

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Mevrouw W.J. Mansveld
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 17 juni 2015
KENMERK CGM/150617-04
ONDERWERP Advies: Een fase I/II klinische studie met gg-AAV ter behandeling van patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie B (Erasmus MC)

Geachte mevrouw Mansveld,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IM-MV 15-001 met de titel 'A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial investigating the patient safety and efficacy of an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX) administered to adult patients with severe or moderately severe haemophilia B.' van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over een vergunningaanvraag voor een fase I/II klinische studie met hemofilie B patiënten. Deze patiënten maken te weinig stollingsfactor (factor IX) aan, waardoor bloedingen langer duren of spontaan optreden. In deze studie wordt een replicatie-deficiënte genetisch gemodificeerde *Adeno-associated virus* (gg-AAV) vector in de bloedbaan van patiënten gebracht. Deze vector infecteert de lever en brengt hier het factor IX eiwit tot expressie, waardoor het tekort aan stollingsfactor wordt aangevuld.

De vector is gebaseerd op een laag pathogeen oudervirus en mist de genen die nodig zijn voor replicatie. Hierdoor kan de gg-vector alleen cellen infecteren, maar niet vermenigvuldigen.

De patiënten mogen 24 uur na de behandeling het ziekenhuis verlaten. De COGEM sluit niet uit dat de vector vanuit de patiënt in het milieu uitgescheiden wordt. Aangezien de vector apathogeen is en niet kan repliceren, acht zij de risico's hiervan verwaarloosbaar klein. Verder acht de COGEM de kans op het ontstaan van een recombinant virus tijdens de productiefase of na toediening in de patiënt verwaarloosbaar klein.


Op basis van bovenstaande gegevens is de COGEM van mening dat de milieurisico's verbonden aan deze klinische studie met een gg-AAV vector verwaarloosbaar klein zijn.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

De COGEM is door Bureau GGO per locatie om advies gevraagd. Het onderhavige advies is een kopie van de andere adviezen die betrekking hebben op deze multicenter studie.

Hoogachtend,



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 IenM

Een fase I/II klinische studie met gg-AAV ter behandeling van patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie B

COGEM advies CGM/150617-04

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een vergunningaanvraag voor een fase I/II klinische studie met hemofilie B patiënten. Deze patiënten maken te weinig stollingsfactor (factor IX) aan, waardoor bloedingen langer duren of spontaan optreden. In deze studie wordt een replicatie-deficiënte genetisch gemodificeerde *Adeno-associated virus* (gg-AAV) vector intraveneus aan de patiënten toegediend. Het doel van de studie is om de veiligheid en werkzaamheid van een enkele dosis van de gg-AAV vector bij patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie B te testen.

De werkzaamheden, die in het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam plaatsvinden, maken onderdeel uit van een multicenter studie waar ook het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam, het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Universitair Medisch Centrum Groningen bij betrokken zijn. Per centrum worden maximaal 15 patiënten met hemofilie B behandeld.

De COGEM is door Bureau GGO per locatie om advies gevraagd. Het onderhavige advies is een kopie van de andere adviezen die betrekking hebben op deze multicenter studie.

1.1 Hemofilie

Hemofilie is een erfelijke ziekte waarbij de bloedstolling verstoord is. Het bloed van hemofiliepatiënten stolt niet normaal, omdat een van stollingsfactoren ontbreekt of in te kleine hoeveelheden aanwezig is. Hierdoor duren bloedingen langer dan normaal of treden spontaan op.¹

Er zijn twee vormen van hemofilie: hemofilie A en hemofilie B. Bij hemofilie A is er een tekort aan factor VIII, bij hemofilie B is er een tekort aan factor IX. Dit tekort is het gevolg van mutaties of deleties in het gen voor één van deze factoren. Deze genen liggen op het X chromosoom, waardoor de ziekte voornamelijk bij mannen voorkomt. Vrouwen die drager zijn, hebben in ongeveer 25% van de gevallen een verlaagde stollingsfactorconcentratie en kunnen last krijgen van hematomen, hevige menstruatie en bloedingen na een operatie. Deze draagsters moeten worden beschouwd als patiënten met milde hemofilie.² In Nederland zijn er ongeveer 1600 hemofilie patiënten waarvan ongeveer 20% hemofilie B heeft.^{1,2}

