

Informations publiques

1. Titre de l'étude clinique

« Étude en deux parties, en ouvert, sur l'administration systémique de gènes, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'expression du R07494222 (srp-9001) chez des patients âgés de moins de quatre ans atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (ENVOL) »

2. Nom et adresse du promoteur

F. Hoffman-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124
4070 Bâle, Suisse

3. Informations sur l'OGM

Virus adéno-associé (AAV) recombinant de sérotype rh74 (isolé à partir de macaques rhésus) contenant le gène de la microdystrophine humaine (hMicro-Dys) pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).

L'assemblage cellulaire du RO7494222 (SRP-9001) a été facilité par le processus de transfection. Ce procédé utilise trois plasmides contenant de l'ADN : le « vecteur de transfert » qui contient le gène d'intérêt thérapeutique (GOI) -pAAV.MHCK7. Micro-Dystrophin, le plasmide "rep/Cap" -pNLREP2-Caprh74, et un « plasmide auxiliaire » qui contient généralement plusieurs gènes critiques (adénovirus)

4. Description de l'étude clinique

La diffusion de l'OGM est effectuée dans le cadre de l'étude clinique BN43881 (ENVOL).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la sécurité et l'expression de RO7494222 (SRP-9001) chez les patients atteints de DMD âgés de moins de 4 ans.

À ce jour, les options de traitement pour les patients vivants atteints de la DMD restent limitées. Le traitement actuel est un traitement de soutien et n'inverse pas le cours de cette maladie invalidante et finalement mortelle,.

Le RO7494222 (SRP-9001) est une thérapie génique conçue pour traiter la cause biologique sous-jacente de la DMD en remplaçant la protéine dystrophine dysfonctionnelle ou manquante par une dystrophine fonctionnelle tronquée, appelée microdystrophine, dans les muscles cardiaques et squelettiques ; les principaux tissus affectés dans cette maladie dégénérative létale. Ainsi, la microdystrophine permettrait de traiter la cause profonde de la DMD, de modifier l'évolution de la maladie et de répondre à un besoin médical non satisfait significatif.

Il s'agit d'un essai de phase 2 en ouvert à un seul bras étudiant l'administration systémique et génétique de RO7494222 (SRP-9001) menée chez environ 21 participants de sexe masculin atteints de DMD et ayant

de 0 à moins de 4 ans. Les participants à l'étude seront divisés en quatre cohortes et la sécurité d'emploi de la cohorte précédente sera examinée par le Comité de surveillance conjoint avant l'inclusion dans la cohorte suivante.

- La cohorte A comprend environ 10 participants âgés de ≥ 3 ans à < 4 ans
- La cohorte B comprend environ 4 participants âgés de ≥ 2 ans à < 3 ans
- La cohorte C comprend environ 4 participants âgés de > 6 mois à < 2 ans
- La cohorte D est composée d'environ 3 participants âgés de ≤ 6 mois

Il est prévu que la durée totale de participation de chaque sujet à l'étude soit d'environ 264 semaines.

En Belgique, il est prévu (Inclusion du premier patient) que l'étude commence au quatrième trimestre 2022 (T4 2022) et prenne fin en novembre 2032. En Belgique, un centre hospitalier de l'étude « CRMN - CHR Liège Citadelle, 1 Bvd du XII de Ligne 4000 Liège » participera à l'étude avec environ 4 patients prévus.

5. Résumé de l'évaluation des effets et des risques environnementaux

5.1. Propriété de la réduction des autres micro-organismes

Il n'y a pas de rapports selon lesquels l'AAV, utilisé pour produire le RO7494222 (SRP-9001), possède une quelconque propriété de réduction des autres micro-organismes. Les animaux ou les plantes ne sont pas affectés par la propriété de réduction d'autres micro-organismes. Par conséquent, le RO7494222 (SRP-9001) ne devrait pas entraîner de risque d'effet indésirable sur la diversité biologique attribuable à la propriété de réduction d'autres micro-organismes.

