Information du public

Titre court de l'étude : GenePHIT : Une étude visant à en savoir plus sur l'efficacité d'un nouvel agent de thérapie génique (AB-1002) et sur sa sécurité chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive

Titre complet de l'étude: Etude de phase 2, adaptative, en double aveugle, contrôlée par placebo, randomisée, multicentrique visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la perfusion intracoronaire d'AB-1002 chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de classe III selon la New York Heart Association (NYHA) et de cardiomyopathie non ischémique

Numéro de l'étude clinique dans l'UE : 2024-510581-17-00

Brève description du projet

L'insuffisance cardiaque congestive (ICC) est une maladie pour laquelle le cœur n'est pas capable de pomper le sang aussi efficacement qu'il le devrait. Cela entraîne une accumulation de liquide dans les tissus corporels provoquant un essoufflement, de la fatigue et un gonflement de l'abdomen et des jambes. Pour les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque sévère, les options de traitement sont limitées, et parfois des traitements avancés tels qu'une greffe cardiaque ou une autre intervention chirurgicale peuvent être nécessaires. Par conséquent, de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires pour les personnes atteintes d'ICC.

L'AB-1002 est un agent de thérapie génique actuellement étudié chez les personnes atteintes d'ICC. La thérapie génique consiste à introduire un gène fonctionnel dans les cellules afin de traiter la maladie. L'AB-1002 améliore les taux de calcium dans les cellules cardiaques. Il permet ainsi d'empêcher d'autres modifications de la structure et de la fonction du cœur, et d'augmenter sa capacité à pomper le sang de manière efficace.

Ces effets peuvent contribuer à renforcer la fonction cardiaque et le bien-être général des personnes souffrant d'ICC.

Description de l'organisme génétiquement modifié (OGM)

L'AB-1002 est un agent de thérapie génique expérimental actuellement étudié chez les personnes atteintes d'ICC. La thérapie génique consiste à introduire un gène fonctionnel dans les cellules afin de traiter la maladie. Elle comprend également un véhicule de transport (également appelé vecteur) destiné à protéger le gène et à le délivrer aux cellules.

L'AB-1002 utilise un virus recombinant (fabriqué en laboratoire) appelé virus adéno-associé (adeno-associated virus ; AAV). L'AAV n'est associé à aucune maladie connue chez l'homme et n'est pas capable de se répliquer. Il est utilisé comme vecteur pour délivrer un gène codant pour la forme constitutivement active de l'inhibiteur 1 de la protéine phosphatase 1 (I-1c), qui aide à améliorer l'utilisation du calcium dans les cellules du muscle cardiaque afin que le cœur puisse pomper le sang plus efficacement et fournir suffisamment de sang à tous les organes du corps. Environ 90 à 150 participants devraient être traités dans le cadre de cette étude dans plusieurs centres différents de l'Union européenne, au Royaume-Uni, au Canada et aux États-Unis, dont environ 5 participants en Belgique.

Quels traitements les participants recevront-ils ?

- **AB-1002 (médicament à l'étude)** : les participants recevront l'AB-1002 à 2 niveaux de dose différents (dose faible ou dose élevée) en une seule perfusion directement dans les artères principales irriguant le cœur.
- **Placebo** : le placebo ressemblera au médicament à l'étude, mais ne contiendra pas de substance active. Les participants le recevront de la même manière que le médicament à l'étude.

Les participants recevront également leurs médicaments habituels pour le cœur et des médicaments destinés à améliorer les évaluations radiologiques.

Afin d'administrer le traitement, un tube étroit appelé cathéter sera inséré dans un vaisseau sanguin de l'aine ou du poignet et dirigé vers le cœur. Ce geste est généralement réalisé sous anesthésie locale. Le médecin administrant le médicament utilisera des rayons X pour l'aider à guider le tube vers la position correcte dans les vaisseaux sanguins du cœur.. Avant d'administrer l'AB-1002 ou le placebo, il injectera un colorant spécial (appelé produit de contraste) pour visualiser clairement les vaisseaux sanguins du cœur sur les radiographies. Cette procédure est appelée angiographie. Le médecin réalisant l'intervention administrera également un autre médicament (nitroglycérine) pendant celle-ci afin d'augmenter le flux sanguin dans les vaisseaux du cœur.

Combien de temps la participation à l'étude durera-t-elle ?

La durée maximale de la participation à l'étude sera de 61 mois (environ 5 ans). Cela inclus1 mois avant le traitement jusqu' à 5 ans après. En Belgique, l'étude débutera vers Août 2025 et se terminera vers Décembre 2030.

Où cette étude se déroulera-t-elle ?

En Belgique, cette étude se déroulera dans les centres suivants :

Nom de l'établissement :	*AZORG*
Adresse :	Moorselbaan 164 9300 Alost Belgique

Nom de l'établissement :	*Universitair Ziekenhuis Antwerpen*
Adresse :	Drie Eikenstraat 655 2650 Edegem

Nom de l'établissement :	Universitair Ziekenhuis Gent
Adresse :	Corneel Heymanslaan 10 9000 Gand

Nom de l'établissement :	*Algemeen ziekenhuis Delta*
Adresse :	Deltalaan 1 8800 Roulers

Nature, objectif et bénéfices potentiels de la libération délibérée prévue

L'AB-1002 est destiné à augmenter l'expression du gène I-1c chez les personnes atteintes d'ICC. Ces effets peuvent contribuer à renforcer la fonction cardiaque et le bien-être général chez celles-ci. Cette étude clinique a pour objectif d'étudier la sécurité et l'efficacité de l'AB-1002.