De ernst van hemofilie kan variëren van ernstig, matig ernstig tot mild. Bij ernstige hemofilie is er minder dan 1% van de normale hoeveelheid stollingsfactor in het bloed aanwezig. Deze vorm wordt gekenmerkt door spontane bloedingen in spieren en gewrichten die bij onvoldoende behandeling tot blijvende schade kunnen leiden. Van matig ernstige hemofilie is sprake als er nog tussen de 1 en 5% van de normale hoeveelheid stollingsfactor aanwezig is. Bij deze vorm komen spontane bloedingen veel minder vaak voor en is er doorgaans een aanwijsbare oorzaak, zoals een ongeval of overbelasting. Bij de milde vorm ligt het percentage aan bloedstollingsfactor tussen de 5 en 50%.¹

De huidige behandeling van hemofilie bestaat uit intraveneuze toediening van de ontbrekende stollingsfactoren (2 tot 3 keer per week). Deze factoren zijn afkomstig uit het bloedplasma van donoren of worden via recombinante DNA technieken gesynthetiseerd.¹

1.2 Factor IX

Factor IX (FIX) is een vitamine K afhankelijke serine protease dat een cruciale rol speelt bij de bloedstolling. Het eiwit wordt van nature geproduceerd in de lever. In het geval van Hemofilie B is er een tekort aan FIX, waardoor een bloedstolsel te langzaam vormt of niet stevig genoeg is. Hierdoor duren bloedingen langer of kunnen er enkele dagen na een trauma of ingreep nabloedingen optreden.^{1,2,3}

1.3 Adeno-associated virus

Adeno-associated virus (AAV) behoort tot de familie *Parvoviridae* en het genus *Dependovirus*.⁴ Het is een enkelstrengs DNA virus met een genoom van circa 4,7 kb. Het genoom codeert voor twee genen, *rep* en *cap*. Het *rep* gen codeert voor eiwitten die een rol spelen bij de virusrePLICATIE, de expressie van de structurele eiwitten en de integratie van het virusgenoom in het genoom van de gastheer. Het *cap* gen codeert voor de structurele eiwitten, die de virusmantel vormen. De *rep* en *cap* genen worden geflankeerd door twee 'inverted terminal repeats' (ITR's), die betrokken zijn bij DNA-rePLICATIE en integratie van het DNA in een chromosoom van de gastheer. Voor succesvolle rePLICATIE van AAV is co-infectie met een helpervirus nodig, zoals een adenovirus of een herpesvirus.^{4,5,6} Als er geen ander virus in de cel aanwezig is, blijft AAV latent in de celkern aanwezig, in afwachting van infectie door een helpervirus.

AAV kan verschillende warmbloedige dieren, inclusief de mens, infecteren.⁵ Er zijn verschillende species van AAV (AAV-1 - 9) bekend die onder andere verschillen vertonen in gastheerspecificiteit en weefsel tropisme.^{5,7} Infecties met AAV komen wereldwijd en frequent voor (80% van de humane populatie is seropositief voor AAV-2), maar gaan voor zover bekend niet gepaard met ziekteverschijnselen.⁸ Overdracht van het virus vindt waarschijnlijk plaats via de respiratoire of gastro-intestinale route.⁴

1.4 AAV5-hFIX

Het ggo genaamd AAV5-hFIX is afgeleid van een humaan *Adeno-associated virus* subtype 2 vector (AAV-2), maar is omhuld door de manteeiwitten afkomstig van het humane AAV subtype 5. Uit onderzoek blijkt dat AAV-5 een sterk lever gericht tropisme vertoont.⁹ De AAV-2 uitgangsvector mist de *rep* en *cap* sequenties, waardoor het virus rePLICATIE-deficiënt is. De ITRs zijn de enige AAV-2 sequenties die nog in de vector aanwezig zijn. Tussen deze ITRs is de hFIX expressiecassette geplaatst. De hFIX expressiecassette bestaat uit de volgende onderdelen:

- LP1 enhancer/promoter: bestaande uit segmenten van de 'human apolipoprotein hepatic control region' (HCR) en de 'human alpha-1-antitrypsin' (hAAT) promoter;
- Simian virus 40 (SV40) small t antigen intron: ter bevordering van de expressie;
- hFIXco sequentie: een codon geoptimaliseerde sequentie van de humane stollingsfactor IX;
- SV40 poly A sequentie.

