



INFORMATIE VOOR HET PUBLIEK

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, multinationalaal, multicentrisch, gerandomiseerd fase 2b-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van intracoronaire toediening van MYDICAR[®] (AAV1/SERCA2a) bij proefpersonen met hartfalen

PROTOCOLNR.: CELL-004

Europees kennisgevingsnummer: B/BE/12/BVW2

Celladon Corporation
12760 High Bluff Drive, Suite 240
San Diego, CA 92130
www.celladon.net

De vrijgave van genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) in het milieu wordt strikt gereguleerd op Europees niveau door Richtlijn 2001/18/EG van 12 maart 2001 en intrekking van Richtlijn 90/220/EEG, en op Belgisch niveau door een nieuw Koninklijk Besluit "dat de opzettelijke vrijgave en/of het op de markt brengen van GGO's of producten die GGO's bevatten in het milieu reguleert" met intrekking van het Koninklijke Besluit van 18 december 1998. De transpositieprocedure is momenteel nog aan de gang.

Om het veilige gebruik van GGO's te garanderen, bepalen de voorwaarden van het hoger vermelde Koninklijke Besluit dat de vrijgave van GGO's voor experimentele doeleinden verboden is zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde minister. De beslissing is gebaseerd op een grondige evaluatie van de bioveiligheid van de geplande vrijgave, die wordt uitgevoerd door de Adviesraad voor Bioveiligheid. Deze Raad is samengesteld uit verschillende wetenschappelijke comités die bestaan uit onafhankelijke experts van Belgische universiteiten en overheidsinstanties.

Om de nodige goedkeuring te verkrijgen van de bevoegde minister, heeft het bedrijf Celladon Corporation (Celladon) een registratiedossier ingediend bij de bevoegde autoriteit. Op basis van het advies van de Adviesraad voor Bioveiligheid, kan de bevoegde minister Celladon de toelating geven om experimenten uit te voeren met AAV1/SERCA2a, recombinante AAV-vector die bestaat uit een enkelstrengs cDNA dat het menselijke SERCA2a codeert dat wordt geflankeerd door Inverted Terminal Repeats die worden afgeleid van AAV serotype 2 en de capsid van AAV serotype 1 (MYDICAR[®]) zoals beschreven in de aanvraag B/BE/12/BV2.

De vrijgave zal plaatsvinden in maximaal drie klinische onderzoekcentra in België en Vlaanderen:

<i>OLV Ziekenhuis Aalst</i>	<i>U.Z. Gasthuisberg</i>	<i>Brussels Heart Centre</i>
<i>Cardiovasculair Centrum</i>	<i>Afdeling Cardiologie</i>	<i>Clinique Saint-Jean</i>
<i>Dr. Jozef Bartunek</i>	<i>Dr. Walter Droogne</i>	<i>Afdeling Cardiologie</i>
<i>Moorselbaan 164</i>	<i>Herestraat 49</i>	<i>Dr. Marc Castadot</i>
<i>9300 Aalst</i>	<i>B3000 Leuven</i>	<i>32 Kruidtuinlaan</i>
		<i>1000 Brussel</i>

Volgens planning zullen er in totaal 15 patiënten starten met de behandeling in het 4de kwartaal van 2012. De inschrijving zal 16 maanden duren vanaf de aanvang van het onderzoek. Er zullen maximaal 5 patiënten worden ingeschreven in elk van de volgende centra, met een totaal van 15 patiënten. Patiënten zullen parallel worden gerandomiseerd met een verhouding van 1:1 naar MYDICAR[®] of overeenstemmende placebo (buffer zonder actief bestanddeel). De toediening bestaat uit een enkele intracoronaire infusie voor elke patiënt, met een totaal van 8 tot 9 patiënten die naar verwachting gerandomiseerd zullen worden naar het GGO, verspreid over de volledige onderzoeksperiode.

Inhoud

INHOUD	2
1. ALGEMENE INFORMATIE	3
1.1 BESCHRIJVING VAN HET GENETISCH GEMODIFICEERDE MICRO-ORGANISME (GGM)	3
1.2 TYPE EN DOEL VAN HET BEOOGDE ONDERZOEK	4
2. ONDERZOEKS-/ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN	4
2.1 EERDERE ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN	4
2.2 KENNIS EN ERVARING VERKREGEN UIT EERDERE ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN	4
2.3 TOEKOMSTIGE ACTIVITEITEN	5
3. VOORDELEN	5
4. RISICO'S	5
4.1 RISICO'S VOOR PROEFPERSONEN	5
4.2 RISICO'S VOOR GEZONDHEIDSVERLENERS EN FAMILIELEDEN.....	8
4.3 RISICO'S VOOR HET MILIEU	9
5. INPERKING-, CONTROLE- EN MONITORINGMAATREGELEN	9
5.1 CONTROLE VAN GMM EN GENVERSPREIDING	10
5.2 GENETISCHE STABILITEIT VAN HET GMM.....	10
5.3 VERNIETIGING VAN MATERIAAL DAT GMM BEVAT	10
5.4 OPLEIDINGSVEREISTEN	11
5.5 NOODSITUATIES	11
5.6 ANDERE INPERKING-, CONTROLE- EN MONITORINGMAATREGELEN	12
5.7 VERANTWOORDELIJKHEDEN VAN DE OPDRACHTGEVER	12
5.8 INSPECTIE DOOR OPENBARE INSTANTIES	12
5.9 ACTIVITEITSRAPPORT.....	12
6. REFERENTIES	13
7. CONTACT	13
7.1 INFORMATIEVERSTREKKER	13

