

EXPLORE: Een fase 2, multicenter, gerandomiseerd onderzoek, met maskering van de beoordelaar van de uitkomsten, om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van twee doses GT005 toegediend als een enkele subretinale injectie bij proefpersonen met geografische atrofie secundair aan leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Gepubliceerd: 14-01-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

De algemene doelstellingen van het onderzoek zijn het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid (anatomische en functionele visuele resultaten) van twee doses GT005 bij genetisch gedefinieerde proefpersonen met GA als gevolg van AMD.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Visusstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52776

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EXPLORE GT005-02

Aandoening

- Visusstoornissen

Synoniemen aandoening

Geografische Atrofie, Leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gyroscope Therapeutics

Overige ondersteuning: Gyroscope Therapeutics Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gentherapie, Geografische Atrofie (GA), Leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

De verandering in het GA-gebied vanaf uitgangswaarde naar week 48 gemeten door fundus autofluorescentie (FAF)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- De verandering van nulmeting tot Week 72 en Week 96 in GA-gebied gemeten in fundus autofluorescentie
- Frequentie van bijwerkingen door de behandeling
- Verandering bij oogheelkundig onderzoek
- Verandering in andere veiligheidsparameters, waaronder beeldvormingsmodaliteiten, gecorrigeerde visus [Best Corrected Visual Acuity] (BCVA), vitale functies en laboratoriumbeoordelingen
- Verandering in retinale microstructuren op optische coherentie-tomografie

(OCT)

- Verandering in de aanwezigheid van het gebied van beginnende GA op OCT
- Verandering in GA-morfologie bij multimodale imaging
- Maculaire gevoeligheid beoordeeld door Mesopische Microperimetrie
- Verandering in BCVA-scores via de vroege behandeling voor diabetische retinopathie [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study] (ETDRS)-diagram
- Verandering in laag luminantieverschil [Low Luminance Difference] (LLD) via het ETDRS-diagram
- Verandering in leesprestaties beoordeeld door het Minnesota Low-Vision Reading Test (MN Read)-diagram
- Verandering in Functional Reading Independence (FRI Index)
- Verandering in kwaliteit van leven gemeten op de Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25)

Verkennd eindpunten:

- Verandering in locale en systemische levels van eiwit inclusie complement eiwitten en eiwit biomarkers geassocieerd met LMD
- Antilichaamtiter tegen AAV2 en CFI en T-celrespons op AAV2 bij met GT005 behandelde proefpersonen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Droge LMD is een ziekte van het netvlies die leidt tot verlies van gezichtsvermogen in de macula (centrum van het oog). Wanneer droge LMD vordert

kan dit leiden tot de aandoening geografische atrofie, wat verder verlies van gezichtsvermogen veroorzaakt door degeneratie van de cellen in het netvlies. Uiteindelijk kan dit leiden tot wazig of verlies van gezichtsvermogen dat een of beide ogen aantast.

Momenteel is er geen behandeling voor droge LMD

Een familie geschiedenis van droge LMD verhoogd het risico op ontwikkeling van de ziekte, wat suggereert dat er een genetische link is. Het is ook aangetoond dat een over activatie van een deel van het immuunsysteem, genaamd complement systeem, bijdraagt aan de ziekte.

AAV2 vector-gebaseerde CFI-genoverdracht (GT005) zal naar verwachting een langdurige expressie van humaan CFI in de ogen van AMD-patiënten voorzien, wat zou resulteren in een downregulatie van de alternatieve complementroute

