

# Informationen für die Öffentlichkeit

**Kurzer Studientitel:** Eine Studie, um mehr über eine in der Prüfung befindliche Gentherapie namens Bidridistrogen xeboparvovec (SRP-9003) als mögliche Behandlung der Gliedergürteldystrophie 2E/R4 zu erfahren

**Vollständiger Studientitel:** Eine multinationale, offene, systemische Gentransferstudie der Phase 3 zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von SRP-9003 bei Studienteilnehmern mit Gliedergürteldystrophie 2E/R4

**EU-Prüfungsnummer:** 2022-503112-17-00

## Kurzbeschreibung des Vorhabens

**Gliedergürteldystrophien** (Limb girdle muscular dystrophies oder kurz **LGMDs**) sind eine Gruppe von seltenen Krankheiten, die die Muskeln betreffen. LGMDs werden durch genetische Mutationen verursacht. Diese genetischen Mutationen verursachen Fehler in den Anweisungen, die unser Körper für die Herstellung von Eiweißen (Proteinen) hat, die für die Gesundheit der Muskeln wichtig sind. Ohne diese Proteine leiden Menschen mit LGMD unter Muskelschwund und Schwäche, die sich mit der Zeit verschlimmern.

Eine Art von LGMD wird LGMD Typ 2E/R4 genannt, oder kurz **LGMD2E/R4**. Menschen mit LGMD2E/R4 haben eine genetische Mutation, die sie daran hindert, ein Protein namens Beta-Sarkoglykan (oder kurz **Beta-SG**) zu bilden. Menschen mit LGMD2E/R4 zeigen in der Regel vor dem 10. Lebensjahr erste Symptome wie Schwierigkeiten beim Laufen, Springen und Treppensteigen. Im Teenageralter verlieren sie in der Regel die Fähigkeit, ohne Hilfe zu gehen. LGMD2E/R4 ist auch mit einem frühen Tod verbunden. Derzeit gibt es keine Behandlung oder Heilung für LGMD2E/R4.

## Beschreibung des genetisch veränderten Organismus (GVO)

**Bidridistrogen xeboparvovec** (auch bekannt als **SRP-9003**) ist eine in der Prüfung befindliche **Gentherapie**. Mit einer Gentherapie soll die Ursache einer genetisch bedingten Krankheit behandelt werden. Bidridistrogen xeboparvovec wurde entwickelt, um eine korrigierte Version des mutierten Gens zu enthalten, das LGMD2E/R4 verursacht. Es enthält auch ein **Vehikel** (auch **Vektor** genannt), das das korrigierte Gen schützen und es an die Zellen liefern soll, in denen das nicht funktionierende Gen ersetzt werden muss.

Das Ziel der Behandlung mit Bidridistrogen xeboparvovec ist es, das nicht funktionierende Gen durch ein funktionierendes zu ersetzen, so dass eine Person mit LGMD2E/R4 in der Lage ist, Beta-SG herzustellen.

**Primäres Ziel des Forschungsvorhabens:** Erforschung der Wirkung von Bidridistrogen xeboparvovec auf die Produktion von Beta-SG in den Muskeln.

Etwa 15 Teilnehmer mit LGMD2E/R4 werden weltweit Bidridistrogen xeboparvovec erhalten, darunter 2 bis 4 Teilnehmer in Belgien.

## Welche Behandlungen werden die Teilnehmer erhalten?



Alle Teilnehmer erhalten 1 Dosis Bidridistrogen xeboparvovec. Die Behandlung dauert etwa anderthalb Stunden und wird intravenös (durch eine Nadel in die Vene) verabreicht. Alle Teilnehmer nehmen auch eine Art von Medikamenten ein, die Steroide genannt werden. Die Teilnehmer nehmen ein Steroid oral (durch den Mund) ein, beginnend am Tag vor der Behandlung mit Bidridistrogen xeboparvovec und für mindestens 2 Monate danach.

## Wie lange bleiben die Teilnehmer in der Studie?

Die Teilnehmer nehmen bis zu 66 Monate (etwa 5 ½ Jahre) an der Studie teil. Dies umfasst 6 Monate vor der Behandlung und 5 Jahre nach der Behandlung. In Belgien wird die Studie im Mai 2024 beginnen und im Januar 2031 enden.

## Wer kann an dieser Studie teilnehmen?

An dieser Studie nehmen Menschen teil, die mindestens 4 Jahre alt sind und bei denen LGMD2E/R4 durch einen Gentest bestätigt wurde. An dieser Studie nehmen keine Personen teil, die eine Gentherapie, Stammzellentransplantation oder Gen-Editing-Behandlung erhalten haben. Außerdem kann es sein, dass Menschen mit bestimmten medizinischen Problemen nicht an der Studie teilnehmen können.

