



INFORMATIONS À L'INTENTION DU PUBLIC

Une étude de phase IIb, en double aveugle, contrôlée par placebo, multinationale, multicentrique et randomisée portant sur l'innocuité et l'efficacité du MYDICAR® (AAV1/SERCA2a) administré par voie intracoronarienne chez des sujets souffrant d'insuffisance cardiaque

PROTOCOLE N° : CELL-004

Numéro de notification européen : B/BE/12/BVW2

Celladon Corporation
12760 High Bluff Drive, Suite 240
San Diego, CA 92130
www.celladon.net

La dissémination d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement est strictement réglementée au niveau européen par la directive 2001/18/CE du 12 mars 2001 abrogeant la directive 90/220/CEE et au niveau belge par un nouveau décret royal "réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés ou de produits en contenant" abrogeant le décret royal du 18 décembre 1998. La procédure de transposition est en cours.

Pour garantir l'utilisation des OGM en toute sécurité, le décret royal ci-dessus stipule que la dissémination d'OGM à des fins expérimentales est interdite sans l'autorisation préalable du ministre compétent. La décision d'autorisation repose sur une évaluation complète de la biosécurité de la dissémination envisagée, réalisée par le Conseil consultatif de biosécurité, qui est composé de différents comités scientifiques regroupant des experts indépendants issus d'universités et d'institutions publiques belges du ministre compétent.

Afin d'obtenir l'autorisation nécessaire du ministre compétent, la société Celladon Corporation (Celladon) a soumis un dossier de demande à l'autorité compétente. Sur la base de l'avis du Conseil de la biosécurité, le ministre compétent pourrait accorder une autorisation à Celladon en vue de mener des expériences avec l'AAV1/SERCA2a, un vecteur AAV recombinant constitué d'ADNc simple brin codant le SERCA2a flanqué de répétitions terminales inversées dérivées de l'AAV de sérotype 2 et la capsid de l'AAV de sérotype 1 (MYDICAR®) ainsi que stipulé dans la demande B/BE/12/BV2.

La dissémination aura lieu dans trois centres d'essai clinique au maximum de Belgique et de Flandre :

*OLV Hospital Aalst
Centre cardiovasculaire
Dr. Jozef Bartunek
Moorselbaan 164
9300 Alost*

*U.Z. Gasthuisberg
Département de cardiologie
Dr Walter Droogné
Herestraat 49
B3000 Louvain*

*Brussels Heart Centre
Clinique Saint-Jean
Département de cardiologie
Dr Marc Castadot
32 Boulevard du Jardin
Botanique
1000 Bruxelles*

Au total, il est prévu de traiter 15 patients à partir du 4^e trimestre 2012. Un enrôlement de 16 mois est prévu à compter du début de l'étude. Il est prévu d'enrôler 5 patients au maximum sur chacun des sites ci-dessus, pour un total de 15 patients. Les patients seront randomisés en parallèle selon un rapport de 1:1 pour l'administration de MYDICAR® ou du placebo (tampon sans le principe actif). L'administration consiste en une perfusion intracoronaire unique pour chaque patient, et 8 à 9 patients devraient être randomisés pour

recevoir l'OGM durant la période de l'étude.

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES	3
1. INFORMATIONS GÉNÉRALES	4
1.1 DESCRIPTION DU MICRO-ORGANISME GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉ (MGM)	4
1.2 TYPE ET OBJECTIF DE L'ESSAI ENVISAGÉ.....	5
2. ACTIVITÉS DE RECHERCHE / DÉVELOPPEMENT	5
2.1 ACTIVITÉS DE DÉVELOPPEMENT ANTÉRIEURES.....	5
2.2 CONNAISSANCES ET EXPÉRIENCE ACQUISES LORS DES ACTIVITÉS DE DÉVELOPPEMENT ANTÉRIEURES	5
2.3 ACTIVITÉS FUTURES	6
3. AVANTAGES	6
4. RISQUES	6
4.1 RISQUES POUR LES SUJETS.....	6
4.2 RISQUES POUR LES PRESTATAIRES DE SOINS ET LES MEMBRES DE LA FAMILLE.....	9
4.3 RISQUES POUR L'ENVIRONNEMENT	10
5. MESURES DE CONFINEMENT, DE CONTRÔLE ET DE SURVEILLANCE	10
5.1 CONTRÔLE DES MGM ET DE LA PROPAGATION DES GÈNES	11
5.2 STABILITÉ GÉNÉTIQUE DES MGM	11
5.3 DESTRUCTION DU MATÉRIEL CONTENANT LES MGM.....	11
5.4 EXIGENCES EN MATIÈRE DE FORMATION	12
5.5 SITUATIONS D'URGENCE	12
5.6 AUTRES MESURES DE CONFINEMENT, DE CONTRÔLE ET DE SURVEILLANCE.....	13
5.7 RESPONSABILITÉS DU SPONSOR.....	13
5.8 INSPECTION PAR LES AUTORITÉS PUBLIQUES	13
5.9 RAPPORT D'ACTIVITÉ.....	13
6. RÉFÉRENCES	14
7. CONTACT	14
7.1 DÉCLARANT	14

