

Openbare informatie

(Volgens Bijlage VIII.A van het Koninklijk Besluit van
21 februari 2005)

AVXS-101

Inhoudsopgave

	Pagina
1 Ontwikkelingskader.....	Error! Bookmark not defined.
2 Informatie over AVXS-101	2
3 Informatie over de klinische toepassing van AVXS-101	3
4 Informatie over het potentiële risico van AVXS-101 bij mensen	5
4.1 Informatie over de potentiële integratie van AVXS-101 in het genoom	5
4.2 Informatie over de replicatie van AVXS-101.....	6
4.3 Informatie over het verwachte effect van blootstelling aan AVXS-101	6
5 Informatie over het potentiële risico van AVXS-101 voor het milieu	9
5.1 Informatie over het verspreiden van AVXS-101	9
5.2 Informatie over potentiële verspreiding van AVXS-101	10
6 Informatie over ontsmetting van apparatuur in contact met AVXS-101.....	11
7 Informatie over inperkingsplan in het geval van onopzettelijk vrijkomen van AVXS-101..	11
8 Informatie over extra voorzorgsmaatregelen.....	12
9 Start- en einddatum van de klinische onderzoeken	12

1 Ontwikkelingskader

Het doel van dit klinische ontwikkelingsprogramma is het beoordelen van de verdraagbaarheid en de doeltreffendheid van gentherapie voor de behandeling van spinale spieratrofie (SMA). Het specifieke doel van de klinische onderzoeken is het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en doeltreffendheid van enkelvoudige dosis AVXS-101 voor de behandeling van SMA.

2 Informatie over AVXS-101

AVXS-101 is een recombinant biologisch product dat bestaat uit de capsid omhulling van een niet-replicerend, niet-integrerend recombinant zelf-complementair adeno-geassocieerd virus serotype 2/9 (AAV2/9) met het cDNA van het menselijke SMN-gen onder regulering van zowel de cytomegalovirus (CMV) versterker/kippen- β -actine-hybride promotor (CB) als twee AAV-geïnverteerde terminale herhalingen (inverted terminal repeats, ITR) van het AAV serotype 2 (AAV2) -DNA. De linker AAV-ITR is gemodificeerd om intramoleculaire hybridisatie van het transgen te promoten, waarmee een dubbelstrengs transgen gereed voor transcriptie wordt gevormd. Voor dit gemodificeerde ITR, een zelf-complementaire (sc) ITR genoemd, is aangetoond dat deze de snelheid waarmee transcriptie van het transgen plaatsvindt en het resulterende menselijke SMN-eiwit wordt geproduceerd, aanzienlijk verhoogt. Recombinant scAAV kan worden toegepast voor AVXS-101 vanwege het kleine formaat van het SMN-gen, waardoor een efficiënte verpakking en genoverdracht met lagere virustiters mogelijk is, vergeleken met prototype enkelstrengs AAV-vectoren. Al het DNA van het wildtype AAV9 is verwijderd en vervangen door de bovenbeschreven genen (de twee ITR's zijn van AAV2). Deze modificaties zorgen ervoor dat AVXS-101 niet in staat is om zichzelf te repliceren, wat kan worden beschouwd als een potentieel voordeel voor de veiligheid vergeleken met het integreren van vectoren die wel in staat zijn om zich te repliceren, waardoor de totale dosis van het virus dat aan de patiënt wordt toegediend, zorgvuldig kan worden gecontroleerd en er een minimaal risico op onbedoelde transmissie is.

AVXS-101 codeert voor het menselijke SMN-eiwit, waarvan het verlies de hoofdoorzaak van SMA lijkt te zijn.

Wildtype adeno-geassocieerd virus (AAV) is een enkelstrengs DNA-virus met een niet-omhulde icosahedrale capsid met een diameter van ongeveer 25 nm. Het AAV-genoom is ongeveer 4,7 kilobasen lang en omvat geïnverteerde terminale herhalingen (ITR's) aan beide uiteinden van de DNA-streng en twee open leesframes (open reading frames, ORF's), rep en cap. ORF 'rep' bestaat uit vier overlappende genen die coderen voor Rep-eiwitten die zijn vereist voor DNA-replicatie en ORF 'cap' bevat overlappende nucleotidesequenties die coderen voor capsid-eiwitten (VP1, VP2 en VP3) die interactie aangaan met elkaar om een capsid te vormen met een icosahedrale symmetrie. De ITR's flankeren de twee ORF's, en bevatten alle cis-functies die zijn vereist voor DNA-replicatie, verpakking, integratie in het gastheergenoom en opvolgende uitscheiding en redding.

Er zijn verschillende serotypes van adeno-geassocieerd virus. Het serotype van AAV wordt bepaald door het capsid van het virion dat is geïntegreerd met het weefsel tropisme en de infectie-efficiëntie van AAV.

Het virus veroorzaakt een zeer milde immunreactie bij blootstellingsdoses in de natuurlijke omgeving van de mens wat extra ondersteuning geeft voor het schijnbare gebrek aan pathogeniciteit.

