

# **Onderzoeks- en ontwikkelingskader voor een beoogde opzettelijke introductie van een genetisch gemodificeerd organisme**

## **GNT-016-MDYF**

**Klinische studie naar microdystrofine (GNT0004) gentherapie bij Duchenne spierdystrofie: Een fase I/II/III-studie met een dosisbepalingsdeel, gevolgd door een viervoudig blind placebo-gecontroleerd deel ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid, en daarna door een langetermijn-veiligheidsopvolgingsdeel bij ambulante jongens.**

### **1. Beschrijving van het genetisch gemodificeerd organisme**

GNT0004 is een recombinant adenogeassocieerd parvovirus (AAV) -vector waarin de genen van de replicatie met wild-type AAV en van de virusmantel (beschermend omhulsel van een virus) werden verwijderd en vervangen door de hMD1-expressiecassette. De beoogde uitkomst van de genetische modificaties in GNT0004 was om een vector te genereren die replicatie-incompetent zou zijn en enkel zou dienen om een functioneel transgeen dat voor het hMD1-gen codeert in te brengen bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD) en mutatie van het dystrofine-gen.

Deze gentherapie is bedoeld om patiënten met DMD, ongeacht hun genetisch defect, te voorzien van een geoptimaliseerd microdystrofine-eiwit. Hoewel deze microdystrofine korter is dan de dystrofine met volledige lengte, werd deze ontwikkeld om belangrijke functionele gebieden te behouden en heeft deze het vermogen aangetoond om de ziekteprogressie aanzienlijk te vertragen of duidelijk af te remmen in DMD-modellen van knaagdieren en hondachtigen. Aangezien GNT0004 dus geen virusmantel- en replicatiegenen heeft, die nodig zijn voor virale replicatie en deeltjesvorming, kan het zichzelf niet reproduceren. De functie ervan is het aanleveren van een geoptimaliseerd microdystrofine-eiwit voor patiënten met DMD.

### **2. De aard en het doel van de voorziene opzettelijke introductie**

GNT0004 zal worden geïntroduceerd ten behoeve van een klinische studie (protocol GNT-016-MDYF) ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudig perifeer intraveneus (IV)-infuus met GNT0004 bij patiënten met Duchenne spierdystrofie.

### **3. Beoordeling van het potentiële risico voor de menselijke gezondheid en het milieu in verband met de opzettelijke introductie**

GNT0004 wordt rechtstreeks als infuus ingebracht bij de proefpersoon in het ziekenhuis. Verwacht wordt dat het infuus slechts in beperkte mate in de lichaamsvloeistoffen van de deelnemer terecht komt. Aangezien de GNT0004-vector bovendien niet-replicatief is, wordt de verspreiding van uitgescheiden virale deeltjes en genoverdracht naar andere organismen dan de proefpersonen van de studie onwaarschijnlijk geacht. Doordat deze niet-replicatief is en door de niet-infectieuze aard van het uitgescheiden DNA en de geringe hoeveelheden die worden uitgescheiden, kan het risico voor het milieu dus minimaal worden geacht.

#### **4. Beoogde maatregelen om het potentiële risico te beperken, om de opvolging van de opzettelijke introductie te bepalen en te garanderen**

GNT0004 is een studiegeneesmiddel dat verzonden wordt naar studiecentra in glazen type I-flacons van 4 ml (primaire verpakking) met 2,5 ml product die in ingevroren toestand worden bewaard bij  $-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$ . Elk flacon met studiegeneesmiddel is verpakt in een apart verzegelde doos (secundaire verpakking). Het vereiste aantal flacons met GNT0004 wordt verzonden door een gespecialiseerde vervoerder vanaf de productielocatie naar de ongeblindeerde apotheker of vertegenwoordiger van het klinisch centrum, overeenkomstig de standaardaanbevelingen voor het vervoer van biologisch gevaarlijk materiaal.

Daar GNT0004 als Bioveiligheidsniveau 1 (BSL-1) wordt beschouwd en in een klinische studie wordt gebruikt, wordt het gebruik ervan beperkt tot ziekenhuisvoorzieningen die gecontroleerd werden op het hanteren van biologisch gevaarlijk en besmettelijk materiaal, inclusief opslag- en afvalbeheer. Al het betrokken personeel in het centrum wordt getraind in goede praktijken inzake bioveiligheid, die moeten worden toegepast bij het ontdooien, het vervoer naar de kamer voor toediening, de voorzorgsmaatregelen tijdens de toediening, en de afdanking van biologisch afval.

De opdrachtgever verstrekt een apotheekhandleiding aan het studiecentrum met richtlijnen voor het documenteren van het toezicht op het studiegeneesmiddel vanaf het moment van aankomst in het studiecentrum tot de eindverantwoordelijkheid en vernietiging. Bovendien zijn in de handleiding de processen beschreven die noodzakelijk zijn voor het beheren en documenteren van problemen. De risico's die verbonden zijn aan de introductie van het ggo in het milieu of de risico's voor het personeel als de verpakking beschadigd is en/of er sprake is van een inbreuk op de opslagvoorwaarden, of bij onopzettelijk lekken in het studiecentrum of tijdens het vervoer/de opslag, worden minimaal geacht.

GNT0004 wordt enkel gehanteerd door getraind personeel. Indien er toch sprake is van een lek en/of onopzettelijke blootstelling: het product is niet-pathogeen en niet-replicatief, waardoor verspreiding en risico's voor het milieu of personeel beperkt blijven.

Personeel dat GNT004 hanteert, draagt persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) (laboratoriumjas, schort, handschoenen en veiligheidsbril) overeenkomstig de lokale standaardprocedures voor BSL-1-producten. Er zal een geschikte absorptiekit beschikbaar zijn in de ruimtes waar GNT0004 wordt klaargemaakt en toegediend, overeenkomstig de lokale standaardprocedures voor BSL-1-producten.

Vaste lokale standaardprocedures voor het hanteren van mogelijk biologisch gevaarlijke materialen, zoals patiëntstalen/-vloeistoffen en medisch afval (autoclaven, veiligheidscontainers, ontsmettingsmiddelen en geschikte reinigbare oppervlakken), moeten worden nageleefd.

Aangezien GNT0004 niet-replicatief is, kunnen uitgescheiden virale deeltjes zich niet vermenigvuldigen, waardoor de verspreiding van het ggo inherent beperkt is.

#### **5. Datum en locatie van introductie**

**Begin- en einddatum van de studie in België:** april 2026 – november 2031

**Geschat aantal patiënten in België:** 10

**Locaties van introductie:**

Universitair Ziekenhuis Leuven  
Herestraat 49  
3000 Leuven

Academisch Ziekenhuis Brussel – Universitair Kinderziekenhuis Koningin Fabiola  
Avenue Jean Joseph Crocq 15  
1020 Brussels