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Description du micro-organisme génétiquement modifié (MGM)

Les gènes renferment les informations qui indiquent aux cellules de l'organisme ce qu'elles doivent faire. Le transfert de gènes est un processus qui consiste à administrer de nouveaux gènes à une personne afin de compenser l'absence d'une protéine codée par le gène en question. Les chercheurs tentent de déterminer si un tel transfert pourrait permettre de traiter certains problèmes de santé. Le transfert de gènes en est au stade expérimental.

Les gènes peuvent être transférés au moyen d'un virus, en utilisant la capacité naturelle de celui-ci à introduire du matériel génétique dans les cellules. Les chercheurs commencent par supprimer tous les gènes du virus afin de limiter sa capacité à causer une maladie. Ils ajoutent ensuite le nouveau gène, en espérant que celui-ci sera transmis à la cellule cible lorsque le virus porteur du gène se fixera à la cellule. Si le gène atteint la cellule, il pourrait commencer à fabriquer la protéine dont a besoin l'organisme pour traiter la maladie à l'étude. Le virus dont les gènes ont été retirés et remplacés par le gène à délivrer est appelé un vecteur.

L'AAV1/SERCA2a (MYDICAR[®]) est un agent de transfert de gènes expérimental constitué d'un vecteur et d'un gène humain. Le vecteur est conçu de façon à transmettre son gène aux cellules du muscle cardiaque à la suite de son administration à des sujets humains enrôlés dans l'essai clinique qui sera mené par Celladon Corporation. Le vecteur du MYDICAR[®] est un virus obtenu à partir du virus adéno-associé (AAV) et du gène humain SERCA2a. Le virus AAV n'est pas connu pour provoquer des maladies chez l'être humain. L'AAV présente également un défaut de réplication, ce qui signifie qu'il ne peut pas se dupliquer sans la présence d'un virus assistant. En outre, le vecteur viral du MYDICAR[®] a été modifié de façon à ne pas pouvoir se multiplier.

Le gène délivré par le virus dans les cellules du muscle cardiaque fabrique un type de protéine appelé enzyme. Les enzymes sont des substances produites par l'organisme pour accélérer les réactions chimiques. La procédure de transfert de gènes de cet essai clinique vise à ajouter des copies du gène chargé de fabriquer une enzyme appelée SERCA2a dans les cellules du muscle cardiaque de patients souffrant d'une insuffisance cardiaque enrôlés dans cet essai. Dans le cas d'une insuffisance cardiaque, les cellules du muscle cardiaque d'un patient ne fabriquent pas assez d'enzyme SERCA2a. Cette enzyme est importante pour le cycle du calcium à l'intérieur de la cellule. Un cycle adéquat du calcium est essentiel pour permettre au cœur de se contracter de manière optimale. Dans le cas d'une insuffisance cardiaque, les taux inférieurs de cette enzyme dans les cellules du muscle cardiaque empêchent le cœur de se contracter aussi bien qu'il le devrait. Les médecins de l'étude ont découvert que l'augmentation de cette enzyme dans les cellules du muscle cardiaque d'animaux présentant une insuffisance cardiaque améliore la fonction cardiaque.

1.2 Type et objectif de l'essai envisagé

La présente étude vise à déterminer si l'agent expérimental de transfert de gènes MYDICAR[®] permettra d'améliorer les résultats cliniques de sujets souffrant d'une insuffisance cardiaque en réduisant la fréquence des hospitalisations liées à cette insuffisance par rapport aux sujets recevant le placebo de manière aléatoire. Elle a également pour but de confirmer l'innocuité et l'efficacité du MYDICAR[®].

