

Informations destinées au public

Titre abrégé de l'étude : Étude visant à en savoir plus sur une thérapie génique expérimentale appelée bidridistrogène xéboparovec (SRP-9003) comme traitement potentiel de la dystrophie musculaire des ceintures 2E/R4

Titre complet de l'étude : Une étude de phase 3 internationale, en ouvert, portant sur la délivrance systémique de gènes, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du SRP-9003 chez des patients atteints de dystrophie musculaire des ceintures 2E/R4

Numéro de l'étude clinique dans l'UE : 2022-503112-17-00

Brève description du projet

Les dystrophies musculaires des ceintures, ou **DMC** en abrégé, constituent un groupe de maladies rares qui affectent les muscles. Les DMC sont causées par des mutations génétiques. Ces mutations génétiques provoquent des erreurs dans les instructions dont notre organisme dispose pour fabriquer des protéines importantes pour la santé musculaire. Sans ces protéines, les personnes atteintes de DMC souffrent d'une perte musculaire et d'une faiblesse qui s'aggravent avec le temps.

Un type de DMC est appelé DMC de type 2E/R4 ou **DMC2E/R4** en abrégé. Les personnes atteintes de DMC2E/R4 présentent une mutation génétique qui les empêche de fabriquer une protéine appelée bêta-sarcoglycane (ou **bêta-SG** en abrégé). Les personnes atteintes de DMC2E/R4 commencent généralement à présenter des symptômes tels que des difficultés à courir, sauter et monter les escaliers, et ce avant l'âge de 10 ans. Ils perdent généralement la capacité de marcher sans aide à l'adolescence. La DMC2E/R4 est également associée à un décès précoce. Il n'existe actuellement aucun traitement ni remède pour la DMC2E/R4.

Description de l'organisme génétiquement modifié (OGM)

Le bidridistrogène xéboparovec (également appelé **SRP-9003**) est une **thérapie génique expérimentale**. La thérapie génique est conçue pour traiter la cause sous-jacente d'une maladie génétique. Le bidridistrogène xéboparovec est conçu pour contenir une version corrigée du gène muté responsable de DMC2E/R4. Il comprend également un **véhicule** (également appelé **vecteur**) destiné à protéger le gène corrigé et à le délivrer aux cellules dans lesquelles le gène non fonctionnel doit être remplacé.

L'objectif du traitement par bidridistrogène xéboparovec est de remplacer le gène qui ne fonctionne pas par un gène qui fonctionne, ce qui peut permettre à une personne atteinte de DMC2E/R4 de produire de la bêta-SG.

Objectif principal du projet de recherche : Connaître l'effet du bidridistrogène xéboparovec sur la production de bêta-SG dans les muscles.

Environ 15 participants atteints de DMC2E/R4 recevront du bidridistrogène xéboparovec à travers le monde, dont 2 à 4 participants en Belgique.

Quels traitements les participants recevront-ils ?



Tous les participants recevront 1 dose de bidridistrogène xéboparovec. Le traitement dure environ une heure et demie et sera administré par voie intraveineuse (au moyen d'une aiguille dans la veine). Tous les participants prendront également un type de médicament appelé stéroïde. Les participants prendront un stéroïde par voie orale, en commençant la veille du traitement par bidridistrogène xéboparovec et pendant au moins 2 mois après.

Pendant combien de temps les participants seront-ils dans l'étude ?

Les participants seront dans l'étude pendant 66 mois maximum (environ 5 ans et demi). Cette durée comprend une période de 6 mois avant le traitement et une autre de 5 années après le traitement. En Belgique, l'étude débutera en mai 2024 et se terminera en janvier 2031.

Qui peut participer à l'étude ?

Cette étude inclura des personnes âgées d'au moins 4 ans et dont la DMC2E/R4 est confirmée par des analyses génétiques. Cette étude n'inclura pas de personnes ayant reçu une thérapie génique, une greffe de cellules souches ou un traitement d'édition de gènes. En outre, les personnes atteintes de certaines affections pourraient ne pas pouvoir participer à l'étude.

