

1. Titel van de klinische studie

Een fase 3-, open-label, single arm studie voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van BMN 270, een door adenogeassocieerd virale vector gemedieerde genoverdracht van humane factor VIII bij hemofilie-A-patiënten met een resterende FVIII-spiegel ≤ 1 IE/dl die FVIII profylactisch krijgen toegediend (protocolnummer 270-301)

Een fase 3-, open-label, single arm studie voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van BMN 270, een door adenogeassocieerd virus vector gemedieerde genoverdracht van humane factor VIII, in een dosering van 4E13 vg/kg bij hemofilie-A-patiënten met resterende FVIII-spiegel ≤ 1 IE/dl die FVIII profylactisch krijgen toegediend (studie 270-302)

2. Voorgestelde introductieperiode

Van 31 mei 2019 tot juli 2019

3. Naam van bedrijf

BioMarin Pharmaceutical Inc.

4. Achtergrond

Hemofilie A (HA) is een X-gebonden, recessieve bloedziekte die ongeveer 1 op 5000 mannen treft. De ziekte wordt veroorzaakt door een tekort aan stollingsfactor VIII (FVIII), een gen dat codeert voor het FVIII-eiwit, een belangrijke cofactor van de stollingsroute. De ziekte kan erfelijk zijn of worden veroorzaakt door een verworven immunologisch proces, wat tot een tekort aan FVIII of dysfunctie van FVIII leidt, en uiteindelijk tot een verstoord stollingsproces. Het klinische fenotype van HA-patiënten correleert in het algemeen nauw met de mate van restexpressie van FVIII. De klinische manifestaties van ernstige HA zijn frequente, spontane bloedingsepisoden, voornamelijk in de gewrichten en weke delen, met een sterk verhoogd risico op overlijden door hemorragie als het de hersenen betreft. Bij proefpersonen met matig-ernstige ziekte kunnen manifestaties optreden die vergelijkbaar zijn met die bij patiënten met ernstige HA, wat leidt tot een vergelijkbaar bloedingsfenotype.

BioMarin Pharmaceutical Inc. is bezig met het ontwikkelen van de experimentele gentherapie AAV5-hFVIII-SQ (BMN270), een op AAV5 gebaseerde gentherapievector die de SQ-vorm van humane FVIII (hFVIII) tot expressie brengt door middel van een hybride humane leverspecifieke promotor, en zo aan de lever de sequentie doorgeeft die codeert voor hFVIII. AAV5-hFVIII-SQ wordt toegediend in een enkele intraveneuze dosis, is ontworpen om een stabiele, mogelijk levenslange expressie van actief hFVIII-SQ in het plasma te bereiken en is samengesteld uit met vectoren getransduceerd leverweefsel.

5. Informatie over het genetisch gemodificeerde organisme (GGO)

5.1 Recipiënt organisme:

Adenogeassocieerd virus serotype 5 (AAV5)

5.2 Donororganisme:

De geïnserteerde sequentie is het humane gen voor stollingsfactor VIII door middel van een leverspecifieke promotor.

Protocol Number: 270-301

Informatie voor het publiek op 12 februari 2019

Vertaling van het Engels naar het Nederlands voor België op 14 februari 2019

Pagina 1 van 5

5.3 Gebruikte methoden voor genetische modificatie

De plasmiden zijn geconstrueerd door middel van standaard moleculaire biologische technieken voor de precieze excisie en ligatie van componentelementen met behulp van specifieke restrictie-enzymen, gevolgd door transductie en amplificatie in bacteriële cellen in elke fase.

5.4 Resultierend genetisch gemodificeerd organisme

AAV5-hFVIII-SQ is een recombinant, replicatie-incompetent, adenogeassocieerd virus serotype 5 (AAV5) vector die een DNA-genoom bevat, namelijk hFVIII-SQ.

De uitkomst van de genetische modificaties is om de coderende sequenties van de rep- en cap-genen van het virus te verwijderen, waardoor het replicatievermogen verloren gaat, en de expressiecassette met het transgen voor humane factor VIII te inserteren, wat zorgt voor de expressie van functioneel hFVIII-SQ in de lever.

