

Verslag van de raadpleging van het publiek over het dossier B/BE/21/BVW3

Klinische proef 2019-003159-12 van de firma 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)

Reglementaire context

De aanvraag voor een proef met genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) werd ingediend overeenkomstig het koninklijk besluit van 21 februari 2005 tot reglementering van de doelbewuste introductie in het leefmilieu van genetisch gemodificeerde organismen of van producten die er bevatten (Belgisch Staatsblad van 24/02/2005, p. 7129).

Procedures inzake de raadpleging en het informeren van het publiek

Het publiek werd geconsulteerd van 28/07/2021 tot en met 27/08/2021.

De FOD Volksgezondheid en het FAGG hebben via een nieuwsbericht op hun website deze raadpleging aangekondigd.

In dit verslag wordt het resultaat van de raadpleging van het publiek voorgesteld (aantal opmerkingen, aard van de opmerkingen/vragen, ...).

Dit verslag maakt deel uit van het beslissingsdossier dat wordt voorgelegd aan de bevoegde federale ministers voor de (al dan niet) toelating van de proef.

Resultaat van de raadpleging

Er werden **4 formulieren** verstuurd via de website. Deze formulieren werden ingevuld in het Nederlands.

Uw vragen of opmerkingen over de risico-evaluatie (« bioveiligheid ») van het dossier (menselijke of dierlijke gezondheid, toxiciteit, allergeniciteit, nutritionele impact, leefmilieu, ...):

- (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

Uw vragen of opmerkingen rond de toelatingsprocedure van het experiment voorzien in het dossier (wie evalueert het, hoe, criteria waarmee rekening werd gehouden, wie geeft toelating, voorwaarden voor toelating, betrokkenheid van het publiek, ...):

(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?

Uw algemene vragen of opmerkingen over dit dossier (voordelen, economische impact, vragen in verband met de commercialisering, ...):

(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?

Conclusie :

Het resultaat van de raadpleging werd gecommuniceerd aan de Bioveiligheidsraad.

De Bioveiligheidsraad heeft een antwoord geformuleerd op de opmerkingen die rechtstreeks betrekking hadden op bioveiligheid (zie advies BAC SC/1510/BAC/2021_1035).