Replicatie van wildtype AAV is afhankelijk van co-infectie met hulpvirussen zoals adenovirus of herpes-simplexvirus. In aanwezigheid van hulpvirussen ondergaat AAV productieve infectie gekenmerkt door replicatie van het genoom, virale genexpressie en virionproductie. In de afwezigheid van een co-infectie met het herpesvirus blijft het virus-DNA in episomale vorm in geïnfecteerde cellen of kan het integreren in het genoom van de gastheercel. In beide gevallen blijft het virus latent.

AAV is een niet-omhuld virus dat relatief stabiel is in de omgeving en bestand is tegen desiccatie. AAV is gevoelig voor geschikte virucidale ontsmettingsmiddelen zoals 1000 PPM chlooroplossing.

3 Informatie over de klinische toepassing van AVXS-101

SMA (alle types) is een zeldzame ziekte met een jaarlijkse incidentie van minder dan 0,4 per 10.000 mensen in de Europese Unie (EU28). Dit is gelijk aan een totaal van minder dan 21.000 mensen in de Europese Unie en houdt geen rekening met de verlaagde prevalentie als gevolg van vroege sterfte vergeleken met de algemene bevolking. De hoofdoorzaak van SMA is de bi-allelische verwijdering of mutatie van het *SMN1*-gen leidend tot verlaagde niveaus van het Survival Motor Neuron (SMN) -eiwit, een eiwit dat cruciaal is voor de overleving van motorische neuronen. Het *SMN1*-gen is de primaire producent van SMN-eiwit, een algemeen tot expressie gebracht eiwit dat essentieel is in alle weefsels en geen toxiciteit vertoont bij overexpressie. *SMN2*, een gen dat sterk homoloog is met *SMN1* produceert een beperkte hoeveelheid functioneel SMN-eiwit dat deels kan compenseren voor het verlies aan *SMN1*-werking. Bovendien lijkt de ernst van de ziekte te correleren met SMN-eiwitniveaus wat het potentiële therapeutische voordeel van verhoogd SMN als een behandlungsstrategie voor de ziekte benadrukt. Interventie op een zeer vroege leeftijd voordat motorische neuronen onherstelbaar verloren raken, lijkt het meeste voordeel te geven voor patiënten. De diagnose van SMA is gebaseerd op de combinatie van de start van de klinische symptomen en genetische testen die zowel de verwijdering/het verlies van functionaliteit van *SMN1*-genen bevestigen als het bepalen van het aantal kopieën van het *SMN2*-back-upgen. In het algemeen is het aantal kopieën van het *SMN2*-back-upgen ook voorspellend voor de ernst van het fenotype; hoe meer kopieën van het *SMN2*-gen, hoe minder ernstig de ziekte in het algemeen is. *SMN2* produceert in het algemeen 10 tot –20% volledig functioneel SMN-eiwit vergeleken met het primaire *SMN1*-gen als gevolg van een splitsingsdefect dat exon 7 grotendeels uitsluit.

De classificatie van spinale spieratrofie of SMA wordt hieronder getoond (Tabel 1) waarin SMA types 0 - 4 worden beschreven. SMA wordt eenvoudig geclassificeerd in 4 fenotypes op basis van de leeftijd bij de start en de hoogst bereikte motorische functie, met een extra fenotype (type 0) om de ernstige vormen van SMA met antenatale aanvang te beschrijven.

Tabel 1: Classificatie van spinale spieratrofie

Type	Leeftijd bij start van symptomen		Maximale motorische functie	Levensverwachting	SMN2-kopie nr.
0	Foetaal		Geen	Dagen – weken	1
1	< 6 maanden	1A: B-2 weken 1B: < 3 maanden 1C: > 3 maanden	Zit nooit	< 2 jaar	1, 2, 3
2	6 – 18 maanden		Loopt nooit	20 – 40 jaar	2, 3, 4
3	1,5 – 10 jaar	3A: < 3 jaar 3B: >3 jaar	Loopt, regressie	Normaal	3, 4, 5
4	➤ 35 jaar		Langzame afname	Normaal	4, 5

Bron: Bewerkt van Kolb 2011

SMN2 = overleving van motorisch neuron 2 gen

Vetgedrukt = het meest voorkomende aantal SMN2-kopieën

SMA type 1 patiënten nemen per definitie nooit een zelfstandige zithouding aan en krijgen binnen de eerste 6 levensmaanden hypotonie. SMA type 1 is de belangrijkste genetische oorzaak van zuigelingensterfte met een start bij ≤ 6 maanden oud (Tabel 1). SMA type 2 daarentegen manifesteert zich binnen de eerste 18 maanden en kinderen die worden getroffen door deze aandoening zijn in staat om zonder hulp te blijven zitten, maar gaan nooit zelfstandig lopen. SMA type 3 patiënten verwerven het vermogen om zonder hulp te lopen (type 3a heeft een start van 18 maanden tot 3 jaar oud; Type 3b heeft een start > 3 jaar oud). SMA type 4 is een ziekte die start op volwassen leeftijd. De genetische oorzaak van SMA is goed bekend en is nauw verweven met de prognose. Alle vormen van SMA zijn autosomaal recessief wat betreft erfelijkheid en worden veroorzaakt door verwijderingen of mutatie van het SMN1-gen.

