

Informatie voor het publiek

Korte titel van de studie: GenePHIT: Een studie om meer te weten te komen over hoe goed een nieuwe gentherapie (AB-1002) werkt en hoe veilig deze is bij deelnemers met congestief hartfalen

Volledige titel van de studie: Een adaptieve, dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase 2-studie in meerdere centra naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de intracoronaire infusie van AB-1002 bij volwassen proefpersonen met NYHA-klasse III hartfalen (New York Heart Association) en niet-ischemische cardiomyopathie

EU klinische studienummer: 2024-510581-17-00

Korte beschrijving van het project

Congestief hartfalen (CHF) is een aandoening waarbij het hart niet in staat is om het bloed zo doeltreffend rond te pompen als het zou moeten. Dit leidt tot een ophoping van vocht in lichaamsweefsels die kortademigheid, vermoeidheid en zwelling in de buik en benen veroorzaakt. Voor mensen met ernstig hartfalen zijn er beperkte behandelingsmogelijkheden en soms zijn er geavanceerde behandelingen nodig, zoals een harttransplantatie of andere chirurgische ingrepen. Er is dus behoefte aan nieuwe behandelingsmogelijkheden voor mensen met CHF.

AB-1002 is een gentherapie die momenteel wordt onderzocht bij mensen met CHF. Gentherapie introduceert een werkend gen in de cellen van een persoon om diens ziekte te behandelen. AB-1002 verbetert de calciumspiegels in de cellen van het hart, waardoor verdere veranderingen in de structuur en werking van het hart worden voorkomen en het vermogen van het hart om doeltreffend bloed rond te pompen wordt vergroot.

Deze effecten kunnen helpen om de werking van het hart en het algehele welzijn bij mensen met CHF te verbeteren.

Beschrijving van het genetisch gemodificeerd organisme (ggo)

AB-1002 is een experimentele gentherapie die momenteel wordt onderzocht bij mensen met congestief hartfalen. Gentherapie introduceert een functioneel gen in de cellen van een persoon om diens ziekte te behandelen. Het bevat ook een transportmiddel (ook wel vector genoemd) dat bedoeld is om het gen te beschermen en het naar de cellen te brengen.

AB-1002 gebruikt een recombinant (in een laboratorium gemaakt) virus dat adeno-geassocieerd virus of AAV wordt genoemd. AAV wordt niet in verband gebracht met bekende ziekten bij mensen en kan zich niet vermenigvuldigen. AAV wordt gebruikt als transportmiddel om een gen te leveren dat codeert voor de constitutieve actieve vorm van de eiwitfosfatase-1-remmer (I-1c), die helpt om de calciumhuishouding in de hartspiercellen te verbeteren. Daardoor kan het hart doeltreffender bloed rondpompen en voldoende bloed leveren aan alle organen van het lichaam.

Er zijn ongeveer 90 tot 150 deelnemers gepland voor behandeling in deze studie op verschillende locaties in Europa, het Verenigd Koninkrijk, Canada en de Verenigde Staten, onder wie ongeveer 5 deelnemers in België.

Welke behandelingen krijgen de deelnemers?

- **AB-1002 (het studiegeneesmiddel):** Deelnemers krijgen AB-1002 in 2 verschillende dosisniveaus (lage dosis of hoge dosis) als een eenmalige infusie rechtstreeks in de hoofdslagaders die het hart van bloed voorzien.
- **Placebo:** Dit ziet er net zo uit als het studiegeneesmiddel AB-1002, maar bevat geen geneesmiddel. Deelnemers krijgen het op dezelfde manier toegediend als het studiegeneesmiddel.

De deelnemers krijgen ook hun gebruikelijke hartmedicatie en geneesmiddelen om de radiologische beoordelingen te verbeteren.