## Wo wird diese Studie durchgeführt?

In Belgien wird diese Studie an folgenden Prüfzentren (Standorten) durchgeführt:

Prüfzentrum 1	UZ Leuven Herestraat 49 3000 Leuven Belgien
Prüfzentrum 2	UZ Gent Corneel Heymanslaan 10 9000 Gent Belgien

Weltweit werden an dieser Studie etwa 12 bis 14 Prüfzentren teilnehmen.

## Die Art, das Ziel und die potenziellen Vorteile der geplanten absichtlichen Freisetzung

Das Ziel der Gentherapie mit Bidridistrogen xeboparvec ist es, die Produktion von Beta-SG in den Muskeln zu erhöhen. Es besteht die Hoffnung, dass dies das Fortschreiten der Muskelschwäche, die bei Menschen mit LGMD2E/R4 typischerweise auftritt, verlangsamen und mit der Zeit die Muskelkraft verbessern wird.

Die Ziele dieser klinischen Prüfung sind die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Bidridistrogen xeboparvec.

## Die Beurteilung der potenziellen Risiken für die menschliche Gesundheit und die Umwelt im Zusammenhang mit der absichtlichen Freisetzung

- Der Vektor, der das korrigierte Gen in die Zellen bringen soll, ist eine Art Virus. Allerdings unterscheidet er sich von einem normalen Virus. Normale Viren (wie z. B. Grippeviren) dringen in den Körper ein, heften sich an Zellen und erstellen Kopien von sich selbst, was zu einer Infektion führt. Wissenschaftler haben dieses Virus so verändert, dass es nicht mehr in der Lage ist, Kopien von sich selbst zu erstellen und eine Infektion zu verursachen, sobald es im Körper ist. Die einzige Funktion eines Virus, die erhalten bleibt, ist seine Fähigkeit, Zellen im Körper aufzusuchen und sich an diese anzuhängen. Deshalb nennen Wissenschaftler dieses Virus ein Vehikel oder einen viralen Vektor. Das Virus soll das korrigierte Gen zu den Zellen bringen, die es benötigen.
- Der virale Vektor in Bidridistrogen xeboparvec wurde aus einem Virustyp namens **adeno-assoziiertes Virus (AAV)** hergestellt. Diese Viren kommen in der Natur vor. Sie können Menschen infizieren, verursachen aber in der Regel keine Krankheiten oder Beschwerden. Es ist nicht zu erwarten, dass sich der virale Vektor in Bidridistrogen xeboparvec selbst reproduziert. Die einzige Möglichkeit, wie dies geschehen könnte, ist, dass bestimmte andere Viren im Körper vorhanden sind, einschließlich eines anderen AAV. Für den unwahrscheinlichen Fall, dass dies geschieht, gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass dies eine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen würde.
- Bidridistrogen xeboparvec verwendet einen viralen Vektor, um dem Körper das Beta-SG-Gen hinzuzufügen. Einige Vektoren können noch mehrere Wochen nach einer Infusion über Körperflüssigkeiten (Vollblut, Serum, Urin, Speichel) übertragen werden. Dieser Prozess, der als Vektorauscheidung bezeichnet wird, ist der Grund, warum die Teilnehmer für mindestens 4 Wochen nach ihrer Infusion besondere Richtlinien befolgen sollten. Das Risiko einer Übertragung durch Virusausscheidungen dürfte minimal sein, da sich der virale Vektor wahrscheinlich nicht vermehren und außerhalb des behandelten Teilnehmers nicht überleben wird. Im Rahmen dieser klinischen Prüfung (und aller zukünftigen Studien mit Bidridistrogen xeboparvec) werden die Prüfärzte und Forscher jedoch mögliche Auswirkungen der Virusausscheidung weiter beobachten.
- Eine der möglichen Bedenken bei Gentherapien allgemein ist die Frage, ob sie unerwünschte genetische Mutationen verursachen können, einschließlich Mutationen, die zur Entwicklung von Krebszellen führen könnten. Die bisher durchgeführten Untersuchungen (an Ratten, Hunden, Affen und Menschen) deuten darauf hin, dass dies bei viralen Vektoren nur selten vorkommt. Darüber hinaus zeigen die bisherigen Untersuchungen mit Bidridistrogen xeboparvec sowohl im Labor als auch in klinischen Studien keine Anzeichen für eine Entwicklung von Tumoren nach der Behandlung, auch nicht in der Langzeitnachbeobachtung. Es wird erwartet, dass die Auswirkungen von Bidridistrogen xeboparvec auf die behandelten Personen beschränkt sind. Es ist kein Risiko der Weitergabe genetischer Mutationen an kommende Generationen bekannt.

