



Έτος Ιδρύσεως 1989

36 ΧΡΟΝΙΑ

1989 - 2025

**ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΕΝΩΣΗ
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΩΝ (Π.Ε.Α.)
HELLENIC RETINA SOCIETY (H.R.S.)**

(εκφυλιστικών κληρονομικών παθήσεων του αμφιβληστροειδή χιτώνα της
ωχράς κηλίδας και του οπτικού νεύρου) Α.Φ.Μ. 099076529-ΔΟΥ ΚΑΛΛΙΘΕΑΣ

Υπ' αριθμ. 7/2016 διαταγή του Ειρηνοδικείου Καλλιθέας, περί τροποποίησης της
αριθμ. 915/1989 απόφαση αναγνώρισης του Πρωτοδικείου Αθηνών, η οποία
καταχωρήθηκε με αυξ. αριθ. 17295 στις 26/7/2016 στο βιβλίο Σωματείων του
Πρωτοδικείου Αθηνών, εγκρίθηκε το νέο Καταστατικό της Πανελληνίας Ένωσης
Αμφιβληστροειδοπαθών.

Ειδική πιστοποίηση της Π.Ε.Α. (ΝΠΙΔ-ΜΚΧ), ως φορέα παροχής υπηρεσιών
Κοινωνικής Φροντίδας σύμφωνα με την αρ.118924-περ.3 α.) Υ.Α. (ΦΕΚ 6963 τ
Β'/30-12-2022) με ισχύ για 4 έτη.

Αγώνας για την Πρόληψη της Τυφλότητας. Ατενίζοντας το Μέλλον με Αισιοδοξία.

**Επιστημονική, Ιατρική Συμβουλευτική Επιτροπή της
Διεθνούς Ένωσης Αμφιβληστροειδούς
(Retina International Scientific and Medical Advisory Board -
SMAB)**

Salt Lake City, Utah, Η.Π.Α/Υ.Σ.Α.

Ημερομηνία και Ωρα: 5 Μαΐου 2025

Τοποθεσία: Συνεδριακό Κέντρο Salt Palace, Salt Lake City, Utah, Η.Π.Α

Προεδρία: Καθ. Jacques Duncan, Καθ. José Sahel

Στο πλαίσιο διενέργειας του Αμερικανικού Συνεδρίου για την Έρευνα στην Όραση και την Οφθαλμολογία (ARVO), που έγινε στη Γιούτα των ΗΠΑ τον Μάιο του 2025, πραγματοποιήθηκε και η ετήσια συνάντηση της Επιστημονικής, Ιατρικής Συμβουλευτικής Επιτροπής της Διεθνούς Ένωσης Αμφιβληστροειδούς (*Retina International Scientific and Medical Advisory Board Meeting - SMAB*).

Στην εν λόγω Επιτροπή συμμετέχουν πάνω από 60 διεθνούς κύρους επιστήμονες και ερευνητές στο πεδίο της Οφθαλμολογίας που εκπροσωπούν κορυφαία Πανεπιστήμια και Κλινικές σε περισσότερα από 30 κράτη (μεταξύ αυτών και η Ελλάδα). Στην ετήσια συνάντηση της SMAB συμμετέχουν και εκπρόσωποι της Retina International. Σε αυτή παρουσιάζονται όλα τα ερευνητικά επιστημονικά δεδομένα και οι εξελίξεις σε κλινικές μελέτες σε διάφορα πεδία θεραπειών που αφορούν όλες τις κατηγορίες των κληρονομικών εκφυλιστικών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς και της ωχράς κηλίδας.

Ενημέρωση: νεότερα δεδομένα για τις εξελίξεις στην έρευνα

1. Γονιδιακή Θεραπεία της Ocugen για την Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς Κηλίδας (ΗΕΩΚ) (Age-Related Macular Degeneration (AMD) (AMD) – Dr. Jay Chhablani

Τα πρώτα αποτελέσματα της γονιδιακής θεραπείας OCU-410 της φαρμακευτικής εταιρείας Ocugen για την ξηρού τύπου ΗΕΩΚ (dry AMD) στην φάση 1/2 κλινικής μελέτης, παρουσιάζονται ως αρκετά υποσχόμενα: OCU-410 επιβραδύνει την εξέλιξη της γεωγραφικής ατροφίας (ΓΑ/GA). Στοχεύοντας την φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και το σύμπλεγμα των διαδρομών παθογένειας, αυτή η «τροποποιητική» γονιδιακή θεραπεία ενδέχεται να σταθεροποιήσει την ΓΑ (GA) και να βελτιώσει την όραση σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού. Η εταιρία/ερευνητές σχεδιάζουν να ξεκινήσουν τη φάση 3 της κλινικής μελέτης στις αρχές του έτους 2026.

2. Μελαγχρωστική Αμφιβληστροειδοπάθεια (Retinitis Pigmentosa/RP) - Paul Yang

2α) Νεότερα δεδομένα για την κλινική μελέτη φάσης 1/2 της γονιδιακής θεραπείας που αναπτύσσει η φαρμακευτική εταιρεία Atsena (υπο-αμφιβληστροειδική χορηγούμενη γονιδιακή θεραπεία) για τη νόσο της Συγγενούς Αμαύρωσης Λέμπερ (ΣΑΛ/LCA) που συνδέεται με το γονίδιο GUCY2D.

Τα δεδομένα έρευνας διάρκειας 12 μηνών δημοσιεύτηκαν στο Επιστημονικό Περιοδικό *Lancet* το 2024. Δημιουργήθηκε μία μικροκατασκευή (ως αποτέλεσμα της έρευνας) που περιλαμβάνει το τροποποιημένο GUCY2D cDNA που είναι ο παραγωγέας της πρωτεΐνης κινάσης ροδοψίνης (που ενεργοποιεί και τροφοδοτεί τη λειτουργία των φωτοϋποδοχέων στον αμφιβληστροειδή), σε ανασκευασμένο μηχανισμό διοχέτευσης των τροποποιημένων γονιδίων μέσω αδενοϊών (AAV5). Η φαρμακευτική ουσία που αξιοποιήθηκε στην έρευνα χορηγήθηκε σε 9 ενήλικες με σχήμα αυξανόμενης δόσης, (1×10^{10} έως 1×10^{11} ανά οφθαλμό) και επιπλέον χορηγήθηκε σε (3) ενήλικες και σε 3 παιδιά στη δόση 1×10^{11} ανά οφθαλμό. Η θεραπεία ήταν ικανοποιητικά ανεκτή, χωρίς σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAEs). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίστηκαν με την χειρουργική παρέμβαση - η οφθαλμική φλεγμονή ήταν ήπια και αναστρέψιμη με την χρήση των κορτικοστεροειδών. Σε υψηλή δόση, οι ασθενείς εμφάνισαν κατά μέσο όρο βελτίωση 20 dB στην δοκιμασία ευαισθησίας στο φως με προσαρμογή στο σκοτάδι, κατά την 28η ημέρα, που διατηρήθηκε για 12 μήνες – 20 dB αντιστοιχεί σε 100πλάσια βελτίωση. Οι δύο (2) ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία έδειξαν μια βελτίωση κατά 40 dB (10.000 φορές μεγαλύτερη). Η δοκιμασία αξιολόγησης MLMT προστέθηκε στο μεσοδιάστημα της μελέτης, οπότε δεδομένα ήταν διαθέσιμα μόνο για τους έξι (6) ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση. Οι τρεις (3) από αυτούς τους ασθενείς έδειξαν μέγιστη βελτίωση. Η εταιρία Atsena σχεδιάζει και προγραμματίζει την ανάπτυξη μίας κλινικής μελέτης φάσης 3 σε διεθνές επίπεδο.