1. ALGEMENE INFORMATIE

1.1 Beschrijving van het genetisch gemodificeerde micro-organisme (GGM)

Genen bevatten de informatie die de lichaamscellen instructies geven. Bij genoverdracht krijgt een individu nieuwe genen die het tekort opvangen van het individu aan een eiwit dat door het gen wordt gecodeerd. Onderzoekers trachten er meer over te weten te komen om na te gaan of het bepaalde gezondheidsproblemen kan behandelen. Genoverdracht is een experimenteel proces.

Genen kunnen worden overgedragen via een virus, met behulp van het natuurlijke vermogen van een virus om genetisch materiaal in de cellen af te geven. De onderzoekers verwijderden eerst alle genen van het virus zodat er minder kans is dat het een ziekte veroorzaakt. Ze voegen vervolgens het nieuwe gen toe, waarvan ze hopen dat het in de doelcel wordt afgeleverd wanneer het virus dat het gen draagt, zich aan de cel hecht. Als het gen de cel bereikt, kan dit het eiwit aanmaken dat het lichaam nodig heeft om de te behandelen ziekte onderzoeken. Het virus waarvan de eigen genen worden verwijderd en dat wordt vervangen met het gen dat moet worden afgeleverd, wordt een vector genoemd.

AAV1/SERCA2a (MYDICAR[®]) is een experimenteel genoverdrachtmiddel dat vervaardigd is uit een vector en een humaan gen. De vector werd ontworpen om het gen aan de hartspiercellen af te geven nadat het wordt toegediend aan menselijke proefpersonen die werden ingeschreven voor het klinische onderzoek dat zal worden uitgevoerd door Celladon Corporation. De vector in MYDICAR[®] is een virus dat is vervaardigd uit het adeno-geassocieerd virus (AAV) en het humane gen SERCA2a. Van het AAV is geweten dat het geen ziekten bij mensen veroorzaakt. AAV is bovendien replicatiedefect, wat betekent dat het niet kan worden vermenigvuldigd zonder de aanwezigheid van een helpervirus. Bovendien werd de virusvector in MYDICAR[®] gemodificeerd zodat het geen vermenigvuldiging toestaat.

Het gen dat het virus afgeeft aan de hartspiercellen maakt een type eiwit aan, een enzym genaamd. Enzymen zijn substanties die door het lichaam worden aangemaakt om chemische reacties te versnellen. De genoverdrachtmethode in dit klinische onderzoek heeft als doel kopieën van het gen toe te voegen voor het enzym SERCA2a aan de hartspiercellen van patiënten met hartfalen die zijn ingeschreven voor het onderzoek. Bij hartfalen maken de eigen hartspiercellen van de patiënt niet voldoende SERCA2a-enzym aan. Het enzym is belangrijk voor de calciumcyclus in de cellen. Een correcte calciumcyclus is belangrijk om het hart met maximale doeltreffendheid te laten samentrekken. Bij hartfalen vertonen de hartspiercellen een lager gehalte aan dit enzym waardoor het hart niet zo goed samentrekt als het zou moeten. Onderzoekers hebben achterhaald dat een verhoging van het enzym in de hartspiercellen bij dieren met hartfalen de hartfunctie verbetert.

1.2 Type en doel van het beoogde onderzoek

Dit onderzoek heeft als doel te onderzoeken of een experimenteel genoverdrachtmiddel, MYDICAR[®] genaamd, het klinische resultaat zal verbeteren bij patiënten met hartfalen door de frequentie van hospitalisaties als gevolg van hartfalen te verminderen in vergelijking met proefpersonen die willekeurig een placebo krijgen. Met het onderzoek streeft men er bovendien ook naar om de veiligheid en werkzaamheid van MYDICAR[®] te bevestigen.

Om de goede en slechte effecten van MYDICAR[®] correct te beoordelen, werd het onderzoek opgezet om de effecten te vergelijken door een experimenteel genoverdrachtmiddel of placebo (inactief bestanddeel) toe te voegen aan de behandeling die de patiënt momenteel krijgt voor zijn of haar hartfalen.

