

## Openbare informatie

### 1. Titel van de klinische studie

« Een open-label, systemische genafgiftestudie in twee delen naar de veiligheid en expressie van RO7494222 (SRP-9001) bij proefpersonen met Duchenne-spierdystrofie tot vier jaar oud (ENVOL)»

### 2. Naam en adres van de opdrachtgever

**F. Hoffman-La Roche Ltd**  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Bazel, Zwitserland

### 3. Informatie over het GGO

Recombinant adeno-geassocieerd virus (AAV) serotype rh74 (geïsoleerd van de resusaap) dat het humaan micro-dystrofine (hMicro-Dys)-gen bevat voor de behandeling van Duchenne-spierdystrofie (DMD).

De cellulaire samenstelling van RO7494222 (SRP-9001) wordt vergemakkelijkt via het transfectieproces. Dit proces maakt gebruik van drie DNA-bevattende plasmiden: de "transfervector" die het therapeutische gen van belang (gene of interest, GOI) bevat - pAAV.MHCK7.Micro-Dystrophin, het "rep/Cap"-plasmide - pNLREP2-Caprh74, en een "helper plasmide" dat over het algemeen meerdere belangrijke (adenovirus) genen bevat

### 4. Beschrijving van de klinische studie

De vrijgave van het GGO wordt gedaan in het kader van de klinische studie BN43881 (ENVOL).

De primaire doelstelling van deze studie is de evaluatie van de veiligheid en expressie van RO7494222 (SRP-9001) bij DMD-patiënten jonger dan 4 jaar.

Tot op heden zijn er beperkte behandelingsmogelijkheden voor patiënten met DMD de huidige behandeling is ondersteunend en kan het beloop niet keren van deze slopende en uiteindelijk fatale ziekte.

RO7494222 (SRP-9001) is een gentherapie die is ontworpen om de onderliggende biologische oorzaak van DMD te behandelen door het disfunctionele of ontbrekende dystrofine-eiwit te vervangen door een functioneel ingekort dystrofine, micro-dystrofine genaamd, in hart- en skeletspieren, de belangrijkste weefsels die worden aangetast bij deze dodelijke degeneratieve ziekte. Daarmee zou micro-dystrofine de hoofdoorzaak van DMD aanpakken, het verloop van de ziekte veranderen en voldoen aan een belangrijke onervulde medische behoefte.

Dit is een fase II-, open-label, systemische genafgiftestudie van RO7494222 (SRP-9001) met een enkele groep bij ongeveer 21 mannelijke deelnemers met DMD van de geboorte tot jonger dan 4 jaar oud. De deelnemers aan de studie zullen in vier cohorten worden verdeeld en de veiligheid van de vorige cohort

zal door het gemeenschappelijk toezichtcomité worden geëvalueerd voordat de deelnemers aan de volgende cohort worden toegelaten.

- Cohort A bestaat uit ongeveer 10 deelnemers van  $\geq 3$  jaar oud tot  $< 4$  jaar oud
- Cohort B bestaat uit ongeveer 4 deelnemers van  $\geq 2$  jaar oud tot  $< 3$  jaar oud
- Cohort C bestaat uit ongeveer 4 deelnemers die  $> 6$  maanden tot  $< 2$  jaar oud zijn
- Cohort D bestaat uit ongeveer 3 deelnemers die  $\leq 6$  maanden oud zijn

De totale duur van de deelname van elke proefpersoon aan de studie is naar verwachting ongeveer 264 weken.

De start van de studie (Eerste patiënt in) in België wordt verwacht voor het vierde kwartaal van 2022 (Q4 2022) en het einde van de studie wordt verwacht in november 2032. In België zal één studieziekenhuiscentrum “CRMN -Liege CHR Citadelle, 1 Bvd du XII de Ligne 4000 Luik” deelnemen aan de studie met ongeveer 4 geplande patiënten.

## **5. Samenvatting van de beoordeling van de effecten en milieurisico's**

### **5.1. De eigenschap van het verminderen van andere micro-organismen**

Er zijn geen meldingen dat de AAV, gebruikt om RO7494222 (SRP-9001) te produceren, enige eigenschap bezit van het verminderen van andere micro-organismen. Dieren of planten worden niet aangetast door de eigenschap van het verminderen van andere micro-organismen. Daarom wordt niet verwacht dat RO7494222 (SRP-9001) enig risico veroorzaakt op Schadelijk effect op de biologische diversiteit dat toe te schrijven is aan de eigenschap van het verminderen van andere micro-organismen.

