

Fase 3 vervolgonderzoek van AAV5-hRKp.RPGR voor de behandeling van X-gebonden Retinitis pigmentosa geassocieerd met varianten in het RPGR-gen

Gepubliceerd: 18-10-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511411-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling m.b.t. veiligheid: • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van AAV5-hRKp....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Oogaandoeningen, congenitaal (excl. glaucoom)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51971

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MGT-RPGR-022 Gentherapie vervolgonderzoek in patiënten met XLRP

Aandoening

- Oogaandoeningen, congenitaal (excl. glaucoom)

Synoniemen aandoening

genetische oogziekte, XLRP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag International NV

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AAV5-hRKp.RPGR, Fase III, Vervolg, XLRP

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid: verandering ten opzichte van baseline in binoculaire vision-guided mobility assessment (VMA) na bilaterale subretinale afgifte van AAV5-hRKp.RPGR

Bijwerkingen

Laboratoriumbeoordeling

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire eindpunten voor de werkzaamheid zijn onder meer:

- Netvliesfunctie beoordeeld door
 - Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de gemiddelde gevoeligheid van het netvlies binnen de centrale 10 graden exclusief scotoom (MRS10) in statische perimetrie
 - Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de gemiddelde retinale gevoeligheid van het slechterziende oog binnen de centrale 10 graden exclusief scotoom (MRS10) in statische toestand perimetrie

- Puntsgewijze respons in volledig gezichtsveld
- Puntsgewijze reactie bij slechterziend oog in volledig gezichtsveld
- Puntsgewijze respons in het centrale gezichtsveld van 30 graden
- Puntsgewijze reactie bij slechterziend oog in de centrale 30 graden
gezichtsveld
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de gemiddelde gevoeligheid
van het netvlies binnen het volledige visuele gebied
veld exclusief scotoma (MRS90) in statische perimetrie

- Functioneel zicht beoordeeld door
 - Visiegeleide mobiliteitsbeoordelingsreactie in het "slechtziende oog"
zoals beoordeeld door VMA
 - Verandering ten opzichte van de basislijn in de aangepaste vragenlijst voor
lage luminantie
(mLLQ) - Domeinscore voor extreme verlichting

- Visuele functie beoordeeld door
 - Verandering ten opzichte van de basislijn in gezichtsscherpte met lage
luminantie door Early
Behandeling Diabetische Retinopathie Studie (ETDRS) grafieklettersscore in
monoculaire beoordeling
 - Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de best gecorrigeerde
gezichtsscherpte (BCVA) door ETDRS
kaartletterscore bij monoculaire beoordeling

- Verandering ten opzichte van de basislijn in gezichtsscherpte met lage helderheid volgens ETDRS-grafiek

letterscore in slechterziend oog

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Retinitis pigmentosa (RP) vormt een groep van erfelijke aandoeningen van het netvlies die worden gekenmerkt door een progressieve vermindering van het gezichtsvermogen. Aanvankelijk manifesteert het zich als nyctalopie (nachtblindheid) dat gewoonlijk duidelijk wordt tijdens de kindertijd of vroege volwassenheid en progressief is tijdens het hele leven van een individu (Tee 2016).

Er zijn geen behandelingen goedgekeurd voor enige vorm van RP en de aandoening is ernstig en progressief. Er is een reële mogelijkheid dat gentherapie een aanzienlijk voordeel zou kunnen bieden in termen van het aanzienlijk vertragen of stoppen van progressief verlies van het netvlies, waardoor het centrale zicht behouden blijft en het zicht en de kwaliteit van leven worden verbeterd.

De goedkeuring van Voretigene Neparvovec (Luxturna, Spark Therapeutics) voor biallele RPE65-ziekte (Russell 2017) biedt een overtuigend 'proof of concept'. Dit wordt versterkt door onze eigen ervaring uit de eerste gentherapie-studie voor erfelijke retinale aandoeningen (Bainbridge 2008) en preklinische gegevens die een verbeterde uitkomst in diermodellen van RPGR-XLRP aantonen. Voorlopige gegevens van de lopende studie MGT009 hebben ook een significante verbetering aangetoond in zowel visuele functie (zoals bepaald door beoordeling van gezichtsvelden door statische perimetrie) en functionele visie (zoals bepaald door een visuele mobiliteitsbeoordeling bij lage verlichtingsniveaus) (zie paragraaf 2.2, Achtergrond).

