

## **Cadre de la recherche et du développement**

### ***Titre de l'étude :***

Recherche de phase I/II évaluant un nouveau schéma thérapeutique expérimental contre la sclérose latérale amyotrophique (PIONEER-ALS) : étude multicentrique, non contrôlée et en ouvert visant à évaluer la sécurité d'emploi et la tolérabilité de deux doses de VTx-002.

### ***Brève description du projet et cadre de la recherche/du développement :***

L'organisme génétiquement modifié (OGM) sera étudié dans le cadre d'une phase I/II, afin d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérabilité de l'administration intrathécale de VTx-002 chez des participants atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA), ainsi que les effets de cette administration sur les critères d'évaluation cliniques et les critères d'évaluation des biomarqueurs. Deux cohortes à doses croissantes (faible dose et forte dose) sont prévues. La durée de l'étude sera au maximum de 5 ans et 5 semaines (soit 265 semaines) pour chaque participant. Dans le monde entier, environ 12 participants recevront du VTx-002.

L'objectif principal de cette étude clinique de phase I/II est d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérabilité de deux doses de VTx-002 administrées par injection dans la citerne magna chez des participants adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Les objectifs secondaires et exploratoires comprennent l'évaluation des effets du VTx-002 sur les critères d'évaluation cliniques et des biomarqueurs, l'excrétion virale et des analyses supplémentaires des mesures pharmacodynamiques et d'efficacité préliminaires.

Les résultats de l'étude devraient orienter les recherches et le développement futurs sur le VTx-002 et la SLA.

### ***Description de l'OGM :***

Le VTx-002 est un vecteur recombinant non répliatif dérivé du virus adéno-associé (VAA), contenant une cassette d'expression transgénique d'un fragment variable à chaîne unique (scFv) anti-TDP-43 humanisé. Ce transgène est conçu pour se lier aux formes pathologiques de TDP-43, un répresseur transcriptionnel nucléaire dont le dérèglement est une caractéristique de la pathologie de la SLA.

### ***Nature et objectif de la dissémination volontaire prévue :***

La dissémination volontaire du VTx-002 est associée à l'excrétion du vecteur par les patients auxquels il a été administré. Dans les études impliquant des vecteurs dérivés de virus adéno-associé, on observe fréquemment une excrétion du vecteur recombinant dérivé du VAA. L'excrétion se produit à des niveaux très faibles et, compte tenu du fait que le VTx-002 est incapable de se répliquer, elle n'est pas considérée comme présentant un risque pour les personnes et l'environnement. L'excrétion du VTx-002 sera soigneusement évaluée au cours de l'étude clinique de phase I/II.

Le VTx-002 est actuellement testé comme traitement potentiel de la SLA. L'hypothèse est que l'administration de VTx-002 entraînera une production intracellulaire soutenue du scFv anti-TDP-43, dans le but de ralentir ou d'arrêter la progression de la SLA en ciblant la pathologie sous-jacente.

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

La dissémination du VTx-002 telle que décrite dans la présente demande ne devrait pas avoir d'impact négatif sur l'environnement ni sur la population de patients humains, pour les raisons suivantes :

1. Absence de pathogénicité du virus parent : le VTx-002 est dérivé du virus adéno-associé (VAA) de sérotype 5, qui appartient au genre Dependovirus. Les VAA sont non pathogènes et ne sont associés à aucune maladie chez l'homme. Le virus parent et l'organisme génétiquement modifié (OGM) utilisés dans le VTx-002 ne provoquent pas de maladie et sont considérés comme sûrs pour un usage clinique.
2. OGM incapable de se répliquer : le VTx-002 est un vecteur à base de VAA qui est incapable de se répliquer. Il ne peut se répliquer en l'absence d'un virus auxiliaire et est conçu pour empêcher toute répllication. Cela signifie qu'après administration, le vecteur ne peut ni se multiplier ni se propager au-delà des cellules cibles prévues.
3. Faible risque de transmission par excrétion virale : le VTx-002 est incapable de se répliquer et ne devrait pas survivre, se multiplier ou se disperser s'il était éliminé intact du patient traité. Il est établi que les thérapies géniques à base de VAA sont éliminées par les fluides corporels. Il a été démontré de manière constante que les vecteurs sont excrétés pendant une courte période après l'administration, mais deviennent ensuite indétectables dans les fluides corporels. Même si une exposition minimale au VTx-002 de personnes autres que les participants à l'étude, par exemple une exposition environnementale, n'impliquerait pas une dose suffisante pour entraîner une expression génique significative chez l'homme, l'excrétion virale, c'est-à-dire l'excrétion/la sécrétion de particules virales qui pourraient théoriquement être transmises à d'autres individus, sera évaluée dans le cadre de l'étude clinique. Hormis les hôtes humains potentiels, l'exposition au VTx-002 ne devrait pas affecter les organismes non ciblés, que ce soit directement ou indirectement.
4. Expression transgénique spécifique aux tissus : le VTx-002 est injecté par voie sous-occipitale dans la citerne magna en une seule administration et présente un fort tropisme pour le SNC. La transduction de cellules non cibles est possible, mais ne devrait pas présenter de risque en termes de sécurité.
5. Risque minimal associé à la conception du VTx-002 : aucun des éléments incorporés n'est considéré comme toxique ou nocif pour l'homme ou d'autres hôtes, et la cassette d'expression ne confère pas au vecteur des caractéristiques qui

