

Framework voor onderzoek en ontwikkeling

Titel van de studie:

Fase 1/2-onderzoek naar een nieuw experimenteel regime bij amyotrofische laterale sclerose (PIONEER-ALS): Een open-label, ongecontroleerde studie in meerdere centra om de veiligheid en verdraagbaarheid van twee doses VTx-002 te beoordelen.

Korte beschrijving van het project en framework voor onderzoek/ontwikkeling:

Het genetisch gemodificeerde organisme (GGO) zal worden onderzocht in een fase 1/2-studie ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en effecten op klinische eindpunten en biomarkereindpunten van intracisternale toediening van Vtx-002 bij deelnemers met amyotrofische laterale sclerose (ALS). Er zijn twee cohorten met oplopende doses (lage dosis en hoge dosis) gepland. De duur van de studie bedraagt voor elke deelnemer maximaal 5 jaar en 5 weken (265 weken). Wereldwijd zullen ongeveer 12 deelnemers VTx-002 toegediend krijgen.

De primaire doelstelling van deze klinische fase 1/2-studie is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van twee doses VTx-002, toegediend via injectie in de cisterna magna bij volwassen deelnemers met amyotrofische laterale sclerose (ALS). De secundaire en verkennende doelstellingen omvatten het evalueren van de effecten van VTx-002 op klinische eindpunten en biomarkereindpunten, virusuitscheiding en aanvullende analyses van farmacodynamische en voorlopige werkzaamheidsmaten.

Verwacht wordt dat de studieresultaten richting zullen geven aan verder onderzoek naar en de verdere ontwikkeling van VTx-002 en ALS.

Beschrijving van het GGO:

VTx-002 is een niet-replicerende recombinante vector, afgeleid van een adeno-geassocieerd virus (AAV), die een expressiecassette bevat voor gehumaniseerd anti-TDP-43 scFv (*single chain variable fragment*) transgen. Dit transgen is ontworpen om zich te binden aan pathologische vormen van TDP-43, een nucleaire transcriptierepressor waarvan de ontregeling een kenmerk is van de pathologie van ALS.

Aard en doel van de voorziene weloverwogen introductie:

De weloverwogen introductie van VTx-002 houdt verband met de virusuitscheiding bij patiënten aan wie het middel is toegediend. Uitscheiding van recombinant adeno-geassocieerd virus (AAV)-vectoren wordt vaak waargenomen in studies met op AAV gebaseerde vectoren. Uitscheiding vindt in zeer geringe mate plaats en, gezien het feit dat VTx-002 zichzelf niet kan repliceren, wordt dit niet beschouwd als een risico voor mens en milieu. Uitscheiding van VTx-002 zal tijdens de klinische fase 1/2-studie nauwlettend worden beoordeeld.

VTx-002 wordt getest als een potentiële therapie voor de behandeling van ALS. Er wordt verondersteld dat toediening van VTx-002 zal resulteren in een aanhoudende intracellulaire productie van de anti-TDP-43 scFv, met als doel de progressie van ALS te vertragen of te stoppen door de onderliggende pathologie aan te pakken.

De beoordeling van de potentiële risico's voor de volksgezondheid en het milieu in verband met de weloverwogen introductie

De introductie van VTx-002, zoals beschreven in deze toelichting, zal naar verwachting geen nadelige gevolgen hebben voor het milieu, met inbegrip van de humane patiëntenpopulatie, om de volgende redenen:

1. Gebrek aan pathogeniciteit van het oudervirus: VTx-002 is afgeleid van adeno-geassocieerd virus (AAV) serotype 5, dat behoort tot het geslacht Dependovirus. AAV's zijn niet-pathogeen en worden bij mensen niet in verband gebracht met welke ziekte dan ook. Het oudervirus en het genetisch gemodificeerde organisme (GGO) dat in VTx-002 wordt gebruikt, veroorzaken geen ziekte en worden beschouwd als veilig voor klinisch gebruik.
2. Replicatie-incompetent GGO: VTx-002 is een op AAV gebaseerde vector die niet in staat is tot replicatie. Het kan zichzelf niet repliceren zonder een hulpvirus en is zo ontworpen dat replicatie volledig wordt voorkomen. Dit betekent dat de vector zich na toediening niet kan vermenigvuldigen of verspreiden buiten de beoogde doelcellen.
3. Laag risico op overdracht door virusuitscheiding: VTx-002 is niet in staat tot replicatie en er wordt niet verwacht dat het overleeft, zich vermenigvuldigt of zich verspreidt als het intact uit de behandelde patiënt zou worden uitgescheiden. Het is bekend dat op AAV gebaseerde genterapieën via lichaamsvloeistoffen worden uitgescheiden. Er is consistent aangetoond dat vectoren gedurende een korte periode na toediening worden uitgescheiden, maar vervolgens niet meer aantoonbaar zijn in lichaamsvloeistoffen. Virusuitscheiding, oftewel de excretie/secretie van virusdeeltjes die theoretisch op andere personen kunnen worden overgedragen, zal worden beoordeeld als onderdeel van de klinische studie. Minimale blootstelling aan VTx-002, zoals blootstelling via het milieu, van personen die geen deelnemer aan de studie zijn, zal echter niet voldoende zijn om significante genexpressie bij mensen te veroorzaken. Afgezien van potentiële humane gastheren, wordt niet verwacht dat blootstelling aan VTx-002 direct of indirect gevolgen heeft voor niet-doelorganismen.
4. Weefsel-specifieke transgene expressie: VTx-002 wordt geïnjecteerd via een suboccipitale injectie in de cisterna magna als een eenmalige toediening en vertoont een sterk tropisme voor het centrale zenuwstelsel. Transductie van niet-doelcellen is mogelijk, maar vormt naar verwachting geen veiligheidsrisico.
5. Minimaal risico dat verband houdt met het ontwerp van VTx-002: geen van de opgenomen elementen wordt beschouwd als giftig of schadelijk voor mensen of andere gastheren, en de expressiecassette verleent de vector geen eigenschappen die

