

Het kader van onderzoek en ontwikkeling

Titel van de studie:

Een fase 1/2-studie met stijgende dosis ter beoordeling van de veiligheid en de effecten op progranuline-niveaus (PRGN-niveaus) van PR006A bij patiënten met frontotemporale dementie met progranulinemutaties (FTD-GRN)

Korte beschrijving van het project:

Het genetisch gemodificeerde organisme (GGO) zal worden onderzocht in een fase 1/2-studie om de veiligheid en effecten te evalueren van een enkelvoudige intracisternale injectie in de cisterna magna (ICM) met PR006A bij volwassen deelnemers met frontotemporale dementie met progranulinemutaties (FTD-GRN) voor de studieduur van ongeveer 5 jaar. Drie escalerende dosiscohorten worden gepland met een maximum van $1,4 \times 10^{14}$ vg van PR006A. Ongeveer 15 deelnemers krijgen wereldwijd een dosis PR006A.

De primaire doelstelling is het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van 3 dosisniveaus van PR006A, via suboccipitale injectie toegediend in de cisterna magna, en om de progranulineniveaus (PGRN-niveaus) in bloed en hersenvocht (CSV) te kwantificeren.

Preklinische studies:

Niet-klinische farmacologie werd geëvalueerd in testsystemen voor menselijke celweek, in een bestaand genetisch muismodel en bij java-aperen.

Intracerebroventriculaire (ICV) injectie van PR006A heeft het genetische muismodel doeltreffend getransduceerd, wat resulteerde in een robuuste, dosisafhankelijke expressie van het transgen, zoals blijkt uit de productie van progranuline-mRNA (boodschapperribonucleïnezuur; messenger ribonucleic acid) en -eiwit in het centraal zenuwstelsel (CZS). Dit verminderde veel van de fenotypen die zich voordoen in de hersenen van dit FTD-GRN-muismodel.

PR006A werd *in vivo* geëvalueerd bij java-aperen. Progranuline kwam tot expressie bij de apen en de resultaten van de studies met niet-menselijke primaten (NHP-studies) wezen niet op problemen met de veiligheid of toxiciteit. Alle dieren overleefden tot hun geplande necropsiedatum, en de postmortem pathologieanalyse gaf geen nadelige toxiciteitsproblemen aan.

Beschrijving van het GGO

PR006A is een niet-replicerende recombinante vector die is afgeleid van adeno-geassocieerd virus met een codon-geoptimaliseerde versie van het humane gen dat codeert voor progranuline en dat doeltreffend kan zijn voor de behandeling van patiënten met FTD-GRN.

Naar verwachting zal de toediening van PR006A leiden tot aanhoudende productie van progranuline om de ziekteprogressie te vertragen of te stoppen.

De aard en het doel van de voorziene opzettelijke vrijgave

De opzettelijke vrijgave van PR006A is geassocieerd met vectoruitscheiding bij patiënten die het toegediend kregen.

Recombinante adenogeassocieerd-virus-vectoruitscheiding (AAV-vectoruitscheiding) wordt vaak waargenomen in studies waarbij AAV-vectoren betrokken zijn. Uitscheiding doet zich voor aan zeer lage niveaus, en rekening houdend met het feit dat PR006A zich niet kan repliceren, wordt dat niet beschouwd als een risico voor mensen en het milieu. De uitscheiding van PR006A zal zorgvuldig worden beoordeeld tijdens de klinische fase 1/2-studie.

PR006A wordt getest als een mogelijke gentherapie voor frontotemporale dementie met progranulinemutaties. Er wordt verondersteld dat de toediening van PR006A aan patiënten met FTD-GRN zal leiden tot vertraging of stopzetting van de ziekteprogressie bij de patiënt.

De beoordeling van de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu, gelinkt aan de opzettelijke vrijgave

De vrijgave van PR006A zoals beschreven in deze toepassing zal naar verwachting niet leiden tot nadelige gevolgen voor het milieu, waaronder voor de menselijke patiëntenpopulatie, om de volgende redenen:

