

## **Cadre de recherche et de développement pour une proposition de dissémination volontaire d'un organisme génétiquement modifié**

Essai clinique SPVN20-CLIN-01 : Étude ouverte d'escalade de dose visant à évaluer la sécurité et la tolérabilité d'une injection intravitréenne unique de la thérapie génique SPVN20 chez des patients ne percevant pas la lumière en raison d'une dystrophie des bâtonnets et des cônes en phase terminale et conservant des photorécepteurs coniques fovéaux dormants.

### **1. Description de l'organisme génétiquement modifié**

SPVN20 ou AAVi-GIRK1(F137S) est un virus (vecteur) adéno-associé recombinant non pathogène contenant une version optimisée du gène humain du canal potassique rectifiant activé par les protéines G (GIRK) 1. Le vecteur a été conçu pour cibler les photorécepteurs coniques après une injection intravitréenne.

### **2. Objectif de la dissémination volontaire proposée**

L'objectif de l'essai clinique SPVN20-CLIN-01 est d'étudier SPVN20 (ou AAVi-GIRK1[F137S]) dans le traitement des patients ne percevant pas la lumière (NLP) en raison d'une dystrophie des bâtonnets et des cônes (RCD) en phase terminale et conservant des photorécepteurs coniques fovéaux dormants (c'est-à-dire des cellules qui ont perdu leur capacité de phototransduction). Un groupe cible de neuf (9) patients sera recruté dans cette étude, parmi lesquels quatre (4) patients devraient être recrutés en Belgique. SPVN20 sera administré aux patients dans l'oeil par voie intravitréenne. Dans l'approche de traitement par SPVN20, le transgène GIRK1(F137S) est exprimé dans les photorécepteurs coniques fovéaux dormants, pour restaurer leur capacité de phototransduction. Après l'administration de SPVN20 chez des patients ne percevant pas la lumière (NLP) en raison d'une RCD en phase terminale, l'expression de GIRK1(F137S) dans les cônes dormants pourrait offrir un mécanisme d'hyperpolarisation alternatif en réponse à un stimulus lumineux, sous la forme d'une cascade de phototransduction alternative, permettant la réactivation des cônes.

### **3. Évaluation du risque potentiel pour la santé humaine et l'environnement lié à la dissémination volontaire**

L'administration de SPVN20 sera effectuée uniquement dans des centres cliniques confinés par des professionnels de santé qualifiés. Le vecteur clinique SPVN20 est conçu pour être incompetent pour la réplication et ne comportera aucune séquence provenant d'un virus compétent pour la réplication (auxiliaire). L'excrétion virale dans les fluides corporels (sang total, urine, larmes) des patients recevant SPVN20 dans le cadre de l'essai clinique sera étroitement surveillée. Même si la dissémination se produit, l'OGM ne pourra pas se propager dans l'environnement. En cas d'exposition accidentelle et de transfert du vecteur à un receveur humain ou non humain imprévu, les risques sont considérés comme négligeables puisque le vecteur n'est pas capable de se répliquer, n'est pas connu pour être pathogène, et que la quantité de particules est peu susceptible de provoquer des infections importantes chez les personnes exposées. Par conséquent, l'impact environnemental de SPVN20 est considéré comme négligeable.

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

SPVN20 sera expédié vers les centres d'étude conformément aux recommandations standard en matière de transport des matières comportant un risque biologique. SPVN20 sera stocké, préparé et administré par des professionnels de santé qualifiés, en milieu hospitalier uniquement, à des patients répondant aux critères d'inclusion dans l'étude clinique. Le personnel appliquera les politiques de gestion et d'élimination des déchets conformément aux exigences nationales et locales du centre pour éliminer les consommables utilisés dans la préparation et l'administration de l'OGM. L'utilisation d'aiguilles sera réduite au minimum. Un manuel de pharmacie et du matériel de formation disponibles sur les centres fournissent au personnel de la pharmacie et au personnel médical clinique des instructions relatives à l'utilisation, au stockage et à la destruction du médicament expérimental (ME). Ils comprennent également des instructions permettant de documenter le contrôle du ME depuis sa réception au centre d'essai jusqu'à son inventaire final et sa destruction. En outre, ils décrivent les processus à suivre pour gérer et documenter tous les problèmes, tels que l'expédition ou le stockage, les écarts de température et le signalement des problèmes techniques concernant le produit. Les risques liés à la dissémination dans l'environnement de l'OGM ou les risques pour le personnel en cas d'exposition accidentelle, par exemple la violation de l'intégrité du contenant et/ou du stockage ou un déversement accidentel au centre ou pendant l'expédition/le stockage, sont considérés comme négligeables. L'OGM ne sera manipulé que par du personnel délégué et formé et, en cas de déversement, le produit est conçu pour être non pathogène et incompetent pour la réplication, limitant ainsi sa propagation et les risques pour l'environnement ou le personnel. Une procédure de décontamination appropriée doit être effectuée, conformément aux exigences locales du centre, en cas de déversement. Les risques liés à la dissémination dans l'environnement de l'OGM par excrétion virale sont également considérés comme négligeables. Les patients recevront SPVN20 par le biais d'une injection unique dans un cadre clinique. L'excrétion du vecteur viral a été évaluée dans le cadre d'études non cliniques menées chez des animaux et sera évaluée chez l'humain dans cette étude, comme décrit ci-dessus. Il est attendu que l'excrétion virale soit minimale et transitoire. Étant donné que SPVN20 est conçu pour être incompetent à la réplication, les particules virales potentiellement excrétées ne pourront pas se multiplier, et la propagation de l'OGM est donc intrinsèquement limitée.

Les procédures et directives locales pour la gestion et l'élimination d'un produit du groupe de risque 1 doivent être suivies par tout le personnel responsable du transport, de la préparation, de l'administration et de l'élimination du ME SPVN20 ou des équipements/consommables qui sont entrés en contact avec le produit destiné à être utilisé dans le cadre de cette étude clinique.

## **5. Date et lieu de dissémination**

**Nom du centre et localisation en Belgique :** Département d'ophtalmologie de l'Université de Gand & Hôpital universitaire de Gand, situé à C. Heymanslaan 10, 9000 Gand, Belgique

**Nombre estimé de patients en Belgique :** 4

**Date de début et de fin de l'étude en Belgique :** juillet 2025 à juillet 2031 (comprend une période de suivi de cinq ans)