

Kader voor onderzoek en ontwikkeling

Titel van het onderzoek:

Een open-label, dosisverhoging-, dosisuitbreidings- en gerandomiseerd, gecontroleerd fase 1/2/3-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van ATSN-201-gentherapie bij proefpersonen met RS1-geassocieerde X-gebonden retinoschisis (LIGHTHOUSE)

Korte beschrijving van het project en raamwerk voor onderzoek/ontwikkeling:

ATSN-201 is een onderzoeksmiddel dat is ontwikkeld voor de behandeling van X-gebonden retinoschisis (XLRS), een zeldzame aangeboren aandoening van het netvlies die wordt veroorzaakt door mutaties in het *RS1*-gen. Deze GGO zal worden ingezet in een fase 1-/2-/3-klinisch onderzoek in meerdere centra voor de behandeling van X-gebonden retinoschisis (XLRS) bij pediatrische en volwassen patiënten. Het onderzoek zal bestaan uit een dosis-escalatiefase, een dosisuitbreidingsfase en een gerandomiseerde, gecontroleerde fase waarbij de dosis in eerdere fasen is geselecteerd. De fase 1/2-onderdelen van het voorgesteld klinisch onderzoek zijn momenteel aan de gang in de VS, om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren in de dosis-escalatiefase en de dosisuitbreidingsfase van het onderzoek (NCT05878860) of Atsena-onderzoeksnummer ATSN-201-1. De duur van het hoofdonderzoek bedraagt 52 weken (12 maanden), waarbij de proefpersonen nog eens 4 jaar worden gevolgd.

ATSN-201 zal in België worden vrijgegeven in het kader van fase 3 van het klinisch onderzoek ATSN-201-1, een open-label, gerandomiseerd onderzoek in meerdere centra met één behandelingsgroep, dat is opgezet om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van subretinaal toegediende ATSN-201-gentherapie bij proefpersonen van 6 jaar en ouder met RS1-geassocieerde XLRS. De proefpersonen zullen worden beoordeeld op geschiktheid voor bilaterale of unilaterale toediening en vervolgens gerandomiseerd naar een van de volgende groepen: controlegroep of ATSN-201. Naar verwachting zullen in België in totaal 6 proefpersonen worden behandeld met ATSN-201. De deelnemers krijgen een enkele subretinale toediening van ATSN-201 ($1,1 \times 10^{10}$ vg/oog). De procedure duurt naar verwachting 1 uur. Het onderzoek omvat een periode van 12 maanden voor het hoofdonderzoek, gevolgd door een periode van 4 jaar voor het uitbreidingsonderzoek. Proefpersonen kunnen worden opgenomen in een apart register voor langetermijnopvolging van gentherapie, voor een periode van in totaal 15 jaar na toediening van ATSN-201.

De resultaten van het onderzoek zullen naar verwachting doorslaggevend bewijs leveren voor de veiligheid en werkzaamheid van ATSN-201 voor het gebruik ervan als behandeling van XLRS.

Beschrijving van de GGO

ATSN-201 is een GGO dat wordt ontwikkeld door Atsena Therapeutics, Inc. voor de behandeling van X-gebonden retinoschisis (XLRS). Voor de recombinante vector ATSN-201 werd het wildtype-AAV-genoom, dat de rep- en cap-genen bevat, vervangen door een expressiecassette voor een therapeutisch transgen. De cassette omvat:

- een promotor die is ontworpen om de expressie van het transgen specifiek in staaf- en kegelfotoreceptoren te stimuleren.
- Het therapeutisch transgen, dat is ontworpen om het functionele humane retinoschisine-gen (hRS1) in de fotoreceptoren in het oog in te brengen, waardoor het gezichtsvermogen bij patiënten met XLRS wordt hersteld of de achteruitgang ervan wordt afgeremd.

Aard en doel van de voorziene doelbewuste vrijgave:

De opzettelijke vrijgave van ATSN-201 gaat gepaard met vectoruitscheiding door patiënten aan wie het is toegediend. Uitscheiding van het recombinant adeno-geassocieerd virus (AAV) wordt vaak waargenomen in onderzoeken waarbij op AAV gebaseerde vectoren worden gebruikt. Deze uitscheiding vindt plaats in zeer geringe hoeveelheden. De verspreiding van het besmettelijke ATSN-201 na vrijgave wordt beperkt door het feit dat het GGO een gering besmettingspotentieel vertoont wanneer het via lichaamsvloeistoffen wordt uitgescheiden, aangezien het uitgescheiden materiaal voornamelijk alleen DNA-fragmenten van ATSN-201 bevat en waarschijnlijk geen besmettelijke deeltjes bevat.

