

Open-label onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis ter beoordeling van de veiligheid, verdraagzaamheid en werkzaamheid van EDIT-101 bij volwassen en minderjarige deelnemers met Leber congenitale amaurosis type 10 (LCA10), met centrosomale proteïne 290 (CEP290) gerelateerde netvliesdegeneratie veroorzaakt door een samengestelde heterozygote of homozygote mutatie waarbij c.2991+1655A>G in intron 26 (IVS26) van het CEP290-gen ('LCA10-IVS26') betrokken is

Gepubliceerd: 23-07-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primair-Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele dosis EDIT-101 te evalueren bij toediening aan deelnemers met LCA10-IVS26-mutatieOndergeschikt-Om verschillende doses EDIT-101 te evalueren voor daaropvolgende klinische evaluatie-Om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Oogaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54872

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EDIT-101 studie bij patienten met LCA10

Aandoening

- Oogaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

mutatie in het CEP290-gen en erfelijke netvliesdegeneratie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Editas Medicine, Inc.

Overige ondersteuning: Editas Medicine Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Congenitale amauroseis van Leber, EDIT-101, Type 10

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Incidentie van DLT, zoals beschreven in paragraaf 8.3.8.1 van het protocol
- Frequentie van AE's gerelateerd aan EDIT-101
- Aantal procedureel gerelateerde bijwerkingen

Secundaire uitkomstmaten

Ondergeschikt

-Maximaal getolereerde dosis zoals bepaald door DLT

-Verander ten opzichte van de basislijn in de volgende parameters:

* Visuele functie Navigatie cursus score van het studieoog, contralaterale oog en beide ogen samen

- * logMAR-meting van BCVA
- * Pupilgrootte in het donker (maximale diameter), pupilgrootte in licht (minimale diameter), gemiddelde pupilvernauwingssnelheid, maximale pupilvernauwingssnelheid, mate van vernauwing na stimulus, percentage vernauwing na stimulus
- * Blick volgen
- * Aan het donker aangepaste visuele gevoeligheid voor wit, rood en blauw licht
- * De dikte van de ENIGE en integriteit van de ellipsoïde zone
- * LogMAR-meting van contrastgevoeligheid.
- * Maculaire gevoeligheid
- * Gezichtsveld
- * Farnsworth 15-score
- * QoL-vragenlijsten
- * Wereldwijde impressies van verandering
- * Wereldwijde impressies van ernst

Verkenkend

- Detectie van antistoffen tegen AAV5 (BAB door ELISA en NAB met behulp van een celgebaseerde test) en Cas9 (BAB door ELISA)
- Detectie van T-celrespons op AAV5 en Cas9 door ELISPOT
- Kwantificering van vector-DNA in bloed, neusslijmvlies, sperma en tranen
- Veranderingen in het gebied van autofluorescentie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LCA10-IVS26-gerelateerde retinale degeneratie is een uiterst zeldzame en ernstig invaliderende ziekte, die gewoonlijk vroeg in de kindertijd opduikt en resulteert in aanzienlijk verlies van het gezichtsvermogen. Er zijn momenteel geen goedgekeurde behandelingen voor LCA10-IVS26. EDIT-101 (chemische naam: AAV5-CEP290gRNA323 / 64-GRK1-SaCas9) is een nieuw genbewerkingsproduct dat is ontworpen om de mutatie op het CEP290-gen te elimineren die resulteert in de retinale degeneratie die LCA10-IVS26 definieert. In-vitro-onderzoeken en voorlopige resultaten van een eerste studie bij mensen van het onderzoeksproduct QR-110 (www.clinicaltrials.gov NCT03140969) suggereren dat de cellulaire en functionele veranderingen die worden geïnduceerd bij patiënten met congenitale amaurose type 10 (LCA10) van Leber, reversibel kunnen zijn. na een behandeling die de niveaus van het centrosomale proteïne 290 (CEP290) proteïne verhoogt. Als zodanig heeft EDIT-101 het potentieel om de visuele functie bij deze patiënten te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primair

-Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele dosis EDIT-101 te evalueren bij toediening aan deelnemers met LCA10-IVS26-mutatie

Ondergeschikt

-Om verschillende doses EDIT-101 te evalueren voor daaropvolgende klinische evaluatie

-Om de werkzaamheid van een enkele dosis EDIT-101 te evalueren op:

- * Visuele functienavigatie (Ora-VNC)
- * Gezichtsscherpte
- * Pupillometrie
- * Oculomotorische controle en instabiliteit (OCI)
- * Drempelwaarde voor volledige lichtgevoeligheid (FST)
- * OKT
- * Contrastgevoeligheid
- * Microperimetrie
- * Kinetische perimetrie
- * Kleurenzicht
- * QoL