5.2. Pathologie

Les virus adéno-associés (AAV) sont des virus à ADN simple brin, qui ne se sont pas révélés causer de pathologie chez l'homme.

5.3. Productivité des substances nocives

Le virus recombinant exprime la protéine microdystrophine et ne produit aucune substance nocive.

5.4. Propriété de la transmission horizontale de l'acide nucléique

Il a été démontré que l'AAV génétiquement modifié utilisé pour administrer le RO7494222 (SRP-9001) perd une très faible proportion du nombre total de génomes viraux injectés, et sa capacité à transmettre horizontalement les acides nucléiques est considérée comme substantiellement dégradée par rapport à l'AAVwt qui est l'espèce taxonomique à laquelle appartient l'organisme altéré. De plus, aucune preuve d'animaux non humains ou de plantes pouvant être impactés par la transmission « horizontale » d'acide nucléique n'a été décrite.

Par conséquent, le RO7494222 (SRP-9001) ne devrait pas présenter de risque notable d'effet indésirable sur la diversité biologique attribuable à la propriété de transmission horizontale des acides nucléiques.

5.5. Évaluation globale

La technologie de l'AAV recombinant est distincte de celle de l'AAV de type sauvage (wt). Les vecteurs rAAV ne contiennent pas de séquences virales codantes et n'expriment pas les protéines Rep qui jouent un rôle clé non seulement pour la réplication de l'ADN, mais également pour l'intégration spécifique de site et les effets inhibiteurs de la croissance cellulaire. Les produits recombinants de thérapie génique humaine sont utilisés pour fournir (et finalement exprimer) un « transgène » thérapeutique dans les cellules somatiques dans le but de traiter des maladies génétiquement héréditaires. Les cellules somatiques contribuent aux différents tissus de l'organisme, mais pas à la lignée germinale. Les effets des modifications apportées aux cellules somatiques sont limités à la personne traitée et ne devraient pas être transmis aux générations futures. Par conséquent, l'évaluation de la biosécurité du rAAV doit reposer sur des études réalisées directement avec les vecteurs dans des modèles animaux et cellulaires pertinents. Les données récentes ont également élucidé les propriétés biologiques spécifiques du rAAV, telles que la spécificité et l'efficacité de l'intégration ([Tenenbaum, 2003](#)).

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

Le RO7494222 (SRP-9001) sera expédié congelé sur de la glace carbonique dans un conteneur d'expédition à température contrôlée géré par un transporteur spécialisé.

Les procédures suivantes sont proposées pour éviter et/ou minimiser la propagation de l'OGM en fonction de l'évaluation des risques.

- Le transport est effectué dans des conditions scellées.
- Le site d'administration sera désinfecté pour minimiser la propagation environnementale de l'organisme recombinant.

- Les membres de la famille et les soignants seront invités à pratiquer une bonne hygiène des mains après l'administration du produit. Cela nécessite de se laver régulièrement les mains avec du savon et d'utiliser des gants de protection appropriés en cas de contact direct avec les fluides corporels et les déchets de la personne traitée.

Durée du traitement

Les flacons doivent être décongelés avant l'administration, ce qui devrait prendre environ 90 minutes à 2 heures conformément au manuel de pharmacie. RO7494222 (SRP-9001) sera administrer pendant environ une à deux heures via une veine périphérique, conformément aux procédures décrites dans les consignes d'administration (ou le Manuel d'administration). Les participants seront surveillés de près pendant au moins 6 heures après la fin de la perfusion.

Méthodes et procédures pour éviter et/ou minimiser la propagation des OGM

Au-delà du centre de libération :

Tout le personnel impliqué au sein du centre sera formé aux meilleures pratiques de biosécurité à appliquer pendant la préparation à la pharmacie, le transport vers la salle d'administration, les précautions pendant l'administration et l'élimination de tout déchet biologique. Cette formation implique, entre autres, le port de vêtements de protection adaptés, de gants et de lunettes, la présence constante d'un kit de déversement et la décontamination des déchets avant élimination.