améliorent sa survie, sa persistance ou son caractère invasif dans l'écosystème environnemental. En outre, des études toxicologiques complètes n'ont pas démontré d'effet toxique du VTx-002 à des doses similaires et supérieures aux doses cliniques prévues.

### ***Avantages potentiels de la dissémination volontaire :***

Les avantages potentiels de la dissémination volontaire du VTx-002 sont les suivants :

1. Bénéfice thérapeutique pour les patients atteints de SLA : le VTx-002 est conçu comme une thérapie génique modificatrice de la maladie, première de sa catégorie, pour le traitement de la SLA. Sa dissémination volontaire permet l'évaluation clinique d'une nouvelle approche ciblant la pathologie TDP-43, impliquée dans la majorité des cas de SLA. Cette thérapie vise à assurer une production intracellulaire soutenue d'un fragment d'anticorps anti-TDP-43, pouvant potentiellement ralentir ou stopper la progression de la maladie. Il existe actuellement un important besoin non satisfait de traitement permettant de ralentir ou de stopper la progression de la SLA.
2. Progrès des connaissances scientifiques : la dissémination volontaire permet de recueillir des données essentielles sur la sécurité d'emploi, la tolérabilité, la pharmacodynamique et l'efficacité préliminaire chez l'homme. Cela soutient le développement de nouvelles thérapies géniques et fait progresser la compréhension de la biologie de la SLA et des approches par anticorps vectorisés.

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

Le VTx-002 sera expédié dans les centres d'étude conformément aux recommandations standard pour le transport de matériels biologiques dangereux. Au centre clinique, le VTx-002 est stocké à  $\leq -65$  °C dans un congélateur dédié et sécurisé à accès restreint et sous surveillance continue de la température. Le produit à l'étude est manipulé exclusivement par du personnel pharmaceutique et clinique formé, conformément aux mesures de biosécurité de niveau 1 et à la législation nationale. Chaque étape du transport — de la pharmacie à la préparation et à l'administration de la dose — est consignée dans un registre de chaîne de traçabilité, et tous les récipients sont désinfectés et clairement étiquetés afin de garantir la traçabilité et la conformité aux normes de biosécurité. La préparation de la dose (décongélation, dilution, mélange, filtration) est effectuée dans une enceinte de sécurité biologique dans une salle blanche, et l'administration est effectuée au sein d'un établissement hospitalier, par injection unique dans la citerne magna.

Tout le personnel impliqué est formé aux pratiques de biosécurité, notamment à l'utilisation d'équipements de protection individuelle, de kits anti-déversement et de procédures de décontamination validées. Les déchets et les produits à l'étude non utilisés sont éliminés comme déchets cliniques ou incinérés conformément à la politique locale et aux exigences de biosécurité. Les matériaux non jetables et surfaces sont désinfectés avec des agents dont l'efficacité contre les VAA a été prouvée.

Les mesures d'hygiène hospitalière standard sont appliquées lors du prélèvement, de la manipulation et du stockage des échantillons de patients, qui sont conservés dans des récipients fermés avec accès restreint et conditions de stockage surveillées.

***Nom et localisation du centre en Belgique :*** UZ Leuven ; Herestraat 49, 3000 Louvain, Belgique

***Nombre estimé de patients en Belgique :*** jusqu'à 3 patients

***Dates de début et de fin de l'étude en Belgique :*** de mai 2026 à avril 2031 environ