

Rapport de la consultation du public sur le dossier B/BE/21/BVW3

Essai Clinique 2019-003159-12 de la firme Prevail Therapeutics: A Phase 1/2 Ascending Dose Study to Evaluate the Safety and Effects on Progranulin Levels of PR006A in Patients with Fronto-Temporal Dementia with Progranulin Mutations (FTD-GRN) (PROCLAIM)

Contexte réglementaire

La demande d'essai clinique avec un médicament des organismes génétiquement modifié (OGM) a été introduite conformément à l'arrêté royal du 21 février 2005 réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement d'organismes génétiquement modifiés ou de produits en contenant (Moniteur belge du 24/02/2005, p. 7129).

Procédures de consultation et d'information du public

La consultation du public s'est déroulée du 28/07/2021 au 27/08/2021.

Le SPF Santé publique et l'AFMPS ont diffusé une nouvelle sur leur site internet annonçant cette consultation.

Ce rapport présente le résultat de cette consultation du public (nombre de commentaires, types de commentaires et de questions,...).

Ce rapport constitue une pièce du dossier de décision pour l'autorisation (ou non) de l'essai qui est soumis aux ministres fédéraux compétents.

Résultat de la consultation

4 formulaires de consultation en ligne recevables ont été complétés pour cet essai. Ces formulaires ont été complétés en néerlandais.

Votre commentaire ou question sur l'évaluation des risques ("biosécurité") du dossier (santé humaine ou animale, toxicité, allergie, impact nutritionnel, environnement,...) :

- (1) In het dossier staat dat het geïnjecteerde DNA-virus zal zorgen voor langdurige aanmaak van progranuline. Dit is een hormoon dat gelinkt wordt aan tumorigenese. Daarom de volgende vragen: Is er een kans op kankervorming bij de patiënten en wordt dit gemonitord?

Hoe lang blijven de uitgescheiden virusdeeltjes intact in het afvalwater? Kan de algemene waterzuivering voldoende virusdeeltjes uitzuiveren, of is de 'levensduur' zo kort dat dit geen issue is?

Ook al is het een niet-repliceerbaar virus, er is toch een kleine kans dat er replicatie plaatsvindt als een cel een co-infectie met een ander AAV heeft. Maar als ik het goed begrijp zijn enkel primaten vatbaar voor het virus. Dus uitgescheiden virusresten in het afvalwater kunnen geen impact hebben op watergebonden organismen ook niet als er een ander helper-AAV aanwezig zou zijn?

(2) /

(3) In het kader van een kosten-baten analyse, kan ik geen bezwaar aantonen tegen de klinische proef en de vooropgestelde proefopzet. Ik meen dat de pre-klinische farmacologische testen voldoende de veiligheid aangewezen hebben, en het gebruik van adenovirusvectoren is geen onbekend en nieuw terrein meer. Het is belangrijk om in de "informed consent" duidelijk aan te geven dat de toedieningswijze wel risico's inhoudt.

(4) A. Menselijke of dierlijke gezondheid

o Menselijke gezondheid

- PR006A' is replicatie-incompetent en naar verwachting niet kan overleven, vermenigvuldigen of verspreiden. Echter staat dit in contrast tot uitscheiding via lichaamssecretie 's (cfr. plasma, speeksel, zaadcellen en urine).
- Welke techniek wordt aangewend om de progranuline- niveaus te meten?
- Indien het middel werkt, leidt dit tot een aanhoudende productie van progranuline echter kan dit tevens stopgezet worden?
- Wat is de detectielimiet van de uitscheidingsanalyse?
- Wordt de invloed nagegaan op de Von Willebrand factor? Meer bepaald wat is de expressie?
- Hoe wordt het risico op insertionele mutagenese geverifieerd?
- Hoe vindt de praktische toediening van PR006A plaats? Immers men spreekt van intracisternale injectie in de cisterna magna – onder radiogeleiding?
 - o Hoe wordt de verdeling van het middel opgevolgd gezien de bevoeiing van de cisterna magna

B. Toxiciteit

- Wat is de LD50 van het middel en hoe werd dit geëvalueerd?
- Wordt de tumor geniciteit onderzocht?

C. Allergeniciteit

- Hoe wordt dit geëvalueerd in de praktijk? Meting van welke (bloed)parameters?
- Optreden van allo-immunreacties wordt nagegaan?

D. Nutrionele impact

- Geen opmerkingen

E. Leefmilieu

- Geen opmerkingen

Votre commentaire ou question sur la procédure d'autorisation de l'expérimentation prévue dans le dossier (qui évalue, comment, critères pris en compte, qui autorise, conditions d'autorisation, implication du public,...) :

(1) /

(2) /

(3) Bij deze proefopzet moet rekening gehouden worden met het "placebo"effect, zoals bij alle terminale behandelingen (maar of dat nu een slechte zaak is, is een andere ethische vraag).

(4) A. Hoe verloopt evaluatie?

- Wat is het studieopzet van deze studie? Immers zowel onderzoeker als patiënt zijn op de hoogte van toediening van het middel?
- Beperkte evaluatie – gezien slechts 2 patiënten – hoe wordt de data gecorreleerd/geëvalueerd?

B. Voorwaarden tot toelating?

- Bij welke patiënten groep wordt dit middel aanbevolen? o Hoe vindt de patiënt selectie/inclusie plaats?
- Wat met de lange termijn veiligheid?

Votre commentaire ou question générale sur le dossier (avantages, impact économique, question liée à la commercialisation,...) :

(1) /

(2) Nuttig onderzoek

(3) Frontotemporale dementie is een zeer ernstige ziekte, met een enorme impact op de levenskwaliteit van de patiënt zelf of van zijn omgeving. Als mantelzorgen en dochter van een patiënt met (niet aangetoonde) vermoedelijk FT dementie, ben ik wel bevooroordeeld in dit dossier en wil ik benadrukken dat onderzoek naar eventuele (verlichtende) behandelingen moet gestimuleerd worden. De kosten-baten analyse is voor mij persoonlijk dus overwegend positief.

(4) A. Voordelen

- Is het middel in staat om het degeneratieve proces stop te zetten?
- Gezien frontotemporale dementie niet te genezen is, hoe kan men dit geneesmiddelen positioneren in de markt of anders gestipuleerd wat is de meerwaarde ten op zichte van symptomatologische behandeling?

B. Economische impact

- Welke kosten worden geëvalueerd na toediening van het middel?
- Zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door het middel?
- Zorgkosten die zich voordoen in 'gewonnen' levensjaren ~ indirecte medische kosten?
- Vindt er analyse plaats via Quality Adjusted Life Years?

C. Commercialisatie

- Hoe wordt het PGRN- eiwitniveau bepaald?
- Wie is het doelpubliek voor het voorschrijven van het middel: neurologen? Of anders gestipuleerd hoe wordt de marketing voorbereid?

Conclusion :

Les résultats de la consultation publique ont été communiqués au Conseil Consultatif de Biosécurité.

Le Conseil Consultatif de Biosécurité a formulé une réponse aux commentaires qui étaient directement liés à la biosécurité (voir avis BAC SC/1510/BAC/2021_1034).