2β) Ενημέρωση για τις κλινικές μελέτες φάση 1-2 και 3 της εταιρίας Ocugen με υποαμφιβληστροειδική γονιδιακή θεραπεία: υπερέκφραση του NR2E3 σε ασθενείς με RP, καθώς θεωρείται ότι παρέχει νευροπροστασία στα ραβδία κύτταρα φωτοϋποδοχέων.

Δέκα οχτώ (18) ενήλικες συμμετείχαν στις φάσεις 1 και 2 μίας κλινικής μελέτης: Οι δέκα (10) από αυτούς έπασχαν από RHO, οι πέντε (5) από υπολειπόμενο τύπο NR2E3 και οι τρεις (3) με επικρατούν τύπο NR2E3. Καταγράφηκε ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν – μια σοβαρή απώλεια όρασης σε ασθενή με υπολειπόμενο τύπο NR2E3, σχετιζόμενο με τη θεραπεία και τη χειρουργική επέμβαση. Ένδειξη αποτελεσματικότητας παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έπασχαν από RHO. Μια φάσης 3 κλινική μελέτη ξεκίνησε το 2024, στην οποία εντάχθηκαν 75 ασθενείς με RHO και 75 με οποιοδήποτε άλλο γονότυπο RP (ηλικίας ≥ 8 ετών). Η τυχαιοποίηση κάθε ομάδας είναι με μία αναλογία 2:1 (θεραπεία σε σχέση με απουσία θεραπείας). Σημαντική σημείωση: για την ομάδα των ασθενών με άλλους γονότυπους, η μελέτη αυτή ουσιαστικά αποτελεί μία έρευνα φάσης 1.

3. Βλαστοκύτταρα – Dr. David Gamm

Οι κλινικές δοκιμές με ανθρώπινα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (pluripotent stem cells) (hPSC) για μεταμόσχευση κυττάρων στον αμφιβληστροειδή επικεντρώνονται σχεδόν αποκλειστικά σε κύτταρα μελάγχρου επιθηλίου (RPE), λόγω ευκολίας και χαμηλότερου κόστους παραγωγής και καθαρισμού από τα παθογενή γονίδια. Διερευνάται ο εν λόγω τύπος κυττάρων RPE που προέρχεται από ανθρώπινα ES κύτταρα, iPS κύτταρα και βλαστοκύτταρα αμφιβληστροειδούς ενηλίκων (adult retinal stem cells), με ανάμεικτα δεδομένα αποτελεσματικότητας. Χορηγούνται υπο-αμφιβληστροειδικά ή με ενδοϋαλοειδικές ενέσεις, είτε ως διασπασμένα κύτταρα, είτε ως στοιβάδες μελάγχρου επιθηλίου (RPE), είτε ως ώριμα κύτταρα RPE και έχουν δοκιμαστεί σε διαφορετικού τύπου δομές αμφιβληστροειδούς και μηχανισμούς τοποθέτησης. Η κατάσταση των φθωρών των στοιβάδων (του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς - RPE) συχνά οδηγεί σε επιπλοκές κατά το χειρουργείο, καθώς τείνουν να σχίζονται και να αποκολλώνται. Μέχρι στιγμής, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποδίδονται κυρίως στη χειρουργική διαδικασία – δεν αποκλείεται πλήρως η αξιοποίηση του ρόλου των βλαστοκυττάρων, διότι εάν έχουν σχηματισμό επιθεμάτων/μεμβρανών επί του αμφιβληστροειδή ή τύπου PVR, θα αναδειχθούν τα θετικά τους αποτελέσματα. Γενικά, όμως, τα θεραπευτικά πρωτόκολλα είναι ασφαλή.

Στην Ιαπωνία ξεκίνησε πρόσφατα μία κλινική δοκιμή που εξετάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταφύτευσης τμημάτων κυττάρων που έχουν παραχθεί και εμπεριέχουν οργανοειδή τύπου φωτοϋποδοχέων κυττάρων του νευρικού δικτύου του αμφιβληστροειδή (hiPSC) και αναμένονται αποτελέσματα. Η πρώτη κλινική δοκιμή μεταμόσχευσης σε υψηλό βαθμό εμπλουτισμένων βλαστοκυττάρων τύπου hiPSC αρχέγονων φωτοϋποδοχέων προγραμματίζεται για την τάνοιξη/καλοκαίρι του 2026, με συμμετοχή έως πενήντα τεσσάρων (54) ασθενών με RP, με εκφύλιση ραβδίων κωνίων και σύνδρομο Usher. Οι αυστηρές αξιολογήσεις αναμένεται να οδηγήσουν σε τεχνολογικές βελτιώσεις στην παραγωγή, παράδοση και αξιολόγηση των βλαστοκυττάρων, με στόχο καλύτερα αποτελέσματα για ασθενείς με προχωρημένη εκφυλιστική νόσος των εξωτερικών στοιβάδων του αμφιβληστροειδούς.

4. Γεωγραφική Ατροφία (ΓΑ/GA) – Dr. Glen Jaffe

4α) Θεραπεία Φωτοβιοδιέγερσης (photobiomodulation) για την νόσο της ΓΑ (GA) – Δρ Glen Jaffe

Η φωτοβιοδιέγερση είναι θεραπεία με φως που χρησιμοποιείται σε διάφορες ιατρικές ειδικότητες, όπως οφθαλμολογία, δερματολογία, νευρολογία και ρευματολογία. Το φως ενεργοποιεί τους μιτοχονδριακούς μηχανισμούς - αλυσίδα μέσω του κυτοχρώματος της C οξειδάσης, βελτιώνοντας τη λειτουργία ή/και την επιβίωση των κυττάρων. Πρόκειται για μια μορφή «κυτταρικής αναζωογόνησης». Πρόσφατα η Αρχή Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (FDA) ενέκρινε μία συσκευή βασισμένη στα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής «Lightsite 3». Η συσκευή εκπέμπει σε τρία μήκη κύματος: σε μακρές συχνότητες του κόκκινου (far-red), σε μακρές συχνότητες του κίτρινου (far-yellow) και σε βραχείς συχνότητες του υπέρυθρου (near-infrared). Η θεραπεία χορηγήθηκε σε ασθενείς που πάσχουν από ενδιάμεση Ηλιακική Εκφύλιση Ωχράς Κηλίδας (ΗΕΩΚ) και από ξηρού τύπου αυτής Γεωγραφική Ατροφία (ΓΑ), όπου παρουσίαζαν υψηλά φορτία με κηλίδες drusen. Από αυτούς λίγοι είχαν περιφερειακή ΓΑ. Στο τέλος των δεκατριών (13) μηνών θεραπείας, η οπτική οξύτητα βελτιώθηκε συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που έλαβε ψευδή θεραπεία. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το όφελος αυτό διατηρείται πάνω από δύο χρόνια. Οι ανατομικοί βιοδείκτες επίσης βελτιώθηκαν στις θεραπευόμενες περιοχές. Το μεγάλο πλεονέκτημα είναι ότι η θεραπεία αυτή είναι μη επεμβατική και ότι είναι ικανοποιητικά ανεκτή από τους πάσχοντες. Έχει ήδη εγκριθεί από τις ΗΠΑ (FDA) και στην ΕΕ (EMA). Μειονέκτημα είναι ότι απαιτούνται αρκετά συχνές θεραπείες και επισκέψεις σε κλινικές. Είναι η πρώτη εγκεκριμένη θεραπεία για ενδιάμεση ΗΕΩΚ και θα είναι ενδιαφέρον να δούμε αποτελέσματά της σε πραγματική χρήση.