Verkenkend

-Om een **immuunrespons op EDIT-101 te evalueren

-Virale uitscheiding in bloed, neusslijmvlies, sperma en tranen evalueren

-Fundus autofluorescentie (FAF en NIRAF)

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label studie met enkelvoudige oplopende dosis van EDIT-101 bij volwassen en pediatrische (dwz in de leeftijd van 3 tot 17 jaar) deelnemers met LCA10-IVS26. Ongeveer 18 deelnemers zullen worden ingeschreven in maximaal 5 cohorten om tot 3 dosisniveaus van EDIT-101 in deze studie te evalueren.

Deelnemers zullen een enkele studie-interventiebehandeling (EDIT-101) krijgen die wordt toegediend, na vitrectomie via subretinale injectie) in één oog (het studie-oog). Het studieoog wordt bepaald bij screening: als beide ogen voldoen aan de geschiktheidscriteria, wordt het oog met de slechtste gezichtsscherpte gekozen als het studieoog. Deelnemers worden gedurende 3 jaar gevolgd op studie, waarna hun toestemming wordt gevraagd voor deelname aan een vervolgonderzoek op lange termijn voor nog eens 12 jaar.

Toediening (via subretinale injectiechirurgie) van EDIT-101 zal plaatsvinden op studieplekken die door de sponsor zijn geselecteerd op basis van hun geschikte chirurgische faciliteiten en hun expertise in het uitvoeren van de noodzakelijke retinale chirurgie.

Dosisescalatie en cohortprogressie worden bepaald door de sponsor, de onderzoekers en een onafhankelijke datamonitoringscommissie (IDMC).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers krijgen een enkele studie-interventiebehandeling (EDIT-101 toegediend, na vitrectomie, via subretinale injectie) in één oog (het studie-oog). Het studieoog wordt bepaald bij screening: als beide ogen voldoen aan de geschiktheidscriteria, wordt het oog met de slechtste gezichtsscherpte gekozen als het studieoog.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek omvat in totaal 20 bezoeken en zal 3 jaar duren. Van proefpersonen wordt verwacht dat ze procedures / beoordelingen ondergaan zoals beschreven in paragraaf 1.3 van het studieprotocol, waaronder: lichamelijk onderzoek, vitale functies, demografische en medische geschiedenis; ECG; Bloed- en urinetests (inclusief screening op geneesmiddelen voor urine); Invullen van vragenlijst en beantwoorden van vragen van het studieteam; Zwangerschapstests bij vrouwen die zwanger kunnen worden; Vrouwelijke patiënten: borstvoeding is niet toegestaan.

Risico's van het onderzoeksgeneesmiddel

- Er is een theoretisch risico dat het onderzoeksgeneesmiddel zich kan verspreiden naar andere delen van het lichaam van de patiënt. Als het onderzoeksgeneesmiddel zich zou verspreiden naar andere delen van uw lichaam, is het mogelijk dat ze een systemische reactie krijgen (ongemak door het hele lichaam). Dierstudies met andere AAV-onderzoeksbehandelingen toonden aan dat het risico op verspreiding zeer laag was en dat algemeen ongemak in het lichaam mild zou zijn en slechts een korte tijd zou duren als het gebeurt.

- Er is ook een theoretisch risico dat het onderzoeksgeneesmiddel veranderingen in de genen van de patiënt kan veroorzaken op plaatsen buiten het CEP290-gen. Dit kan schade toebrengen aan de genen in hun netvlies of andere delen van hun lichaam. Dit type schade werd niet gezien in laboratoriumonderzoeken die werden uitgevoerd ter voorbereiding op deze klinische proef. In die onderzoeken leek het onderzoeksgeneesmiddel geen ongewenste veranderingen in de genen van menselijke cellen aan te brengen. Aangezien het onderzoeksgeneesmiddel permanent in het netvlies blijft, kan er een klein risico zijn op ongewenste veranderingen in de genen van de patiënt die in de loop van de tijd kunnen optreden. In de meeste gevallen zouden dergelijke ongewenste genveranderingen geen medische problemen veroorzaken in de behandelde delen van het netvlies. Het is mogelijk dat dergelijke genveranderingen de werking van de retinale cellen kunnen veranderen.

