

Fase 3, eenarmig, klinisch open-labelonderzoek naar een eenmalig gedoseerde genvervangings therapie voor patiënten met spinale spieratrofie type 1 met één of twee SMN2-kopieën waarbij AVXS-101 via intraveneuze infusie wordt toegediend

Gepubliceerd: 01-05-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primair* Bepalen van de werkzaamheid aan de hand van het bereiken van de ontwikkelingsmijlpaal van zitten zonder ondersteuning tot aan de leeftijd van 18 maanden zoals gedefinieerd door WHO Motor Developmental Milestones[22]. Secundair* Bepalen van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48542

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AVXS-101

Aandoening

- Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen

Synoniemen aandoening

Spinale spieratrofie type 1 / Afname van de zenuwcellen in het ruggemerg m.a.g.

spierverlamming

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AveXis

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Genvervangingstherapie, Kinderen jonger dan 6 maanden, Spinale spieratrofie type 1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het deel van symptomatische SMA type 1-patiënten dat homozygoot negatief is voor SMN1-exon 7 en twee kopieën van SMN2 heeft zonder de genetische modifier van SMN2, dat het vermogen bereikt om ten minste 10 seconden zonder ondersteuning rechtop te zitten in de periode tot en met het onderzoeksbezoek op de leeftijd van 18 maanden. Zitten zonder ondersteuning is gedefinieerd door de WHO MGRS (World Health Organization Multicentre Growth Reference Trial) en wordt bevestigd door middel van video-opnamen als een patiënt die rechtop zit met het hoofd omhoog gedurende ten minste 10 seconden; het kind gebruikt geen armen of handen om het lichaam in evenwicht te houden of de positie te ondersteunen.

Secundaire uitkomstmaten

Overleving op de leeftijd van 14 maanden onder symptomatische SMA type 1-patiënten die homozygoot negatief zijn voor SMN1-exon 7 en twee kopieën van SMN2 hebben zonder de genetische modifier van SMN2. Overleving wordt gedefinieerd als het vermijden van het gecombineerde eindpunt van ofwel (a)

overlijden ofwel (b) permanente beademing die wordt gedefinieerd als tracheostomie of de vereiste van * 16 uur beademingsondersteuning per dag (via niet-invasieve beademingsondersteuning) gedurende * 14 opeenvolgende dagen bij afwezigheid van een acute reversibele ziekte, met uitzondering van perioperatieve beademing. Permanente beademing wordt volgens deze definitie als substituut voor overlijden beschouwd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spinale spieratrofie is een neurogenetische aandoening die wordt veroorzaakt door een verlies of mutatie in het overlevingsmotorneuron 1-gen (SMN1) op chromosoom 5q13, wat leidt tot verminderde SMN-eiwitniveaus en een selectieve disfunctie van motorneuronen.

Het is een autosomale recessieve ziekte bij kinderen in de vroege kinderjaren met een incidentie van ongeveer 1: 10.000 levendgeborenen. Spinale musculaire atrofie is de belangrijkste oorzaak van kindersterfte als gevolg van genetische ziekten.

De ernst van de ziekte en de klinische prognose hangen af van het aantal kopieën van het overlevingsmotorneuron 2-gen (SMN2). In de meest voorkomende en ernstige vorm (type 1) worden hypotonie en progressieve zwakte in de eerste paar maanden van het leven herkend, wat leidt tot de diagnose vóór 6 maanden en vroege dood door ademhalingsfalen vóór 2 jaar.

De bevindingen van verschillende neurofysiologische en dierstudies hebben een vroeg verlies van motorneuronen in de embryonale en vroege postnatale perioden aangetoond. Vanuit een klinisch perspectief benadrukken deze bevindingen het belang om als eerste te richten op de SMA Type 1-groep voor de genoverdracht van SMN2 in de hoop op redding van neuronen in dit kritieke stadium.

Studie AVXS-101-CL-302 is een cruciale Fase 3 klinisch gentherapie-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige intraveneuze (IV) infusie van AVXS-101 bij maximaal 30 patiënten met type 1 spinale musculaire atrofie (SMA) met één of twee exemplaren van SMN2.

Het overlevingsmotorneuron (SMN) gen zal worden getransfereerd met behulp van zelf-complementair adeno-geassocieerd virus (scAAV) Type 9 onder controle van de kip- * -actine hybride promotor.

Pre-klinische studies hebben de overleving van het SMN*7-muismodel voor SMA aangetoond vanaf een mediaan van 15,5 dagen tot meer dan een jaar, na IV-afgifte aan de perifere ader. Bovendien tonen voorlopige resultaten van een doorlopende Fase 1 klinische studie (AVXS-101-CL-101) van AVXS-101 bij SMA Type 1-patiënten brede verbeteringen aan in overleving, motorische functie, longfunctie en voedingsfunctie.