4β) Κλινικές Δοκιμές για τη νόσο της Γεωγραφικής Ατροφίας (ΓΑ/GA) – Δρ Glen Jaffe

Έχει υπάρξει μεγάλο ενδιαφέρον για θεραπείες της προχωρημένης εκδήλωσης του ξηρού τύπου της ΗΕΩΚ, δηλαδή της Γεωγραφικής Ατροφίας (ΓΑ). Στην ΓΑ καταστρέφονται οι εξωτερικές στοιβάδες του αμφιβληστροειδή, το μελάγχρουν επιθήλιο (RPE) και η χοριοειδική στοιβάδα, με επίπτωση την απώλεια της λειτουργικότητας των κυττάρων σε κάθε προσβεβλημένη περιοχή και των κυττάρων που βρίσκονται περιμετρικά σε αυτή. Η δυσλειτουργία των περιμετρικών αυτών επιπτώσεων συστήματος έχει συνδεθεί με τη ΓΑ εδώ και αρκετά χρόνια, και φαρμακευτικές εταιρείες ανέπτυξαν θεραπείες με συμπληρώματα που εμποδίζουν/μπλοκάρουν την εξέλιξη των μηχανισμών αυτών. Υπάρχουν δύο εγκεκριμένα τέτοια συμπληρώματα στις ΗΠΑ: ο αναστολέας C3 (pegcetacoplan) και ο αναστολέας C5 (avacincaptad pegol). Και τα δύο μειώνουν τις προσβεβλημένες επιφάνειες/νησίδες του αμφιβληστροειδή από τη ΓΑ κατά 20-30%, ανάλογα με τον πληθυσμό και τη μελέτη. Η δράση των φαρμακευτικών ουσιών φαίνεται να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου.

Οι κλινικές δοκιμές έγκρισης στις ΗΠΑ βασίστηκαν σε ευρήματα που έδειξαν ανατομικά οφέλη και όχι σε βελτίωση της οπτικής οξύτητας (καμία σημαντική διαφορά). Στην Ευρώπη όμως, οι ρυθμιστικές αρχές απαίτησαν και κατάλληλο λειτουργικό όφελος στην όραση: η φαρμακευτική εταιρεία Apellis απέτυχε τρεις φορές να λάβει έγκριση για το pegcetacoplan, ενώ η φαρμακευτική εταιρεία Iveric (πρώην Astellas) απέσυρε την αίτησή της. Οι θεραπείες χορηγούνται ως ενδοϋαλοειδικές ενέσεις ανά μήνα ή δίμηνο και τα μειονεκτήματά τους είναι: η πιθανή απαραίτητη δια βίου θεραπεία, η επιστροφή στην κατάσταση της αυξημένης/προχωρημένης ΓΑ μετά τη διακοπή, και επιπλοκές από τις συχνές

ενδοϋαλοειδικές ενέσεις – επιβάρυνση για τον ασθενή και την οικογένεια. Νεότερες θεραπείες με μεγαλύτερης διάρκειας, όπως γονιδιακές θεραπείες και ενδοφθάλμιες μικροσυσκευές όπου απελευθερώνουν διαρκώς θεραπευτικές ουσίες, καθώς και φάρμακα με διαφορετικούς μηχανισμούς επίδρασης, είναι υπό διερεύνηση.

5. Ενημέρωση για τη νόσο του Stargardt τύπου ABCA4 – Dr. Christine Kay

Κλινικές μελέτες για τη νόσο του Stargardt

5α) Προγράμματα TEASE για τη νόσο του Stargardt

Το πρόγραμμα TEASE αποτελείται από 4 ανεξάρτητες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας διά του στόματος λήψης σκευάσματος με φαρμακευτική ουσία γιλδεουρετινόλη (gildeuretinol), όταν χορηγείται μια φορά ημερήσιος σε διαφορετικά στάδια της νόσου Stargardt. Η φαρμακευτική εταιρία Alkeus κοινοποίησε δεδομένα τόσο από την TEASE-1, μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη που αξιολογεί τα προχωρημένα στάδια της νόσου Stargardt, όσο και τα ενδιάμεσα δεδομένα της μελέτης TEASE-3 (με 5 ασθενείς) όπου αξιολογούνται συμμετέχοντες με πρώιμα στάδια της εν λόγω νόσου. Η TEASE-1 έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στην ανάπτυξη ατροφικών βλαβών σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία και τα ενδιάμεσα δεδομένα της μελέτης TEASE-3 κατέδειξαν σταθερή την βέλτιστη διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, η γιλδεουρετινόλη ήταν ικανοποιητικά ανεκτή στους πάσχοντες και παρουσίαζε ένα σταθερό προφίλ ασφάλειας σε όλο το πρόγραμμα TEASE. Τα τελικά σημαντικά αποτελέσματα των κλινικών δεδομένων της μελέτης TEASE-2 όπου αξιολογείται η νόσος μέτριου σταδίου αναμένονται μέσα στο 2025. Η εταιρία Alkeus σχεδιάζει την υποβολή αίτησης έγκρισης καινούργιου φαρμάκου (New Drug Application/NDA).

5β) Η φαρμακευτική εταιρία Belite Bio διεξάγει πολλαπλές κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση του ερευνητικού φαρμάκου Tinlarebant

Πρόκειται για μια καινούργια ουσία που χορηγείται σε μορφή δισκίου μία φορά την ημέρα διά του στόματος, και είναι ειδικά σχεδιασμένη να δεσμεύει την πρωτεΐνη δέσμευσης ρετινόλης ορού 4 (RBP4) και να μειώνει και να διατηρεί την παροχή ρετινόλης στο μάτι, με στόχο τη μείωση της συσσώρευσης των κυτταροτοξικών βισρετινοειδών, τόσο στη νόσο Stargardt (STGD1) όσο και στην ξηρού τύπου HEΩK (AMD).

Το κύριο πρόγραμμα, η μελέτη DRAGON (LBS-008-CT03) η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη είναι μία κλινική μελέτη φάσης σε εφήβους ασθενείς με STGD1. Η φαρμακευτική ουσία Tinlarebant στη δόση των 5 mg ημερησίως εξακολουθεί να είναι ασφαλής και ικανοποιητικά ανεκτή σε πάσχοντες με STGD1, με την κίτρινη όραση (ξανθοψία/xanthopsia) και την καθυστερημένη προσαρμογή στο σκοτάδι να είναι οι πιο συχνές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο. Το συνολικό ποσοστό των ατόμων που διέκοψαν την μελέτη ήταν 9,6% (10 από τα 104 άτομα) και μόνο το 3,8% (4 από τα 104 άτομα) οφειλόταν σε οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η οπτική οξύτητα παρέμεινε σταθερή τόσο υπό τυπικές όσο και υπό συνθήκες χαμηλής φωτεινότητας.

Η μελέτη DRAGON ενσωμάτωσε ένα σχέδιο διερεύνησης για την επανεκτίμηση του αποκαλούμενου «προσαρμοστικού μεγέθους δείγματος». Με βάση την επίδραση της θεραπείας που παρατηρήθηκε στην Ενδιάμεση Ανάλυση, το Συμβούλιο Παρακολούθησης Δεδομένων και Ασφάλειας (Data and Safety Monitoring Board-DSMB) συνέστησε η κλινική δοκιμή να συνεχιστεί χωρίς τροποποιήσεις. Το DSMB συνέστησε επίσης την υποβολή των δεδομένων προς διοικητική αξιολόγηση, ώστε να υποστηριχθεί η πιθανή έγκριση του φαρμάκου.