- De patiënt kan te weinig of te veel van het onderzoeksgeneesmiddel krijgen. Als ze te weinig krijgen, kan er een gebrek aan voordeel zijn voor hun visuele functie en kan het vanwege de eerdere operatie moeilijker zijn om in de toekomst een effectieve dosis toe te dienen. Als er te veel wordt gegeven, is het mogelijk dat het netvlies beschadigd raakt, wat kan leiden tot een slechter zicht.

- Er bestaat een risico dat het onderzoeksgeneesmiddel wordt afgegeven aan het glasvocht (het middencompartiment van het oog) in plaats van naar de locatie waar we het willen injecteren (onder het netvlies of subretinaal). Dit kan gebeuren als weefsel in het netvlies littekens heeft gekregen als onderdeel van het ziekteproces. Als dit tijdens de operatie gebeurt, zal de chirurg het onderzoeksgeneesmiddel uit het glasvocht verwijderen en de procedure indien mogelijk in een ander deel van het netvlies herhalen. Als de behandeling werkt, is het mogelijk dat de patiënt gestoord en ongemakkelijk is met extra zicht. Behandeling voor een dergelijk onwaarschijnlijk resultaat zal beschikbaar worden gesteld aan de patiënt.

Risico's verbonden aan de vitrectomiechirurgie en de injectieprocedure

- Bloeding onder het netvlies

Troebelheid van de ooglenzen (cataract)

- Bloed aan de buitenkant van het oog (conjunctivale bloeding)

- Kras op het oogoppervlak (afschuring van het hoornvlies)

- zwelling van de oppervlaktelaag van het oog (cornea-oedeem)

- Verlies van gezichtsvermogen (verminderde gezichtsscherpte)

- Hangend ooglid

- Droge-ogensyndroom

- Verhoogde druk in het oog (verhoogde intraoculaire druk)

- Oog irritatie

- Oogpijn

- Vloeistofophoping achter het netvlies

- Vloeistofophoping in de macula

- zwelling van de buitenkant van het oog en / of witte bloedcellen in het oog (ontsteking op of in het oog)

- Schade aan het midden van het netvlies (maculaletsel)

- Er ontstaat een gaatje in het centrale deel van het netvlies (maculagat)
- Rimpels op het oppervlak van het middengedeelte van het netvlies (maculopathie)
- zwelling van de binnenkant van het oog (oculaire (oog) infectie inclusief endoftalmitis)
- Schade aan de oogzenuw
- Het netvlies scheidt zich van de achterkant van het oog (netvliesloslating)
- Schade aan het netvlies buiten de macula (netvliesverduunning)
- Membranen kunnen de macula vervormen (tractie op de macula)
- Bloed in de glasvocht holte (glasvochtbloeding)

Risico's verbonden aan het gebruik van kortdurende orale prednison
Prednison is een medicijn dat ontstekingen en zwellingen vermindert. Vaak voorkomende bijwerkingen van prednison zijn:

- verhoogde bloeddruk
- vochtretentie
- verhoogde bloedglucose
- gewichtstoename
- verhoogde eetlust
- maag is overstuurd
- nervositeit of rusteloosheid.

Allergische reacties

Zoals bij elke behandeling, bestaat er een risico op een allergische reactie tijdens deze studie. Enkele symptomen van allergische reacties zijn:

- uitslag
- Piepende ademhaling en ademhalingsmoeilijkheden
- Duizeligheid en flauwvallen
- Zwelling rond de mond, keel of ogen
- Een snelle pols

Zweten

Risico's van lokale of algemene anesthesie

- Er zijn ernstige maar zeer zeldzame bijwerkingen (negatieve bijwerkingen) die verband houden met elk type anesthesie en chirurgie. Deze kunnen zijn:
 - o inbeslagneming
 - o coma
 - o dood.
- Zeldzame maar ernstige problemen die verband houden met algemene anesthesie zijn onder meer:
 - o onregelmatige hartslag
 - o verhogingen of verlagingen van de bloeddruk
 - o een snelle stijging van de lichaamstemperatuur
 - o zeldzame reacties op medicijnen die worden gebruikt bij de anesthesie
 - o blokkering van ademhalingspassages.

Risico's van oogonderzoek

- Tijdens het onderzoek worden verschillende oogtesten op de ogen uitgevoerd. Bij sommige van deze tests moeten patiënten mogelijk in een donkere kamer zitten of moeten hun ogen ongeveer een uur worden gepatcht. De ogen worden blootgesteld aan fel licht dat wat ongemak kan veroorzaken. De risico's van een dergelijke blootstelling aan licht zijn minimaal. De apparaten gebruiken veilige lichtniveaus. Sommige patiënten kunnen wat ongemak in de nek ervaren door 15-10 minuten achter elkaar op de kinsteun te zitten.

