

**Informatie voor het publiek****met betrekking tot de genetisch gemodificeerde organisme****(GGO)-aanvraag die in België is ingediend voor het****gebruik van AAVB-039;****Dual AAV8.ABCA4****in klinische studie 039-101**

<b>EU-studienummer</b>	2025-522207-15-01
<b>Experimenteel geneesmiddel</b>	AAET-039; Dual AAV8.ABCA4
<b>Studienummer</b>	039-101
<b>Titel van de studie</b>	Een open-label, multicenter, tweedelige, oplopende dosis gevolgd door een gecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van een subretinale toediening van AAVB-039 bij deelnemers met de ziekte van Stargardt (STGD1) (CELESTE)
<b>Titel van het protocol voor leken</b>	Een open-label, multicentrisch onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van een subretinale toediening van AAVB-039
<b>Studiefase</b>	Fase 1/2
<b>Opdrachtgever</b>	AAVantgarde Bio UK Ltd. Victoria House, Bloomsbury Square, Londen, WC1B 4DA, Engeland

**1. Beschrijving van het genetisch gemodificeerde organisme (GGO)**

AAVB-039 is een dubbele (“dual”) AAV8.ABCA4-genvervangingstherapie voor de productie van het functionele menselijke ABCA4-eiwit. Aangezien de coderende-DNA-sequentie (CDS) voor ABCA4 te groot is om verpakt te worden in een enkele adeno-geassocieerde virale (AAV) vector, maakt AAVB-039 gebruik van een dubbele AAV-vectorbenadering. Deze benadering overstijgt de beperkte verpakkingscapaciteit van individuele AAV-vectoren (< 5 kb) en maakt de aflevering van grotere CDS's mogelijk door de CDS te splitsen in 2 afzonderlijke vectoren die als individuele geneesmiddelen worden geproduceerd: AAV8.5'ABCA4.N-intein (N-term DS) en AAV8.3'ABCA4.C-intein (C-term DS). Deze worden gecombineerd tot één enkel geneesmiddel (AAVB-039). AAVB-039 wordt vervaardigd in overeenstemming met de huidige goede productiepraktijken, waarbij HEK293-cellen en plasmiden als uitgangsmaterialen worden gebruikt.

## **2. Aard en doel van de voorziene opzettelijke vrijgave**

De aard van de vrijgave is uitsluitend bedoeld voor gebruik in klinische studies. Alle patiënten krijgen een enkele subretinale toediening van AAVB-0039. Deze subretinale injectie wordt uitgevoerd als een ingreep in een operatiekamer. De subretinale injectieprocedure wordt uitgevoerd op dag 0. Het doel van de klinische studie is het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AAVB-039 volgens het studieprotocol.

## **3. Kader van onderzoek en/of ontwikkeling**

STGD1 is een autosomaal recessieve retinopathie die wordt veroorzaakt door mutaties in het gen voor de retinaspecifieke ATP-bindende cassette (ABC)-transporter (ABCA4), gelegen op chromosoom 1. STGD1 is een erfelijke netvliesandoening (IRD), die volgens de literatuur naar schatting ongeveer 1 op de 8.000 tot 10.000 mensen treft. In genetische onderzoeken op basis van de frequentie van ABCA4-mutatiedragers is een veel hogere prevalentie (1 op de 6.578 tot 1 op de 870) geschat, maar deze komt niet overeen met de waargenomen prevalentie van de ziekte. Een nauwkeurige prevalentie van ABCA4-gerelateerde STGD1 is moeilijk te schatten vanwege de aanzienlijke fenotypische en genotypische heterogeniteit (Cremers 2020). De leeftijd waarop de ziekte zich voor het eerst manifesteert en de snelheid waarmee deze zich ontwikkelt, variëren sterk. Meestal treedt verlies van het centrale gezichtsvermogen op in de vroege kinderjaren en jonge volwassenheid, maar bij sommige mensen kan dit zich pas later in de volwassenheid voordoen.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in studie 039-101, een open-label fase 1/2-studie met oplopende dosis, gevolgd door een gecontroleerde studie. Het onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met lokale wet- en regelgeving en de toepasselijke EU-wetgeving inzake klinische studies.

### **a. Doelstelling**

De belangrijkste doelen van de studie zijn:

- het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en een voorkeursdosering van AAVB-039; en
- het bepalen van de doeltreffendheid van AAVB-039 bij de voorkeursdosering.

### **b. Studieopzet**

Dit is een open-label, tweedelige fase 1/2-studie in meerdere centra, met oplopende dosis, gevolgd door een gecontroleerde studie om de veiligheid en doeltreffendheid te beoordelen van subretinale toediening van AAVB-039 bij deelnemers met de ziekte van Stargardt (STGD1).