ATSN-201 wordt getest als een mogelijke behandeling voor XLRS. Naar verwachting zal het inbrengen van het functionele menselijke retinoschisine-gen (hRS1) in de fotoreceptoren van het oog het gezichtsverlies bij patiënten met XLRS herstellen of vertragen.

De beoordeling van de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu die verband houden met de opzettelijke vrijgave

Het mogelijke risico voor de menselijke gezondheid en het milieu van het vrijkomen van ATSN-201 zoals beschreven in deze aanvraag, wordt als verwaarloosbaar beschouwd om de hieronder samengevatte redenen:

1. De kans dat het GGO zich in natuurlijke habitats zou vestigen en daar invasief zou worden, wordt als uiterst onwaarschijnlijk beschouwd.

Op basis van preklinische en klinische onderzoeken met vergelijkbare vectoren, doses en toedieningswijzen, is bekend dat vectorgenomen slechts in kleine hoeveelheden worden uitgescheiden via specifieke lichaamsvloeistoffen zoals tranen en neusuitstrijkjes, en binnen een paar dagen na toediening van de vector worden geklaard. Toch is de hoeveelheid die in het milieu terechtkomt over het algemeen zeer gering bij toepassing van de beschreven standaardprocedures en is de vector waarschijnlijk inactief of wordt deze door natuurlijke omstandigheden gedeactiveerd. Van wildtype AAV-vectoren is niet bekend dat zij pathologische effecten of bekende sequelae veroorzaken. Bovendien komen AAV's overal voor: ze zijn bij veel diersoorten

aantoonbaar en bij de meeste mensen is al eerdere blootstelling aan AAV's vastgesteld. Daarom wordt aangenomen dat er geen groot risico voor het milieu is. Daarnaast is het GGO grotendeels replicatie-defect, aangezien de rep- en cap-gensequenties ontbreken in het genoom als gevolg van de opzet van het AAV-productiesysteem. Zelfs als de vorming van een maximaal deel van replicatiecompetente deeltjes optreedt, zullen deze deeltjes voor hun replicatie nog steeds afhankelijk zijn van het helpervirus. De hoeveelheid replicatiecompetente virale deeltjes wordt gecontroleerd tijdens het productieproces.

2. Er is geen selectief voordeel toegekend aan het GGO.
De replicatiecapaciteit van virale deeltjes is minimaal en het GGO bevat geen elementen voor een grotere competitiviteit of invasiviteit. Bovendien is het grootste deel van het virale genetisch materiaal verwijderd, waardoor de kans op recombinatie en/of het vermogen om competitieve sequenties te leveren aan andere organismen is verminderd.
3. Verspreiding van infectieuze ATSN-201 na vrijgave is beperkt.
GGO vertoont een gering infectiepotentieel wanneer het via lichaamsvloeistoffen wordt uitgescheiden, aangezien het uitgescheiden materiaal voornamelijk alleen DNA-fragmenten van ATSN-201 bevat en waarschijnlijk geen besmettelijke deeltjes bevat. Bovendien is horizontale genoverdracht zeer onwaarschijnlijk vanwege het lage aantal vector-DNA-kopieën dat mogelijk in het milieu terechtkomt door middel van uitscheiding. Zelfs als horizontale genoverdracht zou plaatsvinden, zouden de sequenties geen selectief voordeel opleveren voor andere organismen zoals bacteriën, aangezien AAV geen prokaryotische promoters, antibiotica of andere soorten resistentiegenen of genen bevat die hun groei zouden bevorderen of beperken. Aangezien ATSN-201 de ITR-sequenties van wildtype AAV bevat, is er een (geringe) mogelijkheid van homologe recombinatie van de vector met wildtype AAV van hetzelfde serotype in geval van een co-infectie bij blootgestelde personen. Het resultaat van een dergelijke recombinatie zou zijn dat ATSN-201 functionele genen zou krijgen van het wildtype AAV dat nodig is voor replicatie en inkapseling, maar op zijn beurt het transgen zou verliezen. Recombinatie zou daarom leiden tot de vorming van virussen die identiek zijn aan het wildtypevirus (niet-pathogeen). Tot slot is de mogelijkheid van genoverdracht naar andere soorten dan mensen en (sommige) primaten laag, gezien de voorkeur van de gastheer voor AAV. Bovendien is het fotoreceptorspecifieke promotor-/versterkerelement een van de mens afkomstige regulerende sequentie die de expressie van het transgen tot dit type cellen zal beperken.
4. Er worden geen onmiddellijke en/of vertraagde milieueffecten verwacht van de interacties tussen het GGO en niet-doelorganismen.
Er wordt geen impact op het milieu verwacht van de directe en indirecte interacties van ATSN-201 aangezien AAV-vectoren geen pathogeniteit veroorzaken, al in het milieu aanwezig zijn (waaronder een hoge mate van blootstelling bij mensen) en het GGO naar verwachting in relatief lage hoeveelheden vrijkomt. Daarnaast heeft het GGO een