Er zullen in totaal ongeveer 200 hartfalenpatiënten worden ingeschreven bij het onderzoek in de VS en in Europa. Ongeveer 12 tot 24 van deze patiënten zullen in België wonen. Proefpersonen worden willekeurig toegewezen (zoals het opgooien van een muntstuk) om MYDICAR[®] of placebo te krijgen. Ze zullen een gelijke kans krijgen om aan beide middelen te worden toegewezen. Dit betekent dat als de helft van de patiënten MYDICAR[®] krijgt, er in totaal ongeveer 6 tot 12 patiënten in België MYDICAR[®] zullen krijgen.

Dit is een dubbelblind onderzoek, wat betekent dat de proefpersoon en de onderzoeksarts pas na verloop van het onderzoek zullen weten of de proefpersoon MYDICAR[®] of placebo heeft gekregen. Deze informatie zal echter beschikbaar zijn voor de onderzoeksarts als hij/zij deze nodig heeft in geval van nood.

2. ONDERZOEKS-/ONTWIKKELINGSACTIVITEITEN

2.1 Eerdere ontwikkelingsactiviteiten

In klinische onderzoeken die werden uitgevoerd in de Verenigde Staten waren er geen belangrijke veiligheidskwesties bij de 37 proefpersonen die dezelfde of een lagere dosis MYDICAR[®] kregen als de geplande dosis in dit onderzoek. Proefpersonen die dezelfde dosis als in dit onderzoek kregen, werden minder vaak voor hartfalen in het ziekenhuis opgenomen dan proefpersonen die placebo kregen. Bovendien bleek er een trend te zijn dat het hartfalen van proefpersonen die deze dosis kregen, stabiel was. Dit waren kleinschalige onderzoeken en de resultaten komen mogelijk niet noodzakelijk overeen met dit onderzoek.

2.2 Kennis en ervaring verkregen uit eerdere ontwikkelingsactiviteiten

Niet-klinische onderzoeken (bij dieren) en vroegtijdige klinische onderzoeken (bij mensen) wijzen erop dat MYDICAR[®] over het vermogen beschikt om patiënten te helpen wier hartfalen steeds erger wordt ondanks alle behandelingen die momenteel beschikbaar zijn. De meeste conventionele behandelingen voor hartfalen herstellen de onderliggende oorzaak niet. Men meent dat een enkele behandeling met MYDICAR[®] de continue afgifte

zal bieden van het SERCA2a-enzym bij patiënten met gevorderd hartfalen, wat mogelijk zal leiden tot een verbetering van de aandoening. De mogelijke voordelen van MYDICAR[®] kunnen bestaan uit een langer leven, verbetering of stabilisatie van de hartfunctie, en/of afgenomen frequentie of duur van ziekenhuisopnamen.

2.3 Toekomstige activiteiten

Het geplande onderzoek, CELL-004, "Een dubbelblind, placebogecontroleerd, multinationaal, multicentrisch, gerandomiseerd fase 2b-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van intracoronaire toediening van MYDICAR[®] (AAV1/SERCA2a) bij proefpersonen met hartfalen", werd ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid te bevestigen van een enkele intracoronaire infusie met MYDICAR[®] bij een specifieke groep hartfalenpatiënten door de frequentie van hospitalisaties als gevolg van hartfalen te verminderen en/of uit te stellen in vergelijking met patiënten die met een placebo worden behandeld.

Er zullen ook in de toekomst klinische onderzoeken worden uitgevoerd om de veiligheid en doeltreffendheid van de behandeling te bevestigen. Deze onderzoeken kunnen worden uitgevoerd bij een groter aantal mensen of bij andere patiëntenpopulaties.

3. VOORDELEN

Hartfalenpatiënten die deelnemen aan dit onderzoek, zullen patiënten zijn wier hartfalen niet verbetert ondanks optimale medische behandeling voor hun ziekte. Eerdere onderzoeken ondersteunen de veiligheid van MYDICAR[®] als een experimenteel genoverdrachtmiddel voor de behandeling van gevorderd hartfalen, maar het is nog te vroeg om te zeggen of de behandeling veilig en doeltreffend is of hoe lang de doeltreffendheid zal aanhouden.

Patiënten met hartfalen in de toekomst kunnen baat vinden bij de informatie uit dit onderzoek.