Onderzoek heeft aangetoond dat SMN-eiwit vereist is voor de motorische neuronfunctie (Lefebvre et al., 1995; Burghes and Beattie, 2009). Gebrek aan functioneel SMN-eiwit met volledige lengte wordt toegeschreven aan het selectieve verlies van motorische neuronen (Lefebvre et al., 1997) en het verlies van motorische neuronen leidt tot progressieve spierzwakte, het onvermogen om basale motorische functies te ontwikkelen en daardoor tot de dood. AVXS-101 is ontwikkeld voor het efficiënt leveren van een volledig functioneel SMN-gen voor motorische neuronen in het CZS en richt zich ook op belangrijke systemische weefsels. Expressie van het exogene gen verhoogt het niveau van functioneel SMN-eiwit in deze cellen. Het wordt verwacht dat de motorische neuronen die aanwezig zijn op het moment van genoverdracht en expressie van exogeen SMN-eiwit, levensvatbaar met een genormaliseerd ontwikkelingsvermogen blijven, waarbij de celdood van motorische neuronen en het resulterende verdwijnen van de zenuwen uit de skeletspieren wordt gestopt of omgekeerd.

De veiligheid van AVXS-101 werd beoordeeld bij SMA type 1 patiënten via een intraveneus infuus in het fase 1 klinisch onderzoek. AVXS-101 lijkt een gunstig veiligheidsprofiel te hebben en wordt in het algemeen goed verdragen; behandelde patiënten hebben verbetering van de

motorische functie en het bereiken van ontwikkelingsmijlpalen laten zien. Bovendien hebben patiënten die tot op heden zijn behandeld met AVXS-101 een verbeterde voedingsstatus laten zien, waaronder het minder vaak nodig hebben van voedingsondersteuning (bv. G-slang, NJ slang) door niet kunnen slikken vergeleken met onbehandelde patiënten (Mendell 2017). Daarom zal AveXis doorgaan met de ontwikkeling van AVXS-101 om bij SMA-patiënten het verloop van de ziekte te verbeteren, overleving te verlengen en de noodzaak tot ademhalingsondersteuning te vertragen.

4 Informatie over het potentiële risico van AVXS-101 bij mensen

Aangezien het vectorconstruct zelfs in de aanwezigheid van een hulpvirus niet kan repliceren, worden geen nieuwe virussen geproduceerd en wordt verwacht dat de pathogeniciteit van AVXS-101 zelfs lager is dan die van AAV2- of AAV9-virussen die al als niet-pathogeen worden beschouwd.

4.1 Informatie over de potentiële integratie van AVXS-101 in het genoom

Preklinische gegevens geven aan dat in de meeste gevallen DNA geleverd door recombinante AAV vectoren aanwezig blijft als extrachromosomale elementen (episomen) in plaats van te integreren in de gastheercelgenomen (McCarty, et al., 2004). Hoewel ook niet wordt geanticipeerd dat AVXS-101 zoals hierboven beschreven integreert in het gastheercelgenoom, worden de consequenties op lange termijn van het toedienen van AAV virale vectoren bij mensen nog niet volledig begrepen. Dit in tegenstelling tot wildtype AAV, wat ook niet-pathogeen is, en het vermogen heeft om op een specifieke plaats (aangeduid met AAVS1) stabiel te integreren in het gastheercelgenoom in het menselijke chromosoom 19 (Kotin, et al., 1990; Surosky, et al., 1997).

Aangezien het AVXS-101 product AAV2/9 gebruikt met al het wildtype DNA uit de capsides verwijderd, behalve de geïnverteerde terminale herhalingen, is het potentiële risico van inbrengen van AVXS-101 in het chromosomale DNA van de patiënt naar verwachting aanzienlijk verminderd.

Er bestaan tegenstrijdige rapporten dat de integratie van het wildtype AAV2 genoom wordt geassocieerd met de inductie van hepatocellulair carcinoom in een kleine subgroep van patiënten; er zijn echter diverse onderzoeken met bewijs dat deze claims tegensprekt, waaronder; a) AAV2 heeft ongeveer 90% van de menselijke bevolking geïnfecteerd, b) AAV2 blijkt antikankeractiviteit te bezitten, c) epidemiologisch bewijs geeft aan dat AAV2-infectie een beschermende rol speelt tegen baarmoederhalskanker en d) AAV-serotypes waaronder recombinant AAV2 en AAV9 zijn of worden momenteel gebruikt in 162 klinische onderzoeken, waarbij er geen enkele vorm van kanker is waargenomen of gemeld. Voor een review over het onderwerp, zie Srivastava and Carter, 2017.

Verdere ondersteuning voor de uitzonderlijk lage, potentiële opname in het chromosomale DNA van de gastheer komt uit preklinische onderzoeken die tot op vandaag geen ontwikkeling van kanker hebben laten zien bij behandelde dieren waaronder muizen en niet-menselijke primaten blootgesteld aan AVXS-101.