uiterst beperkte replicatiecapaciteit en zal het zich dus waarschijnlijk niet verder verspreiden.

5. Er zullen passende maatregelen worden genomen om te voorkomen dat personeel dat met het GGO werkt, direct of indirect in contact komt met het GGO.
Het personeel is zeer goed getraind in het omgaan met besmettelijke -en/of GGO-materialen. Er worden protocollen opgesteld voor het correcte vervoer, de opslag en de omgang met GGO's en biologische monsters, de te gebruiken beschermingsmiddelen, de omgang met en verwijdering van besmet materiaal, en de te volgen procedures in geval van morsen; het personeel krijgt hierover een specifieke training. Hierdoor wordt de kans op onbedoelde blootstelling aanzienlijk verkleind.

De uitgescheiden hoeveelheden zullen minimaal zijn, via specifieke lichaamsvloeistoffen zoals tranen en neusuitstrijkjes, en verdwijnen binnen een paar dagen na toediening van de vector. Ook is de vector waarschijnlijk inactief of gedeactiveerd door natuurlijke omstandigheden. Tot slot is niet bekend dat wild-type AAV-vectoren pathologische effecten of bekende restverschijnselen veroorzaken. Het is onwaarschijnlijk dat transgenexpressie nadelige effecten veroorzaakt, omdat het beperkt is tot fotoreceptoren en de mogelijke ontvangen doses minimaal zijn. Exogene genexpressie zal daarom niet biologisch significant of zelfs detecteerbaar zijn.

6. Er worden geen gevolgen voor de diergezondheid verwacht bij consumptie van het GGO en producten die daarvan zijn afgeleid.

Het GGO is niet bestemd als diervoeder en zal naar verwachting niet in de voedselketen terechtkomen. Elke accidentele blootstelling van dieren of planten is onwaarschijnlijk vanwege de ziekenhuisprocedures en -richtlijnen met betrekking tot vernietiging van al het verontreinigde materiaal. Verwacht wordt dat de verspreiding van het virus door deelnemers die het middel hebben gekregen minimaal zal zijn en niet besmettelijk zal zijn.

7. Er worden geen effecten op biogeochemische processen verwacht, veroorzaakt door mogelijke directe of indirecte interactie tussen het GGO en de doel- en niet-doelwitorganismen in de omgeving waar het GGO wordt geïntroduceerd.
Van AAV's is niet bekend dat ze direct of indirect bijdragen aan of betrokken zijn bij biogeochemische processen. AAV is niet per se een voedingsbron (hoewel de afbraakproducten zoals nucleïnezuur en eiwitten als energiebron kunnen worden gerecycled) en het infecteert geen dieren, microben of planten waarvan bekend is dat ze deelnemen aan belangrijke biogeochemische processen zoals de beschikbaarheid van koolstof of voedingsstoffen.

Mogelijke voordelen van de opzettelijke vrijgave

Mogelijke voordelen van de opzettelijke vrijgave van ATSN-201 zijn:

1. Therapeutisch voordeel voor patiënten:

ATSN-201 is een GGO voor de behandeling van X-gebonden retinoschisis (XLRS). ATSN-201 wordt subretinaal toegediend. Het verwachte fysiologisch effect van de therapeutische interventie is dat toediening van ATSN-201 de overdracht van het functionele menselijke retinoschisin-gen (hRS1) naar de fotoreceptoren in het oog mogelijk maakt, waardoor het gezichtsvermogen bij patiënten met XLRS wordt hersteld of de achteruitgang ervan wordt afgeremd.