- Der virale Vektor in Bidridistrogen xeboparvovec wurde so entwickelt, dass er keine Virusbestandteile enthält, die es ihm ermöglichen würden, sich selbst zu reproduzieren. Er wurde auch so entwickelt, dass er keine potenziell schädlichen Gene enthält. Bidridistrogen xeboparvovec wurde entwickelt, um ein Gen zu verabreichen, das nur dazu beiträgt, ein Protein herzustellen, das bereits in einem gesunden menschlichen Körper vorhanden ist. Daher wird nicht erwartet, dass die Behandlung für Menschen toxisch ist. Bisherige Untersuchungen zeigen keine Hinweise auf toxische Wirkungen, wenn Bidridistrogen xeboparvovec in der Dosis verabreicht werden, die in dieser Studie verwendet wird.
- In klinischen Studien zu Bidridistrogen xeboparvovec gab es bisher keine nennenswerten Immunreaktionen auf die Behandlung. Aufgetretene Immunreaktionen wurden überwacht, behandelt und waren reversibel. Die Teilnehmer erhalten eine Art von Medikament, ein sogenanntes Steroid, um die Immunreaktion auf die AAV-Therapie zu minimieren. Die Teilnehmer werden außerdem engmaschig überwacht, insbesondere in den ersten Wochen nach der Behandlung, wenn das Risiko einer Immunreaktion am größten ist.

## **Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Begrenzung der möglichen Risiken, zur Kontrolle und zur Sicherstellung der Nachbeobachtung der absichtlichen Freisetzung**

Gesundheitsdienstleister und Personal vor Ort werden in den bewährten Sicherheitspraktiken geschult, die bei der Zubereitung von Bidridistrogen xeboparvovec in der Apotheke, beim Transport in den Behandlungsraum, bei den Vorsichtsmaßnahmen während der Infusion und bei der Entsorgung des Produkts anzuwenden sind.

Zu den Schulungen gehört auch, dass das medizinische Personal bei der Verabreichung der Behandlung Schutzkleidung trägt, Ausrüstung zur Verfügung hat, um verschüttete Substanzen sicher zu beseitigen, und medizinische Abfälle ordnungsgemäß entsorgt.

Bidridistrogen xeboparvovec wird in Übereinstimmung mit den Standardempfehlungen für den sicheren Transport von in der Prüfung befindlichen Gentherapien zu den Prüfzentren versandt.

Nur Teilnehmer, die in die klinische Prüfung eingeschrieben sind, dürfen Bidridistrogen xeboparvovec erhalten und nur autorisiertes Personal darf Bidridistrogen xeboparvovec bereitstellen oder als Infusion verabreichen. Alle Prüfpräparate müssen in einem sicheren, umweltskontrollierten und überwachten Bereich gemäß den angegebenen Lagerungsbedingungen aufbewahrt werden, zu dem nur autorisiertes Personal des Prüfzentrums Zugang hat.

Der Prüfarzt trägt die Verantwortung für die Dokumentation und Kontrolle der Medikation, den Abgleich und die Pflege der Aufzeichnungen (d. h. die Aufzeichnungen über den Erhalt, den Abgleich und die endgültige Verwendung) in Bezug auf das Prüfpräparat. Es wird nicht erwartet, dass Bidridistrogen xeboparvovec außerhalb des Verabreichungsortes absichtlich in die Umwelt freigesetzt wird. Die Risiken im Zusammenhang mit der Freisetzung in die Umwelt (z. B. bei Verstößen gegen die Verpackungs- und/oder Lagerungsrichtlinien oder bei versehentlichem Verschütten im Prüfzentrum oder während des Transports/der Lagerung) werden als vernachlässigbar eingeschätzt.

Die Familien und Betreuer der Teilnehmer werden über die Verwendung von Schutzhandschuhen bei direktem Kontakt mit Körperflüssigkeiten und/oder Ausscheidungen des Teilnehmers sowie über gute Handhygiene für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Bidridistrogen xeboparvovec unterrichtet.

Darüber hinaus ist es den Teilnehmern untersagt, für 2 Jahre nach der Behandlung mit Bidridistrogen xeboparvovec Blut zu spenden.

## **Vertraulichkeit der Teilnehmerinformationen**

Informationen, die wir im Rahmen dieser klinischen Prüfung über die Teilnehmer erhalten, werden vom Studienpersonal vertraulich behandelt. Alle Informationen, die erhoben oder gemeldet werden, werden anstelle des Namens des Studienteilnehmers mit einer Teilnehmernummer identifiziert. Nur der Prüfarzt und das Studienpersonal sind in der Lage, die Nummer dem Namen des Studienteilnehmers zuzuordnen. Um an dieser Studie teilzunehmen, müssen die Teilnehmer dem Studienteam erlauben, ihre Gesundheitsdaten zu verwenden, einschließlich der Informationen, die es direkt von den Teilnehmern erhalten hat oder die aus ihren vorhandenen Krankenakten stammen. Wenn eine Person nicht möchte, dass der Prüfarzt ihre Gesundheitsdaten verwendet, kann sie nicht an dieser Studie teilnehmen.