Où aura lieu cette étude ?

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

Centre 1	UZ Leuven Herestraat 49 3000 Louvain Belgique
Centre 2	UZ Gent Corneel Heymanslaan 10 9000 Gand Belgique

Il y aura environ 12 à 14 centres d'étude à travers le monde.

Nature, objectif et avantages potentiels de la dissémination volontaire prévue

L'objectif de la thérapie génique par bidridistrogène xéboparvovec est d'augmenter la production de bêta-SG dans les muscles. On espère que cela ralentira la progression de la faiblesse musculaire qui survient généralement chez les personnes atteintes de DMC2E/R4 et qu'au fil du temps cela améliorera la force musculaire.

Les objectifs de cette étude clinique sont d'étudier la sécurité d'emploi et l'efficacité du bidridistrogène xéboparvovec.

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

- Le vecteur destiné à transmettre 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 fabriquent des copies d'eux-mêmes, ce qui entraîne une infection. Les scientifiques ont modifié ce virus afin qu'il ne fabrique pas de copies et ne provoque pas d'infection une fois à l'intérieur de l'organisme. La seule fonction conservée d'un virus est sa capacité à rechercher des cellules de l'organisme et à s'y fixer. C'est pourquoi les scientifiques appellent ce virus un véhicule ou vecteur viral. Il est destiné à transporter le gène corrigé aux cellules qui en ont besoin.
- Le vecteur viral du bidridistrogène xéboparvovec a été fabriqué à partir d'un type de virus appelé **virus adéno-associé (AAV, pour adeno-associated virus)**. Ces virus se trouvent dans la nature. Ils peuvent infecter les humains, mais ne provoquent généralement pas de maladie. Le vecteur viral du bidridistrogène xéboparvovec n'est pas censé se reproduire par lui-même. Cela ne pourrait survenir que si certains autres virus étaient présents dans l'organisme, dont un autre AAV. Dans le cas peu probable où cela se produirait, il n'existe aucune preuve suggérant que cela constituerait une menace pour la santé humaine.
- Le bidridistrogène xéboparvovec utilise un vecteur viral pour ajouter le gène de la bêta-SG à l'organisme. Certains vecteurs peuvent être transmis par les liquides corporels (sang total, sérum, urine, salive) pendant plusieurs semaines après une perfusion. Ce processus, appelé excrétion des vecteurs, est la raison pour laquelle les participants doivent suivre des directives particulières pendant au moins 4 semaines après leur perfusion. Le risque de transmission par excrétion virale devrait être minime, car il est peu probable que le vecteur viral se reproduise et qu'il survive en dehors du/de la participant(e) traité. Cependant, dans le cadre de cette étude clinique (et de toute étude future évaluant le bidridistrogène xéboparvovec), les médecins et les chercheurs chargés de l'étude suivront les effets potentiels de l'excrétion virale.
- L'une des préoccupations potentielles concernant la thérapie génique en général est de savoir si elle risque de provoquer des mutations génétiques indésirables, notamment des mutations susceptibles de conduire au développement de cellules cancéreuses. Les recherches effectuées jusqu'à présent (chez les rats, les chiens, les singes et les humains) suggèrent qu'il s'agit d'un phénomène rare avec les vecteurs viraux. De plus, les recherches effectuées à ce jour avec le bidridistrogène xéboparvovec, tant en laboratoire que dans les études cliniques, ne

montrent aucun signe de développement de tumeur après le traitement, même après le suivi à long terme. Les effets du bidridistrogène xéboparavec devraient être limités aux personnes traitées. Il n'existe aucun risque connu de transmission de mutations génétiques aux générations futures.