En vue d'évaluer correctement les effets positifs et négatifs du MYDICAR[®], l'étude est conçue de façon à comparer les effets de l'ajout de l'agent expérimental de transfert de gènes ou du placebo (substance inactive) au traitement actuellement pris par le patient pour son insuffisance cardiaque.

Au total, quelque 200 patients présentant une insuffisance cardiaque seront enrôlés dans l'étude aux États-Unis et en Europe, dont 12 à 24 résidant en Belgique. Les sujets se verront attribuer aléatoirement le MYDICAR[®] ou le placebo, et auront des chances égales de recevoir l'un ou l'autre. Cela signifie qu'environ la moitié des patients recevront le MYDICAR[®], soit entre 6 et 12 des patients belges environ.

L'étude est réalisée en double aveugle, ce qui signifie que ni le sujet, ni le médecin de l'étude ne sauront si le sujet a reçu le MYDICAR[®] ou le placebo avant la fin de l'étude. Le médecin de l'étude pourra toutefois avoir accès à cette information en cas d'urgence.

2. ACTIVITÉS DE RECHERCHE / DÉVELOPPEMENT

2.1 Activités de développement antérieures

Lors d'essais cliniques réalisés aux États-Unis, aucun problème de sécurité majeur n'a été identifié chez les 37 sujets ayant reçu des doses de MYDICAR[®] identiques ou inférieures à celles prévues dans la présente étude. Les sujets ayant reçu la même dose que dans cette étude ont été admis moins souvent à l'hôpital pour insuffisance cardiaque que ceux ayant reçu le placebo. En outre, l'insuffisance cardiaque des sujets ayant reçu cette dose avait tendance à être plus stable. Il s'agissait d'études de petite échelle et les résultats pourraient ne pas être les mêmes dans le cadre de la présente étude.

2.2 Connaissances et expérience acquises lors des activités de développement antérieures

Les études non cliniques (sur des animaux) et les études cliniques initiales (sur des êtres humains) laissent entendre que le MYDICAR[®] pourrait aider les patients dont l'insuffisance cardiaque ne cesse de s'aggraver en dépit des différents traitements actuellement disponibles. La plupart des traitements traditionnels de l'insuffisance cardiaque ne résolvent pas la cause sous-jacente. On pense qu'un traitement unique au MYDICAR[®] assurera l'administration continue de l'enzyme SERCA2a aux patients présentant une insuffisance cardiaque avancée, et pourrait déboucher sur une amélioration. Les avantages possibles du MYDICAR[®] pourraient inclure un allongement de la durée de

vie, une amélioration ou une stabilisation de la fonction cardiaque et/ou une diminution de la fréquence ou de la durée des hospitalisations.

2.3 Activités futures

L'étude CELL-004 envisagée, « Une étude de phase IIb, en double aveugle, contrôlée par placebo, multinationale, multicentrique et randomisée portant sur l'innocuité et l'efficacité du MYDICAR® (AAV1/SERCA2a) administré par voie intracoronarienne chez des sujets souffrant d'insuffisance cardiaque », vise à confirmer l'innocuité et l'efficacité d'une perfusion intracoronaire unique de MYDICAR® au sein d'un groupe spécifique de patients souffrant d'insuffisance cardiaque en réduisant la fréquence et/ou en retardant les hospitalisations liées à cette insuffisance par rapport aux patients recevant le placebo.

D'autres études cliniques seront également menées ultérieurement pour confirmer l'innocuité et l'efficacité du traitement. Ces études pourraient être réalisées chez un plus grand nombre de personnes ou au sein de populations de patients différentes.

3. AVANTAGES

Les patients présentant une insuffisance cardiaque qui participent à cette étude seront des patients dont l'insuffisance ne s'améliore pas malgré un traitement médical optimal de leur maladie. De précédentes études viennent corroborer l'innocuité du MYDICAR® en tant qu'agent expérimental de transfert de gènes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée, mais il est beaucoup trop tôt pour dire si le traitement sera sûr et efficace ou combien de temps peut durer son efficacité.