4.2 Informatie over de replicatie van AVXS-101

Het is mogelijk dat de AAV9-vector met het SMN-gen wisselwerking kan vertonen met andere virussen waarmee de patiënten in contact komen, zoals verkoudheidsvirussen, adenovirus of herpes. Als dit gebeurt, kan de AAV9-vector een virus vormen dat infectie veroorzaakt indien de patiënt en cellen voor redding, replicatie en verpakking ook worden blootgesteld aan wildtype AAV2. De redding, replicatie en verpakking zouden echter stoppen; als de hulpvirussen zoals verkoudheidsvirussen, adenovirus of herpes door het immuunsysteem van de patiënt zouden worden geklaard. Dit onwaarschijnlijke scenario is onderzocht. In een celkweek kan het rAAV-genoom worden gered en gerepliceerd door superinfectie met wtAAV en een hulpvirus. In vivo reddingsexperimenten hebben echter geen redding en replicatie aangetoond (Favre et al., 2001), behalve in één geval waarbij zeer grote doses van wtAAV en adenovirus in een bepaalde setting werden toegediend (Afione et al., 1996). Daarom lijkt AAV9-interactie met andere virussen om een infectie te veroorzaken, een minimaal risico te zijn voor AVXS-101.

4.3 Informatie over het verwachte effect van blootstelling aan AVXS-101

Bij behandelde personen: Van AVXS-101 wordt verwacht dat het is gericht op motorische neuronen in het CZS en ook is gericht op belangrijke systemische weefsels. Na de behandeling worden verwacht dat de vector hoofdzakelijk als stabiele episomale structuur gedurende maanden of jaren aanwezig blijft in de cellen die transcriptieactiviteit vertonen

De aanwezigheid van het hSMN-gen onder de transcriptieregulering onder de regulering van de cytomegalovirus (CMV) versterker/kippen- β -actine-hybride promotor (CB) wordt verwacht tot expressie van functioneel hSMN te leiden. Van verhoogde niveaus van functioneel SMN-eiwit in de doelcellen wordt verwacht dat de celdood van motorische neuronen en het verdwijnen van zenuwen uit de skeletspieren wordt gestopt of omgekeerd.

Er zijn geen toxische effecten van menselijk SMN-eiwit bekend.

Op basis van gegevens uit het fase 1-onderzoek AVXS-101-CL-101 momenteel beschikbaar vanaf 7 aug 2017, lijkt AVXS-101 veilig te zijn en goed te worden verdragen als het wordt toegediend aan zuigelingen met SMA en heeft bemoedigend vroegtijdig bewijs laten zien van een klinisch relevante doeltreffendheid bij deze anderszins verwoestende neurodegeneratieve ziekte. AVXS-101-toediening in het AVXS-101-CL-101-onderzoek heeft geleid tot een aanzienlijke en positieve invloed op motorische functie en het bereiken van motorische mijlpalen.

Vanwege het beperkte aantal patiënten dat tot op dit moment is behandeld met AVXS-101, zijn de potentiële risico's die zijn verbonden met AVXS-101, momenteel niet volledig bekend. Patiënten zouden een immunoreactie op de AAV9 virale vector kunnen ontwikkelen, welke zou kunnen interfereren met het toekomstige gebruik van behandelingen met genoverdracht met behulp van deze vector of dit zou verhinderen. Verhoogde leverfunctietesten zijn waargenomen in het lopende AVXS-101-CL-101-onderzoek, waarvan men aanneemt dat dit een T-cel immunoreactie op de AAV9-vector betreft. Geen van de afwijkingen in leverenzymen die bij het onderzoek zijn waargenomen, werden vergezeld door klinische restverschijnselen en ze werden allemaal verholpen na behandeling met prednisolon. Hoewel er tot op heden geen andere behandelingsgerelateerde bijwerkingen zijn gemeld, kunnen er overige potentiële risico's van de behandeling bestaan die momenteel niet bekend zijn gezien de huidige beperkte klinische ervaring en het voordeel-/risicoprofiel zal in het vervolgonderzoek beter worden gekarakteriseerd.

Bij niet-behandelde personen: Hoewel menselijke infecties vaak voorkomen, staat AAV niet bekend als een pathogeen virus bij mensen en is nooit als een etiologisch middel voor ziektes geïmpliceerd. Er wordt bijna nooit een menselijke aangeboren immuunreactie waargenomen bij AAV-infectie en het aanpassingsniveau bestaat voornamelijk uit een humorale reactie. Vooraf bestaande antistoffen bij patiënten, vanwege eerdere infectie, zijn verantwoordelijk voor de humorale reactie waargenomen ten opzichte van AAV. Er zijn celgemedieerde reacties op AAV-vectoren beschreven, maar deze reactie kan afhankelijk van de toedieningsweg zijn. Ondanks het gebrek aan bewijs voor pathogeniciteit zijn verbanden gelegd tussen:

- (i) aanwezigheid van AAV virale DNA-sequenties in testikelweefsel en afwijkende spermastalen,
- (ii) het voorkomen van infectueus AAV in embryonaal materiaal en in het epitheel van de baarmoederhals.