Het doel van het voortzetten van het ontwikkelingsplan voor AVXS-101 is om het SMA Type 1 fenotype te modificeren, wat hopelijk zal leiden tot een milder ziekteverloop en verlengde overleving zoals gezien bij SMA Type 2 en Type 3 patiënten.

Doel van het onderzoek

Primair

* Bepalen van de werkzaamheid aan de hand van het bereiken van de ontwikkelingsmijlpaal van zitten zonder ondersteuning tot aan de leeftijd van 18 maanden zoals gedefinieerd door WHO Motor Developmental Milestones[22].

Secundair

* Bepalen van de werkzaamheid op basis van overleving op de leeftijd van 14 maanden. Overleving wordt gedefinieerd als het vermijden van het gecombineerde eindpunt van ofwel (a) overlijden ofwel (b) permanente beademing die wordt gedefinieerd als tracheostomie of de vereiste van * 16 uur beademingsondersteuning per dag (via niet-invasieve beademingsondersteuning) gedurende * 14 opeenvolgende dagen bij afwezigheid van een acute reversibele ziekte, met uitzondering van perioperatieve beademing. Permanente beademing wordt volgens deze definitie als substituuut voor overlijden beschouwd.

Exploratief onderzoek

Bepalen van de werkzaamheid door het bereiken van andere ontwikkelingsmijlpalen aan te tonen.

Veiligheid

* Beoordelen van de veiligheid van AVXS-101 bij patiënten met SMA type 1.
* Bepalen van de veiligheid van AVXS-101 op basis van de ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit gedefinieerd als het optreden van een onvoorziene, behandelinggerelateerde toxiciteit van CTCAE-graad 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [25] of hoger.

Onderzoeksopzet

Fase 3, eenarmig, open-labelonderzoek naar eenmalig gedoseerde AVXS-101 (genvervangingstherapie) bij patiënten met spinale spieratrofie (SMA) type 1 die voldoen aan de inclusiecriteria en genetisch zijn gedefinieerd door een bi-allelische pathogene mutatie van het survival motor neuron-gen 1 (SMN1) met

één of twee kopieën van het survival motor neuron-gen 2 (SMN2). Er worden maximaal 30 patiënten die op het moment van de genvervangings therapie (dag 1) jonger zijn dan 6 maanden (180 dagen) geïncubeerd.

Het onderzoek omvat een screeningsperiode, een periode van genvervangings therapie en een follow-upperiode. Tijdens de screeningsperiode (dag *30 tot *2) worden screeningsprocedures uitgevoerd bij patiënten van wie de ouders/wettelijk bevoegde vertegenwoordigers geïnformeerde toestemming hebben gegeven om te bepalen of de patiënten geschikt zijn voor deelname aan het onderzoek.

Patiënten die voldoen aan de toelatingscriteria beginnen vervolgens aan de periode van genvervangings therapie in het ziekenhuis (dag *1 tot dag 3). Op dag *1 worden de patiënten in het ziekenhuis opgenomen voor procedures ter bepaling van de uitgangsniveaus voorafgaand aan de behandeling. Op dag 1 krijgen de patiënten een eenmalig intraveneus infuus met AVXS-101 en wordt hun veiligheid gedurende de volgende 48 uur in het ziekenhuis bewaakt. Naar inzicht van de onderzoeker kunnen de patiënten 48 uur na toediening van het infuus uit het ziekenhuis worden ontslagen.

Tijdens de poliklinische follow-upperiode (dag 4 tot het einde van het onderzoek op de leeftijd van 18 maanden) komen patiënten op vaste intervallen terug naar ziekenhuis voor beoordelingen van de werkzaamheid en veiligheid tot het einde van het onderzoek wanneer de patiënt de leeftijd van 18 maanden bereikt. Na het bezoek aan het einde van het onderzoek wordt aan patiënten die hiervoor in aanmerking komen gevraagd om door te gaan met het langetermijn-follow-uponderzoek, AVXS-101-LT-002.

Alle bezoeken na de behandeling worden gerekend ten opzichte van de datum waarop de genvervangings therapie wordt uitgevoerd, behalve de bezoeken op de leeftijd van 14 en 18 maanden die worden gerekend ten opzichte van de geboortedatum van de patiënt.