Les informations recueillies dans le cadre de cette étude pourraient profiter à de futurs patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

4. RISQUES

4.1 Risques pour les sujets

Lors de précédentes études, le MYDICAR® a été étudié chez un total de 51 sujets présentant une insuffisance cardiaque avancée. Parmi ceux-ci, 37 ont reçu une dose identique ou inférieure à celle administrée dans le cadre de la présente étude, et 14 ont reçu le placebo. La liste suivante répertorie les événements indésirables qui se sont manifestés plus fréquemment que chez les sujets sous placebo (agent inactif). La plupart des événements indésirables étaient de gravité légère à modérée. Ceux suivis d'un astérisque (*) étaient graves. À ce stade précoce de développement, il est difficile de dire si le MYDICAR® est la cause directe de ces événements ou si ceux-ci font partie de la condition sous-jacente, à savoir l'insuffisance cardiaque. Les risques connus du MYDICAR® sont encore limités et des événements indésirables inattendus non répertoriés pourraient survenir.

Les événements indésirables suivants sont ceux qui se sont manifestés le plus souvent ($\geq 5\%$) en termes de fréquence (du plus fréquent au moins fréquent) :

- Tachycardie ventriculaire (trouble du rythme cardiaque) (16 % contre 14 % pour le placebo)
- Faible taux de potassium dans le sang (16 % contre 0 % pour le placebo)
- Excès de liquide dans le sang (14 % contre 7 % pour le placebo)
- Congestion nasale (11 % contre 7 % pour le placebo)
- Faible pression artérielle (11 % contre 7 % pour le placebo)
- Fibrillation ventriculaire (trouble du rythme cardiaque) (8 % contre 7 % pour le placebo)
- Chute (8 % contre 7 % pour le placebo)
- Faible taux de sodium dans le sang (8 % contre 0 % pour le placebo) ;
- Spasmes musculaires, contractions soudaines et involontaires d'un muscle (8 % contre 0 % pour le placebo)
- Diminution de la fonction rénale (8 % contre 0 % pour le placebo)
- Essoufflement (8 % contre 7 % pour le placebo)
- Essoufflement en cas d'effort (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Bruits de claquement, de vibration ou de craquement dans les poumons (8 % contre 0 % pour le placebo)
- Arythmie (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Choc cardiogénique (incapacité du cœur à pomper efficacement) (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Démarche anormale (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Herpès (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Infection virale (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Grippe (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Lésions oculaires (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Augmentation de la bilirubine pouvant indiquer des lésions hépatiques ou un trouble sanguin (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Augmentation de la créatine phosphokinase pouvant indiquer une dégradation des muscles (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Douleur au niveau de l'aîne (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Évanouissements (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Toux productive (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Saignements de nez (5 % contre 0 % pour le placebo)
- Formation de bleus (5 % contre 0 % pour le placebo)

Les événements indésirables suivants ont été enregistrés moins souvent (3 %) :

- Troubles cardiaques : douleur thoracique, rythmes cardiaques anormaux*, insuffisance cardiaque et rénale*, caillot sanguin dans le cœur, anévrisme cardiaque (amincissement, étirement ou gonflement de la paroi du cœur) et palpitations (battements irréguliers ou rapides du cœur)
- Troubles gastro-intestinaux : ballonnement ou augmentation de la pression dans l'estomac, douleur de l'estomac, accumulation de liquide dans l'abdomen, gêne