Een duidelijk verband is moeilijk vast te stellen uit deze onderzoeken omdat er co-incidenteel bewijs van infectie met humaan papillomavirus aanwezig is bij de meeste proefpersonen en dat AAV DNA kan worden gedetecteerd in monsters van de baarmoederhals bij de meerderheid van de vrouwen, maar dit zeer afhankelijk is van verschillen in monsternamen tussen onderzoeken. Een extra, theoretisch, risico op AAV-infectie is het risico op insertiemutagenese veroorzaakt door niet-plaats specifieke integratie van het AAV-genoom in het gastheercelgenoom van de geïnfecteerde cellen. Preklinische gegevens geven aan dat in de meeste gevallen DNA geleverd door recombinante AAV-vectoren aanwezig blijft als extrachromosomale elementen (episomen) in plaats van te integreren in de gastheercelgenomen.

Er bestaan tegenstrijdige rapporten dat de integratie van het wildtype AAV2-genoom wordt geassocieerd met de inductie van hepatocellulair carcinoom in een kleine subgroep van patiënten. Er zijn echter diverse onderzoeken met bewijs dat deze claims tegensprekt, waaronder:

- (i) AAV2 heeft ongeveer 90% van de menselijke bevolking geïnfecteerd,
- (ii) AAV2 blijkt antikankeractiviteit te bezitten,
- (iii) epidemiologisch bewijs geeft aan dat AAV2-infectie een beschermende rol speelt tegen baarmoederhalskanker,
- (iv) AAV-serotypes waaronder recombinant AAV2 en AAV9, zijn of worden momenteel gebruikt in 162 klinische onderzoeken, waarbij geen enkele kankersoort is waargenomen of gemeld.

Het is mogelijk dat de AAV9-vector met het *SMN*-gen wisselwerking kan vertonen met andere virussen waarmee de patiënten in contact komen, zoals verkoudheidsvirussen, adenovirus of herpes. Als dit gebeurt, kan de AAV9-vector een virus vormen dat infectie veroorzaakt indien de patiënt en cellen voor redding, replicatie en verpakking ook worden blootgesteld aan wildtype AAV2. De redding, replicatie en verpakking zouden echter stoppen; als de hulpvirussen zoals verkoudheidsvirussen, adenovirus of herpes door het immuunsysteem van de patiënt zouden worden geklaard. Dit onwaarschijnlijke scenario is onderzocht. In een celkweek kan het rAAV-genoom worden gered en gerepliceerd door superinfectie met wtAAV en een hulpvirus. In vivo reddingsexperimenten hebben echter geen redding en replicatie aangetoond, behalve in één geval waarbij zeer grote doses van wtAAV en adenovirus in een bepaalde setting werden toegediend. Daarom lijkt AAV9-interactie met andere virussen om een infectie te veroorzaken, een minimaal risico te zijn voor AVXS-101.

Net als het wildtype AAV is het niet bekend dat AVXS-101 pathogeen is voor mensen. AVXS-101 is een recombinant biologisch product bestemd voor genvervangings therapie bij zuigelingen. Het bestaat uit de capsid omhulling van een niet-replicerend, niet-integrerend recombinant zelf-complementair adeno-geassocieerd virus serotype 9 (AAV9) met het cDNA van het menselijke SMN-gen onder regulering van zowel de cytomegalovirus (CMV) versterker/kippen- β -actine-hybride promotor (CB) als twee AAV-geïnverteerde terminale herhalingen (inverted terminal repeats, ITR) van het AAV serotype 2 (AAV2) -DNA. De linker AAV-ITR is gemodificeerd om intramoleculaire hybridisatie van het transgen te promoten, waarmee een dubbelstrengs transgen gereed voor transcriptie wordt gevormd. Al het DNA van het wildtype AAV9 is verwijderd en vervangen door de bovenbeschreven genen (de twee ITR's zijn van AAV2).

AVXS-101 bevat geen enkel viraal gen dat noodzakelijk is voor replicatie en is daarom zelfs in aanwezigheid van een hulpvirus niet in staat tot replicatie. Uitsluitend in het hypothetische geval dat een cel tegelijkertijd geïnfecteerd wordt met AVXS-101, wildtype AAV en een hulpvirus, zou replicatie van (gedissemineerd) AVXS-101 kunnen optreden. Dus wordt verwacht dat de pathogeniciteit van AVXS-101 zelfs minder is dan die van zijn parenterale AAV2- of AAV9-virussen die al als niet-pathogeen worden beschouwd.

Aangezien het AVXS-101-product AAV9 gebruikt met al het wildtype DNA uit de capsides verwijderd, behalve de geïnverteerde terminale herhalingen, is het potentiële risico van inbrengen van AVXS-101 in het chromosomale DNA van de patiënt naar verwachting aanzienlijk verminderd. Verdere ondersteuning voor de uitzonderlijk lage, potentiële opname in het chromosomale DNA van de gastheer komt uit preklinische onderzoeken die tot op vandaag geen ontwikkeling van kanker hebben laten zien bij behandelde dieren waaronder muizen en niet-menselijke primaten blootgesteld aan AVXS-101.