de overleving, persistentie of invasiviteit in het ecosysteem bevorderen. Verder hebben uitgebreide toxicologische studies geen toxisch effect van VTx-002 aangetoond bij doses die vergelijkbaar zijn met en hoger zijn dan de geplande klinische doses.

Mogelijke voordelen van de weloverwogen introductie:

Mogelijke voordelen van de weloverwogen introductie van VTx-002 zijn onder meer:

1. Therapeutisch voordeel voor ALS-patiënten: VTx-002 is ontworpen als een baanbrekende, ziekteveranderende gentherapie voor ALS. De weloverwogen introductie ervan maakt klinische evaluatie mogelijk van een nieuwe aanpak gericht op TDP-43-pathologie, die in de meeste gevallen van ALS een rol speelt. De therapie is erop gericht om een aanhoudende intracellulaire productie van een anti-TDP-43-antilichaamfragment te bewerkstelligen, waardoor de ziekteprogressie mogelijk vertraagd of gestopt kan worden. Er bestaat momenteel een grote, onvervulde behoefte aan een therapie die de progressie van ALS kan vertragen of stoppen.
2. Bevordering van wetenschappelijke kennis: de weloverwogen introductie maakt het mogelijk om cruciale gegevens te verzamelen over veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamiek en voorlopige werkzaamheid bij mensen. Dit ondersteunt de ontwikkeling van nieuwe gentherapieën en bevordert het inzicht in de biologie van ALS en vectorgebaseerde antilichaambenaderingen.

Voorgestelde maatregelen om de potentiële risico's te beperken, de weloverwogen introductie te beheersen en de opvolging ervan te waarborgen

VTx-002 zal naar de studiecentra worden verzonden in overeenstemming met de standaardaanbevelingen voor het transport van biologisch gevaarlijk materiaal. In het studiecentrum wordt VTx-002 bewaard bij ≤ -65 °C in een speciale, beveiligde vriezer met beperkte toegang en continue temperatuurbewaking. Het experimentele product wordt uitsluitend gehanteerd door daarvoor opgeleid farmaceutisch en klinisch personeel, met inachtneming van de bioveiligheidsmaatregelen van niveau 1 en de nationale wetgeving. Elke transportstap (van apotheek tot dosisbereiding en -toediening) wordt gedocumenteerd in een logboek voor de bewaring van geneesmiddelen, en alle verpakkingen worden gedesinfecteerd en duidelijk geëtiketteerd om de traceerbaarheid en naleving van de bioveiligheidsvoorschriften te waarborgen. De bereiding van de dosis (ontdooien, verdunnen, mengen, filtreren) vindt plaats in een bioveiligheidskast in een cleanroom, en de toediening gebeurt door middel van een eenmalige injectie in de cisterna magna in een ziekenhuisomgeving.

Alle betrokken medewerkers zijn getraind in bioveiligheidsprocedures, waaronder het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen, morskits en gevalideerde ontsmettingsprocedures. Afval en ongebruikt experimenteel product worden afgevoerd als klinisch afval of verbrand volgens de lokale voorschriften en vereisten op het gebied van bioveiligheid. Niet-wegwerpmaterialen en oppervlakken worden gedesinfecteerd met middelen waarvan bewezen is dat ze effectief zijn tegen AAV.

Bij het afnemen, hanteren en bewaren van stalen van patiënten worden standaard hygiënische maatregelen van het ziekenhuis toegepast. De stalen worden bewaard in gesloten verpakkingen met beperkte toegang en onder gecontroleerde bewaarcondities.

Naam en locatie van het studiecentrum in België: UZ Leuven; Herestraat 49, 3000 Leuven, België

Geschat aantal patiënten in België: maximaal 3 patiënten

Begin- en einddatum van de studie in België: mei 2026 tot ongeveer april 2031