

Informatie voor het publiek

Korte titel van het onderzoek: een onderzoek om kennis op te doen over een experimentele gentherapie, bidridistrogene xeboparvovec (SRP-9003) genoemd, als mogelijke behandeling voor ledemaat-gordelspierdystrofie 2E/R4

Volledige titel van het onderzoek: een fase 3, multinationale, open-label, systemisch genafgifteonderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van SRP-9003 bij proefpersonen met schouder- en bekkengordel spierdystrofie 2E/R4

EU-nummer van het klinisch onderzoek: 2022-503112-17-00

Korte beschrijving van het project

Ledemaat-gordelspierdystrofie, afgekort als **LGMD (limb girdle muscular dystrophy)**, is een groep zeldzame ziekten die de spieren aantasten. LGMD's worden veroorzaakt door genetische mutaties. Deze genetische mutaties veroorzaken fouten in de instructies die ons lichaam heeft om eiwitten te maken die belangrijk zijn voor de gezondheid van de spieren. Zonder deze eiwitten ervaren mensen met LGMD spierverslechting en spierzwakte die met de tijd verergeren.

Eén type LGMD wordt LGMD type 2E/R4 genoemd, afgekort als **LGMD2E/R4**. Mensen met LGMD2E/R4 hebben een genetische mutatie waardoor ze het eiwit bèta-sarcoglycaan (afgekort als **bèta-SG**) niet kunnen maken. Mensen met LGMD2E/R4 beginnen gewoonlijk symptomen, zoals moeilijkheden met lopen, springen en traplopen, te vertonen voordat ze 10 jaar oud worden. Meestal verliezen ze het vermogen om te stappen zonder hulp in hun tienerjaren. LGMD2E/R4 wordt ook in verband gebracht met vroegtijdig overlijden. Er bestaat momenteel geen behandeling of kans op genezing voor LGMD2E/R4.

Beschrijving van het genetisch gemodificeerd organisme (GGO)

Bidridistrogene xeboparvovec (ook bekend als **SRP-9003**) is een experimentele **gentherapie**. Gentherapie is ontworpen om de onderliggende oorzaak van een genetische ziekte te behandelen. Bidridistrogene xeboparvovec is ontwikkeld om een gecorrigeerde versie te bevatten van het gemuteerde gen dat LGMD2E/R4 veroorzaakt. Het bevat ook een **medium** (ook wel een **vector** genoemd) dat bedoeld is om het gecorrigeerde gen te beschermen en dit af te leveren aan de cellen waar het niet-werkende gen moet worden vervangen.

Het doel van de behandeling met bidridistrogene xeboparvovec is het vervangen van het niet-werkende gen door een gen dat wel werkt, waardoor een persoon met LGMD2E/R4 bèta-SG kan aanmaken.

Primaire doelstelling van het onderzoeksproject: meer te weten komen over het effect van bidridistrogene xeboparvovec op de productie van bèta-SG in de spieren.

Wereldwijd zullen ongeveer 15 deelnemers met LGMD2E/R4 bidridistrogene xeboparvovec krijgen, waaronder 2 tot 4 deelnemers in België.

Welke behandelingen zullen de deelnemers krijgen?



Alle deelnemers zullen 1 dosis bidridistrogene xeboparvovec krijgen. De behandeling duurt ongeveer anderhalf uur en zal intraveneus (via een naald in een ader) worden gegeven. Alle deelnemers zullen ook een type geneesmiddel innemen dat steroïde wordt genoemd. De deelnemers zullen een steroïde oraal (via de mond) innemen, te beginnen op de dag voor de behandeling met bidridistrogene xeboparvovec en gedurende ten minste twee maanden daarna.

Hoelang zullen de deelnemers aan het onderzoek deelnemen?

De deelnemers zullen maximaal 66 maanden (ongeveer 5,5 jaar) aan het onderzoek deelnemen. Dit omvat 6 maanden vóór de behandeling en 5 jaar na de behandeling. In België start het onderzoek in mei 2024 en eindigt het in januari 2031.

Wie kan meedoen aan dit onderzoek?

Aan dit onderzoek zullen mensen deelnemen die minstens 4 jaar oud zijn en LGMD2E/R4 hebben dat is bevestigd door genetische testen. Aan dit onderzoek zullen geen mensen deelnemen die gentherapie, stamceltransplantaties of een

behandeling met genbewerking hebben gekregen. Daarnaast kan het zijn dat mensen met bepaalde medische aandoeningen niet aan het onderzoek kunnen deelnemen.

Waar zal dit onderzoek plaatsvinden?