### **5.2. Pathologie**

Adeno-geassocieerde virussen (AAV) zijn DNA-virussen met één streng waarvan niet is aangetoond dat ze bij de mens pathologie veroorzaken.

### **5.3. Productiviteit van schadelijke stoffen**

Het recombinante virus brengt micro-dystrofine-eiwit tot expressie en produceert geen schadelijke stoffen.

### **5.4. Eigenschap van het horizontaal overdragen van nucleïnezuur**

Van de genetisch aangepaste AAV die wordt gebruikt om RO7494222 (SRP-9001) af te leveren, is aangetoond dat het een zeer klein deel van het totale aantal geïnjecteerde virale genomen afstoot, en het vermogen om horizontaal nucleïnezuur over te dragen wordt beschouwd als aanzienlijk gedegradeerd in vergelijking met wtAAV, wat de taxonomische soort is waartoe het veranderde organisme behoort. Daarnaast zijn er geen aanwijzingen van niet-menselijke dieren of planten die beïnvloed kunnen worden door "horizontale" transmissie van nucleïnezuur.

Daarom wordt niet verwacht dat RO7494222 (SRP-9001) een waarneembaar risico van schadelijke effecten op de biologische diversiteit inhoudt als gevolg van de eigenschap van het horizontaal overdragen van nucleïnezuur

### **5.5. Algemene beoordeling**

De recombinante AAV-technologie verschilt van die van wild type (wt) AAV. De rAAV-vectoren bevatten geen virale coderingssequenties en brengen geen Rep-eiwitten tot expressie, die niet alleen voor DNA-replicatie een belangrijke rol spelen, maar ook voor locatiespecifieke integratie en cellulaire groeiremmende effecten. Recombinante producten voor menselijke genterapie worden gebruikt om een therapeutisch "transgen" in somatische cellen af te leveren (en uiteindelijk tot expressie te brengen) voor de behandeling van genetisch erfelijke ziekten. Somatische cellen dragen bij aan de verschillende weefsels van het lichaam, maar niet aan de kiembaan. De effecten van veranderingen aan somatische cellen zijn beperkt tot de behandelde persoon en zouden niet worden geërfd door toekomstige generaties. Daarom moet de bioveiligheidsbeoordeling van rAAV vertrouwen op studies die rechtstreeks met de vectoren worden uitgevoerd in relevante dier- en celmodellen. Recente gegevens hebben specifieke biologische eigenschappen van rAAV, zoals integratiespecificiteit en efficiëntie, verder opgehelderd (Tenenbaum, 2003).

## **6. De voorgestelde maatregelen om de mogelijke risico's te beperken, om de opvolging van het opzettelijke vrijkomen te beheersen en te waarborgen**

RO7494222 (SRP-9001) wordt ingevroren op droogijs, verzonden in een temperatuurgecontroleerde verzenddoos die wordt beheerd door een speciale koerier.

De volgende procedures worden voorgesteld om de verspreiding van het GGO op basis van de risicobeoordeling te vermijden en/of te minimaliseren.

- Het transport wordt uitgevoerd onder verzegelde omstandigheden.

- De toedieningsplaats wordt gedesinfecteerd om de verspreiding van het recombinante organisme in het milieu te minimaliseren.
- Gezinsleden en verzorgers krijgen de instructie om goede handhygiëne toe te passen na toediening van het geneesmiddel. Hiervoor moeten de handen regelmatig met zeep worden gewassen en moeten geschikte beschermende handschoenen worden gedragen, als er sprake is van direct contact met lichaamsvloeistoffen en uitwerpselen van de behandelde persoon.

### **Duur van de behandeling**

De flacons moeten voor toediening ontdooid worden, wat volgens de handleiding voor de apotheek ongeveer 90 minuten tot 2 uur duurt. RO7494222 (SRP-9001) zal gedurende ongeveer 1-2 uur worden toegediend via een perifere ledemaatader volgens de procedures beschreven in de toedieningsinstructies (of toedieningshandleiding). Deelnemers moeten gedurende ten minste 6 uur na voltooiing van de infusie nauwlettend in de gaten worden gehouden.

### **Methoden en procedures om de verspreiding van de GGO's te vermijden en/of te minimaliseren**

Buiten de locatie van het vrijkomen:

Al het betrokken personeel op het studieziekenhuis wordt getraind in de best practices betreffende de bioveiligheid die moeten worden toegepast tijdens de bereiding in de apotheek, het vervoer naar de toedieningsruimte, voorzorgsmaatregelen tijdens de toediening en wegwerpen van biologisch afval. Dergelijke training omvat onder andere het dragen van aangepaste beschermende kleding, handschoenen en veiligheidsbrillen, de constante aanwezigheid van een absorptiepakket en het ontsmetten van afval voorafgaand aan het wegwerpen.