4. RISICO'S

4.1 Risico's voor proefpersonen

MYDICAR[®] werd in eerdere onderzoeken bestudeerd bij een totaal van 51 proefpersonen met gevorderd hartfalen. Van deze 51 proefpersonen kregen er 37 dezelfde of een lagere dosis dan in dit onderzoek wordt bestudeerd, en 14 proefpersonen kregen een placebo. De volgende lijst bevat ongewenste voorvallen die vaker optraden dan bij proefpersonen die een placebo (inactief bestanddeel) kregen. De meeste ongewenste voorvallen waren mild of matig van ernst. De ongewenste voorvallen met een sterretje (*) waren ernstig van aard. In dit vroege ontwikkelingsstadium, is het moeilijk te zeggen of MYDICAR[®] de rechtstreekse oorzaak is van deze voorvallen of deze voorvallen te wijten waren aan de onderliggende aandoening van hartfalen. De bekende risico's van MYDICAR[®] zijn nog steeds beperkt en er kunnen onverwachte ongewenste voorvallen optreden die niet zijn vermeld.

Deze ongewenste voorvallen traden het vaakst ($\geq 5\%$) op, volgens frequentie (vaakst voorkomend tot minst vaak voorkomend):

- ventriculaire tachycardie, een abnormaal hartritme (16% vs. 14% bij placebo),
- laag kaliumgehalte in het bloed (16% vs. 0% bij placebo),
- te veel vloeistof in het bloed (14% vs. 7% bij placebo),
- neusverstopping (11% vs. 7% bij placebo),
- lage bloeddruk (11% vs. 7% bij placebo),
- ventrikelfibrillatie, een abnormaal hartritme (8% vs. 7% bij placebo),
- vallen (8% vs. 7% bij placebo),
- laag natriumgehalte in het bloed (8% vs. 0% bij placebo),
- spierspasmen, plotse, onvrijwillige samentrekking van een spier (8% vs. 0% bij placebo),
- verminderde nierfunctie (8% vs. 0% bij placebo),
- kortademigheid (8% vs. 7% bij placebo),
- kortademigheid bij het uitademen (5% vs. 0% bij placebo),
- klik-, ratel- of kraakgeluiden in de longen (8% vs. 0% bij placebo),
- aritmie (5% vs. 0% bij placebo),
- cardiogene shock (onvermogen van het hart om doeltreffend te pompen) (5% vs. 0% bij placebo),
- abnormaal loopgedrag (5% vs. 0% bij placebo),
- herpes (5% vs. 0% bij placebo),
- virale infectie (5% vs. 0% bij placebo),
- griep (5% vs. 0% bij placebo),
- oogletsel (5% vs. 0% bij placebo),
- verhoogde bilirubine wat kan duiden op beschadiging van de lever of een bloedaandoening (5% vs. 0% bij placebo),
- verhoogde creatininefosfokinase wat kan duiden op spierafbraak (5% vs. 0% bij placebo),
- liespijn (5% vs. 0% bij placebo),
- flauwvallen (5% vs. 0% bij placebo),
- slijmerige hoest (5% vs. 0% bij placebo),
- neusbloedingen (5% vs. 0% bij placebo) en
- blauwe plekken (5% vs. 0% bij placebo).

Deze bijwerkingen kwamen minder vaak voor (3%):

- hartaandoeningen: pijn op de borst, abnormale hartritmen*, hart- en nierfalen*, bloedstolsel in het hart, hartaneurysma (verdunnen, uittrekken of uitpuilen van de hartwand) en palpitaties (overslaan van hartslag of snelle hartslag).
- gastro-intestinale aandoeningen: opgeblazen gevoel of verhoogde druk in de maag, maagpijn, ophoping van vloeistof in de buikstreek, onbehagelijk gevoel in de maag, zweer, bloedende zweer*, bloed in de stoelgang, ontsteking van de alvleesklier en geelzucht (geelkleuren van de huid).
- infecties: schimmelinfectie, huidinfectie, infectie van de centrale lijn*, infectie in de maag met bacteriën die zweren veroorzaken*, herpes, pneumonie* en infectie van de bovenste luchtwegen (infectie in de neus, keel en longen).