Rekening houdend met de maatregelen die zijn genomen om het risico voor deelnemers aan deze studie te minimaliseren en de voorlopige resultaten van de MGT009-studie over de werkzaamheid, worden de potentiële risico's die zijn geïdentificeerd in verband met AAV5-hRKp.RPGR gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die kunnen worden geboden aan de deelnemers met RPGR-XLRP.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511411-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling m.b.t. veiligheid:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van AAV5-hRKp.RPGR bij personen met RPGR-XLRP.

Primaire doelstelling m.b.t. werkzaamheid:

- Om de werkzaamheid op lange termijn van behandeling met AAV5-hRKp.RPGR bij personen met RPGR-XLRP te beoordelen op basis van beoordelingen van functioneel zicht zoals gemeten door vision-guided mobility assessment (VMA).

Secundaire doelstellingen

- Het beoordelen van veranderingen na de behandeling bij alle deelnemers, na de behandeling van:
 - Retinafunctie
 - Functioneel zicht
 - Visuele functie

Onderzoeksopzet

Dit is een lange-termijn vervolgonderzoek voor de veiligheid van deelnemers die hebben deelgenomen aan het MGT-RPGR-021-onderzoek; het onderzoek staat ook de initiële behandeling toe van deelnemers die willekeurig werden toegewezen aan een uitgestelde behandeling in MGT-RPGR-021.

De deelnemers zijn mannelijk en vrouwelijk, in de leeftijd van 3 jaar en ouder die hebben deelgenomen aan het MGT-RPGR-021-onderzoek en hun deelname hebben voltooid. Voor deelnemers die in aanmerking komen voor behandeling in dit onderzoek, wordt AAV5-hRKp.RPGR-gentherapie toegediend via een subretinale injectie met behulp van een gestandaardiseerde chirurgische procedure; alle deelnemers krijgen een bilaterale behandeling, waarbij het tweede oog 7 tot 21 dagen na het eerste wordt behandeld.

Voor dit onderzoek zal een Independent Data Monitoring Committee (IDMC) worden aangesteld om:

deskundige input leveren over de veiligheid van het onderzoeksproduct, de chirurgische procedure en aanverwante zaken.

Follow-up periode: alle deelnemers aan het onderzoek moeten worden gevolgd gedurende een periode van 60 maanden na de behandeling:

Deelnemers die willekeurig werden toegewezen aan de onmiddellijke behandeling in het MGT-RPGR-021-onderzoek zullen rechtstreeks overschakelen op een lange-termijn follow-upschema, te beginnen met een onderzoeksbezoek in maand 18 na de behandeling, om een extra follow-up van 48 maanden te voltooien.

- Deelnemers die willekeurig werden toegewezen aan een uitgestelde behandeling in het MGT-RPGR-021-onderzoek zullen overschakelen op een behandelingschema, met