De virale vector wordt geproduceerd door het bedrijf uniQure biopharma B.V. door middel van een baculovirusvectorexpressiesysteem, bestaande uit drie verschillende recombinante baculovirussen. Eén baculovirus codeert voor de AAV-2 Rep eiwitten, één voor AAV-5 Cap eiwitten en één levert het recombinante AAV-2 genoom met de hFIX expressiecassette. Insectencellen worden geïnficeerd

met deze baculovirusvectoren waarna productie van het ggo kan plaatsvinden. Vervolgens wordt het ggo gezuiverd.

1.5 Eerdere COGEM adviezen

De COGEM heeft in 2012 geadviseerd over de classificatie van AAV-1 tot en met AAV-5. De COGEM heeft deze virussen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2 (AAV-6 valt binnen het species AAV-1).¹⁰ In 2013 adviseerde de COGEM om ook AAV-7 tot en met AAV-9 in te delen in pathogeniteitsklasse 2.¹¹

De COGEM heeft verschillende keren geadviseerd over de mogelijke risico's voor mens en milieu van een klinische studie met een Adeno-associated virale vector. In 2005 betrof het een studie met een gg-AAV vector die codeert voor het lipoproteïne lipase (LPL) eiwit.¹² In 2013 betrof het een studie met een gg-AAV vector die codeert voor het zogenoemde '*sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase*' (SERCA2a) eiwit.¹³

Om de minimale kans op replicatie en verspreiding van de vector te beperken, was de COGEM bij beide studies van mening dat patiënten met klinische symptomen van een herpes- of adenovirusinfectie van de studie uitgesloten moesten worden. Tevens dienden patiënten effectieve anticonceptie in combinatie met een barrièremiddel in acht te nemen gedurende de eerste drie maanden na behandeling (AAV/SERCA2a) of totdat er na een periode van 75 dagen gedurende drie opeenvolgende testen geen vector-DNA in het sperma kon worden aangetoond (AAV/LPL). Tot slot adviseerde de COGEM om behandelde patiënten uit te sluiten van donatie van weefsels en cellen voor transplantatie. Met inachtneming van de genoemde voorschriften achtte de COGEM de risico's voor mens en milieu van deze klinische studies verwaarloosbaar klein.

2. Opzet van de studie

De klinische studie met AAV5-hFIX zal plaatsvinden in het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam. Er worden in totaal 15 patiënten behandeld die een eenmalige dosis van 5×10^{12} genome copies per kilogram (gc/kg) of 2×10^{13} gc/kg toegediend krijgen. Deze doseringen zijn volgens de aanvrager equivalent aan ongeveer 5×10^{13} total particles per kilogram (tp/kg) en 2×10^{14} tp/kg. De vector wordt intraveneus toegediend met behulp van een programmeerbare infusiepomp.

De infuuszak met het ggo wordt in de ziekenhuisapotheek in een veiligheidskabinet van klasse II voorbereid. Tijdens de preparatie van het ggo dragen de medewerkers beschermende kleding en handschoenen. De infuuszak wordt in een gesloten, lekdichte container naar een standaard patiëntenafdeling vervoerd waar toediening zal plaatsvinden. Tijdens de toediening van het ggo draagt het medisch personeel beschermende kleding, een veiligheidsbril, handschoenen en een mond- en neusmasker. Na toediening zullen standaard ziekenhuishygiënische maatregelen worden getroffen. De patiënten dienen na behandeling 24 uur in het ziekenhuis te verblijven voor monitoring. De aanvrager zal regelmatig nasale secreties, bloed-, speeksel-, urine-, feces- en spermamonsters nemen voor studiedoeleinden en om vector DNA niveaus te bepalen. Patiënten worden bemonsterd totdat drie opeenvolgende monsters van elk monstertype van de desbetreffende patiënt negatief zijn.

