

Cadre de recherche et développement

Titre de l'étude :

Étude en ouvert de phase I/II/III, randomisée, contrôlée, avec escalade de dose et extension de dose, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de la thérapie génique ATSN-201 chez des patients atteints de rétinopathie liée à l'X associée au gène *RS1* (LIGHTHOUSE).

Brève description du projet et cadre de recherche/développement :

L'ATSN-201 est un médicament expérimental développé pour le traitement du rétinopathie liée à l'X (XLRS), une maladie congénitale rare de la rétine due à des mutations du gène *RS1*. Le présent OGM sera déployé dans le cadre d'un essai clinique multicentrique de phase I/II/III pour le traitement du rétinopathie liée à l'X (XLRS) chez des patients pédiatriques et adultes. L'étude comprendra une phase d'escalade de la dose, une phase d'expansion de la dose et une phase randomisée et contrôlée avec la dose sélectionnée lors des phases précédentes. Les phases I/II de l'étude clinique proposée sont actuellement en cours aux États-Unis, afin d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérabilité dans la phase d'escalade de dose et la phase d'expansion de la dose de l'étude (NCT05878860), ou numéro d'étude Atsena ATSN-201-1. La durée de la période principale de l'étude sera de 52 semaines (12 mois) et les patients seront suivis pendant 4 années supplémentaires.

L'ATSN-201 sera commercialisé en Belgique dans le cadre de la phase III de l'étude clinique ATSN-201-1, une étude multicentrique, en ouvert, randomisée et à un seul bras, destinée à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de la thérapie génique ATSN-201 administrée par voie sous-rétinienne chez des patients âgés de ≥ 6 ans atteints de XLRS associée au *RS1*. Les patients seront évalués pour déterminer s'ils sont éligibles à une administration bilatérale ou unilatérale, puis seront randomisés dans l'un des groupes suivants : contrôle ou ATSN-201. Au total, 6 patients devraient être traités par ATSN-201 en Belgique. Les participants recevront une seule administration sous-rétinienne d'ATSN-201 ($1,1 \times 10^{10}$ vg/œil). La procédure devrait durer une heure. L'étude comprendra une période principale de 12 mois, suivie d'une période d'extension de 4 ans. Les patients pourront être inclus dans un registre distinct de suivi à long terme de la thérapie génique pendant un total de 15 ans après l'administration de l'ATSN-201.

Les résultats de l'étude devraient fournir des preuves essentielles sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ATSN-201 dans le traitement du XLRS.

Description de l'OGM

L'ATSN-201 est un OGM développé par Atsena Therapeutics, Inc. pour le traitement du rétinopathie liée à l'X (XLRS). Pour le vecteur recombinant ATSN-201, le génome AAV de

type sauvage, contenant les gènes *rep* et *cap*, a été remplacé par une cassette d'expression d'un transgène thérapeutique. La cassette comprend :

- Un promoteur, conçu pour diriger l'expression du transgène spécifiquement dans les photorécepteurs à bâtonnets et à cônes.
- Le transgène thérapeutique, qui a été conçu pour introduire le gène humain fonctionnel de la rétinoshisine (*hRS1*) dans les photorécepteurs de l'œil, afin de restaurer ou d'atténuer la détérioration de la vision chez les patients atteints de XLRS.

Nature et objectif de la dissémination volontaire prévue :

La dissémination volontaire de l'ATSN-201 est associée à l'excrétion du vecteur chez les patients auxquels il a été administré. L'excrétion de vecteurs viraux adéno-associés recombinants (AAV) est couramment observée dans les études impliquant des vecteurs basés sur les AAV. L'excrétion se produit à des niveaux très bas. La propagation l'ATSN-201 infectieux après sa dissémination est limitée par le fait que l'OGM présente un faible potentiel d'infection une fois qu'il est excrété par les fluides corporels ; en effet, le matériel excrété ne contiendra principalement que des fragments d'ADN de l'ATSN-201 et il est peu susceptible de contenir des particules infectieuses.