- metabole aandoeningen en voedingsaandoeningen: overmatig gewichtsverlies, afgenomen eetlust, dehydratie, diabetes, waterretentie en hoog lipiden-/cholesterolgehalte in het bloed.
- spier-, bot- en bindweefselaandoeningen: botaandoening en bursitis (opzwellen van het met vloeistof gevulde zakje dat zich tussen een pees en de huid of bot bevindt)
- zenuwstelselaandoeningen: trillen van de pols, beroerte, verslechterende hersenfunctie als gevolg van een slecht werkende lever, afgenomen tastzin, neurologische symptomen, onvrijwillige oogbeweging, rusteloze benen syndroom, duizeligheid, miniberoerte.
- mentale gezondheid: alcoholisme, klapperende of knarsende tanden, wijzigingen in mentale status en slaapwandelen*.
- nier- en urinewegaandoeningen: nierfalen*.
- ademhalings- en borstkasaandoeningen: astma, chronisch obstructieve longziekte (vernauwen van de luchtwegen, wat leidt tot een beperkte luchtdoorstroming naar en van de longen met kortademigheid als gevolg), ophoesten van bloed vanuit de longen, keelpijn, ademstilstand en slaapapneu (onderbrekingen van de ademhaling tijdens de slaap).
- huidaandoeningen: bloeding onder de huid, huidzweer en het Stevens-Johnson syndroom.
- vasculaire aandoeningen: bloedstolsels in een diepe ader en hoge bloeddruk.
- overige: vloeistof rond een testikel, wazig zicht, bloed lekken uit een bloedvat in het omliggende weefsel, zenuwachtig gevoel, opzwellen in de nabijheid van injectie- of katheterplaats, opzwellen van handen en voeten, plotse dood*, bloedstolsel op injectieplaats of aanprikplaats voor bloedafname, hoofdletsel, mondletsel, afscheiding van injectieplaats, peesletsel, bepaalde abnormale bloedtesten (verhoogd urinezuur wat kan duiden op artritis of jicht, verlengde stollingstijd, verhoogd aantal rode bloedcellen wat kan duiden op een type anemie, verhoogd aantal prostaatspecifieke antigenen (PSA) wat kan duiden op ontsteking of kanker van de prostaatklier bij mannen, verhoogd aantal leverenzymen wat kan duiden op leverschade en afname van vitamine D-gehalte), gewichtstoename, borstaandoening, borstvergroting bij mannen, vergrote of gedraaide aders in het scrotum.

In het huidige onderzoek kunnen proefpersonen na een genoverdracht een immuunreactie vertonen waarbij witte bloedcellen de hartspier of andere organen of cellen in het lichaam aanvallen. Dit is niet opgetreden in eerdere onderzoeken. Proefpersonen die zijn ingeschreven bij dit onderzoek, zullen worden opgevolgd voor eventuele aanwijzingen of symptomen van een immuunreactie. Bij andere onderzoeken naar genoverdracht waarbij gebruikgemaakt werd van hetzelfde type AAV-vector met een ander gen, hadden een aantal proefpersonen een immuunreactie die behandeling vereiste met een korte steroïdenbehandeling. Dit zal hoogstwaarschijnlijk optreden binnen 2-8 weken na toediening van MYDICAR[®]. Als een proefpersoon een immuunreactie krijgt, kan de onderzoeksarts de proefpersoon behandelen met bepaalde geneesmiddelen om de immuunreactie stop te zetten of af te remmen. Er zijn echter geen garanties dat de reactie kan worden gestopt of omgekeerd.

MYDICAR[®] kan zich verspreiden naar andere organen zoals het geval was bij dierenonderzoeken. De risico's zijn op dit moment niet bekend.

Daarnaast zullen proefpersonen antistoffen tegen AAV ontwikkelen die een toekomstige genoverdracht met AAV of een soortgelijke virale vector (afgiftemiddel) kan verhinderen of bemoeilijken. Antistoffen zijn Y-vormige eiwitten die door het immuunsysteem worden gebruikt om bacteriën, virussen en andere vreemde lichamen te identificeren. Antistoffen binden zich aan bacteriën, virussen en andere vreemde lichamen, en helpen het lichaam om ze te vernietigen.

Er bestaat een erg geringe kans dat MYDICAR[®] het DNA in de cellen van de proefpersoon kan beschadigen door het inbrengen van het nieuwe (SERCA2a) gen in de genen. Als dit zich voordoet, kan de proefpersoon het risico lopen om kanker te ontwikkelen. Twee kinderen in een onderzoek naar genoverdracht die een erg verschillende virusvector gebruikten, kregen kanker. De AAV-vector in dit onderzoek heeft niet het vermogen om op zichzelf te groeien en kan niet overleven en groeien in het lichaam. Er zijn tot dusver nog geen kankers ontdekt bij een van de experimenten waarbij genen werden overgedragen bij apen en mensen met behulp van AAV.

Dit onderzoek heeft één risico, namelijk dat de AAV schadelijke effecten kan hebben op een ongeborn kind. We weten niet of AAV deel kan gaan uitmaken van de normale voortplantingscellen (eicel of sperma). Als dit mogelijk is, zou het de foetus die na de genoverdracht werd verwekt, kunnen beschadigen. Deze negatieve effecten kunnen bestaan uit geboortefwijkingen en het overlijden van de foetus of van het kind na de geboorte. Tot op heden zijn er geen gevallen geweest waarbij AAV geboortefwijkingen heeft veroorzaakt of een foetus negatief heeft beïnvloed. Om dit risico te verhinderen, zullen de proefpersonen worden gevraagd om contraceptie te gebruiken, indien dit van toepassing is.