3. Overweging en advies

In de onderhavige aanvraag wordt de replicatie-deficiënte vector AAV5-hFIX toegediend aan patiënten met hemofilie B. Mogelijke risico's die hierbij kunnen optreden hebben betrekking op de pathogeniteit van het ggo, de mogelijke verspreiding van het ggo in het milieu en de eventuele vorming van nieuwe recombinante virussen. Door de verspreiding zouden andere personen dan de deelnemende patiënten geïnfecteerd kunnen worden met het ggo of met een recombinant virus.

3.1 Pathogeniteit

De in onderhavige studie gebruikte virale vector is gebaseerd op een laag pathogeen oudervirus. De vector bevat de ITRs van het wild-type AAV-2 die nodig zijn voor het inpakken van het genetische materiaal in een virusdeeltje. De *rep* en *cap* sequenties zijn verwijderd en vervangen door het gen dat codeert voor hFIX. Hierdoor kan de gg-vector alleen nog cellen infecteren, maar niet meer repliceren. Daarnaast bevat de vector een humane FIX sequentie die van nature in menselijke cellen voorkomt. Een geringe overexpressie van FIX kan volgens de aanvrager als normaal worden beschouwd aangezien de FIX niveaus in gezonde mensen kan variëren van 50% tot 200% ten opzichte van de referentiewaarde (100%). Op basis van deze gegevens is de COGEM van mening dat de AAV5-hFIX vector apathogeen is.

3.1.2 Moleculaire karakterisering

De volledige genomesequentie van AAV5-hFIX is aangeleverd en hieruit blijkt dat de ITRs onveranderd aanwezig zijn en dat de sequentie van het insert overeenkomt met de verwachte sequentie. Er zijn volgens de aanvrager twee kleine *open reading frames* (ORFs) in de expressiecassette aanwezig. Deze ORFs lopen niet door in de AAV-2 ITR sequenties. Het eerste ORF codeert hypothetisch voor een eiwit van 54 aminozuren en het tweede voor een eiwit van 78 aminozuren. Uit de bio-informatische analyse blijkt dat deze hypothetische eiwitten geen significante homologie vertonen met zoogdier- of virale eiwitten.

De aanvrager geeft aan dat de AAV5-hFIX vector ook 5 kleine sequenties (tot 23 nucleotiden groot) afkomstig van de baculovirus *backbone* bevat. Deze fragmenten zijn overblijfselen van de kloneringsprocedure en bevatten geen coderende sequenties of regulatoire elementen.

Op basis van bovenstaande gegevens is de COGEM van mening dat de moleculaire karakterisering van AAV5-hFIX volledig is en dat de twee ORFs en de vijf geïnsereerde sequenties geen nadelige invloed heeft op de apathogeniteit van het ggo.

3.2 Shedding

Na toediening van de virale vector mag de patiënt binnen 24 uur het ziekenhuis verlaten. Hierdoor kan het ggo zowel in het ziekenhuis als in de thuissituatie of elders in het milieu worden uitgescheiden. De aanvrager verwacht op basis van preklinische gegevens dat het vector DNA gedurende enkele weken na toediening aanwezig is in bloed, urine, speeksel, sperma en feces. De aanwezigheid van infectieuze deeltjes is alleen aangetoond in het plasma en wordt binnen 48 tot 72 uur na toediening geklaard. Afhankelijk van de dosis en het onderzochte weefsel zal de concentratie van vector DNA na drie tot

zes weken afgenomen zijn tot niet-detecteerbare niveaus. Verder zou de vector tijdens de preparatie gemorst kunnen worden of tijdens de toediening aan de patiënt vrij kunnen komen.