- stomacale, ulcère, ulcère hémorragique*, sang dans les selles, inflammation du pancréas et jaunisse (coloration jaune de la peau)
- Infections : candidose, infection cutanée, infection liée au cathéter central*, infection dans l'estomac avec présence de bactéries provoquant des ulcères*, herpès, pneumonie* et infection des voies respiratoires supérieures (nez, gorge et poumons)
 - Troubles du métabolisme et de l'alimentation : perte de poids excessive, diminution de l'appétit, déshydratation, diabète, rétention d'eau et taux élevé de lipides/cholestérol dans le sang
 - Troubles musculaires, osseux et du tissu conjonctif : troubles osseux et bursite (gonflement de la cavité remplie de liquide située entre un tendon et la peau ou un os)
 - Troubles du système nerveux : tremblement du poignet, accident cérébral vasculaire, détérioration de la fonction cérébrale en raison d'un dysfonctionnement hépatique, diminution du sens du toucher, symptômes neurologiques, mouvements involontaires des yeux, syndrome des jambes sans repos, somnolence et accident ischémique transitoire
 - Santé mentale : alcoolisme, bruxisme, modifications de l'état mental et somnambulisme*
 - Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale*
 - Troubles respiratoires et thoraciques : asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive (rétrécissement des voies respiratoires, entraînant une limitation du flux d'air vers et depuis les poumons et provoquant un essoufflement), expectoration de sang depuis les poumons, gorge irritée ou douloureuse, insuffisance respiratoire et apnées du sommeil (pauses de la respiration durant le sommeil)
 - Troubles cutanés : hémorragie sous-cutanée, ulcère de la peau et syndrome de Stevens-Johnson
 - Troubles vasculaires : caillots de sang dans une veine profonde et pression artérielle élevée
 - Autres : liquide autour d'un testicule, vision trouble, fuite de sang depuis un vaisseau dans le tissu environnant, sensation de nervosité, gonflement à proximité du site d'injection ou du cathéter, gonflement des mains et des pieds, mort subite*, caillot de sang au niveau du site d'injection ou de prise de sang, blessures à la tête, lésions buccales, écoulement depuis le site d'injection, lésions tendineuses, anomalie de certains tests sanguins (augmentation de l'acide urique pouvant indiquer de l'arthrite ou de la goutte, augmentation du temps de coagulation du sang, augmentation du volume des globules rouges pouvant indiquer un type d'anémie, augmentation du PSA (antigène prostatique spécifique) pouvant indiquer une inflammation ou un cancer de la glande prostatique chez les hommes, augmentation des enzymes hépatiques pouvant indiquer des lésions hépatiques, et diminution de la vitamine D), prise de poids, troubles mammaires, élargissement de la poitrine chez les hommes, veines du scrotum dilatées ou tordues

Dans l'essai actuel, les sujets pourraient développer une réaction immunitaire, avec attaque par les globules blancs du muscle cardiaque ou d'autres organes ou cellules de l'organisme après le transfert de gènes. Ce symptôme n'a pas été constaté lors des essais précédents et les sujets enrôlés dans le présent essai seront surveillés afin de déceler tout signe ou symptôme de réaction immunitaire. Dans d'autres études sur le transfert de gènes faisant appel au même type de vecteur AAV mais avec un gène différent, quelques sujets ont

développé une réaction immunitaire qui a nécessité un traitement aux stéroïdes de courte durée. Cette réaction a le plus de risques de se développer après 2-8 semaines de prise du MYDICAR[®]. Si un sujet développe une réaction immunitaire, le médecin de l'étude pourra le traiter avec certains médicaments afin de tenter d'enrayer ou de diminuer cette réaction. Il n'y a toutefois aucune garantie que cette réaction pourra être arrêtée ou inversée.

Tout comme dans les études animales, le MYDICAR[®] pourrait être distribué à d'autres organes. Les risques d'une telle distribution ne sont pas connus à l'heure actuelle.

En outre, les sujets développeront des anticorps à l'AAV qui pourraient empêcher ou compliquer le transfert ultérieur de gènes à l'aide de l'AAV ou d'un vecteur viral similaire (agent de délivrance). Les anticorps sont des protéines en forme de Y utilisées par le système immunitaire pour identifier les bactéries, les virus et d'autres organismes étrangers. Ils se lient à ces bactéries, virus ou autres organismes étrangers et aident l'organisme à les détruire.

Le risque que le MYDICAR[®] endommage l'ADN des cellules du sujet en raison de l'insertion d'un nouveau gène (SERCA2a) dans les gènes est très faible. Si cela se produit, le sujet pourrait présenter un risque de développer un cancer. Deux enfants participant à une étude sur le transfert de gènes à l'aide d'un vecteur viral très différent ont développé un cancer. Le vecteur AAV de cette étude ne peut pas se développer de lui-même et ne devrait pas pouvoir survivre et croître dans l'organisme. Aucun cancer n'a été identifié à ce jour dans les différentes expériences de transfert de gènes à des singes et des êtres humains à l'aide de l'AAV.

Un des risques de cette étude est que l'AAV pourrait avoir des effets nocifs sur le fœtus. Nous ignorons si l'AAV peut intégrer les cellules reproductives normales (ovule ou sperme). S'il le peut, il pourrait nuire aux fœtus conçus après le transfert de gènes. Parmi ces effets nocifs, citons des malformations congénitales et la mort du fœtus ou de l'enfant après la naissance. À ce jour, aucun cas de malformations congénitales ou de lésions du fœtus dues à l'AAV n'a été recensé. Pour éviter ce risque, les sujets seront invités à utiliser un moyen de contraception, si nécessaire.