In België zal dit onderzoek plaatsvinden in deze onderzoekscentra (locaties):

Onderzoekscentrum 1	UZ Leuven Herestraat 49 3000 Leuven België
Onderzoekscentrum 2	UZ Gent Corneel Heymanslaan 10 9000 Gent België

Er zullen wereldwijd ongeveer 12 tot 14 onderzoekscentra bij dit onderzoek betrokken zijn.

De aard, het doel en de mogelijke voordelen van de voorziene opzettelijke vrijgave

Het doel van gentherapie met bidridistrogene xeboparvovec is het verhogen van de productie van bèta-SG in de spieren. De hoop is dat dit de progressie van spierzwakte zal vertragen, die doorgaans voorkomt bij mensen met LGMD2E/R4, en dat zo na verloop van tijd de spierkracht zal verbeteren.

De doelstellingen van dit klinische onderzoek zijn het bestuderen van de veiligheid en werkzaamheid van bidridistrogene xeboparvovec.

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

- De vector die bedoeld is om het gecorrigeerde gen aan de cellen af te leveren, is een soort virus, maar deze verschilt van een normaal virus. Normale virussen (zoals de griep) komen het lichaam binnen, hechten zich aan de cellen en maken kopieën van zichzelf, wat dan tot een infectie leidt. Wetenschappers hebben dit virus dermate aangepast dat er niet van wordt verwacht dat het kopieën van zichzelf maakt en een infectie veroorzaakt eens het zich in het lichaam bevindt. De enige functie van een virus die behouden blijft, is het vermogen om cellen in het lichaam op te sporen en zich daaraan te hechten. Dat is de reden waarom wetenschappers dit virus een medium of een virale vector noemen. Het is bedoeld om het gecorrigeerde gen naar de cellen te brengen die het nodig hebben.
- De virale vector in bidridistrogene xeboparvovec is gemaakt van een type virus dat een **adeno-geassocieerd virus (AAV)** wordt genoemd. Deze virussen komen voor in de natuur. Ze kunnen mensen infecteren, maar veroorzaken doorgaans geen ziekte of aandoening. Op zichzelf wordt van de virale vector in bidridistrogene xeboparvovec niet verwacht dat deze zichzelf zal reproduceren. De enige manier waarop dit kan gebeuren, is als er bepaalde andere virussen in het lichaam aanwezig zijn, waaronder een ander AAV. Mocht dit onverhoopt toch gebeuren, dan zijn er geen aanwijzingen dat dit een bedreiging zou vormen voor de gezondheid van de mens.
- Bidridistrogene xeboparvovec maakt gebruik van een virale vector om het bèta-SG-gen aan het lichaam toe te voegen. Sommige vectoren kunnen gedurende enkele weken na een infusie via lichaamsvloeistoffen (volbloed, serum, urine, speeksel) worden doorgegeven. Dit proces, vectoruitscheiding genoemd, is de reden waarom deelnemers gedurende ten minste vier weken na hun infusie speciale richtlijnen moeten volgen. Het risico op overdracht door virusuitscheiding is naar verwachting minimaal, omdat het onwaarschijnlijk is dat de virale vector zichzelf zal reproduceren en omdat niet wordt verwacht dat deze buiten de behandelde deelnemer zal overleven. Als onderdeel van dit klinische onderzoek (en eventuele toekomstige onderzoeken met bidridistrogene xeboparvovec), zullen onderzoeksartsen en onderzoekers de potentiële effecten van virusuitscheiding in de gaten houden.
- Een van de potentiële bekommernissen over gentherapie in het algemeen is de vraag of er potentieel ongewenste genetische mutaties kunnen worden veroorzaakt, inclusief mutaties die kunnen leiden tot de ontwikkeling van kankercellen. Het tot nu toe uitgevoerde onderzoek (bij ratten, honden, apen en mensen) suggereert dat dit zelden voorkomt bij virale vectoren. Bovendien heeft onderzoek dat tot nu toe werd gedaan met bidridistrogene

xeboparovec, zowel in het laboratorium als in klinische onderzoeken, geen bewijs getoond van tumorontwikkeling na behandeling, zelfs niet na langdurige opvolging. De effecten van bidridistrogene xeboparovec zullen naar verwachting beperkt blijven tot de behandelde personen. Er is geen risico bekend dat genetische mutaties worden doorgegeven aan toekomstige generaties.