### **c. Studiepopulatie**

Deze studie omvat patiënten met bevestigde ziekte van Stargardt. Wereldwijd zullen ongeveer 75 in aanmerking komende deelnemers worden ingeschreven.

#### **4. Mogelijke voordelen van de opzettelijke vrijgave**

Gezien het gebrek aan beschikbare behandelingen is er een onvervulde medische behoefte bij patiënten met STGD1. Niet-klinische farmacologische studies hebben aangetoond dat een enkele subretinale toediening van AAVB-039 het volledige menselijke ABCA4-eiwit in het netvlies van zowel kleine als grote dieren kan reconstitueren, waaronder cynomolgusapen, waarvan het oog qua grootte, structuur en aanwezigheid van een macula sterk lijkt op het menselijk oog.

#### **5. Beoordeling van de potentiële risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu in verband met de opzettelijke vrijgave**

De belangrijkste risico's van de behandeling met subretinale toediening zijn ontstekingen als gevolg van de chirurgische ingreep, die meestal worden behandeld met corticosteroiden. Dit effect is waargenomen in de ogen van cynomolgusapen die ofwel het vehikel (controle-)preparaat, ofwel AAVB-039 kregen toegediend. De bevindingen in verband met de procedure waren vergelijkbaar tussen de groepen (zwellings op de plaats van toediening, conjunctivale hyperemie, kleine focale retinale of subretinale bloedingen, rode glasvochtbloeding op de plaats van toediening van de dosis) en verdwenen zonder complicaties of verbeterden aanzienlijk gedurende de studie. Ook werden verschillende aantallen cellen en flare in het voorste oogkamerwater en glasvochtcellen waargenomen. Deze namen doorgaans snel af in de ogen waarin het vehikelpreparaat werd toegediend, terwijl ze in de met AAVB-039 behandelde ogen langer aanhielden op een dosisafhankelijke manier en in de loop van de tijd verbeterden. Uiteindelijk werden in de met AAVB-039 behandelde ogen slechts milde niveaus van glasvochtcellen waargenomen in week 13, en werden restniveaus waargenomen bij één dier per dosisniveau aan het einde van de studie. Tekenen van ontsteking van het achterste segment (bijv. perivasculaire omhulling en grijs-tot-wit subretinale choroïdale foci) werden ook waargenomen in ogen waarin AAVB-039 werd toegediend (voornamelijk ogen die met een hoge dosis werden behandeld) en werden met succes behandeld met corticosteroiden. De algehele ontsteking van het voorste en achterste segment werd onder controle gehouden met ontstekingsremmende therapie. AAV-getherapie kan zich door het ontwerp van het construct niet vermenigvuldigen. Daarom wordt het potentiële risico voor de menselijke gezondheid en het milieu in verband met de opzettelijke vrijgave als laag beschouwd.

#### **6. Voorgestelde maatregelen om de potentiële risico's te beperken, om de opvolging van de opzettelijke vrijgave te beheersen en te waarborgen**

Zorgverleners en studiepersoneel zullen worden getraind in de beste veiligheidspraktijken die moeten worden toegepast tijdens het hanteren, toedienen en verwijderen van AAVB-039. Gezien de wijze van toediening zal het studiegeneesmiddel het ziekenhuis niet verlaten en zal het worden bewaard en bereid in de ziekenhuisapotheek voordat het in de operatiekamer wordt toegediend. Zorgverleners zullen beschermende kleding dragen bij de toediening van de behandeling, zullen beschikken over adequate apparatuur om gemorste vloeistoffen veilig op te ruimen en zullen medisch afval op de juiste wijze verwijderen.

AAVB-039 zal worden verzonden naar studiecentra in overeenstemming met de standaardaanbevelingen voor het veilige transport van experimentele genterapieën. Alle studiebehandelingen moeten worden bewaard in een beveiligde en bewaakte ruimte, in overeenstemming met de op het etiket vermelde bewaarvoorschriften. De toegang moet beperkt worden tot bevoegd personeel van het centrum.

## 7. Uitvoering van de studie in België

### a. Deelnemende centra in België:

<b>Naam van de organisatie:</b>	Universitair ziekenhuis Gent (UZ Gent)
<b>Adresgegevens:</b>	Corneel Heymanslaan 10, 9000 Gent (België)
<b>Contactpersoon:</b>	Bart Peter Leroy, MD, PhD E-mail: ( <a href="mailto:Bart.leroy@uzgent.be">Bart.leroy@uzgent.be</a> ). Tel: +32 9 332 63 44

Verwacht aantal patiënten dat in België zal worden ingeschreven: 3

Verwachte startdatum van de studie in België: 19 mei 2026

Verwachte einddatum van de studie in België: 19 mei 2032