Il est possible que l'insuffisance cardiaque ne s'améliore pas et s'aggrave même pendant l'étude. Les effets potentiels en termes de sécurité à court et long terme du virus et de l'introduction du gène à l'intérieur des cellules ne sont pas connus.

4.2 Risques pour les prestataires de soins et les membres de la famille

Il ne semble pas y avoir de risques pour les prestataires de soins, les membres de la famille ou d'autres personnes entrant en contact avec des sujets traités au MYDICAR[®]. L'AAV est un petit virus stable qui n'a jamais été identifié comme provoquant des maladies chez les êtres humains, bien qu'une majorité de la population y ait été exposée. Le contrôle de la voie d'infection la plus probable (c.-à-d., via des aiguilles) est important. La prise de mesures pour réduire toute exposition due à des aérosols apparaît également comme judicieuse.

La préparation du produit à l'étude consiste en une simple dilution de petites quantités dans l'environnement sous contrôle d'un laboratoire pharmaceutique de recherche ou d'un laboratoire de cathétérisme cardiaque à l'aide des mesures de confinement appropriées et des meilleures pratiques. La probabilité d'une dissémination involontaire est très faible. Le produit à l'étude est administré sous la forme d'une perfusion intracoronaire unique dans un laboratoire de cathétérisme cardiaque, généralement situé dans un hôpital, par un cardiologue interventionnel qualifié réalisant au moins 75 interventions coronariennes et 150 procédures de diagnostic par an. La probabilité de transmission du vecteur à une autre personne dans cet environnement par du personnel expérimenté et formé appliquant des mesures de précaution standard lors de l'exécution de procédures de routine est jugée faible.

4.3 Risques pour l'environnement

Des vecteurs viraux, dont les vecteurs dérivés de l'AAV, sont fréquemment utilisés en thérapie génique. Les risques pour l'environnement sont jugés très faibles. Le virus parent de l'AAV interagit uniquement avec les primates. Il ne présente aucune interaction avec d'autres plantes ou animaux. En outre, dans la mesure où le vecteur ne possède pas de gènes viraux, il n'a aucun moyen de se répliquer, de sorte que sa persistance dans l'environnement est limitée. Bien que jugées très faibles, les conséquences d'une dissémination dans l'environnement ne sont pas encore entièrement connues, même si certaines données sont disponibles dans la littérature.[1].

5. MESURES DE CONFINEMENT, DE CONTRÔLE ET DE SURVEILLANCE

L'AAV est considéré comme appartenant au groupe de risque 1 ou 2 par les agences réglementaires responsables d'Europe et des États-Unis. L'Institut scientifique de santé publique de Belgique lui attribue un niveau de risque maximal de 2 pour les êtres humains dont le système immunitaire fonctionne parfaitement. Concernant les vecteurs AAV, la plupart des agences qui l'ont classé (DE, SW, UK, US) considèrent que les vecteurs comme celui utilisé dans le MYDICAR[®] appartiennent au groupe de risque 1. De nombreuses autres agences ne l'ont toutefois pas classé. Des pratiques de sécurité biologique de niveau 1 ou 2 et des mesures de précaution universelles doivent être appliquées lors de l'administration de vecteurs à base d'AAV recombinant à des êtres humains en Belgique. Ces mesures de précaution consistent à porter des gants, une blouse ou un tablier de laboratoire et des lunettes de protection (lunettes normales ou de sécurité, par exemple). L'accès aux zones de stockage et d'utilisation doit par ailleurs être limité.

Les déversements accidentels du produit à l'étude doivent être pris en charge conformément à la Fiche de données de sécurité, comme suit :

- Porter des gants et des lunettes de protection.
- Utiliser un matériau absorbant pour contenir/ramasser la solution déversée.

- Une fois l'absorbant répandu, placer tous les déchets contaminés dans un conteneur approprié, le sceller, l'étiqueter et l'éliminer en tant que matériau présentant un risque biologique.
- Nettoyer le site du déversement avec de l'eau de Javel à 10 % une fois tout le matériau ramassé.