- Le vecteur viral du bidridistrogène xéboparavec n'a pas été conçu pour contenir des parties de virus qui lui permettraient de se reproduire. Il a également été conçu pour ne contenir aucun gène potentiellement dangereux. Le bidridistrogène xéboparavec a été conçu pour délivrer un gène qui aidera uniquement à fabriquer une protéine déjà présente dans un corps humain en bonne santé, de sorte que le traitement ne devrait pas être toxique pour les personnes. Les recherches effectuées jusqu'à présent ne montrent aucune preuve d'effets toxiques lorsque le bidridistrogène xéboparavec est administré à la dose qui sera utilisée dans cette étude.
- Dans les études cliniques évaluant le bidridistrogène xéboparavec à ce jour, il n'y a eu aucune réponse immunitaire au traitement qui soit inquiétante. Les réponses immunitaires ont été surveillées, prises en charge et réversibles. Les participants recevront un type de médicament appelé stéroïde pour minimiser la réponse immunitaire à la thérapie AAV. Les participants seront également étroitement surveillés, en particulier au cours des premières semaines suivant le traitement, lorsque le risque de réponse immunitaire est le plus grand.

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

Les professionnels de santé et le personnel sur site seront formés aux bonnes pratiques de sécurité à appliquer lors de la préparation du bidridistrogène xéboparavec dans la pharmacie, lors du transport vers la salle de traitement, aux précautions pendant la perfusion et à l'élimination du produit.

La formation consiste également à apprendre aux professionnels de santé à porter des vêtements de protection lors de l'administration du traitement, à disposer d'équipements pour nettoyer tout déversement en toute sécurité et à éliminer correctement les déchets médicaux.

Le bidridistrogène xéboparavec sera expédié aux centres de l'étude conformément aux recommandations standard pour le transport en toute sécurité des thérapies géniques expérimentales.

Seuls les participants inclus dans l'étude clinique peuvent recevoir du bidridistrogène xéboparavec et seul le personnel autorisé peut fournir ou perfuser du bidridistrogène xéboparavec. Tous les médicaments à l'étude doivent être conservés dans une zone sécurisée, contrôlée et surveillée conformément aux conditions de conservations indiquées, avec un accès limité au personnel autorisé du centre.

Le médecin de l'étude est responsable de la comptabilisation, de la réconciliation et de la tenue des dossiers des médicaments de l'étude (c'est-à-dire les dossiers de réception, de réconciliation et d'élimination finale). Il n'est pas prévu que le bidridistrogène xéboparavec soit délibérément disséminé dans l'environnement en dehors du centre où il est administré. Les risques liés à la dissémination dans l'environnement (par exemple, en cas de rupture de l'emballage et/ou de conservation ou de déversement accidentel au centre ou pendant le transport/stockage) devraient être négligeables.

Des instructions seront fournies aux familles et aux aidants des participants concernant l'utilisation de gants de protection en cas de contact direct avec les liquides corporels du/de la participant(e) et/ou les déchets, ainsi que le respect d'une bonne hygiène des mains pendant au moins 4 semaines après la perfusion de bidridistrogène xéboparavec.

En outre, il est interdit aux participants de donner du sang pendant 2 ans après avoir reçu du bidridistrogène xéboparavec.

Confidentialité des informations des participants

Les informations obtenues sur les participants au cours de cette étude clinique seront conservées confidentiellement par le personnel de l'étude. Toute information recueillie ou rapportée utilisera un identifiant sous forme de numéro de participant(e) au lieu du nom du/de la participant(e). Seuls le médecin de l'étude et le personnel de l'étude sont en mesure de faire correspondre le numéro avec le nom du/de la participant(e). Pour participer à cette étude, les participants doivent autoriser l'équipe de l'étude à utiliser leurs informations médicales, notamment les informations obtenues directement auprès des participants ou recueillies à partir de leurs dossiers médicaux existants. Si une personne ne souhaite pas que le médecin de l'étude utilise ses informations médicales, elle ne peut pas participer à cette étude.