L'ATSN-201 est actuellement testé en tant que thérapie potentielle pour le traitement du XLRS. L'introduction du gène humain fonctionnel de la rétinoshisine (*hRS1*) dans les photorécepteurs de l'œil devrait permettre de restaurer ou d'atténuer la détérioration de la vision chez les patients atteints de XLRS.

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

Le risque potentiel pour la santé humaine et l'environnement de la dissémination de l'ATSN-201 tel qu'il est décrit dans la présente demande est considéré comme négligeable pour les raisons résumées ci-dessous :

1. La probabilité que l'OGM devienne persistant et envahisse les populations naturelles est considérée comme extrêmement faible.
Sur la base d'études précliniques et cliniques menées avec des vecteurs, des doses et des voies d'administration similaires, on sait que les génomes des vecteurs ne sont disséminés qu'en petites quantités, par l'intermédiaire de fluides corporels spécifiques tels que les larmes et les écouvillons nasaux, et sont éliminés dans les quelques jours suivant l'administration du vecteur. Néanmoins, la quantité disséminée dans l'environnement sera globalement très faible lors de l'utilisation des procédures de routine décrites et le vecteur sera probablement inactif ou désactivé par les conditions naturelles. Les vecteurs AAV de type sauvage n'ont été associés à aucun effet pathologique ni à des séquelles connues. En outre, les AAV sont omniprésents, détectables chez de nombreuses espèces animales et chez la plupart des humains qui ont déjà été exposés à des AAV. On considère donc qu'il n'y a pas de risque majeur

pour l'environnement. En outre, l'OGM est en grande partie défectueux sur le plan de la réplication, ne possédant pas les séquences des gènes *rep* et *cap* dans son génome en raison de la conception du système de production de l'AAV. Même si la formation d'une proportion maximale de particules compétentes pour la réplication a lieu, ces particules seront toujours dépendantes d'un virus auxiliaire pour leur réplication. La quantité de particules virales compétentes pour la réplication est contrôlée au cours du processus de fabrication.

2. Aucun avantage sélectif n'a été conféré à l'OGM.

La capacité de réplication des particules virales est minime et l'OGM ne contient aucun élément permettant d'accroître la compétitivité ou le caractère invasif. En outre, la majeure partie du matériel génétique viral a été éliminée, ce qui réduit la capacité de recombinaison et/ou la capacité de fournir des séquences compétitives à d'autres organismes.

3. La propagation de l'ATSN-201 infectieux après la dissémination est limitée.

L'OGM présente un faible potentiel d'infection une fois excrété via les fluides corporels, car le matériel excrété contiendra majoritairement uniquement des fragments d'ADN de l'ATSN-201 et il est peu probable qu'il contienne des particules infectieuses. En outre, en raison du faible nombre de copies d'ADN du vecteur susceptibles d'être disséminées dans l'environnement par excrétion, le transfert horizontal de gènes est très improbable. Même si un transfert horizontal de gènes se produisait, les séquences ne confèreraient pas d'avantage sélectif à d'autres organismes tels que les bactéries, car l'AAV ne contient aucun promoteur procaryote, aucun antibiotique ou autre type de gène de résistance, ni aucun gène susceptible d'améliorer ou de limiter leur croissance. Comme l'ATSN-201 contient les séquences ITR de l'AAV de type sauvage, il existe une (faible) possibilité de recombinaison homologue du vecteur avec l'AAV de type sauvage du même sérotype en cas de co-infection chez les personnes exposées. Le résultat d'une telle recombinaison serait que l'ATSN-201 obtiendrait les gènes fonctionnels de l'AAV de type sauvage nécessaires à la réplication et à l'encapsulation, mais perdrait en contrepartie le transgène. La recombinaison conduirait donc à la formation de virus identiques au virus de type sauvage (non pathogènes). Enfin, la possibilité de transfert de gènes à des espèces autres que l'homme et (certains) primates est faible, étant donné la préférence d'hôte de l'AAV. En outre, l'élément promoteur/enrichisseur spécifique aux photorécepteurs est une séquence régulatrice d'origine humaine qui limitera l'expression du transgène à ce type de cellules.