5.1 Contrôle des MGM et de la propagation des gènes

La préparation du produit à l'étude consiste en une simple dilution de petites quantités dans l'environnement sous contrôle d'un laboratoire pharmaceutique de recherche ou d'un laboratoire de cathétérisme cardiaque à l'aide des mesures de confinement appropriées et des meilleures pratiques. La probabilité d'une dissémination involontaire est très faible. Le produit à l'étude est administré sous la forme d'une perfusion intracoronaire unique dans un laboratoire de cathétérisme cardiaque, généralement situé dans un hôpital, par un cardiologue interventionnel qualifié réalisant au moins 75 interventions coronariennes et 150 procédures de diagnostic par an. La probabilité de transmission du vecteur à une autre personne dans cet environnement par du personnel expérimenté et formé appliquant des mesures de précaution standard lors de l'exécution de procédures de routine est jugée faible.

Le système de vecteur AAV1/SERCA2A utilise un vecteur AAV1 présentant un défaut de répllication, ce qui rend la propagation du virus d'une personne à une autre très improbable. En outre, après l'administration intracoronaire du AAV1/SERCA2a, les particules d'AAV qui ne sont pas absorbées dans le cœur traversent tout d'abord le poumon via le sinus coronaire, où l'on pense qu'elles sont purifiées par le système réticuloendothélial (un réseau de cellules et de tissus présents dans tout l'organisme et plus particulièrement dans le sang, le tissu conjonctif général, la rate, le foie, les poumons, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques). Lors de son entrée dans les poumons, la solution concentrée perfusée dans le cœur pour assurer le transfert du gène au tissu cardiaque est rapidement diluée par le volume de sang qui circule dans les poumons, ce qui réduit la concentration d'AVV et limite l'infection active d'autres tissus.

5.2 Stabilité génétique des MGM

Le vecteur est de conception stable dans le sens où l'ADN du vecteur fait environ la même taille que le génome viral et ne contient aucun gène viral. La stabilité du produit à l'étude est assurée par un processus de fabrication bien caractérisé et des tests étendus. Le vecteur a été testé afin d'identifier la présence d'autres virus et d'ADN. Il a également été testé afin de déterminer son identité, son efficacité et la présence d'autres impuretés.

5.3 Destruction du matériel contenant les MGM

Tous les instruments chirurgicaux ou autres équipements jetables utilisés pendant la procédure seront éliminés conformément aux pratiques standard de l'établissement en matière de matériaux présentant un risque biologique.

Le désinfectant utilisé pour la décontamination est de l'hypochlorite de sodium frais à 5 000 ppm (eau de Javel diluée à 10 %), que l'on applique et laisse mouiller pendant au moins 10 minutes.

Tout le matériel jetable (y compris mais sans s'y limiter les gants, les masques, les seringues, les aiguilles, le cathéter et la tubulure) entrant en contact avec le produit à l'étude sera éliminé en tant que matériau biologique dangereux conformément aux pratiques et politiques en vigueur au sein de l'établissement. En général, le matériel sera éliminé dans des conteneurs à aiguilles ou des sacs pour déchets présentant un risque biologique et décontaminé par autoclave, incinération ou les deux.

Le produit à l'étude non utilisé, le flacon, le bouchon et la bague de sertissage peuvent être décontaminés avec la solution d'eau de Javel à 10 %. Le matériel peut être éliminé en tant que déchet présentant un risque biologique et l'excédent de produit à l'étude détruit peut être versé dans un évier tout en faisant couler de l'eau courante ou conformément aux procédures d'élimination et de nettoyage en vigueur au niveau local et au sein de l'établissement.

Le matériel non jetable, les équipements et les surfaces seront décontaminés avec la solution d'eau de Javel à 10 %. Certaines pièces non jetables peuvent être autoclavées.

5.4 Exigences en matière de formation

Le produit à l'étude sera administré par du personnel formé autorisé au sein d'un laboratoire de cathétérisme hospitalier conformément aux bonnes pratiques cliniques et au protocole de l'étude. La principale méthode de confinement lors de la procédure de cathétérisme consiste à prendre les mesures de précaution standard/universelles applicables aux matériaux infectieux. Au sein du laboratoire de cathétérisme, le personnel réalisant la procédure portera des lunettes, une blouse stérile, des protège-chaussures, un calot, un masque et des gants, tandis que les assistants porteront des lunettes de protection, un tablier, des protège-chaussures, un calot, un masque et des gants.