Om de immuunrespons van de gastheer op de therapie die is afgeleid van het adeno-geassocieerd virus (AAV) te verminderen, krijgen alle patiënten een profylactische behandeling met prednison in een dosering van ongeveer 1 mg/kg/dag vanaf 24 uur voorafgaand aan het infuus met AVXS-101 tot minimaal 30 dagen na toediening van het infuus. De algehele behandeling met profylactisch prednison wordt gegeven naar inzicht van de onderzoeker. Na een behandeling van 30 dagen kan de dosis prednison geleidelijk worden verminderd voor patiënten van wie de ALT (alanine aminotransferase)-waarde en AST (aspartaat aminotransferase)-waarde $\geq 2 \times \text{ULN}$ zijn en de T-celrespons $< 100 \text{ SFC}/10^6 \text{ PBMCs}$ is, overeenkomstig de volgende behandelingsrichtlijn: 1 mg/kg/dag tot minimaal 30 dagen na toediening van het infuus, 0,5 mg/kg/dag in week 5 en 6, 0,25 mg/kg/dag in week 7 en 8 en stopzetten van de behandeling in week 9. Als de AST- of ALT-waarde $\geq 2 \times \text{ULN}$ is of de T-celrespons $\geq 100 \text{ SFC}/10^6 \text{ PBMCs}$ is na 30 dagen van behandeling, wordt de dosis prednison gehandhaafd tot de AST- en ALT-waarden onder de drempel liggen. Als de T-celrespons aanhoudt tot na dag 60, moet de onderzoeker de risico's en voordelen afwegen van het voortzetten van de prednisonbehandeling. Het is aan de onderzoeker om van deze

aanbevelingen af te wijken op basis van mogelijke veiligheidsrisico's voor elke patiënt.

De werkzaamheid wordt bepaald aan de hand van het bereiken van de belangrijkste ontwikkelingsmijlpaal van zitten zonder ondersteuning gedurende ten minste 10 seconden op basis van de groeistandaarden voor kinderen van de WHO [World Health Organization] [22] op enig moment tot en met het onderzoeksbezoek op de leeftijd van 18 maanden, en overleving op de leeftijd van 14 maanden.

De veiligheid wordt bepaald door middel van controle van ongewenste voorvallen, gelijktijdig gebruik van medicatie, lichamelijke onderzoeken, beoordelingen van vitale functies, beoordelingen van het hart en laboratoriumbepalingen. Een DSMB (Data Safety Monitoring Board)/DMC (Data Monitoring Committee) zal de veiligheidsgegevens driemaandelijks beoordelen en zal tevens binnen 48 uur samenkomen mocht zich bij een patiënt een onvoorziene CTCAE van graad 3 of een hoger ongewenst voorval/toxiciteit voordoen dat/die mogelijk, waarschijnlijk of met zekerheid verband houdt met genvervangings therapie en gepaard gaat met klinische symptomen en/of medische behandeling vereist. Hieronder vallen het overlijden van een patiënt, een belangrijke klinische laboratoriumwaarde of een complicatie die wordt toegeschreven aan genvervangings therapie. In dergelijke gevallen zal de DSMB/DMC de veiligheidsinformatie beoordelen en een aanbeveling doen. Op basis van de beoordeling van de DSMB/DMC kan de DSMB/DMC aanbevelen om de inschrijving voort te zetten, de inschrijving te stoppen of om het onderzoek om veiligheidsredenen vroegtijdig te beëindigen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AVXS-101 wordt toegediend als eenmalige intraveneuze infusie met een looptijd van 30-60 minuten, afhankelijk van het volume. Werkend bestanddeel: Survival motor neuron-gen via zelf-complementair adeno-geassocieerdvirus serotype 9 (AAV9).

Inschatting van belasting en risico

Gezien de verwoestende klinische loop van Type 1 SMA, de onomkeerbare en progressieve aard van verlies van motorneuronen naarmate de ziekte voortschrijdt, en de belangrijke en substantiële onbeantwoorde medische behoefte in deze ernstige aandoening, ondersteunen de beschikbare gegevens sterk een positieve baten/risicoverhouding en het verder onderzoeken van AVXS-101 bij patiënten met symptomatische en presymptomatische SMA. Vanwege het beperkte aantal patiënten dat tot nu toe met AVXS-101 is behandeld, zijn de potentiële risico's die aan AVXS-101 zijn verbonden op dit moment nog niet volledig bekend.

Patiënten zouden een immuunrespons op de AAV9-virale vector kunnen ontwikkelen, die toekomstige gebruik van genoverdrachtsinterventies met deze vector zou kunnen verstoren of voorkomen. Verhoogde leverfunctietests zijn waargenomen in de lopende AVXS-101-CL-101-studie, waarvan wordt aangenomen dat deze een T-cel

immuunrespons op de AAV9-vector weerspiegelt.

Geen van de leverenzymafwijkingen die zijn waargenomen in het onderzoek gingen gepaard met klinische gevolgen en ze verdwenen allemaal na behandeling met prednisolon. Hoewel tot nu toe geen andere bijwerkingen werden gemeld, kunnen er andere potentiële risico's van behandeling bestaan die momenteel niet bekend zijn, gezien de beperkte klinische ervaring tot nu toe, en het voordeel/risicoprofiel zal beter gekarakteriseerd kunnen worden door verder onderzoek.