1. Gebrek aan pathogeniciteit van het oudervirus en het GGO: Ondanks een geschatte seroprevalentie van ongeveer 80% voor sommige vaak voorkomende menselijke serotypes, werden geen pathogene effecten van AAV geïdentificeerd. De aanpassingen die hebben geleid tot het aanmaken van het GGO hebben de pathogeniciteit niet verhoogd (zie punt 6. hieronder).
2. Replicatie-incompetent GGO: PR006A is een niet-pathogene recombinante AAV-vector die alle virale AAV-genen mist en zich niet kan repliceren zonder AAV-specifieke helperfuncties en helper-virusactiviteiten. PR006A-replicatie kan alleen optreden in het uiterst onwaarschijnlijke geval van een gastheercel die besmet is met wild-type AAV en een helper-virus zoals het humaan adenovirus of herpes-simplexvirus. Als replicatie plaatsvond, zouden de enige verwachte producten PR006A en AAV van het wilde type (WT) zijn, beide intrinsiek niet-pathogene virussen.
3. Risico op overdracht door virale uitscheiding: PR006A is replicatie-incompetent en men verwacht niet dat het zal overleven of zich zal vermenigvuldigen of verspreiden als het intact van de behandelde patiënt zou worden uitgescheiden. Van op AAV gebaseerde gentherapieën is bekend dat ze zich via lichaamsvloeistoffen uitscheiden. Men heeft consistent aangetoond dat vectoren gedurende korte tijd na toediening worden uitgescheiden, maar dan niet langer detecteerbaar zijn in lichaamsvloeistoffen. De virale belasting die wordt uitgescheiden in lichaamsvloeistoffen zal naar verwachting laag zijn, vergeleken met de noodzakelijke dosis die vereist is om detecteerbare genexpressie bij mensen te behalen. Virusuitscheiding, d.w.z. afscheiding/uitscheiding van virale deeltjes die kunnen worden overgedragen aan andere personen, zal worden beoordeeld in speeksel-, urine- en stoelgangstalen. Analyse van stalen zal doorgaan tot 3 opeenvolgende gegevenspunten verkregen worden op of onder de detectielimiet van de uitscheidingsanalyse. Als het uitscheidingsniveau de detectielimiet van de assay niet bereikt, maar er een continue dalende trend is,

moet de verzameling doorgaan totdat de resultaten aantonen dat een plateau werd bereikt in minstens 3 opeenvolgende gegevenspunten.

Minimale blootstelling aan PR006A, zoals blootstelling aan het milieu, van andere personen dan deelnemers aan de studie, zou aan een onvoldoende dosis zijn om te leiden tot significante genexpressie bij mensen. Buiten mogelijke menselijke gastdragers wordt verwacht dat blootstelling aan PR006A niet van invloed zal zijn op gelijk welke niet-doelorganismen, en dit rechtstreeks of onrechtstreeks.

4. Minimaal risico op insertionele mutagenese: Gegevens van verschillende modelorganismen en mensen geven aan dat de integratie van AAV-vectoren in het genoom een zeldzaam voorval is, waarbij het grootste deel van de vector assimileert in concatemerische episomen. In tegenstelling tot retrovirale vectoren, die coderen voor virale eiwitten om dubbelstrengs pauzes te creëren, doet zich dat bij AAV-integratie voor bij reeds bestaande chromosomale pauzes. De resultaten van integratie zijn deleties in de AAV geïnverteerde terminale repetities (ITR's) en duplicaties van hostsequenties. Tot op heden hebben geen klinische studies naar AAV gevallen gemeld van insertie-mutagenese.
5. Weefsel specifieke transgenexpressie: PR006A wordt geïnjecteerd via suboccipitale injectie in de cisterna magna in één enkele toediening en toont een sterk tropisme voor het CZS. Overdracht van niet-doelcellen is mogelijk, maar vormt geen veiligheidsrisico.
6. Minimaal risico geassocieerd met het transgen: De virale vector bevat geen enkele virale sequenties, behalve ITR's, die transgenexpressie vereenvoudigen en niet leiden tot productie van virale eiwitten, deeltjes of desoxyribonucleïnezuurreplicatie (DNA-replicatie). Uitgebreide toxiciteitsstudies toonden geen toxisch effect van PR006A aan. Het door het transgen gecodeerde eiwit is een natuurlijk voorkomend eiwit en is daarom waarschijnlijk niet toxisch voor mensen of andere organismen. Er werden geen genen voor toxinen, mogelijke oncogenen, groeifactoren in het GGO geplaatst, noch andere genen die mogelijk schadelijk zouden kunnen zijn. Bij toediening van PR006A aan mensen zijn de virale capsid-eiwitten de enige vreemde eiwitten waaraan het immuunsysteem zal worden blootgesteld.

De voorgestelde maatregelen dienen om de mogelijke risico's te beperken, ter controle en om opvolging van de opzettelijke vrijgave te verzekeren.