Om de behandeling toe te dienen wordt een smal buisje, een katheter genaamd, in de bloedvaten van de lies of pols ingebracht en naar het hart geleid. Deze procedure wordt meestal onder plaatselijke verdoving uitgevoerd. De arts die het geneesmiddel toedient, gebruikt röntgenstralen om het buisje in de juiste positie in de bloedvaten van het hart te brengen. Voordat AB-1002 of placebo wordt toegediend, zal de arts een speciale kleurstof (contrastmiddel genoemd) toedienen om de bloedvaten van het hart duidelijk op de röntgenfoto's te kunnen zien. Dit deel van de procedure wordt een angiogram genoemd. De arts die de procedure uitvoert, zal tijdens de procedure ook een ander geneesmiddel (nitroglycerine) toedienen om de bloedstroom door de bloedvaten van het hart te verhogen.

Hoe lang blijven deelnemers in de studie?

Deelnemers zullen maximaal 61 maanden (ongeveer 5 jaar) in de studie blijven. Dit omvat 1 maand vóór de behandeling en 5 jaar na de behandeling. In België zal de studie starten rond augustus 2025 en eindigen rond december 2030.

Waar zal deze studie plaatsvinden?

In België zal deze studie plaatsvinden in de volgende ziekenhuizen (locaties):

Naam organisatie:	AZORG
Adresgegevens:	Moorselbaan 164 9300 Aalst België

Naam organisatie:	Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Adresgegevens:	Drie Eikenstraat 655 2650 Edegem

Naam organisatie:	Universitair Ziekenhuis Gent
Adresgegevens:	Corneel Heymanslaan 10

	9000 Gent
--	-----------

Naam organisatie:	<i>Algemeen ziekenhuis Delta</i>
Adresgegevens:	Deltalaan 1 8800 Roeselare

De aard, het doel en de mogelijke voordelen van de geplande doelbewuste introductie

AB-1002 is bedoeld om de expressie van I-1c te verhogen bij patiënten met congestief hartfalen (CHF). Deze effecten kunnen helpen om de werking van het hart en het algehele welzijn bij mensen met CHF te verbeteren. Het doel van deze klinische studie is om de veiligheid en werkzaamheid van AB-1002 te bestuderen.

De beoordeling van de potentiële risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu in verband met de doelbewuste introductie

- De vector die het gecorrigeerde gen in de cellen moet brengen is een soort virus, maar hij verschilt van een gewoon virus. Normale virussen (zoals griep) komen het lichaam binnen, hechten zich aan cellen en maken kopieën van zichzelf, wat leidt tot een infectie. Wetenschappers hebben dit virus zo veranderd dat het geen kopieën van zichzelf kan maken en geen infectie kan veroorzaken als het eenmaal in het lichaam zit. De enige functie van een virus die behouden blijft, is zijn vermogen om cellen in het lichaam te zoeken en zich eraan te hechten. Daarom noemen wetenschappers dit virus een transportmiddel of een virale vector. Het is bedoeld om het gecorrigeerde gen naar de cellen te brengen die het nodig hebben.
- De virale vector in AB-1002 werd gemaakt van een virustype dat adeno-geassocieerd virus (AAV) wordt genoemd. Deze virussen komen in de natuur voor. Ze kunnen mensen infecteren, maar veroorzaken meestal geen ziekte of aandoening. Van de virale vector AB-1002 wordt niet verwacht dat hij zichzelf reproduceert. De enige manier waarop dit zou kunnen gebeuren is als er bepaalde andere virussen in het lichaam aanwezig zouden zijn, zoals een ander AAV. In het onwaarschijnlijke geval dat dit zou gebeuren, is er geen bewijs dat dit een bedreiging voor de menselijke gezondheid zou vormen.
- AB-1002 gebruikt een virale vector om het I-1c-gen aan het lichaam toe te voegen. Sommige vectoren kunnen nog enkele weken na een infusie via lichaamsvloeistoffen (volbloed, serum, urine, speeksel) worden doorgegeven. Dit proces wordt vectoruitscheiding genoemd. Het risico op overdracht door virale uitscheiding wordt verwacht minimaal te zijn, omdat de virale vector zich waarschijnlijk niet zal reproduceren en niet wordt verwacht dat hij buiten de behandelde deelnemer zal overleven. Als onderdeel van deze klinische studie zullen de onderzoekers echter de mogelijke effecten van virale uitscheiding bijhouden.
- Een van de mogelijke zorgen over gentherapie in het algemeen is of er een kans bestaat op het veroorzaken van ongewenste genetische mutaties, waaronder mutaties die kunnen leiden tot de ontwikkeling van kankercellen. Het onderzoek dat tot dusver is gedaan (bij ratten, honden, apen en mensen) suggereert dat dit zelden voorkomt bij