Het hartfalen kan mogelijk niet verbeteren of kan zelfs erger worden tijdens het onderzoek. De mogelijke veiligheidsimpact van het virus op korte en lange termijn en de introductie van het gen in de cellen, zijn niet bekend.

4.2 Risico's voor gezondheidsverleners en familieleden

Er blijken geen risico's te zijn voor gezondheidsverleners, familieleden of andere personen die in contact komen met proefpersonen die werden behandeld met MYDICAR[®]. AAV is een klein, stabiel virus waarvan nog nooit werd aangetoond dat het ziekten veroorzaakt bij mensen, zelfs al werd de meerderheid van de bevolking er ooit aan blootgesteld. Het is belangrijk dat er controle wordt uitgeoefend op de meest waarschijnlijke infectiemethode (nl. via naalden). Bovendien dienen er ook maatregelen te worden genomen om blootstelling aan eendere welke blootstelling die via een aerosol wordt gegenereerd te beperken.

Voor de voorbereiding van het onderzoeksgeneesmiddel dienen kleine hoeveelheden te worden verdund in de gecontroleerde omgeving van een onderzoeksapotheek of

hartkatheterisatielaboratorium met naleving van de correcte inperking en beste praktijken. De kans op ongewenste vrijgave is erg klein. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend via een enkele intracoronaire infusie in een hartkatheterisatielaboratorium, dat zich gewoonlijk in een ziekenhuis bevindt, door een bevoegde interventionele cardioloog die minstens 75 coronaire interventies en 150 diagnostische procedures per jaar uitvoert. De kans dat de vector wordt overgedragen op een andere persoon in deze omgeving door ervaren en opgeleid personeel dat de standaardvoorzorgsmaatregelen in acht neemt tijdens het uitvoeren van routineprocedures, wordt klein geacht.

4.3 Risico's voor het milieu

Virale vectors, waaronder vectors die zijn afgeleid van AAV, worden frequent gebruikt in genterapie. Het risico voor het milieu wordt erg laag geacht. Het AAV-oudervirus reageert enkel met primaten. Het reageert niet met andere planten of dieren. Omdat de vector geen virale genen heeft, kan het zich bovendien onder geen enkele omstandigheden vermenigvuldigen, waardoor de werkingsduur in het milieu beperkt is. De gevolgen van de vrijgave in het milieu die erg laag worden geacht, zijn nog niet allemaal bekend. Er zijn echter bepaalde gegevens beschikbaar in de literatuur.[1].

5. INPERKING-, CONTROLE- EN MONITORINGMAATREGELEN

AAV wordt door de verantwoordelijke regelgevende instanties in Europa en de VS geacht tot risicogroep 1 of risicogroep 2 te behoren. Het Belgische Wetenschappelijke Instituut Volksgezondheid kent een maximaal risico van groep 2 toe voor mensen met een volledig functionerend immuunsysteem. Met betrekking tot AAV-vectors, beschouwt het merendeel van de agentschappen die het hebben aangewezen (DE, SW, UK, US) vectors zoals deze in MYDICAR[®] als risicogroep 1. Vele anderen hebben het echter niet geclassificeerd. Praktijken met Bioveiligheid niveau 1 of 2 en universele voorzorgsmaatregelen moeten worden toegepast wanneer op recombinant AAV-gebaseerde vectors worden toegediend aan mensen in België. Deze voorzorgsmaatregelen bestaan uit het dragen van handschoenen, een laboratoriumjas, schort of uniform en oogbescherming zoals een gewone bril of veiligheidsbril. Bovendien moet de toegang tot opslag- en gebruiksruidten worden beperkt.

Ongewenst morsen van het onderzoeksproduct moet worden behandeld in overeenstemming met de Veiligheidsfiche voor het materiaal, en dit als volgt:

- Handschoenen en oogbescherming moeten worden gedragen.
- Gebruik een absorberend materiaal om de gemorste oplossing op te nemen.
- Van zodra het absorbeermiddel is ingewerkt, plaats alle verontreinigde benodigdheden in een geschikte container, dicht deze af, plaats er een label op en voer af als biologisch gevaarlijk afval.
- Maak de locatie schoon met 10% bleekmiddel nadat al het materiaal is verwijderd.

5.1 Controle van GGM en genverspreiding

Voor de voorbereiding van het onderzoeksgeneesmiddel dienen kleine hoeveelheden te worden verdund in de gecontroleerde omgeving van een onderzoeksapotheek of hartkatheterisatielaboratorium met naleving van de correcte inperking en beste praktijken. De kans op ongewenste vrijgave is erg klein. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend via een enkele intracoronaire infusie in een hartkatheterisatielaboratorium, dat zich gewoonlijk in een ziekenhuis bevindt, door een bevoegde interventionele cardioloog die minstens 75 coronaire interventies en 150 diagnostische procedures per jaar uitvoert. De kans dat de vector wordt overgedragen op een andere persoon in deze omgeving door ervaren en opgeleid personeel dat de standaardvoorzorgsmaatregelen in acht neemt tijdens het uitvoeren van routineprocedures, wordt klein geacht.