4. Les interactions entre l'OGM et l'organisme non ciblé ne devraient pas avoir d'incidence immédiate ou différée sur l'environnement.

Les interactions directes et indirectes de l'ATSN-201 ne devraient pas avoir d'impact sur l'environnement, puisque les vecteurs AAV ne sont pas pathogènes, sont déjà présents dans l'environnement (y compris à un niveau élevé d'exposition humaine) et que l'OGM devrait être libéré en quantités relativement faibles. En outre, l'OGM a une capacité de réplication extrêmement limitée et il est donc peu probable qu'il se propage davantage.

5. Des mesures appropriées seront prises pour éviter que le personnel manipulant l'OGM n'entre en contact direct ou indirect avec l'OGM.

Le personnel est hautement qualifié pour la manipulation de matières infectieuses et/ou d'OGM. Les protocoles relatifs au transport, au stockage et à la manipulation corrects d'OGM et d'échantillons biologiques, l'équipement de protection à utiliser, la manipulation et l'élimination des matériaux contaminés, ainsi que les procédures à suivre en cas de déversement sont établis, et le personnel recevra une formation spécifique. Ainsi, la possibilité d'une exposition accidentelle sera très réduite.

Les quantités excrétées seront minimales, via des fluides corporels spécifiques tels que les larmes et les prélèvements nasaux, et seront éliminées dans les quelques jours suivant l'administration du vecteur. En outre, le vecteur est susceptible d'être inactif ou d'être désactivé par les conditions naturelles. Enfin, les vecteurs AAV de type sauvage n'ont été associés à aucun effet pathologique ni à des séquelles connues. Il est peu probable que l'expression du transgène entraîne des effets indésirables, car elle est limitée aux photorécepteurs et les doses potentielles reçues sont minimales. Par conséquent, l'expression des gènes exogènes ne sera pas biologiquement significative ni même détectable.

6. Aucun effet sur la santé animale n'est attendu de la consommation de l'OGM ni de tout produit dérivé.

L'OGM n'est pas destiné à l'alimentation animale et ne devrait pas entrer dans la chaîne alimentaire. Toute exposition accidentelle d'animaux ou de plantes est peu probable en raison des procédures et directives de l'hôpital concernant la destruction de l'ensemble du matériel contaminé. Les virus transmis par les participants ayant reçu la dose devraient être minimales et non infectieux.

7. Aucun effet sur les processus biogéochimiques n'est attendu en raison d'éventuelles interactions directes ou indirectes entre l'OGM et les organismes cibles et non cibles à proximité de l'introduction de l'OGM.

Les AAV ne sont pas connus pour contribuer ou être impliqués dans des processus biogéochimiques, que ce soit directement ou indirectement. Les AAV ne constituent pas en soi une source alimentaire (bien que leurs produits de dégradation, tels les acides nucléiques et les protéines, puissent être recyclés comme source d'énergie) et ils n'infectent pas les animaux, les micro-organismes ou les plantes connus pour participer à des processus biogéochimiques importants tels que la disponibilité du carbone ou des nutriments.

Avantages potentiels de la dissémination volontaire

Les avantages potentiels de la dissémination volontaire de l'ATSN-201 sont les suivants :

1. Bénéfique thérapeutique pour les patients :

L'ATSN-201 est un OGM destiné au traitement du rétinoshisis lié à l'X (XLRS). L'ATSN-201 sera administré par voie sous-rétinienne. Les effets physiologiques attendus liés à l'intervention thérapeutique sont que l'administration de l'ATSN-201 permettra le transfert du gène humain fonctionnel de la rétinoshisine (*hRS1*) aux photorécepteurs de l'œil, ce qui permettra de restaurer ou d'atténuer la détérioration de la vision chez les patients atteints de XLRS.