virale vectoren. Bovendien toont het onderzoek dat tot dusver is gedaan met AB-1002, zowel in het onderzoekslaboratorium als in klinische studies, geen bewijs van tumorontwikkeling na behandeling. De effecten van AB-1002 worden verwacht beperkt te blijven tot de behandelde personen. Er is geen bekend risico op het doorgeven van genetische mutaties aan toekomstige generaties.

- AB-1002 is niet ontworpen om delen van een virus te bevatten waarmee het zichzelf zou kunnen reproduceren. Het is ook ontworpen om geen potentieel schadelijke genen te bevatten. AB-1002 werd ontworpen om een gen te leveren dat alleen helpt om een constitutief actieve vorm van een eiwit te maken dat reeds aanwezig is in een gezond menselijk lichaam, dus wordt verwacht dat de behandeling niet giftig is voor mensen.

De voorgestelde maatregelen om de potentiële risico's te beperken, te beheersen en te zorgen voor opvolging van de doelbewuste introductie

- Zorgverleners en het personeel ter plaatse zullen worden getraind in de beste veiligheidspraktijken die moeten worden toegepast tijdens de bereiding van AB-1002 in de apotheek, het transport naar de behandelkamer, de voorzorgsmaatregelen tijdens de infusie en de verwijdering van het product.
- De training houdt ook in dat zorgverleners leren om beschermende kleding te dragen bij het toedienen van de behandeling, dat ze apparatuur beschikbaar hebben om gemorste vloeistof veilig op te ruimen en dat ze het medisch afval op de juiste manier verwijderen.
- AB-1002 zal worden vervoerd naar het ziekenhuis in overeenstemming met de standaardaanbevelingen voor veilig transport van experimentele gentherapieën.
- Alleen deelnemers die zijn ingeschreven in de klinische studie mogen AB-1002 krijgen en alleen bevoegd personeel mag AB-1002 verstrekken of toedienen. Alle studiegeneesmiddelen moeten worden bewaard in een veilige, milieugecontroleerde en bewaakte ruimte in overeenstemming met de op het etiket vermelde bewaarcondities, waarbij de toegang beperkt is tot bevoegd personeel van het ziekenhuis.
- De studieapotheker is verantwoordelijk voor het beheer van het studiegeneesmiddel, het afstemmen van de voorraad en het bijhouden van de documenten (d.w.z. documenten van ontvangst, afstemming en eindbestemming). Er wordt niet verwacht dat AB-1002 opzettelijk in het milieu terecht zal komen buiten het ziekenhuis. De risico's in verband met het vrijkomen in het milieu (bijvoorbeeld bij een breuk in de verpakking en/of opslag of bij accidenteel morsen in het ziekenhuis of tijdens het transport/de opslag) worden als verwaarloosbaar beschouwd.
- Na toediening van AB-1002 zullen aanbevelingen worden gegeven aan de families en verzorgers van de deelnemers met betrekking tot het herinneren aan goede handhygiënepraktijken, bijv. handen wassen na toiletbezoek en voor het eten en barrièremethoden van anticonceptie gedurende minimaal 6 maanden na het krijgen van de experimentele gentherapie.
- Daarnaast wordt aan de deelnemers geadviseerd om geen bloed, sperma, cellen en weefsels te doneren na toediening van AB-1002.