### **Persoonlijke beschermingsuitrusting (PPE) gebruikt voor de procedure**

- Handschoenen (dubbele handschoenen)
- Veiligheidsbril
- Wegwerpisolatieschort
- Er moeten ook geschikte PBM's worden gebruikt voor de onderarmen, zoals mouwbescherming of het aantrekken van handschoenen over de mouwen van de labjas.
- Het personeel mag niet met AAV werken als er sprake is van een snee in de huid of als de huid open ligt.

**Maatregelen ter ontsmetting/reiniging na toediening of in het geval van onbedoeld morsen (*d.w.z.* maatregelen ter ontsmetting/reiniging van mogelijk besmette materialen, oppervlakken en ruimtes). Daarnaast moeten de toegepaste ontsmettingsprocedures worden gerechtvaardigd, door bewijs aan te leveren dat de gekozen methode voldoende actief is tegen de klinische vector.**

In geval van onbedoeld morsen van RO7494222 (SRP-9001) tijdens de dosisbereiding en toediening aan de patiënt bij de zorgverlener, worden de instructies van de opdrachtgever uit de handleiding voor de apotheek gevolgd om het morsgebied te beperken en onmiddellijk te ontsmetten, om verdere verspreiding te voorkomen. Alle verontreinigde materialen worden plaatselijk verwerkt door verbranding of autoclavering. Alle andere plaatsen worden gereinigd volgens de normale ontsmettingsprocedures volgens de NIH/CDC-richtlijnen voor het hanteren van middelen op bioveiligheidsniveau 1 en de handleiding voor de apotheek.

1. Evacueer het gebied, verwijder verontreinigde PBM's en laat middelen minimaal 30 minuten intrekken. Start de procedure voor reactie op morsen.
2. Bedek het gemorste gebied met absorberend materiaal. Begin bij de randen en werk naar het midden toe.
3. Giet het ontsmettingsmiddel (bleekmiddeloplossing van 10% gevolgd door alcoholdoekjes) voorzichtig over het gemorste gebied, beginnend bij de randen. Doordrenk het gebied met ontsmettingsmiddel.
4. Zorg voor voldoende tijd om het gemorste materiaal te inactiveren. Voor niet-kleverige morsingen: 15-20 minuten, kleverige morsingen: 30 minuten.
5. Gebruik papieren handdoekjes om het gemorste materiaal op te vegen en werk vanaf de rand naar het midden. Gebruik een tang om stukjes plastic, glas of andere scherpe voorwerpen op te rapen die door de handschoenen heen kunnen prikken.

6. Gooi het absorberend materiaal weg in zakken voor biologisch afval.
7. Reinig het gemorste gebied met keukenpapier gedrenkt in ontsmettingsmiddel. Maak het gemorste gebied goed nat, laat het ontsmettingsmiddel 15-20 minuten langer intrekken en veeg het af met doekjes.
8. Gooi alle schoonmaakmaterialen (doorweekt met ontsmettingsmiddel) in de chemische zak/container en alle besmette PBM's in een zak voor biologisch gevaarlijk materiaal. Sluit de zakken goed.
9. Doe de zak in een tweede zak voor biologisch gevaarlijk afval, doe deze goed dicht en gooi hem weg volgens de richtlijnen voor biologisch gevaarlijk afval van uw instelling.

**Afvalbehandeling (inclusief –indien van toepassing – ontsmetting en weggooien van mogelijk besmet afval dat buiten het klinisch studieziekenhuis wordt verzameld). Identificeer waar van toepassing ook het bedrijf dat verantwoordelijk is voor het afvalbeheer.**

De hoeveelheden die door afscheiding in het milieu worden vrijgegeven, is een zeer klein deel van het totale aantal geïnjecteerde virale genomen, waarvan de meerderheid, zo niet alle, niet als "besmettelijk" wordt beschouwd. Voorgaande studies hebben aangetoond dat sommige vectoren tot een paar weken na de IV-infusie door het lichaam kunnen worden uitgescheiden.

Vectoruitscheidingen kunnen tot 4 weken na de injectie in het bloed, de urine, het speeksel en de ontlasting worden gevonden. De risico's in verband met de vectoruitscheiding zijn zeer minimaal en het is onwaarschijnlijk dat dit leidt tot klinisch significante schadelijke effecten vanwege de niet-pathogene aard en replicatiedeficiëntie van de vector.