

N° du protocole : CSL222_3004

Titre du protocole : Étude de phase III multicentrique, en ouvert, à dose unique, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance du CSL222 (étranacogène dézaparvovec) administré à des adolescents (âge ≥ 12 et < 18 ans) de sexe masculin présentant une hémophilie B grave ou modérée

Médicament à l'étude : CSL222 (précédemment appelé AMT061)

Promoteur : CSL Behring

Contexte :

L'hémophilie B congénitale est un trouble héréditaire de la coagulation caractérisé par une tendance accrue aux saignements due à une déficience partielle ou complète de la protéine essentielle de coagulation sanguine, le facteur IX (FIX), résultant de mutations du gène du facteur de coagulation correspondant. L'hémophilie B est une affection récessive liée au chromosome X qui survient principalement chez les hommes.

Le CSL222 (précédemment appelé AMT061 ; dénomination commune internationale : étranacogène dézaparvovec ; HEMGENIX[®]) est un produit de thérapie génique somatique qui vise à délivrer une cassette d'expression d'acide nucléique capable de stimuler l'expression et la synthèse du FIX fonctionnel dans le foie des patients atteints d'hémophilie B. Le CSL222 est un vecteur viral recombinant adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) contenant la séquence codante pour la variante Padua du FIX humain (hFIX Padua), optimisée par codon pour une expression optimale chez l'homme, sous le contrôle d'un promoteur spécifique au foie (le CSL222 est également connu sous le nom de AAV5-hFIXco-Padua). Un traitement unique par CSL222 permet au patient de produire en continu la protéine hFIX-Padua fonctionnelle à des niveaux qui modifient la gravité de leur hémophilie B et est actuellement approuvé pour une utilisation chez les adultes.

Étude clinique

L'étude clinique est prévue d'être menée à l'échelle mondiale et est une étude ouverte à dose unique qui vise à produire les données cliniques nécessaires pour évaluer une avancée de la thérapie génique CSL222 chez la population adolescente de patients atteints d'hémophilie B grave ou modérée en évaluant le taux de saignement annualisé et l'activité du FIX ainsi que pour caractériser le profil de sécurité.

Cette étude clinique recrutera des sujets masculins adolescents (≥ 12 à < 18 ans) atteints d'hémophilie B grave ou modérée, à l'hôpital universitaire de Louvain (UZ Leuven), et devrait se dérouler entre le 1^{er} octobre 2025 et le 24 octobre 2033.

Les patients recrutés recevront une seule perfusion intraveineuse de CSL222. Les patients seront suivis pendant un total de 5 ans après l'administration de CSL222 pour évaluer la durabilité de l'efficacité et la sécurité à long terme.

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

Le CSL222 est un vecteur viral adéno-associé recombinant et dépourvu de réplication (rAAV). L'administration du CSL222 est limitée à quelques hôpitaux et à un petit nombre de patients. Au niveau de l'hôpital, les professionnels de santé impliqués dans l'étude seront dûment formés à la manipulation des OGM. Afin de minimiser toute exposition accidentelle des produits au personnel, aux contacts proches ou à l'environnement, les centres mettront en œuvre les bonnes pratiques en matière de biosécurité. De plus, des procédures d'atténuation seront appliquées en cas de déversement ou de contact direct involontaire avec l'OGM.

Les patients ayant reçu le CSL222 reçoivent des conseils pour minimiser le risque de transmission à des tiers, comme le fait de ne pas faire de don de sang, d'organes, de tissus ou de cellules pour une transplantation à tout moment après le traitement par CSL222. Il leur est également conseillé d'utiliser une contraception barrière pendant 1 an à partir du jour du traitement par CSL222. Plusieurs études (non) cliniques, ainsi que des études sur la littérature scientifique, ont indiqué que les particules infectieuses de rAAV ne sont pas présentes dans le sperme après une administration IV au-delà de 4 jours après la perfusion.