Een nieuwe eigenschap van AAV5-hFVIII-SQ is dat het niet in staat is tot replicatie, zelfs niet in de aanwezigheid van helpervirus omdat 94% van het virale genoom afwezig is. Een andere nieuwe eigenschap van AAV5-hFVIII-SQ is dat wanneer het een cel binnendringt, het niet in het genoom kan integreren omdat de sequenties die verantwoordelijk zijn voor integratie zijn verwijderd.

6. Beschrijving van de klinische studie

De introductie van het GMO, zal plaatsvinden binnen de context van de klinische studies met protocolnummers 270-301 en 270-302. Beide studies zijn fase 3-, open-label, single-arm studie om te beoordelen of, in een uitgebreide steekproef, het klinische fenotype van hemofilie-A-patiënten met resterende FVIII-activiteit ≤ 1 IE/dl veilig kan worden gewijzigd met AAV5-hFVIII-SQ.

Het bereiden en toedienen van het experimentele geneesmiddel wordt uitgevoerd door bevoegd en getraind personeel in de toedieningscentra van de studie in Leuven, Brussel en Edegem.

Monitoring van de directe en indirecte effecten van AAV5-hFVIII-SQ bij de proefpersonen vindt plaats aan de hand van de klinische beoordelingen die zijn vastgelegd in het klinisch onderzoeksprotocol. Onderzoekers zullen de proefpersonen gedurende de gehele behandeling monitoren en neveneffecten melden overeenkomstig de in het protocol vastgelegde eisen. De monitoring vindt plaats gedurende de volledige deelname van de proefpersoon aan de studie, inclusief een 5 jaar durende periode van veiligheidsfollow-up.

De vectoruitscheiding wordt op diverse tijdstippen na toediening gemonitord door middel van PCR.

7. Beoordeling van mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu

AAV5-hFVIII-SQ is een recombinant, replicatie-incompetent, adenogeassocieerd virus serotype 5 (AAV5) vector die een DNA-genoom bevat dat codeert voor de SQ-vorm van humane factor VIII-eiwit. Het beoogde gebruik is beperkt tot 3 ziekenhuiscentra en ook het aantal te behandelen patiënten is beperkt (er worden in België maximaal 7 patiënten behandeld in studie 270-301, en maximaal 3 patiënten in studie 207-302).

AAV is reeds wijdverspreid in de Gemeenschap en veroorzaakt geen ziekten. Het AAV voldoet aan de definitie van een biologische agens uit risicogroep 1 volgens Richtlijn 2000/54/EG (“een agens waarvan het onwaarschijnlijk is dat het bij de mens een ziekte kan veroorzaken”).

Blootstelling aan AAV5-hFVIII-SQ heeft naar verwachting geen schadelijke effecten voor de gezondheid van de mens, andere levende wezens of het milieu. Wanneer een persoon, ook al is dit onwaarschijnlijk, per ongeluk zou worden blootgesteld, dan zou de ontvangen dosis orden van grootte lager liggen dan de niet-werkzame dosis in de lopende, voor het eerst bij de mens uitgevoerde studie naar AAV5-hFVIII-SQ (studie 270-201). Het is van belang om te vermelden dat de proefpersoon die AAV5-hFVIII-SQ in deze niet-werkzame dosis heeft ontvangen, geen last heeft gekregen van bijwerkingen.

AAV5-hFVIII-SQ is een replicatie-incompetent virus dat is afgeleid van AAV5. De genetische modificaties zijn niet van invloed op de natuurlijke gastheer en het weefsel tropisme. Er wordt geen overdracht van genetische materiaal tussen het GGO en andere organismen voorspeld.

De overdracht van genetisch materiaal is beperkt tot de theoretisch genetische uitwisseling van DNA door homologe recombinatie met wild-type AAV, wat alleen zou kunnen gebeuren wanneer menselijke cellen gelijktijdig worden geïnfecteerd met zowel wild-type AAV en AAV5-hFVIII-SQ, in aanwezigheid van een helpervirus. In het geval van AAV5-hFVIII-SQ kan deze recombinatie alleen leiden tot de uitwisseling van de hFVIII-SQ-expressiecassette met de rep- en cap-genen van het wild-type virus. Het is niet mogelijk voor het AAV-genoom om zowel rep-/cap-genen als het transgen te bevatten, omdat dit buiten de packaging-limiet van het virion ligt.