Het AAV1/SERCA2a-vectorsysteem gebruikt een replicatiedefecte AAV1-vector waardoor de verspreiding van het virus van de ene op de andere persoon heel onwaarschijnlijk is. Na de intracoronaire afgifte van AAV1/SERCA2a, passeren AAV-deeltjes die niet worden opgenomen door het hart, bovendien eerst door de longen via de coronaire sinus, waar ze naar verluidt worden verwijderd door het reticuloendotheliaal systeem (een netwerk van cellen en weefsel in het lichaam, voornamelijk in het bloed, algemeen bindweefsel, mild, lever, longen, beenmerg en lymfeklieren). Wanneer de deeltjes in de longen terechtkomen, wordt de geconcentreerde oplossing die in het hart wordt geïnfundeed om het gen naar het hartweefsel over te brengen, snel verdund door de hoeveelheid bloed die door de longen stroomt, waardoor de AAV-concentratie afneemt en actieve infectie van ander weefsel wordt beperkt.

5.2 Genetische stabiliteit van het GGM

De vector is stabiel door zijn ontwerp, het vector-DNA heeft namelijk ongeveer dezelfde omvang als het virale genoom en het bevat geen virale genen. De stabiliteit van het onderzoeksproduct wordt gegarandeerd door een goed gekenmerkt vervaardigingsproces en uitgebreide testen. De vector werd getest op de aanwezigheid van andere virussen en DNA. Bovendien werd het getest voor identiteit, sterkte en andere onzuiverheden.

5.3 Vernietiging van materiaal dat GGM bevat

Alle wegwerpbare chirurgische instrumenten en andere materialen die tijdens de procedure worden gebruikt, zullen worden weggegooid overeenkomstig de standaardpraktijk van het instituut voor biologisch gevaarlijk afval.

Het desinfectiemiddel dat wordt gebruikt voor decontaminatie is natriumhypochloriet van 5000 ppm in water (bleekmiddel voor huishoudelijk gebruik tot 10% verdund) dat wordt aangebracht en nat gelaten gedurende minimaal 10 minuten.

Alle wegwerpbare materialen (waaronder, maar niet beperkt tot, handschoenen, maskers, injectiespuiten, naalden, katheter en slangen) die in contact komen met het onderzoeksproduct zullen worden weggegooid als biologisch gevaarlijk afval overeenkomstig individuele institutionele praktijken en beleidsregels. Over het algemeen

zullen de materialen worden afgevoerd in een container voor naalden of zakken voor biologisch gevaarlijk afval en worden ontsmet via een autoclaaf of verbranding, of door beide.

Het ongebruikte onderzoeksproduct en de flacon, stop en aluminum afdichting kunnen worden ontsmet met 10% bleekmiddeloplossing. Het materiaal kan worden afgevoerd als biologisch gevaarlijk afval en het resterende te vernietigen onderzoeksproduct kan in de afvoer worden gegoten met de kraan open of op een andere manier in overeenstemming met lokale en institutionele afvoer- en schoonmaakprocedures.

Niet wegwerpbare materialen, apparatuur en oppervlakken zullen worden ontsmet met 10% bleekmiddeloplossing. Sommige niet wegwerpbare onderdelen kunnen geautoclaveerd worden.

5.4 Opleidingsvereisten

Het onderzoeksproduct zal worden toegediend door bevoegd opgeleid personeel in een katheterisatielaboratorium in het ziekenhuis overeenkomstig goede klinische praktijken en het onderzoeksprotocol. De primaire inperkingmethode tijdens de katheterisatieprocedure bestaat uit de toepassing van standaard/universele voorzorgsmaatregelen voor infectiemateriaal. Personeel in het katheterisatielaboratorium dat de procedure uitvoert, zal een bril, omlooppak, schoenvertrekken, een hoofddekseel en masker, en handschoenen dragen, terwijl het ondersteunend personeel een veiligheidsbril, schort, schoenvertrekken, hoofddekseel en masker, en handschoenen zal dragen.

Alle betrokken personeel dat de injectiespuit rechtstreeks gebruikt voor de toediening van het onderzoeksproduct moet een praktijkgerichte opleiding volgen in het correcte gebruik van de injectiepomp en deelnemen aan een oefening van de opstelling (zonder onderzoeksproduct) en werking voorafgaand aan het infunderen van de eerste proefpersoon. De onderzoekscentra respecteren alle door de EU, het land en het ziekenhuis opgelegde richtlijnen met betrekking tot de uitvoering van klinische onderzoeken, alsook de geschikte regelgevingen met betrekking tot bioveiligheid die zijn vereist door de EMA voor onderzoek naar gentherapie.

