

Kader voor onderzoek en ontwikkeling voor een voorgestelde
Doelbewuste introductie van een genetisch gemodificeerd organisme

Klinische studie SPVN20-CLIN-01: Een open-label dosis-escalatiestudie om de veiligheid en verdraagzaamheid van een enkele intravitreale injectie van SPVN20-gentherapie te beoordelen bij proefpersonen zonder lichtperceptie als gevolg van staaf-kegeldystrofie in het eindstadium en die slapende foveale kegelfotoreceptoren behouden

1. Beschrijving van het genetisch gemodificeerde organisme

SPVN20 of AAVi-GIRK1(F137S) is een niet-pathogeen recombinant adeno-geassocieerd virus (vector) dat een geoptimaliseerde versie bevat van het humane gen van G-proteïne-gated inwardly rectifying potassium (GIRK) kanaal 1. De vector is ontworpen om zich te richten op kegelvormige fotoreceptoren na een intravitreale injectie.

2. Doel van de voorgestelde doelbewuste introductie

Het doel van de klinische studie SPVN20-CLIN-01 is het bestuderen van SPVN20 (of AAVi-GIRK1(F137S)) voor de behandeling van patiënten zonder lichtperceptie (NLP) als gevolg van eindstadium staaf-kegeldystrofie (RCD) en bij wie nog slapende foveale kegelfotoreceptoren aanwezig zijn (cellen die hun vermogen tot fototransductie hebben verloren). Er zullen negen (9) proefpersonen aan deze studie deelnemen, waarvan er naar verwachting vier (4) in België zullen deelnemen. SPVN20 wordt intravitreaal toegediend in het oog van de patiënt. Bij de SPVN20-behandelingsmethode wordt het GIRK1(F137S)-transgen tot expressie gebracht in slapende foveale kegelfotoreceptoren, om hun vermogen tot fototransductie te herstellen. Na toediening van SPVN20 aan patiënten met NLP als gevolg van RCD in het eindstadium, zou de expressie van GIRK1(F137S) in slapende kegeltjes een alternatief hyperpolarisatiemechanisme kunnen bieden als reactie op een lichtstimulus, in de vorm van een alternatieve fototransductiecascade, waardoor de kegeltjes opnieuw geactiveerd kunnen worden.

3. Beoordeling van het potentiële risico voor de menselijke gezondheid en het milieu in verband met de doelbewuste introductie

SPVN20 wordt uitsluitend toegediend in afgesloten klinische ruimtes door getrainde medische professionals. De klinische vector SPVN20 is qua ontwerp replicatie-incompetent en zal geen replicatie-competente (helper)virussequenties bevatten. Er wordt nauwlettend toezicht gehouden op het afstoten van virussen in de lichaamsvloeistoffen (bloed, urine, tranen) van patiënten die SPVN20 krijgen als onderdeel van de klinische studie. Zelfs als het GGO vrijkomt, kan het zich niet verspreiden in het milieu. In het geval van accidentele blootstelling en overdracht van de vector aan een onbedoelde menselijke of niet-menselijke ontvanger, worden de risico's als verwaarloosbaar beschouwd, aangezien de vector zich niet kan vermenigvuldigen, niet bekend is als pathogeen en het onwaarschijnlijk is dat de hoeveelheid deeltjes significante infecties veroorzaakt bij de blootgestelde persoon. Daarom wordt de impact van SPVN20 op het milieu als verwaarloosbaar beschouwd.

4. Voorgestelde maatregelen om het potentiële risico te beperken, de doelbewuste introductie te controleren en de follow-up ervan te garanderen

SPVN20 wordt naar studiecentra verzonden in overeenstemming met de standaardaanbevelingen voor het transport van biologisch gevaarlijke materialen. SPVN20 wordt uitsluitend in een ziekenhuisomgeving bewaard, bereid en toegediend door getrainde medische professionals aan patiënten die voldoen aan de criteria voor deelname aan de klinische studie. Medewerkers volgen het afval- en verwijderingsbeleid conform de nationale en lokale vereisten voor de verwijdering van

verbruiksartikelen die worden gebruikt bij de bereiding en toediening van het GGO. Het gebruik van naalden wordt tot een minimum beperkt. In de centra liggen een apotheekhandleiding en trainingsmateriaal klaar met instructies voor apotheekpersoneel en klinisch medisch personeel over het gebruik, de opslag en de vernietiging van het studiegeneesmiddel (IMP). Het bevat ook instructies voor het documenteren van de controle over het IMP, vanaf het moment van ontvangst op het studiecentrum tot aan de uiteindelijke verantwoording en vernietiging. Daarnaast worden de vereiste processen voor het beheeren en documenteren van eventuele problemen beschreven, bijvoorbeeld bij verzending of opslag, temperatuurafwijkingen en het melden van technische productklachten. De risico's die verband houden met de vrijgave van het GGO in het milieu of de risico's voor het personeel in geval van accidentele blootstelling, zoals een inbreuk op de integriteit van de verpakking en/of opslag of accidentele lekkage in het centrum of tijdens verzending/opslag, worden als verwaarloosbaar beschouwd. Alleen daartoe opgeleid personeel mag met het GGO omgaan. Mocht er toch een lekkage plaatsvinden, dan is het product zo ontworpen dat het geen ziekteverwekkers of replicatie veroorzaakt. Hierdoor worden de verspreiding en de risico's voor het milieu en het personeel beperkt. In geval van lekkage dient er een passende decontaminatie te worden uitgevoerd, conform de plaatselijke vereisten. Ook de risico's die samenhangen met het vrijkomen van het GGO in het milieu als gevolg van het afstoten worden als verwaarloosbaar beschouwd. Patiënten krijgen SPVN20 toegediend via een eenmalige injectie in een klinische setting. Het afstoten van virale vectoren is beoordeeld als onderdeel van niet-klinische studies die bij dieren zijn uitgevoerd, en zal in deze studie ook bij mensen worden beoordeeld, zoals hierboven beschreven. Het afstoten zal naar verwachting minimaal en tijdelijk zijn. Omdat SPVN20 van nature niet-replicerend is, kunnen potentieel verspreide virusdeeltjes zich niet vermenigvuldigen en wordt de verspreiding van het GGO inherent beperkt.

Lokale procedures en richtlijnen voor het beheer en de verwijdering van een product uit risicogroep 1 moeten worden gevolgd door al het personeel dat verantwoordelijk is voor het transporteren, bereiden, toedienen en verwijderen van SPVN20 IMP of apparatuur/verbruiksartikelen die in contact zijn gekomen met het product dat bestemd is voor gebruik in een klinische studie.

5. Datum en locatie van vrijgave

Centrumnaam en locatie in België: Afdeling Oftalmologie aan de Universiteit Gent & Universitair Ziekenhuis Gent, gelegen C. Heymanslaan 10, 9000 Gent, België

Geschat aantal patiënten in België: 4

Begin- en einddatum van de studie in België: Juli 2025 tot juli 2031 (inclusief een vervolgperiode van vijf jaar)