5γ) Θεραπεία ACDN-01: Συνοπτική παρουσίαση

Η θεραπεία ACDN-01 και η κλινική μελέτη STELLAR

Η STELLAR είναι μία κλινική μελέτης φάσης I/II θεραπείας επεξεργασίας RNA για τη νόσο του Stargardt. Η ACDN-01 είναι μια θεραπεία που αξιοποιεί αδενοϊούς ως μεταφορείς της δραστικής ουσίας (AAV) και χορηγείται ενέσιμα υπο-αμφιβληστροειδικά. Σε αντίθεση με άλλες προσεγγίσεις, η ACDN-01 διορθώνει άμεσα τον μεταβιβαστή RNA ABCA4, αντικαθιστώντας το παθολογικό μεταλλαγμένο RNA με αρχέγονου τύπου, χρησιμοποιώντας τον δικό του μηχανισμό κυτταρικής σύνδεσης.

Επίσης, σε αντίθεση με την τεχνολογία CRISPR ή ADAR, η πλατφόρμα της Ascidian επεξεργάζεται χιλιάδες βάσεις RNA σε μία μόνο αντίδραση, επιτρέποντας τη θεραπεία ενός πολύ μεγαλύτερου πληθυσμού ασθενών. Είναι η πιο προηγμένη γενετική θεραπεία που βρίσκεται σε εξέλιξη. Είναι σημαντικό ότι πρόκειται για έναν μόνο φορέα αδενοϊό (AAV), όχι για διπλό μεταφορέα.

Συνεχίζεται και γίνεται ενεργά η εισαγωγή ασθενών με Stargardt που πληρούν ορισμένα γενετικά κριτήρια στην μελέτη STELLAR, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη. Επιπλέον, υπάρχει μια ξεχωριστή μελέτη προκαταρκτικού ελέγχου στην οποία μπορούν να συμμετάσχουν τόσο πάσχοντα παιδιά όσο και ενήλικες πάσχοντες. Η μελέτη διεξάγεται στις ΗΠΑ με τη συνεργασία 10 ερευνητικών κέντρων, τα περισσότερα από τα οποία δέχονται εξωτερικές παραπομπές. Είναι σημαντικό να ενθαρρύνονται οι παραπομπές των ασθενών σε ένα από τα πολλά συνεργαζόμενα κέντρα στις ΗΠΑ.

Σε μελέτες που έγιναν σε πρωτεύοντα ζώα θηλαστικά, η θεραπεία ACDN-01 όχι μόνο επεξεργάστηκε με επιτυχία το RNA ABCA4, αλλά παρήγαγε και λειτουργική πρωτεΐνη πλήρους μήκους. Η Ascidian έχει παρουσιάσει αυτά τα δεδομένα σε πολλές συναντήσεις, συμπεριλαμβανομένων προηγούμενων συναντήσεων του ARVO. Η θεραπευτική υπόθεση είναι ότι, η αποκατεστημένη πρωτεΐνη θα επιβραδύνει την ανάπτυξη της ατροφίας του αμφιβληστροειδή. Η κλινική μελέτη φάσης I/II έχει σχεδιαστεί για να δείξει την ασφάλεια καθώς και τα πρώτα σημεία αποτελεσματικότητας. Τα πρωταρχικά καταληκτικά αποτελέσματα εστιάζονται στην ασφάλεια. Τα καταληκτικά αποτελέσματα θα αξιολογήσουν τη μεταβολή στον ρυθμό εξέλιξης της ατροφίας, χρησιμοποιώντας διάφορες απεικονιστικές μεθόδους (FAF, OCT), καθώς και εξετάζοντας τη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς. Οι καταγραφές βρίσκονται σε εξέλιξη και τα δεδομένα θα ανακοινωθούν σε μελλοντικές συναντήσεις, καθώς θα επεξεργάζονται.

6. Θεραπεία SB-007 (για τη νόσο του Stargardt) της εταιρείας γενετικής ιατρικής SpliceBio – Dr Aniz Girach

6α) Τεχνολογία και Μηχανισμός Δράσης

Η εταιρεία SpliceBio, που είναι μία εταιρεία γενετικής ιατρικής σε επίπεδο κλινικών σταδίων, έχει αναπτύξει μια ιδιόκτητη πλατφόρμα πρωτεϊνικής συρραφής με ιντεΐνες χρησιμοποιώντας διπλούς διαβιβαστές αδενοϊούς (AAV), που επιτρέπει την διοχέτευση γονιδίων τα οποία είναι πολύ μεγάλα για τα συμβατικά υφιστάμενα συστήματα διαβιβαστών AAV. Η εταιρεία αξιοποιεί επί του παρόντος αυτήν την νέα τεχνολογία για την ανάπτυξη του SB-007, που είναι μία γονιδιακή θεραπεία για τη νόσο Stargardt που προκαλείται από δυσλειτουργία στο γονίδιο ABCA4.

Η γονιδιακή θεραπεία SB-007 αποτελείται από ένα ζεύγος διαβιβαστών αδενοϊών AAV8 που μεταφέρουν το γονίδιο ABCA4, χωρισμένο σε δύο τμήματα και συγχωνευμένο με τροποποιημένες αλληλουχίες ιντεϊνών, οι οποίες μεσολαβούν στη δια-συρραφή πρωτεϊνών για την επανασύσταση του πλήρους, λειτουργικού γονιδίου ABCA4 στα κύτταρα-στόχους.

Εκτός από την ερευνητική εργασία που γίνεται για τη νόσο Stargardt, η SpliceBio αναπτύσσει προγράμματα γονιδιακής θεραπείας και για άλλες κληρονομικές δυστροφίες του αμφιβληστροειδούς, καθώς και για άλλες θεραπευτικές περιοχές όπου η πλατφόρμα έχει επίσης επικυρωθεί.

6β) Προκλινικές μελέτες

Όταν χορηγήθηκε σε οφθαλμούς πειραματόζωων (in vivo) μέσω υπο-αμφιβληστροειδικής ένεσης, το SB-007 επέδειξε υψηλού επιπέδου διαγονιδιακή έκφραση στον αμφιβληστροειδή, στα κύτταρα φωτούποδοχείς, και δόσοεξαρτώμενη φαρμακολογική δράση, όπως μετρήθηκε από τη μείωση των επιπέδων A2E σε μοντέλα ποντικού, αρουραίου, χοίρου και μη ανθρώπινων πρωτεύοντων (NHP), με πλήρη επανασύσταση της πρωτεΐνης ABCA4. Σε μια μεγάλη, κρίσιμη, 6μηνη τοξικολογική μελέτη GLP σε πρωτεύοντα πειραματόζωα (NHP), το SB-007 ανέδειξε καλή ανεκτικότητα σε όλες τις δοκιμαζόμενες δόσεις για χρονικό διάστημα έως και 6 μηνών. Δεν παρατηρήθηκαν ανοσογονικές αντιδράσεις έναντι της ανθρώπινης πρωτεΐνης ABCA4 ή των συνδετικών ιντεϊνών του συστήματος δια-συρραφής πρωτεΐνης. Η SpliceBio έλαβε έγκριση για την πρότασή της τον Δεκέμβριο του 2024.

