

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

GNT-016-MDYF

Essai clinique d'une thérapie génique avec une microdystrophine (GNT0004) dans la myopathie de Duchenne : Étude de phase I/II/III avec une étape de détermination de dose suivie d'une étape d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité, en quadruple aveugle comparativement à un placebo, suivie d'une étape de surveillance à long terme chez des garçons ambulatoires.

1. Description de l'organisme génétiquement modifié

GNT0004 est un vecteur basé sur le parvovirus adéno-associé (AAV) recombinant dans lequel les gènes de réplication et la capsid (enveloppe protectrice du virus) de l'AAV de type sauvage ont été supprimés et remplacés par la cassette d'expression hMD1. Le résultat escompté des modifications génétiques du GNT0004 était de générer un vecteur incapable de se répliquer qui servirait uniquement à introduire un transgène fonctionnel codant le gène hMD1 chez les patients atteints de la myopathie de Duchenne présentant une mutation du gène de la dystrophine.

Cette thérapie génique vise à fournir aux patients atteints de la myopathie de Duchenne, quel que soit leur défaut génétique, une protéine microdystrophine optimisée. Bien que plus courte que la dystrophine de pleine longueur, cette microdystrophine a été conçue pour conserver des domaines fonctionnels clés et a démontré sa capacité à retarder considérablement ou à ralentir de manière significative la progression de la maladie chez les modèles murins et canins atteints de la myopathie de Duchenne. Ainsi, étant donné que GNT0004 ne dispose pas de la capsid et des gènes de réplication nécessaires à la réplication virale et à la formation de particules, il est incapable de se reproduire. Sa fonction consiste à fournir une protéine microdystrophine optimisée aux patients atteints de la myopathie de Duchenne.

2. La nature et l'objectif de la dissémination volontaire prévue

GNT0004 doit être disséminé aux fins d'un essai clinique (protocole GNT-016-MDYF) afin de déterminer l'efficacité et la sécurité d'une perfusion intraveineuse (IV) périphérique unique de GNT0004 chez les patients atteints de la myopathie de Duchenne.

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

GNT0004 est perfusé directement au patient à l'hôpital. Il ne devrait être présent dans les fluides corporels des participants que dans une mesure limitée. De plus, comme le vecteur GNT0004 ne se réplique pas, la transmission de particules virales excrétées et le transfert de gènes à des organismes autres que les participants de l'étude sont considérés comme peu probables. Par conséquent, en raison de l'incapacité de réplication, de la nature non infectieuse de l'ADN excrété et des quantités négligeables excrétées, le risque pour l'environnement peut être considéré comme négligeable.

4. Mesures proposées pour limiter le risque, contrôler et assurer le suivi de la dissémination volontaire

GNT0004 est un médicament expérimental expédié aux centres dans des flacons en verre de type I de 4 ml (récipient primaire) contenant 2,5 ml de produit conservé sous forme congelée à une température de -80 °C (± 10 °C). Chaque flacon de ME est conditionné dans une boîte individuelle scellée (emballage secondaire). Le nombre requis de flacons de GNT0004 est expédié par un service de livraison spécialisé du site de fabrication au pharmacien non soumis à l'aveugle ou au représentant désigné au centre de l'essai clinique conformément aux recommandations standard pour le transport de matériaux biologiques dangereux.

Étant donné que GNT0004 est considéré comme relevant du niveau de biosécurité 1 (BSL-1) et est utilisé dans le cadre d'un essai clinique, son utilisation sera limitée aux établissements hospitaliers qui auront fait l'objet d'un audit portant sur la gestion du matériel biologique dangereux et infectieux, y compris sur le stockage et la gestion des déchets. Tout le personnel impliqué au centre sera formé aux bonnes pratiques de biosécurité à appliquer pendant la décongélation, le transport vers la salle d'administration, les précautions à prendre pendant l'administration et l'élimination de tout déchet biologique.

Le promoteur fournira également au centre un manuel de pharmacie contenant des instructions pour documenter le contrôle du ME depuis sa réception au centre de l'essai jusqu'à sa destruction définitive. En outre, le manuel décrit les processus requis pour gérer et documenter tout problème. Les risques liés à la dissémination dans l'environnement de l'OGM ou les risques pour le personnel en cas de rupture de l'intégrité du récipient ou lors du stockage ou de déversement accidentel au centre ou pendant le transport/stockage sont considérés comme négligeables.

GNT0004 ne sera manipulé que par le personnel qualifié et, en cas de déversement ou d'exposition accidentelle, le produit est non pathogène et ne se réplique pas, ce qui limite la propagation et les risques pour l'environnement ou le personnel.

Le personnel manipulant GNT0004 portera un équipement de protection individuelle (EPI) (blouses de laboratoire, gants et lunettes de sécurité) conformément aux procédures locales standard pour les produits BSL-1. Une trousse d'intervention en cas de déversement appropriée sera disponible dans les zones où GNT0004 est préparé et administré conformément aux procédures locales standard pour les produits BSL-1.

Les procédures locales standard établies pour la manipulation de matériel potentiellement dangereux pour la santé, comme les échantillons ou fluides de patients et les déchets médicaux (autoclaves, conteneurs pour objets tranchants, incinérateurs, désinfectants et surfaces nettoyables appropriées), seront respectées.

Étant donné que GNT0004 ne se réplique pas, les particules virales excrétées sont incapables de se multiplier, ce qui limite intrinsèquement la propagation de l'OGM.

5. Date et lieu de la dissémination

Date de début et date de fin de l'étude en Belgique : Avril 2026 – Novembre 2031

Nombre estimé de patients en Belgique : 10

Lieux de dissémination :

Universitair Ziekenhuis Leuven
Herestraat 49
3000 Louvain

Hôpital Universitaire De Bruxelles – Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
Avenue Jean Joseph Crocq 15
1020 Brussels