Niet-klinische gegevens in niet-menselijke primaten en muismodellen van SMA bieden extra ondersteuning voor een positieve baten/risicoverhouding en ondersteunen verder klinisch onderzoek van AVXS-101 bij patiënten met SMA.

Effectiviteitsstudies in het SMN*7-muismodel van SMA hebben significante schijnbare voordelen aangetoond in verschillende ziektegerelateerde fenotypen, waaronder het motorisch functioneren, lichaamsgewicht en overleving.

Lokale vasculaire necrose van de oorschelp werd waargenomen in sommige behandelde SMN*7-muizen. Omdat vergelijkbare bevindingen zijn gerapporteerd in andere studies van SMN*7-muizen en zijn waargenomen in verschillende andere SMA-muismodellen, wordt aangenomen dat het niet waarschijnlijk is dat deze bevinding verband houdt met de behandeling.

In preklinische toxicologieonderzoeken uitgevoerd in wildtype muizen en cynomolgus makaken, werden geen toxicologisch significante behandelingsgerelateerde effecten gezien op het lichaamsgewicht of op hematologie, klinische chemie en histopathologische evaluaties.

Samengevat ondersteunen de resultaten van de klinische en niet-klinische onderzoeken tot op heden het klinisch onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van AVXS-101 bij patiënten met SMA Type 1 en aanvullend, verder onderzoek naar intraveneuze en intrathecale toediening van AVXS-101 in een bredere populatie van patiënten met SMA.

Hoewel tijdens het onderzoek slechts één dosis AVXS-101 wordt toegediend, vereist deelname aan het onderzoek een aanzienlijke tijdsbesteding van de familie van het kind. Naast het screeningsbezoek is een ziekenhuisverblijf vereist, wekelijkse ziekenhuisbezoeken in de eerste maand na de genvervanging en vervolgens maandelijks bezoeken tot het kind de leeftijd van 18 maanden bereikt. Vanwege de in het protocol vereiste beoordelingen, inclusief videotaping van motorische mijlpalen, kunnen de bezoeken na de behandeling tot 8 uur duren.

Contactpersonen

Publiek

AveXis

Half Day Road 2275
Bannockburn IL 60015
US

Wetenschappelijk

AveXis

Half Day Road 2275
Bannockburn IL 60015
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten met SMA type 1 zoals vastgesteld aan de hand van de diagnose SMA gebaseerd op genmutatieanalyse met bi-allelische SMN1-mutaties (deletie of puntmutaties) en één of twee kopieën van SMN2 [inclusief de bekende mutatie van de modifier van het SMN2-gen (c.859G>C)]
2. Patiënten moeten jonger zijn dan 6 maanden (180 dagen) op het moment waarop het infuus met AVXS-101 wordt toegediend.
3. Patiënten moeten een slikevaluatietest hebben ondergaan voordat de genvervangingstherapie wordt toegediend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van invasieve beademingssteun (tracheotomie met positieve druk) of pulsoximetrie <95% verzadiging bij screening.

- a. Pulsoximetriesaturatie mag niet * vier (4) procentpunten tussen screening en dosering met bevestigende oximetriesaflezing verminderen
- b. Patiënten mogen niet-invasieve beademingsondersteuning krijgen voor minder dan <12 uur per dag, dit ter beoordeling van hun arts of het studieteam.;2. Gebruik of vereiste van niet-invasieve beademingsondersteuning gedurende *12 of meer uren dagelijks in de twee weken voorafgaand aan de dosering.;3 Een patiënt met tekenen van aspiratie op basis van een sliktest uitgevoerd van wie het gewicht voor zijn leeftijd onder het 3e percentiel ligt op basis van de groeistandaarden voor kinderen van de World Health Organization (WHO) en niet bereid is om een alternatieve methode voor orale voeding te gebruiken.;4. Deelname aan recent klinisch onderzoek naar behandeling van SMA (met uitzondering van observationele cohortonderzoeken of niet-interventionele onderzoeken) of het ontvangen van een onderzoeks- of commerciële verbinding, product of behandeling dat/die wordt toegediend met de intentie tot het behandelen van SMA (bijv. nusinersen, valproïnezuur) op enig moment voorafgaand aan screening voor dit onderzoek. Het gebruik van orale *-agonisten moet ten minste 30 dagen voorafgaand aan toediening van gentherapie worden gestopt. Specifiek voor respiratoire behandelingsdoeleinden (bronchodilatator) voorgeschreven geïnhaleerde albuterol is aanvaardbaar.;5. Patiënt <35 weken zwangerschapsduur op het moment van geboorte

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-000266-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03461289
CCMO	NL62156.000.18