6γ) Μελέτη Παρατήρησης POLARIS

Μία μελέτη παρατήρησης με την ονομασία POLARIS ξεκίνησε τον Μάρτιο του 2024 με στόχο την παρακολούθηση της εξέλιξης σε ασθενείς της νόσου Stargardt τύπου 1, η οποία προκαλείται από διπλές αυτοσωμικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις στο γονίδιο ABCA4.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η μεταβολή στο μέγεθος της βλάβης σε σχέση με την αρχική τιμή, όπως μετράται με την τεχνική DDAF στην απεικόνιση FAF. Η μελέτη βρίσκεται αυτήν τη στιγμή σε φάση εγγραφής ασθενών παγκοσμίως. Οι ασθενείς που

θα ενταχθούν στη μελέτη POLARIS θα είναι στη συνέχεια επιλέξιμοι για τις επόμενες επεμβατικές μελέτες, εφόσον πληρούν όλα τα κατάλληλα κριτήρια επιλογής.

6δ) Κλινική Μελέτη ASTRA φάσης 1/2, η πρώτη εφαρμογή σε ανθρώπους

Τον Μάρτιο του 2025, η SpliceBio ανακοίνωσε ότι χορήγησε δόση στον πρώτο ασθενή στη κλινική μελέτη φάσης 1/2 ASTRA της γονιδιακής θεραπείας SB-007 για τη νόσου Stargardt.

Η μελέτη ASTRA θα αξιολογήσει την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την προκαταρκτική αποτελεσματικότητα της υπο-αμφιβληστροειδικής χορήγησης του SB-007, με στόχο τον καθορισμό της βέλτιστης δόσης σε ασθενείς με τύπο 1 της νόσου Stargardt. Αυτή η πολυκεντρική, παγκόσμια μελέτη θα εγγράψει περίπου 66 ασθενείς, οι οποίοι θα παρακολουθούνται για 96 εβδομάδες μετά από μία μόνο χορήγηση της γονιδιακής θεραπείας SB-007. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η ασφάλεια και η ανεκτικότητα, αξιολογούμενες μέσω της συχνότητας και/ή κλινικά σημαντικών μεταβολών σε οφθαλμικές και μη οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ), ενώ το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας είναι μεταβολή από την αρχική κατάσταση στο μέγεθος των βλαβών, όπως μετράται με την απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς με αυτόφωτο φθορισμό (FAF).

7. Επισκόπηση της κλινικής μελέτης NAC Attack – Dr Xiangrong Kong and Dr Peter Campochiaro

Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική δοκιμή φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της από του στόματος χορήγησης N-ακετυλοκυστεΐνης σε ασθενείς που πάσχουν με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (RP). Στη κλινική μελέτη NAC Attack, περίπου 500 ασθενείς με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (RP) θα τυχαιοποιηθούν ώστε να λάβουν είτε 1800 mg N-ακετυλοκυστεΐνης (NAC) δύο φορές την ημέρα, είτε εικονικό φάρμακο, και θα παρακολουθούνται για διάστημα σαράντα πέντε (45) μηνών. Η μελέτη χρηματοδοτείται από το Εθνικό Ινστιτούτο Οφθαλμού των ΗΠΑ (NEI). Έχει λάβει έγκριση και οι ασθενείς εγγράφονται από 7 χώρες στην Αμερική και την Ευρώπη. Ξεκίνησε η ένταξη ασθενών στα τέλη του 2023 και η έρευνα βρίσκεται περίπου στο 90% της ολοκλήρωσης της ένταξης. Η Επιτροπή Παρακολούθησης Ασφάλειας Δεδομένων της μελέτης εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα τον Ιανουάριο του 2025 και συνέστησε τη συνέχιση της μελέτης όπως είχε προγραμματιστεί. Ελπίζουμε να ολοκληρωθεί η ένταξη και των τελευταίων ασθενών σε περίπου έναν μήνα.

8. CHM μακροχρόνια έρευνα στην Ευρώπη – Dr Dominik Fischer

Προτεινόμενος Τίτλος: *Τετραετή μελέτη ενδιάμεσων αποτελεσμάτων για την έρευνα PERCEIVE: μελέτης της μακροχρόνια ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής ουσίας Voretigene Neparvovex σε πραγματικές συνθήκες.*

Η κλινική μελέτη εξελίσσεται με τη συνεργασία Πανεπιστημιακών Οφθαλμολογικών Κέντρων και Κλινικών από τη Μ. Βρετανία, Γερμανία, Ελβετία, Ιταλία, Δανία, Κροατία, Πορτογαλία και ΗΠΑ.

9. Επισκόπηση γονιδιακής θεραπείας για τον τύπο μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας με μετάλλαξη γονιδίου PRPF31 – Dr David Birch

Οι μεταλλάξεις της πρωτεΐνης PRPF31 αποτελούν τη δεύτερη πιο συχνή μορφή αυτοσωματικής επικρατούσας μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι περισσότερες από τις >130 μεταλλάξεις που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα οδηγούν σε μείωση της έκφρασης της πρωτεΐνης PRPF. Ωστόσο, η σοβαρότητα της νόσου ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ατόμων που μεταφέρουν τη μετάλλαξη. Στην πραγματικότητα, ορισμένα άτομα δεν εκφράζουν τη νόσο και δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Η σοβαρότητα μπορεί να εξαρτάται από το επίπεδο έκφρασης του φυσιολογικού (wildtype) γονιδίου, το οποίο με τη σειρά του εξαρτάται από την CNOT3, που επεμβαίνει στην περιοχή του υποκινητή του PRPF31.

Η γονιδιακή θεραπεία VP-001 έχει αναπτυχθεί από την φαρμακευτική εταιρεία PYC Pharmaceuticals. Είναι ένα μορφολινοολιγονουκλεοτίδιο που δεσμεύεται στο προ-RNA της CNOT3, με αποτέλεσμα την υποκαταστολή της CNOT3 και την επακόλουθη επαγωγή της έκφρασης του PRPF31. Μετά από εκτενή προκλινική έρευνα, η φαρμακευτική εταιρεία PYC πραγματοποίησε μια φάσης 1 δοκιμή με μονή αυξανόμενη δόση (Platypus) σε 6 κλινικές τοποθεσίες. Η μελέτη ολοκληρώθηκε χωρίς προβλήματα ασφάλειας και αυτήν τη στιγμή ακολουθείται από μια μελέτη πολλαπλών δόσεων (Wallaby) σε 5 τοποθεσίες. Πραγματοποιούνται τρεις ενδοϋαλοειδικές (IVT) ενέσεις με μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων και παρακολουούθηση έως τις 52 εβδομάδες. Βάσει της καλής ασφάλειας και των ενδείξεων αποτελεσματικότητας στις δύο πρώτες μελέτες, η εταιρεία ξεκινά μία μελέτη φάσης 2/3 (Dingo) που θα έχει 4 ομάδες, με 2 δόσεις να χορηγούνται κάθε 8 ή 12 εβδομάδες. Τα βασικά κριτήρια αποτελεσματικότητας είναι: η Καλύτερη Διορθωμένη Οπτική Οξύτητα (BCVA), η Οπτική Οξύτητα σε Χαμηλό Φωτισμό (LLVA), η Μικροπεριοπτική (MP), η Ζώνη Έξω Ελαστικής (EZ) και το Ερωτηματολόγιο Μεταβολής της Ροπής (MRDQ).

10. Ίδρυμα Αντιμετώπισης Τυφλότητας των ΗΠΑ (FFB) – Επισκόπηση Ερευνητικών δεδομένων – Dr Rachel Huckfeldt

Οι Συμπράξεις του FFB με ερευνητικά κέντρα και φαρμακευτικές εταιρείες παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο ενημέρωσης σχετικά με τις μελέτες φυσικής ιστορίας και άλλες δραστηριότητες.