5.5 Noodsituaties

De patiënten zullen worden behandeld door bevoegde gezondheidsverleners in ziekenhuisafdelingen. Alle betrokken personeel zal gedetailleerde procedures krijgen voor het hanteren van het geneesmiddel, waaronder procedures voor de bereiding, injectie, afvoer en onbedoelde lekkage.

Al het afval dat resulteert uit het gebruik van het product zal worden bewaard in geschikte containers voor biologisch gevaarlijk afval. Vernietiging en teruggave van materialen en ongebruikt product zal gebeuren overeenkomstig strikte procedures.

5.6 Andere inperking-, controle- en monitoringmaatregelen

AAV1 vereist medebesmetting van een helpervirus waardoor de replicatie in een geïnfecteerde gastheer tussen 24 en 48 uur kan duren, maar nooit kan optreden in de afwezigheid van een geschikt helpervirus. Houd er rekening mee dat de AAV1/SERCA2a-vector geen virale genen bevat en zich onder geen enkele omstandigheden kan vermenigvuldigen.

Instructies die worden voorzien aan het centrum waar het klinische onderzoek wordt gevoerd voor de vernietiging van ongebruikt onverdund en verdund onderzoeksproduct, samen met verwant gegenereerd afval zullen worden gevolgd en gedocumenteerd door het ziekenhuispersoneel in de onderzoeksapotheek en in het hartkatheterisatielaboratorium. De behandeling met een 10% verdund huishoudelijk bleekmiddel, gebruik van autoclaaf en/of verbranding zal over het algemeen worden gebruikt voor de vernietiging van het GGO.

5.7 Verantwoordelijkheden van de opdrachtgever

De toestemming die aan de opdrachtgever van het onderzoek kan worden gegeven door de bevoegde minister bepaalt dat Celladon volledige burgerlijke aansprakelijkheid aanvaardt met betrekking tot schade die kan worden veroorzaakt door het opzettelijk vrijgeven van GGO's op de gezondheid van mensen, dieren of het milieu.

5.8 Inspectie door openbare instanties

Inspecteurs zijn verantwoordelijk voor de inspectie van onderzoeken voor het naleven van de voorwaarden die in de toestemming staan vermeld en om mogelijke inbreuken op de toestemming te onderzoeken. Wanneer verkeerd beheer of fraude wordt ontdekt, zullen specifieke sancties worden opgelegd.

5.9 Activiteitsrapport

Aan het einde van het onderzoek zal er een activiteitsrapport worden voorbereid door Celladon dat aan de bevoegde instantie zal worden overhandigd. Dit activiteitsrapport zal minstens de volgende gegevens bevatten:

- het centrum en de periode van vrijgave,
- de precieze aard van de werkelijk vrijgegeven GGM's,
- de doestelling(en) van het onderzoek,
- de maatregelen die werden genomen om ongewenste vrijgave van transgenetisch materiaal te verhinderen (indien van toepassing), de maatregelen die werden genomen om de verwanten van behandelde patiënten te beschermen, de maatregelen die werden genomen om personeel te beschermen die het materiaal met GGM moest verwerken,
- de gebruikte methode voor de vernietiging van ongebruikt of besmet materiaal,
- de resultaten die werden verkregen tijdens het onderzoek.

6. REFERENTIES

1. Brandon, E.F.A., et al., *Effect of Administration Route on the Biodistribution and Shedding of Replication-Deficient AAV2: A Qualitative Modelling Approach*. Current Gene Therapy, 2010. **10**(2): p. 91-106.

7. CONTACT

7.1 Informatieverstrekker

Als u opmerkingen hebt over het openbare dossier of over onze activiteiten, of u wenst meer informatie over de opzettelijke vrijgave, neem dan contact met ons op, op het volgende adres.

U hebt ook toegang tot een samenvatting van de kennisgeving op de website van het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Europese Commissie (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Opmerkingen kunnen via deze website aan de commissie worden gewend.

Informatieverstrekker:

Naam van het bedrijf: Celladon Corporation
Adres: 12760 High Bluff Drive, Suite 240
San Diego, CA 92130, Verenigde Staten
Telefoon: 001 + 858.366.4288
Fax: 001 + 858.964.0974
E-mail: clinicaltrialsinfo@celladon.net
Website: www.celladon.net

Contactpersoon:

Naam van contactpersoon: Mevr. Christine Jacobs
Adres: Keizer Karellaan 576, 1082 Brussel, België
Telefoon: +32 2 464 39 00
Fax: +32 2 465 56 23
E-mail: christine.jacobs@harrison.be