inbegrip van een beoordeling van de deelnamecriteria en nieuwe baseline-beoordelingen binnen 2 maanden na voltooiing van het MGT-RPGR-021-onderzoek, gevolgd door een bilaterale behandeling. Na voltooiing van de primaire behandelperiode van 52 weken, komt dit cohort in het lange-termijn follow-up-schema, om in totaal een follow-up van 60 maanden te voltooien.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AAV5-hRKp.RPGR-gentherapie wordt geïnjecteerd in de subretinale ruimte van het behandelingsoog in de operatiekamer door een retinachirurg die opgeleid en gekwalificeerd is om het onderzoeksmiddel toe te dienen. Het inbrengen van vectorvloeistof in de subretinale ruimte wordt uitgevoerd na een standaard chirurgische vitrectomie. Hierbij wordt een 3-poorts pars-planavitrectomie uitgevoerd, gevolgd door een injectie van vectorvloeistof met behulp van een fijne canule door een kleine retinotomie in de subretinale ruimte, wat resulteert in een tijdelijke loslating van het netvlies. Er kan een of meer keer een retinotomie worden gedaan. Een pre-bleb (met bijvoorbeeld gebalanceerde zoutoplossing) is niet toegestaan. In aanmerking komende deelnemers die zijn toegewezen aan uitgestelde behandeling in onderzoek MGT-RPGR-021 worden bilateraal behandeld met een dosis RPGR2e11 (in maximaal 800 µl in elk oog of een dosis RPGR4e11 (in maximaal 800 µl in elk oog. Het totale injectievolume mag niet meer zijn dan 0,8 ml. Eerdere klinische onderzoeken naar gentherapie hebben aangetoond dat de blaas van de subretinale vectorvloeistof naar verwachting postoperatief spontaan wordt opgelost in de loop van de eerste 24 tot 48 uur, naarmate de vloeistof wordt geresorbeerd door het onderliggende retinale pigmentepitheel. Alle voor de behandeling in aanmerking komende deelnemers krijgen een bilaterale behandeling, met een operatieve toediening aan de twee ogen die binnen 7 tot 21 dagen van elkaar worden uitgevoerd. Het eerste oog dat wordt behandeld, is het slechtstziende oog, zoals bepaald door de gezichtsscherpte en de statische perimetrie, en het tweede oog zal dezelfde behandeling krijgen. In het geval van een ernstig ongewenst oculair voorval in het eerste oog of een ander interactueel probleem dat tot en met dag 21 voortduurt, zal de onderzoeker de medische monitor van de sponsor raadplegen over de risico's, voordelen en de timing van de behandeling van het tweede oog. Als zowel de gezichtsscherpte als MRS in beide ogen gelijk zijn, zal het rechteroog het eerste oog zijn dat wordt behandeld. Om het optreden en de ernst van de immuunrespons op het onderzoeksmiddel tot een minimum te beperken, ontvangen alle deelnemers voorafgaand aan de operatie een gedefinieerd regime van lokale en systemische immuunonderdrukking en deze wordt na de voltooiing van de operatie voortgezet.

Inschatting van belasting en risico

Zie voor volledige details tabel 1.3 in het protocol tabel 1 en tabel 2 op pagina 14-18

De deelname van patiënten aan dit onderzoek duurt ongeveer 4 jaar voor groep 1 en 5 jaar voor groep 2. Gedurende deze tijd zal de patiënt in groep 1 (onmiddellijke behandeling) ongeveer 5 keer het ziekenhuis bezoeken en 15 keer

in groep 2 (uitgestelde behandeling tot studie022). De bezoeken duren ongeveer 2-9 uur.

Tijdens deze bezoeken vinden de volgende tests en procedures plaats:

- Lichamelijk onderzoek, vitale functies, demografische en medische geschiedenis
 - Vragenlijsten
 - Bloed- en urinetesten
 - Zwangerschapstests bij vrouwen die zwanger kunnen worden
 - tranenmonster en speekselmonsters
 - verschillende oogtesten en afbeeldingen van het oog
 - visuele mobiliteitsbeoordelingen
 - patiënten nemen deel aan interviews
 - Patiënten in groep 2 krijgen het onderzoeksmiddel toegediend via retinale injectie via chirurgische vitrectomie. Het tweede oog wordt 7-21 dagen na het eerste oog behandeld
 - Vrouwelijke patiënten: borstvoeding is niet toegestaan. Vanaf het moment van ondertekening van de ICF moeten effectieve anticonceptiemethoden worden gebruikt tijdens het onderzoek en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.
 - Mannelijke patiënten: vanwege het mogelijke risico van het effect op het sperma moet een geschikte anticonceptiemethode worden gebruikt vanaf screening en gedurende de studie en tot ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel
- Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de IB en patiënteninformatiebrief.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BZ

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BZ

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Eerder voltooide deelname aan het MGT-RPGR-021 onderzoek.
2. Moet nogmaals bevestigen dat hij of zij het doel van en de procedures die nodig zijn voor het onderzoek begrijpt en bereid is om deel te nemen aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Er zijn geen specifieke exclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 28-02-2022
Aantal proefpersonen: 3
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Botaretigene Sparoparvovec
Generieke naam: AAV5-hRKp.RPGR

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-03-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2024
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
Ander register	04794101
CTIS	CTIS2024-511411-25-00
EudraCT	EUCTR2020-002255-37-NL
CCMO	NL75522.000.21