Η μελέτη φυσικής ιστορίας που επικεντρώνεται στον εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς που σχετίζεται με το γονίδιο USH2A (RUSH2A) έχει εισέλθει στη φάση συνέχισης, με την έναρξη των επισκέψεων παρακολούθησης του έβδομου έτους να προγραμματίζεται για το προσεχές διάστημα.

Η αξιολόγηση κινητικότητας με τη χρήση εικονικής πραγματικότητας Streetlab (εργαστηριακή καταγραφή κινητικότητας σε δρόμους) θα συμπεριληφθεί στο πρωτόκολλο των επισκέψεων του 7ου και 9ου έτους της έρευνας.

- ❖ Γονίδια ProEYS και RUSH1F: Οι συμμετέχοντες στις μελέτες φυσικής ιστορίας για τον εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς που σχετίζεται με τα γονίδια EYS και PCDH15 έχουν εισέλθει στο τέταρτο και τελικό έτος παρακολούθησης, και αναμένουμε με ενδιαφέρον την ολοκλήρωση των πλήρων συνόλων δεδομένων για κάθε μελέτη.
- ❖ GYROS: Μελέτη φυσικής ιστορίας της σπειροειδούς ατροφίας του χοριοειδούς και του αμφιβληστροειδούς. Η μελέτη έχει συμπληρώσει τον απαιτούμενο αριθμό των 45 εγγεγραμμένων συμμετεχόντων, οι οποίοι θα παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια μιας τετραετούς περιόδου.
- ❖ Uni-Rare: Από την τελευταία ενημέρωση στο ARVO το 2024, έχει προστεθεί μία επιπλέον μελέτη φυσικής ιστορίας στο Uni-Rare, η οποία εστιάζει στον εκφυλισμό που σχετίζεται με το γονίδιο CLRN1 (του Συνδρόμου Usher 3A). Η μελέτη αυτή έχει μια ομάδα συμμετεχόντων που φέρουν τη μετάλλαξη N48K καθώς και μια ομάδα συμμετεχόντων ανοικτή σε άλλες μεταλλάξεις. Οι αξιολογήσεις ακοής θα συμπεριληφθούν ξεκινώντας από το Έτος 1. Η προσέλευση συμμετεχόντων στο τμήμα του μητρώου της μελέτης παραμένει ενεργή. Επιπλέον, η Ομάδα Εργασίας Κλινικών Δοκιμών για τις Κληρονομικές Παθήσεις του Αμφιβληστροειδούς (REDI) συνεχίζει να εξετάζει και εργάζεται σε θέματα που αφορούν τα καταληκτικά σημεία – στόχους των μελετών.

Οι τρέχουσες δραστηριότητες περιλαμβάνουν συνεργασία με το Εθνικό Ινστιτούτο Οφθαλμού των ΗΠΑ (ERN Eye) και το Φόρουμ Οφθαλμικών Παθήσεων (Ocular Diseases Forum), με στόχο την αναγνώριση της βασικής δοκιμασίας πλήρους πεδίου ερεθισμού ως εγκεκριμένου καταληκτικού σημείου διερεύνησης σε κλινικές μελέτες θεραπειών για τη συγγενή αμαύρωση Leber.

11. Δεδομένα από την κλινική μελέτη φάσης 3 Lumeos για την υπο-αμφιβληστροειδικώς χορηγούμενη γονιδιακή θεραπεία για την φυλοσύνδετη μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (RPGR X-linked retinitis pigmentosa) της φαρμακευτικής εταιρείας Johnson & Johnson – Dr. Rachel Huckfeldt

Η κλινική δοκιμή φάσης 3 Lumeos αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του botaretigene sparaparvovect, ή αλλιώς bota-vec, για τη θεραπεία της φυλοσύνδετης αμφιβληστροειδοπάθειας λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο RPGR.

Η φαρμακευτική ουσία bota-vec είναι μια θεραπεία βασισμένη σε μεταφορέα αδενοϊό AAV5, που χορηγείται υπο-αμφιβληστροειδικά με έγχυση και αποτελείται από έναν ανθρώπινο υποκινητή της πρωτεΐνης ροδοψίνης κινάσης, ο οποίος κατευθύνει την έκφραση του cDNA του γονιδίου RPGR, το οποίο περιέχει μια συγκεκριμένη αποκοπή του ανοικτού πλαισίου ανάγνωσης 15 (ORF15). Οι συμμετέχοντες στην μελέτη διάρκειας ενός έτους τυχαιοποιήθηκαν ισομερώς για άμεση θεραπεία με χαμηλότερη δόση, άμεση θεραπεία με υψηλότερη δόση ή παρακολούθηση διάρκειας ενός έτους. Η θεραπεία εφαρμόστηκε και στα δύο μάτια των συμμετεχόντων. Στη μελέτη εντάχθηκαν 95 ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων τριών γυναικών, και έξι παιδιά. Το κύριο/πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η βελτίωση σε μια νέα δοκιμασία κινητικότητας καθοδηγούμενη από την όραση (vision-guided mobility assessment – VMA), η οποία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε μια κλινική μελέτη. Τα

δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν διάφορες μετρήσεις της οπτικής λειτουργίας, της λειτουργίας του αμφιβληστροειδούς και της λειτουργικότητας της όρασης. Πραγματοποιήθηκε επίσης αξιολόγηση της ασφάλειας.

Τα αποτελέσματα που ακολουθούν αναφέρονται αποκλειστικά σε ενήλικες και βασίζονται στην ενοποίηση των δύο δόσεων: 1) Η μελέτη δεν πέτυχε το κύριο καταληκτικό της σημείο, αν και τα δεδομένα από τη δοκιμασία VMA παρουσίασαν ευνοϊκή τάση. 2) Μεταξύ των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων που έλαβαν θεραπεία και αυτών που δεν έλαβαν, ως προς τη μέση ευαισθησία του αμφιβληστροειδούς στην στατική περιμετρία και την οπτική οξύτητα σε χαμηλό φωτισμό. 3) Το 40% των ατόμων στην ομάδα θεραπείας παρουσίασε βελτίωση σε δύο ή περισσότερα καταληκτικά σημεία (από ένα σύνολο τριών, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμασίας VMA), σε σύγκριση με 0% στην ομάδα ελέγχου. 4) Η φαρμακευτική ουσία bota-nec ήταν ικανοποιητικά ανεκτή από πλευράς ασφάλειας, με τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες να σχετίζονται με τη χειρουργική χορήγηση και την προκληθείσα φλεγμονή, η οποία ελέγχθηκε μέσω του θεραπευτικού σχήματος που καθορίστηκε στο πρωτόκολλο της μελέτης. 5) Οκτώ άτομα παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκ των οποίων μόνο μία θεωρήθηκε σχετιζόμενη με τη μελέτη.

12.Επισκόπηση των δράσεων του Ευρωπαϊκού Δικτύου Σπάνιων Παθήσεων της Όρασης (ERN EYE) – Prof Dr. Helene Dollfus και Avril Daly

Helene Dollfus: Έγινε ενημέρωση σχετικά με το έργο του ERN EYE, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοβουλίας «See My Life», ενός προγράμματος χρηματοδοτούμενου από την Ε.Ε., που εξετάζει τον αντίκτυπο των Σπάνιων Οφθαλμικών Παθήσεων (RED) στα παιδιά. Επίσης, ανέφερε τη συμμετοχή του ERN EYE σε ένα άλλο πρόγραμμα χρηματοδοτούμενο από την Ε.Ε., με την ονομασία RealiSeD, που στοχεύει στην αλλαγή των παραδειγμάτων στις κλινικές δοκιμές για σπάνιες παθήσεις.