PR006A wordt verzonden naar de studiecentra, in overeenstemming met de standaardaanbevelingen voor het vervoer van biologisch gevaarlijk materiaal. PR006A zal enkel in een ziekenhuiskader door getrainde medische professionals worden bewaard, bereid en toegediend aan patiënten die voldoen aan de criteria voor opname in de klinische studie. Het personeel volgt het afval- en verwijderingsbeleid volgens de nationale vereisten en de vereisten van het plaatselijke centrum om de verbruiksgoederen te verwijderen die gebruikt werden bij de voorbereiding en toediening van het GGO. Het gebruik van naalden wordt tot een minimum beperkt.

Een apotheekhandleiding en trainingsmateriaal in de centra bieden het personeel van de apotheek en het klinisch personeel gebruiksaanwijzingen over het gebruik, de opslag en de vernietiging van het experimenteel geneesmiddel (IMP). Het omvat ook gebruiksaanwijzingen voor het documenteren van de controle van het onderzoeksmiddel

vanaf het moment van ontvangst in het studiecentrum tot de definitieve verantwoording en vernietiging. Daarnaast beschrijft het de vereiste processen voor het beheren en documenteren van eventuele problemen, zoals verzending of opslag, temperatuurafwijkingen en het melden van technische productklachten. De risico's in verband met de vrijgave van het GGO in het milieu of risico's voor personeel in geval er sprake is van een defect in de integriteit van containers en/of opslag, of in geval van accidenteel morsen in het centrum of tijdens verzending/opslag, worden beschouwd als verwaarloosbaar. Het GGO zal alleen worden gehanteerd door gedelegeerd, opgeleid personeel, en in het geval van morsen is het product niet-pathogeen en niet-replicatief, waardoor de verspreiding en risico's voor het milieu of personeel beperkt blijven.

Patiënten ontvangen PR006A door een eenmalige injectie in een klinische omgeving. De virale vectoruitscheiding zal worden beoordeeld in deze studie, zoals eerder beschreven. Aangezien PR006A niet-replicatief is, kunnen uitgescheiden virale deeltjes zich niet vermenigvuldigen en is de verspreiding van het GGO dus inherent beperkt.

Lokale procedures en richtlijnen voor het beheer en de verwijdering van een product in risicogroep 1 moeten worden gevolgd door alle personeel dat verantwoordelijk is voor het vervoeren, voorbereiden, toedienen, afvoeren van het onderzoeksmiddel PR006A of van apparatuur/verbruiksartikelen die in contact zijn gekomen met het product voor gebruik in de klinische studie. **Tabel 1** geeft een samenvatting van de procedures die door het personeel worden gebruikt om incidenten met betrekking tot PR006A te beheren.

Naam en adres van centrum in België: UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, België

Geschat aantal patiënten in België: 2

Begin- en einddatum van de studie in België: oktober 2021 tot januari 2028

Tabel 1: Beheer van incidenten in verband met PR006A

Incident	Procedure
Accidenteel morsen	Alle oppervlakken die met PR006A verontreinigd zijn, worden ontsmet met behulp van een geschikt virucidemiddel (virusdodend middel), zoals een verdunning van 1:10 bleekmiddel, gedurende 10 minuten. Na afloop van deze contacttijd kan het gebied worden gereinigd volgens de standaard lokale procedures. Volg decontaminatie met een 1:1 cyclus steriel water en 70% isopropylalcohol (IPA). Dit proces moet worden besproken met de lokale milieugezondheids- en veiligheidsfunctionaris en/of de commissie voor bioveiligheid voordat gelijk welk PR006A-product in het centrum wordt ontvangen, zodat er een passend plan en voorraden aanwezig zijn.
Letsel door scherpe voorwerpen	Het gebruik van naalden moet tot een minimum worden beperkt. In geval van letsel volgt u de lokale institutionele procedures en meldt u het aan de hoofdonderzoeker (Principal Investigator, PI). De hoofdonderzoeker brengt de Clinical Research Associate (CRA) op de hoogte.
Contact met huid en kleding	Verwijder verontreinigde kleding. Spoel het gebied met grote hoeveelheden water. Gebruik zeep. Roep medische hulp in.
Contact met ogen	Spoel met water voor minstens 15 minuten terwijl u de oogleden openhoudt. Roep onmiddellijk medische hulp in.

PR006A wordt bewaard in 2 ml gesloten flacons voor eenmalig gebruik, elk met 1 ml optrekbaar volume. Het personeel wordt geadviseerd dat voorzichtigheid moet worden betracht bij het hanteren van flacons en dat het gebruik van naalden tot een minimum beperkt moet worden. In geval van letsel zal het personeel de lokale institutionele procedures volgen.