

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Waterstaat  
Mevrouw drs. S. van Veldhoven-van der Meer  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 25 juni 2018

**KENMERK** CGM/180625-01

**ONDERWERP** Adviserende brief over klinische studie met een gg-AAV-FIX variant ter behandeling van patiënten met matige of ernstige hemofilie B

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag betreffende het dossier 'Open label, single dose, multi centre trial investigating an adeno associated viral vector containing a codon optimized Padua derivative of human factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061)' van het Erasmus MC (IM-MV 18-001), is de COGEM gevraagd te adviseren over een klinische fase I/II studie bij patiënten met aangeboren matige tot ernstige hemofilie B. Deze patiënten kennen een vertraagde bloedstolling vanwege het gedeeltelijk of geheel ontbreken van stollingsfactor IX (FIX).


*Eerder COGEM advies over klinische genterapiestudie bij hemofilie B patiënten*

In 2015 heeft de COGEM een positief advies uitgebracht over een klinische fase I/II studie van dezelfde aanvrager met de vector AAV5-hFIX (AMT-060).<sup>1</sup> Deze apathogene replicatie-deficiënte gg-vector codeert voor de bij de mens meest voorkomende variant van FIX. De COGEM was van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van de klinische studie verwaarloosbaar klein waren, onder de voorwaarde van twee aanvullende voorschriften:

- het in acht nemen van effectieve anticonceptie in combinatie met een barrièremiddel gedurende de eerste 3 maanden na behandeling of totdat er na een periode van 75 dagen gedurende drie opeenvolgende testen geen vector-DNA in het sperma kan worden aangetoond;
- de gg-vector niet toe passen als er bij een patiënt klinische aanwijzingen zijn voor een actieve virale infectie met een adeno-associated virus (AAV) gerelateerd helpervirus.

---

<sup>1</sup> CGM/150617-04. Een fase I/II klinische studie met gg-AAV ter behandeling van patiënten met ernstige tot matige hemofilie B (Erasmus MC)



*Onderhavige klinische gentherapiestudie bij hemofilie B patiënten*

De gg-vector (AAV5-hFIXco-Padua) van de voorliggende studie is identiek aan AAV5-hFIX waarover de COGEM in 2015 geadviseerd heeft, met uitzondering van twee nucleotiden in de sequentie van het transgen. Hierdoor is het tot expressie te brengen transgene eiwit met een enkel aminozuur gewijzigd. De COGEM acht de moleculaire karakterisering van AAV5-hFIXco-Padua volledig.

De COGEM merkt op dat de aminozuurwijziging in AAV5-hFIXco-Padua geen gevolgen heeft voor de overwegingen en de uitkomst van de milieurisicobeoordeling die aan de studie met AAV5-FIX ten grondslag lagen. Zij acht de risico's van de voorgenoemde studie met AAV5-hFIXco-Padua daarom eveneens verwaarloosbaar klein.

In de huidige vergunningaanvraag zijn de eerdere aanvullende voorschriften slechts ten dele overgenomen. Naar aanleiding hiervan merkt de COGEM het volgende op.

*Aanvullende opmerking ten aanzien van de anticonceptie*

In de literatuur is beschreven dat AAV latent persisteert in bepaalde lymfocyten<sup>2</sup> en daardoor in ejaculatievocht (semen) aanwezig kan zijn.<sup>3</sup> Om voor derden de kans op eventuele nadelige effecten ten gevolge van blootstelling te minimaliseren, acht de COGEM het daarom van belang dat voorkomen wordt dat het gg-vectorgenoom seksueel wordt overgedragen. Zij adviseert gedurende de studie hetzelfde bij de vorige vergunningaanvraag geadviseerde aanvullende voorschrift in acht te nemen:

- effectieve anticonceptie in combinatie met een barrièremiddel gedurende de eerste 3 maanden na behandeling of totdat er na een periode van 75 dagen gedurende drie opeenvolgende testen geen vector-DNA in het ejaculatievocht kan worden aangetoond.

*Aanvullende opmerking ten aanzien van het exclusie criterium bij klinische aanwijzingen voor een actieve virale infectie*

De COGEM acht de kans verwaarloosbaar klein dat, als er bij een patiënt klinische aanwijzingen zijn voor een actieve virale infectie met een AAV gerelateerd helpervirus, er na toediening van de gg-vector een drievoudige infectie van één cel kan optreden met de op AAV gebaseerde vector, wildtype AAV en helpervirus. Zij acht daarom ook de kans verwaarloosbaar klein dat het gg-vectorgenoom door wildtype AAV in samenwerking met helpervirus via de patiënt verder verspreid zou kunnen worden. De COGEM wijst daarnaast op het feit dat in de natuur bij AAV-infecties nooit defectieve AAV-virusdeeltjes zijn aangetroffen, wat een verdere onderbouwing betreft dat de kans op verspreiding van het gg-vectorgenoom verwaarloosbaar klein is. Op basis van milieurisico-overwegingen acht zij het

- 
2. Hüser D *et al.* (2017). High prevalence of infectious adeno-associated virus (AAV) in human peripheral blood mononuclear cells indicative of T Lymphocytes as sites of AAV persistence. *J. Virol.* 91. doi: 10.1128/JVI.02137-16
  3. Miesbach W *et al.* (2018). Gene therapy with adeno-associated virus vector 5–human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood* 131: 1011-1031

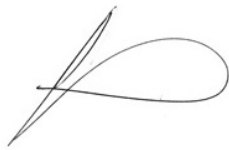
daarom niet noodzakelijk dat patiënten met klinische verschijnselen van een actieve (helper)virus infectie van de studie worden uitgesloten.

De COGEM merkt echter op dat recente proefdieronderzoek er op wijst dat een klinische virale infectie gecombineerd met het toedienen van een op AAV gebaseerde gg-vector kan leiden tot zenuwverval, leverfalen en shock.<sup>4</sup> Zij signaleert daarom om het exclusie criterium vanuit het oogpunt van patiëntveiligheid te hanteren.

#### *Stroomlijning van de vergunningverlening*

De COGEM merkt op dat de onderhavige vergunningaanvraag en voorgenomen klinische studie nagenoeg identiek is aan de toegewezen vergunning IM-MV 14-006. Het betreft dezelfde patiëntengroep en dezelfde virale vector. De aminozuurwijziging ten gevolge van het in te brengen transgen is niet van invloed op de milieurisicobeoordeling. De COGEM adviseert de vergunningverlener te onderzoeken of het in de toekomst mogelijk gemaakt kan worden om (dergelijke) kleine wijzigingen die niet van invloed zijn op de milieurisicobeoordeling, middels een wijziging aan een bestaande vergunning toegevoegd kan worden. Dit leidt tot een aanzienlijke administratieve lastenverlichting voor zowel de uitvoerders van de klinische studie als voor de overheidsinstanties betrokken bij de vergunningverlening.

Met vriendelijke groet,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo  
Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenW

*Met het oog op eventuele belangenverstremming is het COGEM lid prof. dr. C. M. F. Dirven niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.*

---

4. Hinderer C *et al.* (2018). Severe toxicity in nonhuman primates and piglets following high-dose intravenous administration of an adeno-associated virus vector expressing human SMN. *Hum. Gene Ther.* 29: 285-298