De plus, les soignants reçoivent des conseils sur la manipulation correcte des déchets générés par les auxiliaires médicaux contaminés lors de la préparation et de la perfusion de CSL222.

Le risque d'un événement indésirable dû à la transmission (horizontale) à des tiers est faible en raison de la concentration extrêmement basse de particules présente dans les fluides biologiques excrétés par les patients traités par CSL222 sur les contacts proches ou dans l'environnement. Dans la situation hypothétique où une exposition involontaire de tiers à l'infectieux CSL222 se produirait immédiatement après la perfusion, une réponse immunitaire aux particules, l'expression de hFIX-Padua ou des événements indésirables liés à cette exposition pourraient se produire. La probabilité qu'une telle exposition involontaire entraîne ces résultats est extrêmement faible.

De plus, dans l'éventualité peu probable d'un transfert horizontal de gènes, il y a peu de risque que les séquences CSL222 confèrent un avantage sélectif aux bactéries ; le CSL222 ne contient aucun promoteur procaryote, gène de résistance aux antibiotiques ou d'autres types de résistance, ni aucun gène pouvant promouvoir ou inhiber leur prolifération. Par conséquent, il est peu probable que le CSL222 interfère avec le contrôle des micro-organismes pathogènes ou influence les dynamiques naturelles des populations microbiennes ou les cycles biogéochimiques de l'environnement des centres impliqués.

Le rAAV ne présente pas les gènes rep et cap du virus adéno-associé naturel (également appelé AAV de type sauvage). En raison de l'absence des gènes rep et cap, le vecteur persistera sous forme d'épisome non intégré au génome et ne se répliquera pas et ne produira

pas de particules virales. La cassette d'expression rAAV sera traitée par les cellules hépatiques de l'hôte, entraînant l'expression de la protéine fonctionnelle du facteur IX humain (Padua) dans le sang.

Bien que les infections humaines par le type sauvage de l'AAV soient courantes, il n'existe aucune preuve qu'elles soient pathogènes pour les humains. En tant que tels, les AAV ont été classés comme des agents biologiques de groupe 1, définis comme des agents peu susceptibles de provoquer des maladies chez l'homme selon la directive européenne 2000/54/CE sur la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail.

Les inconvénients et risques potentiels d'une diffusion volontaire sont faibles et peuvent être considérés comme négligeables, comme pour le traitement par CSL222, dans la mesure où l'AAV de type sauvage ne semble pas être impliqué dans les processus environnementaux, et aucune des modifications génétiques apportées à l'AAV de type sauvage lors du développement du CSL222 ne devrait altérer cette propriété. Par conséquent, la diffusion du CSL222 ne devrait pas être associée à des impacts environnementaux.

Les patients traités par CSL222 ne doivent pas donner de sang, de sperme ou d'organes, de tissus et de cellules à des fins de transplantation après avoir été traités par CSL222. En outre, après qu'un patient de sexe masculin a été traité par CSL222, le patient et toute partenaire féminine doivent éviter toute grossesse pendant 12 mois et utiliser une contraception efficace (par exemple, une contraception de barrière telle qu'un préservatif ou un diaphragme). Cette mesure vise à prévenir le risque théorique de transmission à l'enfant, avec des conséquences inconnues, du gène du facteur IX issu du traitement du père par CSL222.

En cas de diffusion involontaire (délibérée ou accidentelle), le suivi comprendra les « Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle » décrites dans le Résumé des caractéristiques du produit disponible sur le site <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix> et une surveillance continue en cas de grossesse, comme décrit dans le formulaire de consentement éclairé du sujet.

Étant donné le faible risque que représente le CSL222 pour les humains et l'environnement, et compte tenu des mesures de gestion des risques biologiques mises en place pour minimiser l'exposition au vecteur, le risque global de ce dernier pour les humains et l'environnement peut être considéré comme négligeable.