- De virale vector van bidridistrogene xeboparovec is niet ontworpen om delen van een virus te bevatten waardoor deze zichzelf kan reproduceren. Het is ook zo ontworpen dat het geen potentieel schadelijke genen bevat. Bidridistrogene xeboparovec is ontworpen om een gen af te leveren dat enkel helpt bij het aanmaken van een eiwit dat al aanwezig is in een gezond menselijk lichaam, dus de behandeling zal naar verwachting niet toxisch zijn voor mensen. Uit onderzoek dat tot nu toe werd gedaan, blijkt dat er geen aanwijzingen zijn voor toxische effecten wanneer bidridistrogene xeboparovec wordt gegeven in de dosis die in dit onderzoek zal worden gebruikt.
- In tot op heden uitgevoerde klinische onderzoeken naar bidridistrogene xeboparovec zijn er geen immunoreacties op de behandeling geweest. Immunoreacties werden in de gaten gehouden, behandeld en waren omkeerbaar. De deelnemers krijgen een type geneesmiddel, een steroïde genaamd, om de immunoreactie op AAV-therapie tot een minimum te beperken. De deelnemers zullen ook nauwlettend worden gevolgd, vooral in de eerste paar weken na de behandeling, wanneer het risico op een immunoreactie het grootst is.

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

Zorgverleners en personeel van het onderzoekscentrum zullen worden opgeleid in de beste veiligheidspraktijken die moeten worden toegepast tijdens de bereiding van bidridistrogene xeboparovec in de apotheek, het transport naar de behandelkamer, de voorzorgsmaatregelen tijdens de infusie en het weggooien van het product.

De opleiding omvat ook zorgverleners aanleren om beschermende kleding te dragen bij het toedienen van de behandeling, apparatuur beschikbaar te hebben om eventueel gemorst materiaal veilig op te ruimen en medisch afval op de juiste manier af te voeren.

Bidridistrogene xeboparovec zal naar onderzoekscentra worden verzonden in overeenstemming met de standaardaanbevelingen voor het veilige transport van experimentele gentherapieën.

Enkel deelnemers die aan het klinische onderzoek deelnemen, mogen bidridistrogene xeboparovec krijgen, en alleen bevoegd personeel mag bidridistrogene xeboparovec toedienen of infuseren. Alle onderzoeksgeneesmiddelen moeten worden opgeslagen in een veilige, omgevingsgecontroleerde en bewaakte ruimte in overeenstemming met de op het etiket vermelde opslagomstandigheden, waarbij de toegang beperkt is tot bevoegd personeel van het onderzoekscentrum.

De onderzoeksarts is verantwoordelijk voor de verantwoording van de onderzoeksgeneesmiddelen, de afstemming en het bijhouden van de dossiers (d.w.z. dossiers in verband met ontvangst, afstemming en definitieve afvoer). Er wordt niet verwacht dat bidridistrogene xeboparovec doelbewust in het milieu buiten het onderzoekscentrum waar de toediening plaatsvindt, zal terechtkomen. De risico's in verband met het vrijkomen in het milieu (bijvoorbeeld als de verpakking en/of de opslagplaats stukgaat of er per ongeluk wordt gemorst in het onderzoekscentrum of tijdens de verzending/opslag) zullen naar verwachting verwaarloosbaar zijn.

Er worden instructies gegeven aan de families en verzorgers van de deelnemers over het gebruik van beschermende handschoenen als/wanneer ze in rechtstreeks contact komen met de lichaamsvloeistoffen en/of afvalstoffen van de deelnemer, en over het gebruik van goede handhygiëne gedurende minimaal 4 weken na de infusie van bidridistrogene xeboparovec.

Bovendien mogen deelnemers gedurende twee jaar na het krijgen van bidridistrogene xeboparovec geen bloed doneren.

Vertrouwelijkheid van deelnemersinformatie

Informatie die tijdens dit klinische onderzoek over deelnemers wordt vernomen, wordt door het onderzoekspersoneel vertrouwelijk behandeld. Alle informatie die wordt verzameld of gerapporteerd, zal gebruikmaken van een deelnemersidentificatienummer in plaats van de naam van de deelnemer. Alleen de onderzoeksarts en het onderzoekspersoneel kunnen het nummer koppelen aan de naam van de deelnemer. Om aan dit onderzoek deel te nemen, moeten de deelnemers het onderzoeksteam toestemming geven om hun gezondheidsinformatie te gebruiken, inclusief informatie die rechtstreeks van de deelnemer is verkregen of uit hun bestaande medische dossiers is verzameld. Als een

persoon niet wil dat de onderzoeksarts zijn/haar gezondheidsinformatie gebruikt, mag die persoon niet deelnemen aan dit onderzoek.