Doel van het onderzoek

De algemene doelstellingen van het onderzoek zijn het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid (anatomische en functionele visuele resultaten) van twee doses GT005 bij genetisch gedefinieerde proefpersonen met GA als gevolg van AMD.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, met maskering van de beoordelaar van de uitkomsten om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van twee doses GT005 toegediend als een enkele subretinale injectie bij proefpersoon met GA secundair aan AMD. Het is de bedoeling dat ongeveer 75 proefpersonen worden gerandomiseerd naar GT005 of de onbehandelde controlegroep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie zal twee doses van GT005 testen; lage dosis (2E10 vg) en hoge dosis (2E11 vg). Deze doses zijn geselecteerd, voor het optimaliseren van, om een dosisrespons aan te kunnen tonen en een minimaal effectieve dosis te identificeren. Proefpersonen die zijn toegewezen aan de behandeling worden geïnjecteerd met GT005 in een procedure met drie stappen. Eerst wordt een pars plana vitrectomie uitgevoerd en vervolgens wordt het netvlies gedeeltelijk losgemaakt met behulp van een canule met een uitgebalanceerde zoutoplossing om een blaasje te vormen. Zodra het blaasje is gevormd, wordt een vast volume (100 µL) van de toegewezen dosis GT005 geïnjecteerd in de gecreëerde subretinale ruimte.

Inschatting van belasting en risico

Potentieel voordeel:

LMD is een progressieve degeneratieve ziekte en is de meeste voorkomende oorzaak van blindheid onder de ouderen in de westerse wereld.

Het supplementeren van LMD proefpersonen met humaan CFI heeft de potentie om een over actief complement systeem, geassocieerd met LMD, te dempen en de ziekte ontwikkeling af te remmen. Een enkele injectie met een AAV2 vectorgebaseerde CFI genoverdracht is een manier om te zorgen voor een langdurige expressie van humaan CFI in het oog van de proefpersoon.

De werkelijke impact van GT005 kan alleen maar worden verondersteld, aangezien de deelnemers geen klinische voordeel kunnen krijgen. Gezien het degeneratieve karakter van LMD wordt niet verwacht dat er enige winst in gezichtsscherpte te zien is, want als RPE en fotoreceptoren eenmaal zijn gedegenerereerd, gaat de functie definitief verloren in het atrofische gebied.

Het potentiële voordeel zou zijn om de maculaire atrofie-extensie te vertragen en uiteindelijk visueel verlies in de toekomst te voorkomen.

Risico/Baten:

GT005 wordt momentueel geevalueerd in een lopende phase 1/2 klinische studie daarom worden de potentiële risico's gebaseerd op de klinische data van de lopende dosis escalatie/veiligheids study, pre-klinische data, en beschikbare wetenschappelijke kennis van AAV2 vectors die verschillende transgenen bevatten voor de behandeling van verschillende netvliesandoeningen zonder significante AEs die verbandhouden met deze geneesmiddelen.

De belangrijkste product gerelateerde risico's is het ontwikkelen van cellulaire en/of humorale immuunreacties op de AAV-capside. De ATA-immuunresponsen die in toxicologisch onderzoek worden waargenomen, worden als soortspecifiek beschouwd en worden daarom niet verwacht bij proefpersonen met levenslange CFI-blootstelling.

De chirurgische techniek voor de subretinale toediening van gentherapie bouwt voort op gevestigde subretinale procedures zoals de injectie van subretinale weefsel plasminogeenactivatorinjectie en is verder ontwikkeld en met succes gebruikt voor de klinische studies van de Choroidemia-gentherapie.

Het risico voor proefpersonen die worden bloedgesteld aan GT005 wordt daarom beschouwd als laag en na een zorgvuldige evaluatie van de potentiële voordelen van een dergelijke behandeling is de risico/baten verhouding van GT005 in de onderzoekspopulatie gunstig.

Contactpersonen

Publiek

Gyroscope Therapeutics

Rolling Stock Yard 118 York Way
London N7 9AS
GB

Wetenschappelijk

Gyroscope Therapeutics

Rolling Stock Yard 118 York Way
London N7 9AS
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. In staat en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven
2. Leeftijd ≥ 55 jaar
3. Een klinische diagnose van GA secundair aan AMD hebben, zoals bepaald door de onderzoeker, en een diagnose van AMD in het contralateral oog (behalve als de proefpersoon monoculair is).
4. GA-laesie(s) hebben met een totale grootte tussen of gelijk aan 1,25 mm² tot 17,5 mm² in het onderzoeksoog
5. De GA-laesie in het onderzoeksoog moet zich volledig binnen het FAF-beeld bevinden
6. Tot 25% van de inschreven studie populatie is toegestaan om CNV te hebben in het andere oog gedefinieerd als:

