

Informations destinées au grand public

Titre abrégé de l'essai : Étude évaluant le SGT-003, une thérapie génique pour la dystrophie musculaire de Duchenne (SGT-003-301)

Titre complet de l'essai : Étude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, visant à évaluer l'efficacité du SGT-003 administré en dose unique par voie intraveineuse chez des patients de sexe masculin atteints de dystrophie musculaire de Duchenne ambulatoires

Numéro UE d'essai : 2025-522949-22-00

Brève description du projet

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique rare touchant principalement les garçons. Elle cause un affaiblissement musculaire progressif débutant à la petite enfance. La maladie est due à l'absence de dystrophine, une protéine contribuant à préserver la force des muscles. Ses premiers signes comprennent des difficultés à s'asseoir, à ramper ou à marcher. La plupart des enfants atteints ont besoin d'un fauteuil roulant dès l'âge de 10 à 14 ans. Une assistance respiratoire est souvent nécessaire à l'adolescence. Aucun remède n'est encore disponible, mais des traitements tels que les stéroïdes et la thérapie génique peuvent freiner la maladie. De nombreux patients n'ont toutefois pas accès à une prise en charge efficace et le besoin de meilleurs traitements reste élevé.

Le SGT-003 est une thérapie génique actuellement à l'étude chez des personnes atteintes de DMD. L'essai clinique SGT-003-301 évalue le SGT-003 chez des patients de sexe masculin âgés de 7 à < 12 ans présentant une DMD. Au cours de la première partie de cet essai, certains participants recevront le médicament actif et d'autres un placebo (un médicament factice et inoffensif), sans que le traitement soit révélé aux médecins et aux patients. Cette méthode contribue à l'objectivité des résultats. Dans la seconde partie de l'essai, les patients ayant reçu le placebo durant la première partie recevront le médicament actif, s'ils sont toujours admissibles. Étant donné que la DMD survient tôt et va en s'aggravant, les chercheurs pensent que traiter les enfants avant l'apparition d'une atteinte musculaire grave pourrait aider à ralentir, voire à bloquer la progression de la maladie.

Description de l'organisme génétiquement modifié (OGM)

Le SGT-003 est une thérapie génique expérimentale actuellement à l'étude chez des personnes atteintes de DMD. Une thérapie génique consiste à introduire un gène fonctionnel dans les cellules d'une personne afin de traiter sa maladie. Elle comprend par ailleurs un véhicule (ou « vecteur ») transportant le gène et destiné à le protéger et à le délivrer aux cellules.

Le SGT-003 est basé sur un virus recombinant (c.-à-d. fabriqué en laboratoire) appelé « virus adéno-associé » (*adeno-associated virus*, ou AAV) et servant de vecteur viral. L'AAV ne cause aucune maladie connue chez l'être humain et le vecteur viral du SGT-003 est conçu pour être incapable de se répliquer. Le vecteur viral est un véhicule délivrant un gène codant pour une forme fonctionnelle de la microdystrophine humaine à cinq répétitions (h- μ D5). La thérapie est conçue pour cibler les muscles de l'ensemble du corps, y compris le cœur. L'objectif est de renforcer les muscles et de ralentir ou bloquer les lésions dues à la maladie.

Cette étude prévoit le traitement d'approximativement 80 participants dans différents centres d'Europe continentale, du Royaume-Uni, du Canada et d'Australie. Environ 6 patients devraient y

prendre part en Belgique.

Quels traitements les participants recevront-ils ?

SGT-003 (médicament à l'étude) : une dose fixe de SGT-003 sera administrée aux participants par un professionnel de santé qualifié, en une seule perfusion directement dans la circulation sanguine

Placebo : le placebo a le même aspect et est administré de la même manière que le médicament à l'étude (SGT-003), mais ne contient aucune substance médicamenteuse.

Au cours de la première partie de l'essai, la moitié des participants recevra le SGT-003, l'autre moitié recevant le placebo. Après 18 mois, au début de la seconde partie de l'essai :

- les participants ayant précédemment reçu le SGT-003 passeront au placebo ;
- les participants ayant précédemment reçu le placebo passeront au SGT-003.

Les participants recevront également des stéroïdes visant à atténuer toute réponse inflammatoire/immunitaire potentielle au médicament à l'étude.

Combien de temps durera la participation à l'essai ?

La participation pourra durer jusqu'à 6,5 ans. Elle comprend deux périodes d'administration (partie 1 et partie 2) durant chacune 1,5 an, après quoi un suivi d'au moins 5 ans à compter de la date d'administration du SGT-003 sera mis en place. En Belgique, l'essai devrait démarrer au 1^{er} trimestre 2026 et se terminer au 4^e trimestre 2033, environ.

Où cet essai se déroulera-t-il ?

