une transduction des cellules non cibles est possible, mais elle ne présente pas de risque à la sécurité.
6. Faible risque associé au transgène : Le vecteur viral ne contient pas de séquences virales, sauf les RTI qui facilitent l'expression transgénique, et qui n'aboutissent pas à la production de protéines virales, de particules ou de réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Les études exhaustives sur la toxicité n'ont pas démontré un effet toxique du PR006A. La protéine codée par le transgène est une protéine naturelle qui est donc peu susceptible d'être toxique pour les humains ou d'autres organismes. Aucun gène pour les toxines, oncogènes potentiels, facteurs de croissance ou autres gènes potentiellement dangereux n'a été inséré dans les OGM. Avec l'administration du PR006A à l'homme, les seules protéines étrangères auxquelles le système immunitaire sera exposé sont les protéines de la capsid virale.

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

Le PR006A sera expédié aux centres d'étude en conformité avec les recommandations standard pour le transport des matières biologiques dangereuses. Le PR006A sera conservé, préparé et administré par des professionnels médicaux formés, uniquement en milieu hospitalier, pour les patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude clinique. Le personnel respectera les politiques en matière de déchets et d'élimination conformes aux exigences nationales et locales du centre pour disposer des consommables utilisés dans la préparation et l'administration des OGM. L'utilisation d'aiguilles sera maintenue à un minimum.

Un manuel de pharmacie et le matériel de formation présents dans les centres fournissent aux personnels de pharmacie et au personnel médical clinique des instructions sur l'utilisation, la conservation et la destruction du médicament expérimental (ME). Ces documents incluent également des instructions pour documenter le contrôle du médicament expérimental entre le

moment de la réception au centre d'étude et la comptabilisation finale et la destruction. Ils décrivent également les processus requis pour la gestion et la documentation des problèmes éventuels tels que l'expédition ou la conservation, les écarts de température et le signalement des plaintes liées aux produits techniques. Les risques liés à la libération dans l'environnement des OGM ou les risques pour le personnel en cas de violation de l'intégrité et/ou de la conservation des contenants ou d'un déversement accidentel au niveau du centre ou pendant l'expédition/la conservation sont jugés négligeables. Les OGM seront uniquement manipulés par le personnel mandaté dûment formé et dans le cas d'un déversement, le produit est non pathogène et non répliatif, ce qui limite la propagation et les risques pour l'environnement ou le personnel.

Les patients recevront le PR006A par injection unique dans le contexte clinique. L'excrétion du vecteur viral sera évaluée dans cette étude tel que cela est décrit ci-dessus. Comme le PR006A est non répliatif, les particules virales excrétées sont incapables de se multiplier, et par conséquent la propagation des OGM est intrinsèquement limitée.

Les procédures locales et les lignes directrices pour la prise en charge et l'élimination des produits à risque de Groupe 1 doivent être respectées par l'ensemble du personnel responsable lors du transport, de la préparation, de l'administration, de l'élimination du médicament expérimental PR006A ou des équipements/consommables entrés en contact avec le médicament conçu pour être utilisé dans l'étude clinique. Tableau 1 résume les procédures qui seront utilisées par le personnel pour gérer les incidents liés au PR006A.

Nom et lieu du centre en Belgique : UZ Leuven; Herestraat 49, 3000 Louvain, Belgique

Nombre estimé de patients en Belgique : 2

Début et fin de l'étude en Belgique : octobre 2021 à janvier 2028

Tableau 1 : Gestion des incidents liés au médicament PR006A

Incident	Procédure
Déversement accidentel	Toute surface contaminée avec le PR006A sera décontaminée en utilisant un agent virucide approprié, par exemple une dilution 1:10 d'eau de Javel, pendant 10 minutes. À la fin de cette durée de contact, la zone peut être nettoyée selon les procédures locales standard. Faire suivre la décontamination d'un cycle 1:1 d'eau stérile et d'alcool isopropylique à 70 % (IPA). Le comité de sécurité microbiologique et/ou le responsable de la santé et de la sécurité environnementale locale doivent être consultés pendant ce processus, avant la réception de tout médicament PR006A sur le site de façon à mettre en place un plan et les fournitures appropriés.
Préjudice par objets tranchants	L'utilisation d'aiguilles doit être maintenue à un minimum. En cas de préjudice, suivre les procédures institutionnelles locales et signaler l'événement à l'investigateur principal (IP). L'IP doit informer l'associé en recherche clinique (ARC).
Contact avec la peau et les vêtements	Retirer les vêtements contaminés. Laver la zone affectée avec de grandes quantités d'eau. Utiliser du savon. Consulter un médecin.
Contact avec les yeux	Rincer à l'eau en gardant les paupières ouvertes pendant au moins 15 minutes. Consulter un médecin immédiatement.

Le PR006A est conservé dans des flacons fermés à usage unique de 2 ml contenant chacun 1 ml de volume extractible. Le personnel sera avisé d'agir avec précaution en manipulant les flacons, et l'utilisation d'aiguilles doit être maintenue à un minimum. En cas de préjudice, le personnel doit suivre les procédures institutionnelles locales.