- a. Niet-exudatieve/subklinische ander oog waar CNV is geïdentificeerd tijdens Screening of
- b. Bekende historie van ≥ 2 jaar sinds diagnose van CNV in het ander oog of geen actieve behandeling nodig in de eerste 6 maanden voor Screening.
7. Een BCVA van 24 letters hebben (equivalent aan 6/95 en 20/320 Snellengezichtsscherpte) of beter, met behulp van ETDRS-diagrammen, in het onderzoeksoog
8. Proefpersonen met een zeldzame genetische variant van het CFI-gen (klein allel frequentie van $\leq 1\%$) eerder geassocieerd met een laag serum CFI of proefpersonen met een niet-gerapporteerde zeldzame genetische variant van het CFI-gen die getest zijn voor hebben van een laag serum CFI.
9. In staat om alle onderzoeksbezoeken bij te wonen en de onderzoeksprocedures te voltooien
10. Vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie een negatieve zwangerschapstest hebben. Een zwangerschapstest is niet nodig bij postmenopauzale vrouwen (gedefinieerd als te minste 12 opeenvolgende maanden zonder menstruatie) of die chirurgisch gesteriliseerd zijn (die met een bilaterale tubale ligatie / bilaterale salpingectomie, bilaterale tubale occlusieve procedure, hysterectomie, of bilaterale oophorectomie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een voorgeschiedenis of bewijs hebben van CNV in het onderzoeksoog.
2. Aanwezigheid van de matige/ernstige of erger niet-proliferatieve diabetische rethinopathie in het onderzoeksoog.
3. Voorgeschiedenis hebben van vitrectomie, submaculaire chirurgie of maculaire fotocoagulatie in het onderzoeksoog
4. Voorgeschiedenis van intra-oculaire chirurgie in het onderzoeksoog binnen 12 weken voor de Screening (Bezoek 1). Yttrium aluminium garnet capsulotomie is toegestaan indien uitgevoerd > 10 weeks voor Bezoek 1.
5. Het hebben van een klinisch significant cataract dat wellicht een operatie vereist tijdens de onderzoeksperiode in het onderzoeksoog
6. De aanwezigheid van matige tot ernstige glaucomateuze optische neuropathie in het onderzoeksoog, ongecontroleerd intraoculaire druk (IOP), ondanks het gebruik van meer dan twee lokale middelen, of een geschiedenis van glaucoma filtering of klep chirurgie.
7. Axiale myopie groter dan -8 dioptrie in het onderzoeksoog.
8. Een andere significante oculaire of niet-oculaire medische of psychiatrische aandoening hebben die, naar de mening van de onderzoeker, de proefpersoon in gevaar kan brengen of de resultaten van het onderzoek kan beïnvloeden
9. Een contra-indicatie hebben voor de gespecificeerd protocol

corticosteriode behandeling

10. Heeft een behandeling gehad met een onderzoeksgeneesmiddel voor de behandeling van GA in de afgelopen 6 maanden, of 5 halfwaarde tijden (wat het langste is) anders dan voedingssupplementen zoals de age-related eye disease study (AREDS) samenstelling.

11. Heeft op elk moment een gen- of celtherapie hebben ontvangen

12. Niet bereid zijn om twee vormen van anticonceptie te gebruiken (waarvan er een een barrièremethode is) gedurende 90 dagen na dosering, indien relevant

13. Actief maligniteit binnen de afgelopen 12 maanden, uitgezonderd voor: adequaat behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals, niet-melanoom huidcarcinoom, of

prostaatkanker met een stabiel prostaatspecifiek antigeen (PSA) ≥ 12 maanden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-01-2020
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GT005
Generieke naam:	een recombinant, niet-replicerende adeno-geassocieerd virale vector 2 (AAV2) die Complement Factor I

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	15-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
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	EUCTR2019-003421-22-NL
CCMO	NL71665.000.19