De effecten van onbedoelde blootstelling van mensen aan AVXS-101 zijn dezelfde als die van bedoelde blootstelling bij proefpersonen (patiënten): effecten in verband met het expressie-SMN-eiwit, de inductie van anti-AAV9-immunoreacties en mogelijke gevolgen van insertiemutagenese en verticale transmissie. De kans dat deze effecten optreden en/of schadelijke effecten veroorzaken, zijn verwaarloosbaar, omdat onbedoelde blootstelling van mensen aan (infectueus) AVXS-101 slechts vele ordes van grootte lager kunnen zijn dan de blootstelling van proefpersonen door het onvermogen van AVXS-101 om te repliceren en de beperkte hoeveelheid en duur (als dit al het geval is) van infectueus AVXS-101 dat door de proefpersonen wordt verspreid.

Een beperkt aantal personen komt naar verwachting in contact met AVXS-101. Medisch personeel dat bevoegd is om IMP te hanteren, wordt overeenkomstig geschoold. Familie en zorgverleners van de patiënt zullen worden geïnstrueerd om beschermende handschoenen te gebruiken wanneer zij in direct contact komen met de lichaamsvloeistoffen en/of het afval van de patiënt en ook met betrekking tot een goede handhygiëne gedurende minimaal vier weken na de genvervangings therapie. Bovendien wordt het de patiënten verboden om bloed te doneren gedurende twee jaar na het vectorinfuus.

5 Informatie over het potentiële risico van AVXS-101 voor het milieu

5.1 Informatie over het verspreiden van AVXS-101

Eerdere experimentele gegevens voor de evaluatie van de verspreiding van de recombinante AAV virale vectoren in dieren (zowel knaagdieren als niet-menselijke primaten) die systemische (IV) injecties kregen van een hoge titer met rAAV vector, toonden uitsluitend tijdelijke en lage niveaus van rAAV verspreid in lichaamsvloeistoffen waaronder urine, sperma, bloed en feces aan (Tenenbaum et al. 2003; Reuter et al. 2012).

Bovendien heeft de sponsor van het onderzoek, als onderdeel van een eerder en lopend klinisch onderzoek voor AVXS-101 (AVXS-101-CL-101) speeksel-, urine- en ontlastingsstalen verzameld op wekelijkse tijdstippen tot dag 30 en vervolgens maandelijkse tijdstippen tot maand 18 na genoverdracht gedurende het AVXS-101-CL-101 klinische onderzoek bij vijf proefpersonen voor analyse van virale verspreiding. Deze analyse detecteert het aantal vectorgenoomkopieën met zeer gevoelige digitale druppel-PCR (ddPCR) in de toepasselijke biologische stalen. AVXS-101 DNA is detecteerbaar in de verspreidingsmonsters vanaf dag 1 na de injectie. Alle vijf geanalyseerde proefpersonen werden gedoseerd met 2×10^{14} vg/kg. Concentraties van vectorgenomen verspreid in speeksel en urine lagen onder de kwantificeringsgrenzen van ddPCR in deze stalen binnen enkele dagen na het doseren. De hoeveelheid vector verspreid in de ontlasting was initieel hoog maar nam logaritmisch af. Niveaus van 10,0 – 100,0% van de gedoseerde concentratie zijn tot en met 14 dagen na het doseren in ontlasting detecteerbaar. Deze concentraties nemen gedurende 30 dagen na de dosering ongeveer 4 logwaarden af en alle proefpersonen hadden 60 dagen na de dosering, AVXS-101-waarden in de ontlasting onder de kwantificeringsgrens. Er worden niveaus die 0,1–0,01% van de initiële dosis in de patiënt vertegenwoordigen, aangetroffen in urine en speeksel op dag 1 na de dosering, waarna de AVXS-101-waarden verspreid in deze biologische stalen onder de kwantificeringsgrens van de analyse liggen. Samen tonen deze gegevens een snelle afname van verspreide vectorhoeveelheden veel lager dan de gedoseerde concentraties in proefpersonen behandeld met AVXS-101 aan.

Dit is in overeenstemming met andere onderzoeken naar de evaluatie van de biologische distributie en verspreiding van AAV virale vector bij niet-menselijke primaten en bij menselijke proefpersonen ingeschreven in klinische onderzoeken waarin rAAV-vectoren worden toegepast (Manno et al. 2006; Favre et al. 2001; Salmon et al. 2014), waarbij de vectorverspreidingsniveaus aanwezig in lichaamsvloeistoffen binnen dagen of weken na toediening snel tot niet-detecteerbare niveaus afnemen.

Gezien het feit dat de rAAV9-vector gebruikt in dit onderzoek volledig niet-replicerend is en geen bekende pathogeen is voor elke planten- of diersoort en gezien het feit dat het wildtype virus natuurlijk in het milieu voorkomt, wordt het risico voor het milieu door blootstelling aan potentieel besmet materiaal als minimaal beschouwd. AVXS-101-vectorverspreiding is waargenomen in fecaal materiaal van behandelde proefpersonen op basis van gegevens verkregen van de AVXS-101-CL-101-onderzoeksdeelnemers, evenals van de preklinische onderzoeken en waarnemingen uit andere klinische onderzoeken met rAAV, waarbij het snel afneemt tot niveaus die praktisch kunnen worden beschouwd als niet-infectueus, in het bijzonder gezien de hoge mate van infectie (MOI) die noodzakelijk is voor productieve transductie. Het meest van belang is dat de recombinante AVXS-101-vector sterk verzwakt is en zelfs in de aanwezigheid van in het milieu voorkomende hulpvirussen, geen productieve infectie kan veroorzaken.