2. Bevordering van wetenschappelijke kennis: De geplande, doelbewuste vrijgave zal het verzamelen van essentiële gegevens over veiligheid, verdraagbaarheid en initiële werkzaamheid bij menselijke proefpersonen vergemakkelijken. Deze informatie zal de voortgang van nieuwe gentherapieën verbeteren en tegelijkertijd ons begrip van XLRS-biologie en vectorgebaseerde therapeutische strategieën vergroten.

Voorgestelde maatregelen om de potentiële risico's te beperken, te beheersen en de follow-up van de opzettelijke vrijgave te waarborgen

1. *Methoden en procedures voor het beheersen van de verspreiding van het/de GGO('s) in geval van onverwachte verspreiding*
Voor het opruimen van gemorst product wordt de procedure voor het morsen van gevaarlijke geneesmiddelen van de instelling gevolgd
Zelfs als iemand tijdens het omgaan met of na het vrijkomen in contact komt met het GGO, worden er geen onmiddellijke en/of vertraagde gevolgen voor zijn of haar gezondheid verwacht, aangezien er bij geen enkele diersoort een verband is vastgesteld tussen een AAV-infectie en een bekende pathologie. In de meeste gevallen beperkt de immuunrespons de persistentie, terwijl de weefsel-specifieke beperking van de expressie die door de promotor wordt opgelegd, ook de expressie buiten het beoogde doelgebied beperkt.
2. *Methoden voor verwijdering van het/de GGO('s) uit de mogelijk getroffen gebieden*
AAV wordt over het algemeen als zeer stabiel beschouwd. Uit stabiliteitsonderzoeken met AAV1 is echter gebleken dat blootstelling aan diverse gangbare desinfectiemiddelen de door AAV gemedieerde expressie van het transgen verhindert; daarom kan worden aangenomen dat veel reinigingsmiddelen AAV1-vectoren inactiveren, en men gaat ervan uit dat dit ook geldt voor andere AAV-serotypes. Over het algemeen waren autoclaving, 0,25% perazijnzuur, jodium of 10% natriumhypochloriet effectief. De stabiliteit zal naar verwachting ook afnemen bij blootstelling aan hitte, UV-straling of extreme pH. Specifieke methoden voor het verwijderen van ATSN-201 uit mogelijk getroffen gebieden zullen worden gevolgd overeenkomstig de goedgekeurde interne procedures van het klinische centrum.
3. *Methoden voor afvoer of ontsmetting van planten, dieren, grond, enz. die tijdens of na de verspreiding kunnen worden blootgesteld*
Niet van toepassing. Toediening van ATSN-201 vindt alleen plaats in een gecontroleerde ziekenhuisomgeving; daarom wordt niet verwacht dat het in contact komt met planten, dieren of grond. Bovendien kan ATSN-201 geen planten of microben infecteren.

4. *Plannen voor de bescherming van de menselijke gezondheid en het milieu in geval van een ongewenst effect*

Er worden maatregelen genomen om te voorkomen dat personeel dat met het GGO werkt er direct of indirect mee in aanraking komt. Het GGO wordt onder gevalideerde en gecontroleerde omstandigheden, in bevroren vorm, naar de ziekenhuislocatie vervoerd, onder gemonitorde en temperatuurgecontroleerde omstandigheden door een koerier die gespecialiseerd is in dit type transport. Zodra het product op het ziekenhuisterrein is aangekomen, wordt het tot het moment van gebruik bewaard in een bewaakte vriezer bij een temperatuur van van -60 °C of lager. De vriezer is niet toegankelijk voor onbevoegden. Het personeel is zeer goed getraind in het omgaan met besmettelijke en/of GGO-materialen. Er worden protocollen opgesteld voor het correcte vervoer, de opslag en de omgang met GGO's en biologische monsters, de te gebruiken beschermingsmiddelen, de omgang met en verwijdering van besmet materiaal, en de te volgen procedures in geval van morsen; het personeel krijgt hierover een specifieke training.

Naam en locatie van het centrum in België: UZ Gent; Corneel Heymanslaan 10; 9000 Gent, België

Geschat aantal patiënten in België: 6 patiënten

Start- en einddatum van het onderzoek in België: 25^e oktober 2026 tot 25^e oktober 2033