Daarom is het enige mechanisme waardoor het transgen zou kunnen worden gemobiliseerd een driedubbele infectie van dezelfde cel door AAV5-hFVIII-SQ (dat het transgen bevat), wild-type AAV (die zorgen voor de rep- en cap-functies) en een helpervirus. Naar verwachting is dit een zeldzaam voorval en zou dit enkel leiden tot de productie van meer wild-type AAV en meer AAV5-hFVIII-SQ-vectordeeltjes (die nog steeds rep- en cap-genen zouden moeten missen en zichzelf daardoor niet in stand zouden kunnen houden).

Wanneer AAV5-hFVIII-SQ een cel binnendringt, kan het niet integreren in het genoom omdat de sequenties die verantwoordelijk zijn voor integratie zijn verwijderd. De integratie van het AAV5-hFVIII-SQ-genoom is nog niet experimenteel beoordeeld. Uitgebreide studies met AAV2-, AAV1-, AAV8- en AAV5-vectoren bij knaagdieren, konijnen, niet-humane primaten en bij menselijke proefpersonen die Glybera (een goedgekeurd gentherapieproduct) kregen toegediend, hebben geleid tot de inschatting dat de integratiefrequentie van AAV-vectoren verscheidene orden van grootte lager ligt dan de spontane mutatiesnelheid voor menselijke genomen, zodat de aannemelijkheid van insertionele mutagenese door AAV-vectoren zeer laag is, hoewel er nog geen onderzoeken naar specifieke carcinogeniteit zijn uitgevoerd.

Het enige mechanisme waardoor de vector in een gen in een cel kan worden geïnserteerd is een homologe recombinatie tussen het endogen FVIII-gen en de FVIII-coderingssequentie van de vector. Een dergelijk theoretisch risico van recombinatie tussen de vector en het endogen FVIII-gen zou beperkt blijven tot zich delende cellen vanwege geaccepteerde mechanismen van homologe recombinatie tijdens de DNA-replicatie. Het daadwerkelijke risico dat insertie van vector in een gen van een cel plaatsvindt is dus verscheidene orden van grootte lager dan de spontane mutatiesnelheid in menselijke genen.

Vanwege de toedieningswijze van het product (intraveneus) en de verwachte tijdelijke/lage uitscheidingsniveaus, is het risico dat mensen en andere biota onbedoeld worden blootgesteld aan AAV5-hFVIII-SQ minimaal. De lage aantallen vectorgenomen die aanwezig zijn in lichaamsvloeistoffen blijken bijna allemaal celgeassocieerd te zijn, en niet aanwezig als vrije vectordeeltjes. Hierdoor wordt het nog onwaarschijnlijker dat er horizontale transmissie plaatsvindt van infectieuze genomen naar andere genomen. Bovendien wordt geen enkel vectorgenoom gedetecteerd in sperma, zodat de mogelijkheid van een verticale transmissie afwezig is. Bovendien wordt op basis van het vectorconstruct aangenomen dat het vectorconstruct van AAV5-hFVIII-SQ op de juiste wijze is gemodificeerd met eigenschappen die er voor zorgen dat de adenogeassocieerde virale vector in zodanige mate is afgezwakt dat de vector niet meer in staat is om te infecteren, te repliceren of te overleven buiten de mens.

Het bereiden en toedienen van AAV5-hFVIII-SQ vinden plaats in een hiervoor goedgekeurde ziekenhuisomgeving. Uitsluitend bevoegd personeel dat op de hoogte is van de procedures om ongewenste blootstelling van zichzelf en van het milieu tot een minimum te beperken, voert de bereiding, verwerking en veilige afvoer van AAV5-hFVIII-SQ uit.

Alle wegwerpbare materialen (inclusief maar niet beperkt tot handschoenen, maskers, (injectie)spuiten, naalden, katheters en slangen) die in contact komen met het experimentele geneesmiddel, moeten worden afgevoerd als gevaarlijk biologisch afval, overeenkomstig de landelijke of regionale voorschriften voor gevaarlijk en (medisch) restafval. Deze materialen moeten worden afgevoerd in goedgekeurde containers voor gevaarlijk biologisch afval dat bestaat uit massieve of scherpe voorwerpen, en worden ontsmet door middel van verbranding of autoclaving met verzadigd stoom volgens goedgekeurde gefractioneerde vacuümcycli door een erkend verwerkingsbedrijf voor gevaarlijk afval.