5.2 Informatie over potentiële verspreiding van AVXS-101

Er zijn drie potentiële scenario's waarbij AVXS-101 zich kan verspreiden van patiënten naar het milieu: via verwonding door een naaldprik tijdens IMP-toediening, via bloed na een verwonding door een naaldprik of via directe verspreiding van de patiënt.

Routes voor de verspreiding van het virus van de proefpersoon naar de omgeving zijn via urine, ontlasting, bloed en speeksel. Gezien het kleine aantal patiënten dat naar verwachting wordt blootgesteld, aangezien SMA een zeldzame ziekte is en het niveau van ervaring en opleiding van het medisch personeel dat het IMP mag hanteren en stalen van patiënten mag verkrijgen, is het zeer onwaarschijnlijk dat het GGM zal verspreiden van de proefpersoon naar het milieu aangezien de niveaus van het GGM in het bloed van de behandelde patiënt nauwelijks detecteerbaar zijn en de toedieningsweg een verwaarloosbaar risico voor verspreiding van patiënten oplevert. Het infectierisico is laag aangezien AVXS-101 een niet-replicerend recombinant adeno-geassocieerd virus is. Gezien het feit dat de rAAV2/9-vector gebruikt in dit onderzoek volledig niet-replicerend is en geen bekende pathogeen is voor elke planten- of dierensoort en gezien het feit dat het wildtype virus natuurlijk in het milieu voorkomt, wordt het risico voor het milieu door blootstelling aan potentieel besmet materiaal als minimaal beschouwd. AVXS-101-vectorverspreiding is waargenomen in fecaal materiaal van behandelde proefpersonen op basis van gegevens verkregen van de AVXS-101-CL-101-onderzoeksdeelnemers, evenals van de preklinische onderzoeken en waarnemingen uit andere klinische onderzoeken met rAAV, waarbij het snel afneemt tot niveaus die praktisch kunnen worden beschouwd als niet-infectueus, in het bijzonder gezien de hoge mate van infectie (MOI) die noodzakelijk is voor productieve transductie. Het meest van belang is dat de recombinante AVXS-101-vector sterk verzwakt is en zelfs in de aanwezigheid van in het milieu voorkomende hulpvirussen, geen productieve infectie kan veroorzaken.

SMA is een zeldzame ziekte en daarom is het aantal proefpersonen in dit initiële onderzoek laag in België [maximaal 5 patiënten] en het aantal dat naar verwachting therapie krijgt toegediend indien de onderzoeksresultaten positief zijn, wordt geschat op 100 patiënten per jaar. Bijwerkingen van AAV9-infectie zijn doorgaans niet-klinisch significant. Het enigszins grotere risico zou zijn als twee broers/zussen kandidaat voor de therapie zouden zijn en deze op verschillende tijdstippen de therapie zouden krijgen toegediend. Eén broer/zus zou aan AAV9 kunnen worden blootgesteld en neutraliserende antistoffen ontwikkelen tegen de therapie voorafgaand aan de toediening.

Het is mogelijk dat mensen geïnfecteerd raken met scAAV9 wanneer ze in contact komen met ontlasting, urine, bloed of speeksel van de patiënt. Om dit risico te minimaliseren, worden patiënten tot maximaal 48 uur na de toediening van de genvervangings therapie opgenomen in het ziekenhuis. Tijdens het verblijf van de patiënt moet het personeel de juiste voorzorgsmaatregelen voor de veiligheid in acht nemen volgens de normen voor infectiebeheersing van de instelling. Deze normen dienen persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) te vereisen, zoals schorten, handschoenen, maskers, brillen en schoenen met gesloten neuzen. Familie en zorgverleners van de patiënt zullen volgens de controleraad van de instelling/het onafhankelijk ethisch comité goedgekeurde instructies krijgen met betrekking tot het gebruik van beschermende handschoenen wanneer zij in direct contact komen met de lichaamsvloeistoffen en/of het afval van de patiënt en ook met betrekking tot een goede handhygiëne gedurende minimaal vier weken na de genvervangings therapie.

Uitsluitend patiënten met een bevestigde diagnose van SMA zoals bepaald met genmutatieanalyse met bi-allelische *SMN1*-mutaties (verwijdering of puntmutaties) komen in aanmerking voor het

onderzoek en de behandeling met AVXS-101 via een eenmalig IV infuus. Dit inclusiecriteria beperkt het risico voor het milieu door de blootstelling aan het GGM te beperken tot uitsluitend patiënten met de betreffende ziekte.