Op basis van deze gegevens kan de COGEM niet uitsluiten dat derden worden blootgesteld aan het ggo. De vector kan zich na uitscheiding niet verder verspreiden, omdat het naast een helpervirus ook de *rep* en *cap* sequenties nodig heeft voor replicatie. Om de potentiële kans op kiembaantransmissie uit te sluiten, stelt de aanvrager als voorwaarde dat behandelde patiënten een condoom gebruiken totdat drie opeenvolgende spermamonsters negatief zijn voor aanwezigheid van de AAV5-hFIX vector. De COGEM acht dit afdoende als barrièremiddel om kiembaantransmissie te voorkomen.

3.3 Recombinatie en complementatie

Het ggo wordt geproduceerd door middel van een baculovirusvectorexpressiesysteem. Dit systeem bestaat uit drie verschillende recombinante baculovirussen; één baculovirus codeert voor de AAV-2 Rep eiwitten, één voor AAV-5 Cap eiwitten en één levert het recombinante AAV-2 genoom met de hFIX expressiecassette.

3.3.1 replicatie competent AAV

Volgens de aanvrager wordt iedere vectorbatch gecontroleerd op aanwezigheid van replicatie competent AAV (rcAAV) door middel van een *quality control assay*. Deze test is gebaseerd op een seriële kweek waarbij een eventueel gevormd rcAAV vermenigvuldigd wordt in aanwezigheid van Adenovirus 5 (het helpervirus). Na drie seriële passages worden de monsters met een ‘*quantitative real time PCR*’ (qPCR) geanalyseerd op aanwezigheid van de *rep* sequentie. Deze qPCR assay heeft een gevoeligheid van 1 rcAAV per 2×10^9 virusdeeltjes. Volgens de aanvrager is er tot op heden nog nooit rcAAV in een vectorbatch aangetroffen.

De COGEM acht de kans op aanwezigheid van rcAAV in een batch verwaarloosbaar klein, omdat er voor de productie van de vector drie verschillende recombinante baculovirussen worden gebruikt en er voor het ontstaan van rcAAV meerdere recombinaties moeten optreden.

In het theoretische geval er toch rcAAV partikels in een batch aanwezig zijn, acht de COGEM de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein vanwege het laag pathogene karakter van de uitgangsvirussen en vanwege het feit dat de vector voor zijn replicatie en verspreiding ook nog afhankelijk is van een helpervirus.

3.3.2 Aanwezigheid van niet vector gerelateerde sequenties

Bij de productie van AAV5-hFIX worden grote hoeveelheden infectieus baculovirus gebruikt die via verschillende stappen, zoals neutralisatie en filtratie, verwijderd worden. De vectorbatches worden gecontroleerd op de aanwezigheid van resterend infectieus baculovirus middels een bio-assay. Deze assay heeft een detectielimiet van 6,8 infectieuze baculovirusdeeltjes per milliliter. Volgens de aanvrager is er tot op heden nog nooit infectieus baculovirus in een vectorbatch aangetroffen.

Verder wordt een batch gecontroleerd op de aanwezigheid van baculovirus gerelateerde sequenties en productiesysteem gerelateerde sequenties (bijvoorbeeld *rep* en *cap*) via qPCR. Uit analyse van een batch blijkt dat een hele lage hoeveelheid niet-virusvector gerelateerde sequenties ingepakt wordt in

manteleiwitten (2 tot 3 log lager dan het AAV5-hFIX deeltje). Dit is een bekend fenomeen voor recombinante AAV vectoren dat ook bij andere klinische studies is gezien.¹⁴

De aanwezigheid van heterologe sequenties in aparte partikels leidt volgens de COGEM niet tot risico's voor mens en milieu, omdat deze sequenties geen selectief voordeel opleveren en zich niet verder kunnen verspreiden. Daarnaast acht de COGEM de milieurisico's verbonden aan de aanwezigheid van baculovirussen verwaarloosbaar klein, omdat deze virussen geen mensen kunnen infecteren.

3.3.3 Recombinatie/complementatie in patiënt

Na toediening van het ggo aan de patiënt kan in aanwezigheid van wild-type AAV en helpervirus recombinatie of complementatie optreden. Bij recombinatie tussen de ITRs van de vector en wild-type AAV kunnen de *rep* en *cap* sequenties van het wild-type AAV uitgewisseld worden met de hFIX expressiecassette van het ggo. In deze situatie ontstaat er geen nieuw recombinant virus, maar zijn nieuw ontstane virusdeeltjes gelijk aan het ggo of het wild-type AAV.