En Belgique, cet essai se déroulera dans les centres (lieux) suivants :

Nom de l'organisation :	Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
Adresse :	Avenue Jean Joseph Crocq 15 1020 Bruxelles Belgique

Nom de l'organisation :	UZ Leuven
Adresse :	Herestraat 49 3000 Leuven Belgique

Nature, objectif et avantages potentiels de la dissémination volontaire prévue

Le SGT-003 est destiné à accroître l'expression de la microdystrophine chez des participants atteints de DMD. Cela pourrait contribuer à renforcer les muscles et à ralentir ou bloquer les lésions causées par la maladie. Cet essai clinique a pour but d'étudier la sécurité et l'efficacité du SGT-003.

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

- Le vecteur viral du SGT-003 est une forme recombinante d'un type de virus présent dans la nature appelé « virus adéno-associé » (AAV). Les virus de ce type peuvent infecter l'être humain, mais ne causent normalement aucune maladie.

- L'outil utilisé pour délivrer le gène corrigé est un vecteur viral spécialement conçu à cette fin. Ce virus a été altéré afin de ne pas pouvoir effectuer de copies de lui-même, ce qui le distingue des virus habituels causant et propageant des maladies, comme celui de la grippe. Les scientifiques n'ont conservé que la partie du virus lui permettant de trouver les cellules et d'y pénétrer. Il joue ainsi le rôle de véhicule transportant le gène sain et le délivrant aux cellules qui en ont besoin, raison pour laquelle il est qualifié de « vecteur viral ». Le vecteur viral du SGT-003 n'est pas capable de se reproduire spontanément. L'AAV n'est susceptible de se répliquer que si certains autres virus, par exemple un autre AAV, sont présents dans l'organisme. Il est très improbable que le vecteur viral du SGT-003 parvienne à se reproduire ou à causer une maladie après le traitement.
- Le SGT-003 introduit une copie fonctionnelle du gène de la microdystrophine (h- μ D5) dans l'organisme à l'aide d'un vecteur viral. Sa fonction est de délivrer un gène produisant une protéine semblable à celle présente chez les personnes en bonne santé. Il ne contient aucun gène dangereux. Le traitement ne devrait donc pas être toxique pour les personnes.
- Le SGT-003 est basé sur un vecteur viral spécialement conçu pour délivrer un gène utile dans l'organisme. Après le traitement, de très faibles traces de ce vecteur pourraient être retrouvées pendant quelques semaines dans des liquides corporels tels que le sang, l'urine, les selles ou la salive ; c'est que l'on appelle l'« élimination du vecteur ». La probabilité qu'il se propage à d'autres personnes est faible et habituellement jugée négligeable en raison de l'incapacité du virus à se multiplier ou à causer une maladie.
- La possibilité de modifications accidentelles néfastes de l'ADN pareilles à celles susceptibles de conduire au cancer est une préoccupation liée aux thérapies géniques en général. Les études conduites à ce jour chez l'animal et l'être humain montrent que ces modifications sont très rares lors de l'utilisation du type de virus présent dans le SGT-003. Les recherches menées spécifiquement sur le SGT-003 ou sur d'autres thérapies géniques basées sur un AAV n'ont mis en évidence aucun signe de cancer après le traitement. Dans le cadre de cette étude, les médecins surveilleront quoi qu'il en soit attentivement les participants pour garantir leur sécurité.

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

- Le SGT-003 sera expédié aux centres de l'essai conformément aux recommandations standard applicables au transport sûr des thérapies géniques expérimentales. Il sera conservé dans une zone sécurisée et à l'environnement contrôlé des centres, dont l'accès sera réservé au personnel autorisé.
- Les professionnels de santé travaillant avec le SGT-003 seront formés à sa manipulation sûre, qui comprend la préparation du traitement dans la pharmacie, son transfert dans la pièce où il sera administré et l'administration correcte aux patients. Ils suivront en outre les recommandations locales d'élimination sûre de tout le matériel utilisé durant le processus.
- Les professionnels de santé administrant le traitement par SGT-003 porteront des équipements de protection tels que gants, lunettes de sécurité et blouse de laboratoire. S'agissant d'un traitement intraveineux standard, aucune mesure de sécurité supplémentaire n'est requise.
- Après l'administration du traitement, la pièce sera nettoyée conformément aux procédures habituelles de l'hôpital. Aucune dissémination volontaire du traitement en dehors de la zone de traitement n'est prévue.
- Tout SGT-003 restant ainsi que les déchets associés seront éliminés en toute sécurité en

tant que déchets médicaux/biologiques dangereux, conformément aux règles de l'hôpital. Des registres seront tenus pour assurer le suivi de la manipulation et de l'élimination du produit restant/des déchets.

- En cas de fuite ou de déversement accidentel, le risque pour les personnes ou l'environnement est faible et habituellement jugé négligeable. Le virus présent dans le SGT-003 ne peut ni se multiplier ni causer une maladie. Le personnel utilisera des désinfectants pour nettoyer tout déversement, en accord avec les directives de sécurité locales.
- Après l'administration du SGT-003, des recommandations concernant les bonnes pratiques d'hygiène et la réduction au minimum des contacts seront fournies au patient, à sa famille et aux personnes lui fournissant des soins.