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

- Le vecteur destiné à délivrer le gène corrigé aux cellules est un type de virus, mais il est différent d'un virus normal. Les virus normaux (comme celui de la grippe) pénètrent dans l'organisme, se fixent aux cellules et se répliquent, ce qui entraîne une infection. Les chercheurs ont modifié ce virus de sorte à empêcher sa réplication et toute infection une fois à l'intérieur de l'organisme. La seule fonction retenue du virus est sa capacité à rechercher les cellules de l'organisme et à s'y attacher. C'est pourquoi les chercheurs appellent ce virus un véhicule, ou un vecteur viral. Il est destiné à transporter le gène corrigé vers les cellules qui en ont besoin.
- Le vecteur viral de l'AB-1002 a été fabriqué à partir d'un type de virus appelé virus adéno-associé (AAV). Ces virus se trouvent dans la nature. Ils peuvent infecter les humains, mais ne provoquent généralement pas de maladie ou de pathologie. De lui-même, le vecteur viral de l'AB-1002 ne devrait pas se reproduire. Cela pourrait uniquement se produire en présence d'autres virus dans l'organisme, y compris un autre AAV. Dans le cas peu probable où cela se produirait, rien ne suggère que cela constituerait une menace pour la santé humaine.
- L'AB-1002 utilise un vecteur viral pour introduire le gène I-1c dans l'organisme. Certains vecteurs peuvent passer dans les fluides corporels (sang total, sérum, urine, salive) pendant plusieurs semaines après une perfusion. Ce processus est appelé excrétion du vecteur. Le risque de transmission par excrétion virale devrait être minime parce qu'il est peu probable que le vecteur viral se reproduise et qu'il ne devrait pas survivre en dehors de l'organisme traité. Cependant, dans le cadre de cette étude clinique, les médecins et chercheurs suivront les effets potentiels de l'excrétion virale.
- L'une des préoccupations potentielles concernant la thérapie génique en général est l'existence éventuelle d'un risque de provoquer des mutations génétiques indésirables, notamment pouvant conduire au développement de cellules cancéreuses. Les recherches menées jusqu'à présent (chez le rat, le chien, le singe et l'homme) suggèrent que cette éventualité est rare avec les vecteurs viraux. En outre, les recherches menées à ce jour sur l'AB-1002, tant en laboratoire de recherche que dans les études cliniques, n'ont montré aucun signe de développement tumoral après le traitement. Les effets de l'AB-1002 devraient se limiter aux personnes traitées. Il n'existe aucun risque connu de transmission de mutations génétiques aux générations futures.
- L'AB-1002 n'a pas été conçu pour contenir des éléments d'un virus qui lui permettrait de se reproduire. Il a également été conçu de sorte à ne pas contenir de gènes

potentiellement nocifs. L'AB-1002 a été conçu pour délivrer un gène qui contribuera uniquement à fabriquer une forme constitutivement active d'une protéine déjà présente dans le corps humain sain. Le traitement ne devrait donc pas être toxique pour l'organisme.

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

- Les professionnels de santé et le personnel sur site seront formés aux meilleures pratiques de sécurité à appliquer pendant la préparation de l'AB-1002 à la pharmacie, pendant le transport vers la salle de traitement, la perfusion et l'élimination du produit.
- Par ailleurs, pendant la formation, les professionnels de santé recevront la consigne de porter des vêtements de protection lors de l'administration du traitement, de disposer de matériel pour nettoyer les déversements en toute sécurité et d'éliminer correctement les déchets médicaux.
- L'AB-1002 sera expédié vers les centres d'étude conformément aux recommandations standard pour le transport sécurisé des agents de thérapie génique expérimentaux.
- Seuls les participants inclus dans l'étude clinique pourront recevoir l'AB-1002, et seul le personnel autorisé pourra fournir ou perfuser l'AB-1002. Tous les médicaments à l'étude devront être stockés dans une zone sécurisée et surveillée, à environnement contrôlé conformément aux conditions de conservation indiquées sur l'étiquette. L'accès sera limité au personnel autorisé du centre.
- Le pharmacien de l'étude sera responsable de la comptabilité du médicament à l'étude, de la réconciliation et de la tenue des dossiers (c.-à-d. dossiers de réception, de réconciliation et d'élimination finale). Il n'est pas prévu que l'AB-1002 soit libéré dans l'environnement en dehors du site d'administration. Les risques d'un rejet dans l'environnement (p. ex. en cas de rupture de l'emballage et/ou de brèche dans le lieu de stockage ou de déversement accidentel sur le centre ou lors de l'expédition/le stockage) devraient être négligeables.
- Des recommandations seront fournies aux familles et aidants des participants après l'administration de l'AB-1002 rappelant les bonnes pratiques d'hygiène des mains (p. ex lavage des mains après chaque passage aux toilettes et avant de manger) ainsi que des recommandations sur les méthodes de contraception barrière à utiliser pendant au moins 6 mois après avoir reçu la thérapie génique expérimentale.
- En outre, il est conseillé aux participants de s'abstenir de donner du sang, du sperme, des cellules et des tissus après l'administration de l'AB-1002.