Bij complementatie kunnen er theoretisch gezien nieuwe gg-deeltjes ontstaan. Echter, de kans dat er in één levercel zowel AAV5-hFIX, wild-type AAV en helpervirus aanwezig is, acht de COGEM verwaarloosbaar klein. Om die reden acht de COGEM het risico op complementatie verwaarloosbaar klein.

4. Conclusie

De COGEM is van mening dat de AAV5-hFIX vector apathogeen is. Daarnaast is de moleculaire karakterisering van de vector volledig. De COGEM acht de kans op blootstelling van derden na uitscheiding van het ggo aanwezig. Om de eventuele nadelige effecten van uitscheiding te minimaliseren acht de COGEM de volgende voorschriften van belang:

- Patiënten dienen effectieve anticonceptie in combinatie met een barrièremiddel in acht te nemen gedurende de eerste drie 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 vector zal niet toegepast worden wanneer er klinische aanwijzingen zijn voor een actieve virale infectie met een helpervirus.

In eerdere adviezen over klinische studies met recombinant AAV, adviseerde de COGEM tevens om de behandelde patiënten uit te sluiten van donatie van bloed, cellen en weefsels. Dit voorschrift is voor hemofiliepatiënten, die hiervoor zijn uitgesloten, niet relevant.

Onder navolging van deze voorschriften en op basis van het apathogene- en replicatiedeficiënte karakter van de vector, is de COGEM van mening dat de milieurisico's verbonden aan deze klinische studie met een de AAV5-hFIX vector verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patienten (NVHP). Folder Hemofilie.
<http://nvhp.nl/lib/Hemofiliefolder%20januari%202014.pdf> (bezocht: 4 juni 2015)

2. Loomans JI *et al.* (2014). Hemofilie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 158: A7357
3. Bolton-Maggs PH & Pasi KJ (2003). Haemophilias A and B. *Lancet* 361: 1801-1809.
4. Tijssen P *et al.* (2012). The Single Stranded DNA viruses. Family *Parvoviridae*. In: *Virus taxonomy, ninth report of the international committee on taxonomy of viruses*. Ed. King AMQ *et al.*, Elsevier Academic Press, Amsterdam
5. Muzyczka N & Berns KI (2001). *Parvoviridae: The viruses and their replication*. In: *Fields virology, volume 2, fourth edition*. Edited by Knipe DM en Howley PM. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2333-2359.
6. Smith-Arica JR & Bartlett JS (2001). Gene therapy: recombinant adeno-associated virus vectors. *Current cardiology reports* 3: 43-49.
7. Zincarelli C *et al.* (2008). Analysis of AAV serotypes 1-9 mediated gene expression and tropism in mice after systemic injection. *Mol Ther.* 16:1073-1080
8. Gonçalves MA (2005). Adeno-associated virus: from defective virus to effective vector. *Virology J.* doi:10.1186/1743-422X-2-43
9. Nathwani AC *et al.* (2011). Long-term safety and efficacy following systemic administration of a self-complementary AAV vector encoding human FIX pseudotyped with serotype 5 and 8 capsid proteins. *Mol Ther.* 19: 876-885
10. COGEM (2012). Classificaties van humaan- en dierpathogene virussen. COGEM Advies CGM/120301-01
11. COGEM (2013). Classificatie van humaan- en dierpathogene DNA virussen. COGEM advies CGM/130917-01
12. COGEM (2005). Gentherapie van lipoproteïne lipase (LPL) deficiënte patiënten met een adeno-associated virale vector coderend voor het LPL-eiwit (AMT-010). COGEM advies CGM/050530-01.
13. COGEM (2013). Een fase 2b klinische studie met gg-AAV ter behandeling van patiënten met hartfalen. COGEM advies CGM/130603-01
14. Hauck B *et al.* (2009). Undetectable transcription of cap in a clinical AAV vector: implications for performed capsid in immune responses. *Mol Ther.* 17: 144-152