De gebruikte/gedeeltelijk gebruikte flesjes zullen onmiddellijk worden vernietigd als gevaarlijk biologisch materiaal en de traceerbaarheid van de medicatie zal gebeuren aan de hand van de logs. Eventueel ongebruikte of gedeeltelijk ongebruikte hoeveelheden AAV5-hFVIII-SQ moeten worden bewaard bij het toedieningscentrum voor verantwoording en monitoring van het onderzoeksgeneesmiddel. Het ongebruikte materiaal moet worden afgevoerd als gevaarlijk biologisch materiaal volgens dezelfde procedure als hiervoor is beschreven. Materiaal, apparatuur en niet-wegwerpbare werkoppervlakken moeten worden ontsmet door deze te behandelen met een breed-spectrum desinfectiespray met een bewezen werking tegen niet-omhulde virussen. Hiervoor kunnen oplossingen worden gebruikt als Surfa'safe Spray (didecyldimethylammonium-chloride) of Umonium (benzalkoniumchloride, isopropylalcohol en laurinemyristine-alcohol).

De kans op verspreiding van de vector buiten de toedieningslocatie van het onderzoeksgeneesmiddel is verwaarloosbaar. De enige aannemelijke route waarlangs schade zou kunnen worden aangericht is wanneer er sprake zou zijn van onbedoelde blootstelling van personen die beroepshalve omgaan met GGO's. Dit wordt onwaarschijnlijk of zeer onwaarschijnlijk geacht. Voor onbedoelde blootstelling zou de huid moeten worden geopend bij een verwonding (bijv. aangeprikt met een naald) of zou blootstelling aan niet in een container bewaarde aerosols vereist zijn. Personeel dat beroepshalve moet omgaan met het GGO moet een laboratoriumschort, handschoenen, een veiligheidsbril en een operatiemasker dragen, en het GGO moet worden bewaard in een dubbele container of worden geprepareerd voor infusie in een hiervoor geschikte ruimte/klinische setting. Tijdens het uitvoeren van deze handelingen mogen er door het in de werkruimte aanwezig personeel geen werkzaamheden met andere GGO's worden

verricht. Laboratoria voor verwerking van klinische monsters, zoals bloed e.d., moeten standaard voorzorgsmaatregelen nemen voor lichaamsvloeistoffen.

Het enige te voorziene geval van onbedoelde verspreiding van het GGO zou zijn wanneer er tijdens het bereiden of toedienen onderzoeksproduct wordt gemorst. Deze verspreiding moet altijd binnen de ruimte worden gehouden waarin het product wordt gemorst. Wanneer het experimentele geneesmiddel wordt gemorst of op andere wijze wordt verspreid tijdens het bereiden of toedienen, dan moeten de procedures worden gevolgd uit het apotheekhandleiding voor de studie (Study Pharmacy Manual), dat is verstrekt aan de toedieningscentra, en dit overeenkomstig de standaardpraktijken voor het opruimen van gemorste gevaarlijke biologische stoffen, zoals stoffen voor de behandeling van via bloed overgedragen pathogenen.

- Waarschuw andere personen en scherm het gebied af.
- Wanneer u deze nog niet draagt, trek dan persoonlijke beschermingsuitrusting aan: wegwerpschoort, handschoenen, tegen deeltjes beschermend gezichtsmasker en een veiligheidsbril, gelaatsscherm of een speciale bril.
- Verwijder met een tang/pincet of een speciaal hiervoor bedoeld instrument eventueel gebroken glas en deponeer dit in een afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.
- Ontsmet het gebied waar is gemorst:
 - o Breng absorberend materiaal aan over het gemorste product.
 - o Voeg een desinfecterende oplossing toe aan het absorberende materiaal en laat deze oplossing absorberen.
 - o Veeg alles bijeen en doe het absorberende materiaal in een speciale zak voor besmettelijk afval
 - o Reinig het gebied met een breed-spectrum desinfectans met een bewezen activiteit tegen niet-omhulde virussen en voer alle gebruikte wegwerpbare artikelen af als biologisch afval.

Bij de uitvoering van dit wetenschappelijk onderzoek volgens het hier beschreven plan worden de risico's van schade voor de volksgezondheid afdoende beperkt.