Το ERN EYE συνεργάζεται με διάφορα άλλα ERN, όπως αυτά για τις σπάνιες αιματολογικές παθήσεις, τις σπάνιες παθήσεις των οστών και νευρολογικές για την επιληψία, εστιάζοντας στο πώς αυτές οι συνεργασίες μπορούν να δοκιμάσουν την αποτελεσματικότητα νέων σχεδιασμών κλινικών δοκιμών. Η Καθ. Dollfus παρουσίασε επίσης το έργο Act4RED, μια πρωτοβουλία του ERN EYE που στοχεύει στην ανάδειξη των προκλήσεων στις κλινικές δοκιμές για σπάνιες παθήσεις και στη συνεργασία με όλους τους ενδιαφερόμενους φορείς για την εξεύρεση λύσεων.

Η Avril Daly τόνισε ότι η Retina International διεξάγει μελέτες παραγωγής δεδομένων υπό την ηγεσία του Dr. Nabin Paudel και της ομάδας του, με σκοπό την στήριξη της υπεράσπισης προς τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων. Ανέφερε επίσης ότι η Επιτροπή Εμπειρογνομόνων Αμφιβληστροειδούς της Retina International CORE (committee of retinal experts) αποτελεί ένα φόρουμ με πολλούς ενδιαφερόμενους φορείς, το οποίο αυτήν την

Ταχυδρομική Διεύθυνση: Τ.Θ. 8159, Τ.Κ. 10210 • τηλ.: 210 52 38 389 • fax: 210 52 46 930

Κεντρικό Γραφείο: Βερανζέρου 14, 2ος όροφος, Ομόνοια 10432

e-mail: hellenic.retina.society@gmail.com • website: <http://www.retina.gr>

περίοδο συνεργάζεται με όλους τους εμπλεκόμενους και συμμετέχει ενεργά στην πρωτοβουλία Act4RED. Τόνισε τη σημασία της βελτίωσης της κατανόησης των Σπάνιων Παθήσεων του Οφθαλμού (REDs) και των Κληρονομικών Παθήσεων του Αμφιβληστροειδή (IRDs) από τους Ρυθμιστικούς Φορείς και τις διαδικασίες Αξιολόγησης Υγειονομικής Τεχνολογίας, μέσω συνεργασίας να αναπτυχθεί μία και την οικοδόμηση ενός συνεργατικού μοντέλου αλληλοκατανόησης. Ανέφερε ότι εκείνη την ημέρα, η Ευρωπαϊκή Ένωση δεσμεύτηκε να διαθέσει 560 εκατομμύρια ευρώ για την προσέλκυση επιστημόνων που εδρεύουν στις ΗΠΑ ώστε να έρθουν στην Ευρώπη, μέσω του προγράμματος «Choose Europe for Science».

Η Ευρωπαϊκή Ένωση θα αλλάξει πολιτικές για να καταστεί δυνατή αυτή η διαδικασία, συμπεριλαμβανομένων θεμάτων όπως η παροχή βίζας (κίνητρα προσέλκυσης). Ήδη, η Γαλλία, η Ισπανία, η Νορβηγία, η Ιρλανδία και η Γερμανία έχουν δηλώσει ότι θα αναπτύξουν εθνικά προγράμματα για την προσέλκυση ερευνητών από τις ΗΠΑ.

Η Avril τόνισε τη σημασία της ενεργού συμμετοχής των πασχόντων στην ανάπτυξη φαρμάκων, με προοπτική να εμπλέκονται έγκαιρα και συχνά. Επίσης ανέφερε ότι υπάρχουν διαδικασίες στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για τη διευκόλυνση έγκρισης θεραπειών με προτεραιοποίηση, όπως το πρόγραμμα PRIME, που απευθύνονται στην κάλυψη αναγκών που εκφράζουν ανεκπλήρωτα κενά, ώστε να διευκολυνθεί η πορεία προς την έγκριση.

13. Γονιδιακή θεραπεία LUCE: Η πρώτη σε ανθρώπους κλινική μελέτη Φάσης I/II για το Σύνδρομο Usher Τύπου 1B (USH1B) – Francesca Simonelli /Chairman of Eye Clinic/ Director of Center for Advanced Ocular Therapy/ University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy

Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της γονιδιακής θεραπείας με διπλούς αδενοϊούς μεταφορείς AAV8 που κωδικοποιούν την ανθρώπινη MYO7A (dual AAV8.MYO7A), στο πλαίσιο μιας πρώτης σε ανθρώπους κλινικής μελέτης σε άτομα που πάσχουν από μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια τύπου Usher1B, που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο MYO7A.

Η γονιδιακή θεραπεία LUCE (NCT06591793) αποτελεί μία πρώτη σε ανθρώπους (First-in-Human) κλινική μελέτη Φάσης I/II, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, με κλιμακούμενη χορηγούμενη δόση, για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μονόπλευρης υπο-αμφιβληστροειδικώς χορηγούμενης ένεσης του Dual AAV8.MYO7A.

Στη μελέτη αυτή θα ενταχθούν έως και 15 άτομα με γενετική διάγνωση Usher1B λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο MYO7A.

Έχουν προκαθοριστεί δύο ομάδες (cohorts) με διαστρωμάτωση βάσει της βαρύτητας της νόσου, σύμφωνα με λειτουργικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά: χαμηλή οπτική ικανότητα (LVA) και μέτρια οπτική ικανότητα (MVA). Τα άτομα που έχουν διαστρωματωθεί θα

κατανεμηθούν διαδοχικά σε ένα από τα τρία αυξανόμενα επίπεδα δόσης/ δοσολογικά σχήματα του AAVB-081. Σε κάθε σχήμα, ο πρώτος ασθενής που θα λάβει τη θεραπεία θα είναι ένα ασθενής-προπομπός (πιλότος) (sentinel) με χαμηλή οπτική ικανότητα (LVA). Οι ασθενείς-προπομποί (πιλότοι) (sentinel) σε κάθε επίπεδο δόσης πρέπει να ολοκληρώσουν περίοδο αξιολόγησης ασφάλειας διάρκειας 60 ημερών μετά τη χορήγηση του AAVB-081, η οποία θα εξετάζεται από τον κύριο ερευνητή και ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης δεδομένων (IDMC), πριν προχωρήσει η θεραπεία των επόμενων ασθενών με μέτρια οπτική ικανότητα (MVA). Στο πρώτο επίπεδο δοσολογίας όπου χορηγείται χαμηλή δόση (LD), ένας επιπλέον ασθενής με χαμηλή οπτική ικανότητα (LVA) έλαβε θεραπεία πριν την ένταξη ατόμων με MVA στην ίδια δόση/ δοσολογικό σχήμα.

Τα αποτελέσματα των 60 ημερών για τους δύο ασθενείς-προπομπούς (πιλότους) (LVA) (S1 και S2) στο χαμηλό επίπεδο δόσης (LD) έδειξαν τις εξής ανεπιθύμητες ενέργειες: υποεπιπεφυκοειδική αιμορραγία και στους δύο ασθενείς, παροδικά κύτταρα στον πρόσθιο θάλαμο βαθμού 1 στον S1, και παροδική αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) στον S2. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν χωρίς περαιτέρω παρέμβαση. Επιπλέον, η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) παρέμεινε σταθερή, ενώ η οπτική οξύτητα σε χαμηλό φωτισμό (LLVA) παρουσίασε ήπια βελτίωση. Η ευαισθησία της ωχράς κηλίδας παρέμεινε σταθερή και η σταθερότητα της προσήλωσης βελτιώθηκε και στους δύο ασθενείς. Παρατηρήθηκε αύξηση του λευκού FST κατά περίπου 20 dB μόνο στον ασθενή S2. Η ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Ασφάλειας Δεδομένων (Data Safety Monitoring Board) παρείχε θετική σύσταση για συνέχιση της μελέτης σύμφωνα με τον προγραμματισμό, και η χορήγηση της θεραπείας συνεχίζεται σε ασθενείς της ομάδας MVA και της ομάδας μέσης δόσης. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν παρατηρηθεί τοξικότητες που να περιορίζουν τη δόση.