6 Informatie over ontsmetting van apparatuur in contact met AVXS-101

Na de toediening van AVXS-101 aan de proefpersoon zal de behandelruimte worden gereinigd overeenkomstig de standaardprocedures van de instelling. Aangezien AVXS-101 door de fabrikant per proefpersoon zal worden geleverd aan de apotheek van het ziekenhuis, mag er geen ongebruikt product in het ziekenhuis achterblijven na de toediening aan de patiënten. Open flacons of ongebruikt materiaal moet in lekbestendige containers worden verpakt en naar AveXis/aangewezen depot worden teruggestuurd. In het geval van accidenteel morsen van AVXS-101 (bv. op de werktafel of op de vloer), moeten lokale procedures worden gevolgd om het gemorste materiaal in te perken en onmiddellijk te desinfecteren om verdere verspreiding te voorkomen. Om de getroffen gebieden te ontsmetten (bv. eliminatie van de GGM's), moet gemorst materiaal worden opgenomen met een bleekoplossing overeenkomstig de richtlijn van de Europese Vereniging van Ziekenhuisapothekers voor het hanteren van genetische geneesmiddelen en de apothekershandleiding. Alle besmette materialen moeten lokaal worden afgevoerd door ze te verbranden of te autoclavieren. Alle overige plaatsen moeten worden gereinigd overeenkomstig de normale ontsmettingsprocedures (voeg referentie toe voor ontsmettingsprocedures op de locatie).

7 Informatie over inperkingsplan in het geval van onbedoeld vrijkomen van AVXS-101

In het geval van accidenteel morsen van AVXS-101 (bv. op de werktafel of op de vloer), moeten lokale procedures worden gevolgd om het gemorste materiaal in te perken en onmiddellijk te desinfecteren om verdere verspreiding te voorkomen. Om getroffen gebieden te ontsmetten (bv. elimineren van de GGM's), zal gemorst materiaal in de operatiekamer zoals hieronder aangegeven worden opgeruimd:

1. Evacueer de ruimte, verwijder besmette PBM's en laat middelen minimaal 30 minuten inwerken. Start de responsprocedure bij morsen.
2. Bedek het gemorste materiaal met absorberend materiaal. Begin aan de randen en werk naar het midden.
3. Schenk het desinfectiemiddel (bleekoplossing gevolgd door alcoholdoekjes) voorzichtig over het geabsorbeerde gemorste materiaal, opnieuw vanaf de randen. Verzadig het gebied met desinfectiemiddel.
4. Zorg voor een toereikende contactperiode om het gemorste materiaal te inactiveren. Niet-viskeus gemorst materiaal vereist 15-20 minuten: Viskeus gemorst materiaal vereist 30 minuten.
5. Gebruik papieren handdoeken om het gemorste materiaal op te nemen, waarbij u van de rand naar het midden werkt. Gebruik een tang of een pincet om gebroken plastic, glas of andere scherpe voorwerpen die handschoenen kunnen perforeren, op te pakken

6. Voer absorberend materiaal in chemische afvalzakken af.
7. Reinig het gebied waar gemorst is met schone papieren handdoeken die met desinfectiemiddel zijn doordrenkt. Bevochtig het gebied waar is gemorst zorgvuldig, laat nog gedurende 15-20 minuten desinfecteren en veeg met handdoeken af.
8. Voer al het reinigingsmateriaal (doordrenkt met desinfectiemiddel) af in een chemische zak/container en voer verontreinigde PBM's af in een zak voor biologisch gevaarlijk afval. Sluit de zakken zorgvuldig af.
9. Plaats de zak in een tweede zak voor biologisch gevaarlijk afval, sluit af en voer af volgens de richtlijnen voor biologisch gevaarlijk afval van de instelling.

8 Informatie over extra voorzorgsmaatregelen

Er worden veiligheidsmaatregelen voor middelen van bioveiligheidsniveau 1 toegepast. De bereiding van AVXS-101 moet worden verricht volgens plaatselijke/nationale aseptische technieken. De klinisch apotheker van de locatie zal het AVXS-101-vectorproduct onder steriele omstandigheden bereiden. Beschermende laboratoriumjassen, schorten of uniformen worden aanbevolen om besmetting van persoonlijke kleding te voorkomen. Draag oogbescherming tijdens het uitvoeren van procedures waarbij de mogelijkheid bestaat dat spetters met micro-organismen of andere gevaarlijke materialen worden gevormd. Personen die contactlenzen dragen in laboratoria moeten ook oogbescherming dragen. Er moeten handschoenen worden gedragen om de handen te beschermen tegen blootstelling aan gevaarlijke materialen. De keuze van handschoenen moet zijn gebaseerd op een geschikte risicobeoordeling. Er dienen alternatieven voor latex handschoenen beschikbaar te zijn. Was de handen voordat u het laboratorium verlaat.

BSL-1-medewerkers moeten: handschoenen vervangen wanneer ze besmet of beschadigd zijn of wanneer dit anderszins noodzakelijk is. Verwijder de handschoenen en was de handen als het werk met gevaarlijke materialen is voltooid en voordat u het laboratorium verlaat. Wegwerphandschoenen niet wassen of hergebruiken. voer gebruikte handschoenen af samen met overig besmet laboratoriumafval. Protocollen voor handen wassen moeten rigoureuus worden opgevolgd.

9 Start- en einddatum van de klinische onderzoeken

Klinisch onderzoek AVXS-101-CL-302

Startdatum: H1 2018

Einddatum: Q1 2021

Klinisch onderzoek AVXS-101-CL-304

Startdatum: H1 2018

Einddatum: Q4 2024