Équipement de protection individuelle(PPE) utilisé pour la procédure

- Gants (doublés)
- Lunettes de sécurité
- Blouse d'isolement jetable
- Des EPI appropriés doivent également être utilisés pour les bras tels que des manchettes ou le fait que les gants couvrent le bout des manches de la blouse de laboratoire.
- Le personnel ne doit pas travailler avec l'AAV en cas de coupures ou de plaies ouvertes au niveau de la peau.

Mesures de décontamination/nettoyage après l'administration ou en cas de déversement accidentel (c.-à-d. mesures de décontamination/nettoyage des matériaux, surfaces et zones potentiellement contaminés). De plus, les procédures de désinfection appliquées doivent être justifiées en apportant la preuve que la méthode choisie est suffisamment active contre le vecteur clinique.

En cas de déversement accidentel de RO7494222 (SRP-9001) pendant la préparation et l'administration de la dose au patient chez le prestataire de soins de santé, les instructions fournies par le manuel de pharmacie du promoteur seront suivies pour contenir et désinfecter immédiatement le déversement afin d'empêcher toute propagation ultérieure. Toutes les matières contaminées seront éliminées localement par incinération ou autoclavage. Tous les autres endroits seront nettoyés, conformément aux procédures de décontamination normales conformément aux directives du NIH/CDC pour la manipulation des agents de niveau de biosécurité 1 et au manuel de pharmacie.

1. Évacuer la zone, retirer les EPI contaminés et laisser les agents se déposer pendant au moins 30 minutes. Lancer la procédure de réponse en cas de déversement.
2. Couvrir le déversement avec un matériau absorbant. En partant des bords et en progressant vers le centre.
3. Verser soigneusement le désinfectant (solution d'eau de Javel fraîche à 10 % suivie de lingettes imbibées d'alcool) sur le déversement absorbé, en commençant par les bords. Saturer la zone avec un désinfectant.
4. Laisser un temps de contact suffisant pour inactiver la matière dans le déversement. Les déversements non visqueux nécessitent 15 à 20 minutes ; les déversements visqueux nécessitent 30 minutes.
5. Utiliser des serviettes en papier pour essuyer le déversement, du bord vers le centre. Utiliser des pinces ou forceps pour ramasser les plastiques cassés, le verre ou d'autres objets tranchants qui pourraient percer les gants.
6. Jeter le matériel absorbant dans des sacs à déchets biologiques.

7. Nettoyer la zone de déversement avec des serviettes en papier neuves imbibées de désinfectant. Bien mouiller la zone de déversement, laisser décontaminer pendant 15 à 20 minutes et essuyer avec des serviettes.
8. Jeter tout le matériel de nettoyage (imbibé du désinfectant) dans un sac/récipient pour produits chimiques et tout EPI contaminé dans un sac pour produits biologiques dangereux. Fermer et sécuriser les sacs.
9. Placer le sac dans un deuxième sac pour produits biologiques dangereux, le sécuriser et l'éliminer conformément aux directives de l'établissement sur l'élimination des déchets biologiques dangereux.

Traitement des déchets (y compris, le cas échéant, la décontamination et l'élimination des déchets potentiellement contaminés qui s'accumulent en dehors du centre de l'essai clinique). Le cas échéant, identifier également la société responsable de la gestion des déchets.

Les quantités qui seront libérées dans l'environnement par excrétion seront une très faible proportion du nombre total de génomes viraux injectés, dont la majorité, si ce n'est la totalité, n'est pas considérée comme « infectieuse ». Des études préliminaires ont montré qu'une certaine quantité de vecteurs peut être excrétée de l'organisme jusqu'à quelques semaines après la perfusion IV. L'excrétion du vecteur peut être présente dans le sang, l'urine, la salive et les selles jusqu'à 4 semaines après l'injection. Les risques associés à l'excrétion du vecteur sont très minimes et peu susceptibles d'entraîner des effets indésirables cliniquement significatifs en raison de la nature non pathogène et de la déficience en réplication du vecteur.