Τα συμπεράσματα από αυτή την πρώτη χορήγηση γονιδιακής θεραπείας με διπλό αδενοϊό μεταφορέα AAV στην Οφθαλμολογία, σε ασθενείς με Usher1B που πάσχουν από διπλή αναπηρία - την απώλεια όρασης και απώλεια ακοής, δείχνουν ότι τα δεδομένα των 60 ημερών για 2 ασθενείς με προχωρημένη μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια που έλαβαν χαμηλή δόση (LD) του AAVB-081 δείχνουν ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και απουσία σημαντικής ανοσολογικής αντίδρασης. Συνοψίζοντας, δύο μήνες μετά τη θεραπεία, αναφέρουμε καλό προφίλ ασφάλειας και πρώιμα σημεία αποτελεσματικότητας όσον αφορά τη βελτίωση της όρασης.

14. Επισκόπηση προόδου των μελετών της φαρμακευτικής εταιρείας jCyte: Barry Kuppermann (MD, PhD)

Βασικά στοιχεία:

- Η φαρμακευτική εταιρεία jCyte αναπτύσσει μια κυτταρική θεραπεία για την μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (retinitis pigmentosa-RP), σχεδιασμένη να βελτιώσει τη λειτουργία της όρασης μετά από μία μόνο ενδοϋαλοειδική ένεση του φαρμακευτικού σκευάσματος famzeretzel.
- Το famzeretzel αποτελείται από εκατομμύρια αρχέγονα προγονικά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς που εκκρίνουν νευροτροφικούς παράγοντες, οι οποίοι βελτιώνουν τη

λειτουργία των κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και μειώνουν τον κυτταρικό θάνατο σε οφθαλμούς με εκφυλιστικό αμφιβληστροειδή.

- Τα δεδομένα από προηγούμενες μελέτες υποδηλώνουν ότι το famzeretcel μπορεί να προκαλέσει σημαντική βελτίωση της όρασης σε ασθενείς με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (RP), η οποία διαρκεί τουλάχιστον 12 μήνες μετά από μία μόνο δόση.
- Η προηγούμενη μελέτη Φάσης 2 της jCyte, που αξιολόγησε το famzeretcel σε δόσεις 3 και 6 εκατομμυρίων κυττάρων σε σύγκριση με ψευδοφάρμακο (sham), υπέδειξε ότι η δόση των 6 εκατομμυρίων πιθανώς δεν αντιπροσωπεύει το μέγιστο της δόσης-απόκρισης. Η μελέτη επίσης υπέδειξε ότι μπορούν να ληφθούν πιο αξιόπιστες μετρήσεις της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA) σε ασθενείς με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (RP) που δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφορά στην οπτική οξύτητα μεταξύ των δύο οφθαλμών.
- Η μελέτη, επιπλέον, υπέδειξε ότι οι ασθενείς με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (RP) που ωφελούνται περισσότερο είναι εκείνοι που διαθέτουν επαρκή εναπομείναντα αμφιβληστροειδικό, ώστε να μπορέσει να "διασωθεί" — συγκεκριμένα, τα δεδομένα δείχνουν ότι πρόκειται για άτομα με τουλάχιστον 8 μοίρες εναπομείναντος οπτικού πεδίου στην κεντρική νησίδα, καθώς και τουλάχιστον 130 mm πάχους στην κεντρική ωχρά κηλίδα.
- Κατά συνέπεια, η jCyte διεξάγει μια επιπλέον μελέτη Φάσης 2 για να επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα σε αυτήν την ομάδα ασθενών — η οποία αντιπροσωπεύει σημαντικό ποσοστό των πασχόντων με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (RP) — και να αξιολογήσει μια υψηλότερη δόση 8,8 εκατομμυρίων κυττάρων.
- Τα δεδομένα από τον πληθυσμό της προηγούμενης μελέτης Φάσης 2 που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα βάσει του πρωτοκόλλου — και παρείχε πιο αξιόπιστες μετρήσεις καταληκτικών σημείων — υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με famzeretcel στη δόση των 6 εκατομμυρίων κυττάρων έχει τη δυνατότητα να επιφέρει βελτίωση της όρασης κατά τουλάχιστον 10 γράμματα στο 50% των ασθενών και κατά τουλάχιστον 15 γράμματα σε ποσοστό άνω του 30%. Η βελτίωση ήταν ακόμη πιο έντονη σε ασθενείς με επαρκή εναπομείναντα αμφιβληστροειδικό ιστό.
- Υπάρχει προσδοκία ότι η αυξημένη δόση των 8,8 εκατομμυρίων κυττάρων famzeretcel θα διατηρήσει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας, ενώ θα οδηγήσει σε ακόμη μεγαλύτερη βελτίωση της όρασης στον επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών της νέας μελέτης Φάσης 2.

Τρέχουσα κατάσταση:

Η jCyte βρίσκεται επί του παρόντος σε φάση ένταξης ασθενών με οποιαδήποτε μορφή μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας (RP) σε μια μελέτη Φάσης 2, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με sham (ψευδοθεραπεία/ εικονική θεραπεία), η οποία αξιολογεί την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα μίας και μόνο χορηγούμενης ενδοϋαλοειδικής ένεσης του famzeretcel. Οι συμμετέχοντες θα τυχαιοποιηθούν ώστε να λάβουν είτε μία μόνο δόση 8,8 εκατομμυρίων κυττάρων είτε ψευδοθεραπεία (sham).

Συνολικά, θα εγγραφούν περίπου 60 συμμετέχοντες μέσω κέντρων που βρίσκονται στη νότια Καλιφόρνια — αυτή τη στιγμή τα ενεργά κέντρα είναι: 1) το Ινστιτούτο Οφθαλμολογίας Gavin Herbert στο UC Irvine και 2) ο Retina Vitreous Associates στο Beverly Hills. Το πρωταρχικό

τελικό σημείο αποτελεσματικότητας είναι το ποσοστό των συμμετεχόντων που επιτυγχάνουν βελτίωση της καλύτερης διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BCVA) κατά τουλάχιστον 15 γράμματα, 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ευρήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα 3 μήνες μετά τη θεραπεία με famzetricep είναι πολύ αξιόπιστα για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων στους 6 και 12 μήνες. Συνεπώς, θα πραγματοποιηθεί διοικητική ανάλυση των δεδομένων 3 μήνες μετά τη θεραπεία του τελευταίου συμμετέχοντα, ενώ η κύρια ανάλυση θα διεξαχθεί στους 6 μήνες.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την jCyte και τη μελέτη είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα τους στη διεύθυνση jcyte.com και στο clinicaltrials.gov.

*Το παρόν κείμενο αποδόθηκε στην ελληνική γλώσσα
με την επιμέλεια της κας. Βλάχου Ελένης, μέλος του Δ.Σ. της Π.Ε.Α.
και του Προέδρου, κ. Στρατή Χατζηχαλαράμπους.*