2. Progrès des connaissances scientifiques : La dissémination volontaire prévue facilitera la collecte de données essentielles sur la sécurité d'emploi, la tolérabilité et les données initiales d'efficacité chez les sujets humains. Ces informations permettront de faire progresser les nouvelles thérapies géniques tout en améliorant notre compréhension de la biologie du XLRS et des stratégies thérapeutiques basées sur les vecteurs.

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

1. *Méthodes et procédures permettant de contrôler la dissémination du ou des OGM en cas de propagation inattendue*

En cas de déversement, la procédure de l'établissement relative aux déversements de médicaments dangereux sera appliquée.

Même si une personne entre en contact avec l'OGM, lors de sa manipulation ou après sa dissémination, aucun effet immédiat et/ou différé sur sa santé n'est attendu, car l'infection par l'AAV n'a été associée à aucune pathologie connue, quelle que soit l'espèce. Les réponses immunitaires limiteront la persistance dans la plupart des cas, tandis que la restriction de l'expression spécifique au tissu imposée par le promoteur limitera également l'expression hors cible.

2. *Méthodes d'élimination du ou des OGM des zones potentiellement affectées*

L'AAV est généralement considéré comme très stable. Cependant, des études de stabilité menées avec l'AAV1 ont montré que l'exposition à plusieurs désinfectants courants empêche l'expression du transgène médiée par l'AAV. On peut donc considérer que de nombreux détergents inactivent les vecteurs AAV1 et l'on suppose que cela s'applique également à d'autres sérotypes d'AAV. Dans l'ensemble, l'autoclavage, l'acide peracétique à 0,25 %, l'iode ou l'hypochlorite de sodium à 10 % se sont révélés efficaces. La stabilité devrait également diminuer sous l'effet de la chaleur, des rayonnements UV ou d'un pH extrême. Les méthodes spécifiques d'élimination de l'ATSN-201 des zones potentiellement touchées seront suivies conformément aux procédures internes approuvées par le centre clinique.

3. *Méthodes d'élimination ou d'assainissement des plantes, animaux, sols, etc. susceptibles d'être exposés pendant ou après la propagation*

Sans objet. L'administration de l'ATSN-201 se fera uniquement dans un environnement hospitalier contrôlé ; il n'est donc pas prévu qu'il entre en contact avec des plantes, des animaux ou le sol. En outre, l'ATSN-201 ne peut pas infecter les plantes ni les micro-organismes.

4. *Plans de protection de la santé humaine et de l'environnement en cas d'effet indésirable*
Des mesures seront prises pour éviter que le personnel manipulant l'OGM n'entre en contact direct ou indirect avec celui-ci. L'OGM sera transporté dans des conditions validées et contrôlées, sous forme congelée, jusqu'au site de l'hôpital, dans des conditions surveillées et à température contrôlée, par un transporteur spécialisé dans ce type de transport. Une fois sur le site de l'hôpital, le produit sera stocké jusqu'à son utilisation dans un congélateur surveillé à une température égale ou inférieure à -60 °C. Le congélateur sera inaccessible au personnel non autorisé. Le personnel est hautement qualifié pour la manipulation de matières infectieuses et/ou d'OGM. Les protocoles relatifs au transport, au stockage et à la manipulation corrects d'OGM et d'échantillons biologiques, l'équipement de protection à utiliser, la manipulation et l'élimination des matériaux contaminés, ainsi que les procédures à suivre en cas de déversement sont établis, et le personnel recevra une formation spécifique.

Nom du centre et localisation en Belgique : UZ Gent ; Corneel Heymanslaan 10 ; 9000 Gent, Belgique

Estimation du nombre de patients en Belgique : 6 patients

Date de début et de fin de l'étude en Belgique : 25 octobre 2026 au 25 octobre 2033