Tout le personnel chargé d'utiliser directement la pompe-seringue pour l'administration du produit à l'étude doit suivre une formation interne portant sur l'utilisation correcte de la pompe-seringue et participer à une répétition d'essai de sa configuration et de son fonctionnement avant de perfuser le premier sujet. Les sites d'étude respectent toutes les directives européennes, nationales et internes en matière de conduite d'essais cliniques, de même que les réglementations appropriées en matière de sécurité biologique requises par l'EMA pour la recherche médicale dans le domaine de la thérapie génique.

5.5 Situations d'urgence

Les patients seront traités par du personnel de soin qualifié au sein de services hospitaliers. L'ensemble du personnel impliqué recevra des procédures détaillées quant à la manipulation du médicament, y compris des procédures concernant la préparation, l'injection, la mise au rebut et les déversements accidentels.

Tous les déchets résultant de l'utilisation du produit seront stockés dans des conteneurs pour matériaux présentant un risque biologique appropriés. La destruction et le retour de matériel et de produit non utilisé se feront selon des procédures strictes.

5.6 Autres mesures de confinement, de contrôle et de surveillance

L'AAV1 requiert la co-infection d'un virus assistant, de sorte que la réplication dans un hôte infecté peut prendre de 24 à 48 heures, mais ne pourra jamais se produire en l'absence d'un virus assistant approprié. Veuillez noter que le vecteur AAV1/SERCA2a ne contient aucun gène viral et ne peut en aucune façon se répliquer.

Les instructions fournies au site de l'étude clinique pour la destruction du produit à l'étude dilué et non dilué qui n'a pas été utilisé, ainsi que des déchets associés générés doivent être suivies et documentées par le personnel hospitalier du laboratoire pharmaceutique de recherche et du laboratoire de cathétérisme cardiaque. En général, un traitement avec de l'eau de Javel fraîche à 10 %, l'autoclavage et/ou l'incinération sont utilisés pour la destruction des OGM.

5.7 Responsabilités du sponsor

L'autorisation éventuellement accordée par le ministre compétent au sponsor de l'étude stipule que Celladon assume l'entière responsabilité civile des dommages que la dissémination délibérée pourrait causer à la santé des êtres humains ou des animaux ou à l'environnement.

5.8 Inspection par les autorités publiques

Des inspecteurs sont chargés d'inspecter les essais afin de vérifier le respect des conditions spécifiées dans l'autorisation et d'enquêter sur les violations éventuelles de cette autorisation. Si une mauvaise gestion ou une fraude est identifiée, des sanctions spécifiques seront prises.

5.9 Rapport d'activité

À la fin de l'essai, un rapport d'activité sera préparé par Celladon et envoyé à l'autorité compétente. Ce rapport contiendra au minimum les informations suivantes :

- le site et la période de dissémination,
- la nature précise des MGM réellement disséminés,
- le ou les objectifs de l'essai,
- les mesures prises pour empêcher la dissémination indésirable de matériel transgénique, le cas échéant, les mesures prises pour protéger les proches des patients traités, et les mesures prises pour protéger les personnes chargées de manipuler le matériel contenant le MGM,
- la méthode utilisée pour la destruction du matériel non utilisé ou contaminé,
- les résultats obtenus pendant l'essai.

6. RÉFÉRENCES

1. Brandon, E.F.A., et al., *Effect of Administration Route on the Biodistribution and Shedding of Replication-Deficient AAV2: A Qualitative Modelling Approach*. Current Gene Therapy, 2010. **10**(2): p. 91-106.

7. CONTACT

7.1 Déclarant

Si vous avez des remarques concernant le dossier destiné au public ou nos activités, ou si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur la dissémination délibérée, veuillez nous contacter à l'adresse suivante.

Vous pouvez également obtenir un résumé de la notification (SNIF) sur le site web du Centre de recherche commun de la Commission européenne (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Vous pouvez adresser des commentaires à la Commission par l'intermédiaire de ce site web.

Déclarant :

Nom de la société : Celladon Corporation
Adresse : 12760 High Bluff Drive, Suite 240
San Diego, CA 92130 États-Unis
Téléphone : 001 + 858.366.4288
Fax : 001 + 858. 964.0974
E-mail : clinicaltrialsinfo@celladon.net
Site web : www.celladon.net

Contact :

Nom du contact : Mme Christine Jacobs
Adresse : Harrison Clinical Research Benelux n.v.
Avenue Charles Quint 576, 1082 Brussels, Belgique
Téléphone : + 32 2 464 39 00
Fax : + 32 2 465 56 23
E-mail : christine.jacobs@harrison.be