Contactpersonen

Publiek

Editas Medicine, Inc.

Hurley Street 11
Cambridge MA 02141
US

Wetenschappelijk

Editas Medicine, Inc.

Hurley Street 11
Cambridge MA 02141
US

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)

- Volwassen deelnemers die zich inschrijven voor Cohorten 1, 2 of 3 moeten ten minste 18 jaar oud zijn op het moment van geïnformeerde toestemming.
- Pediatrische deelnemers die zich inschrijven voor Cohort 4 of 5 moeten 3 tot en met 17 jaar oud zijn op het moment van geïnformeerde toestemming.
- CEP290-gerelateerde retinale degeneratie veroorzaakt door een homozygote of samengestelde heterozygote mutatie waarbij c.2991 + 1655A> G in IVS26 van het CEP290-gen betrokken is, bevestigd door DNA-sequentiebepaling (dwz 1 of 2 intron 26 c.2991 + 1655A> G-mutaties) en 100% match voor zowel gRNA- als PAM-sequenties.
- Man of vrouw.
- Een seksueel volwassen mannelijke deelnemer moet ermee instemmen anticonceptie te gebruiken zoals beschreven in paragraaf 10.7 van dit protocol vanaf het moment van geïnformeerde toestemming tot ten minste 12 maanden na de studie-interventie, en tijdens deze periode geen sperma te doneren.
- Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking om deel te nemen als ze niet zwanger is (een negatief urinezwangerschapsresultaat heeft voorafgaand aan de studie-interventie), geen borstvoeding geeft en ten minste een van de volgende voorwaarden van toepassing is: Geen WOCBP zoals gedefinieerd in Protocol Sectie 10.7, OF Een WOCBP, of die tijdens de studie vruchtbaar wordt, die ermee instemt te volgen de anticonceptierichtlijnen in sectie 10.7 van het protocol vanaf het moment van geïnformeerde toestemming tot en met ten minste 12 maanden na studie-interventie.
- De deelnemer (of voogd, in het geval van een minderjarige) moet schriftelijke geïnformeerde toestemming geven voorafgaand aan alle studiegerelateerde procedures. Minderjarigen moeten instemming verlenen in overeenstemming met de landelijke en lokale voorschriften, indien van toepassing.
- Beide ogen moeten minstens LP zijn. Het studieoog is het slechtste ziende oog en moet aan de volgende BCVA-criteria voldoen:
Cohort 1: BWD, WFP of LP
Cohorten 2 - 5: LP tot 0,4 logMAR (20/50 Snellen-equivalent).). Opmerking: De peilstationdeelnemer in elk van deze cohorten zal ernstig gezichtsverlies hebben met een logMAR BCVA van $\geq 1,6$ tot 3,9 (20/800 of slechter tot LP) in het onderzoeksoog. Daaropvolgende deelnemers in elk cohort zullen de best gecorrigeerde gezichtsscherpte van LP tot 0,4 logMAR (20/50 Snellen-equivalent) in het studieoog hebben. Als beide ogen dezelfde BCVA hebben maar het slechtziende oog (zoals bepaald door de deelnemer en de onderzoeker) niet aan de bovenstaande criteria voldoet, kan het beter ziende oog worden aangewezen als het studieoog, zolang de deelnemer daarmee instemt en het betere zien eye voldoet aan alle geschiktheidscriteria.
- Fotoreceptor ALLEEN identificeerbaar in fovea door spectraal domein OCT in het studieoog.
- Able, zoals beoordeeld door de onderzoeker, en bereid om studiebeoordelingen

af **te ronden en studie-instructies op te volgen voor de duur van de studie.
-Als hij momenteel is ingeschreven voor studie EDIT-NHS01 (de Natural History Study of CEP290-Related Retinal Degeneration), moet de deelnemer ermee instemmen om de vroege beëindigingsbezoek voor dat onderzoek, en worden teruggetrokken uit dat onderzoek, voordat men zich inschrijft voor dit onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere bekende ziekteverwekkende mutaties gedocumenteerd in de medische geschiedenis van de deelnemer of geïdentificeerd door middel van de evaluatie van het genenpanel voor retinale dystrofie uitgevoerd bij screening (inclusief maar niet beperkt tot bi-allelische mutaties in andere genen waarvan bekend is dat ze LCA veroorzaken) die, naar de mening van de onderzoeker, zou interfereren met het potentiële therapeutische effect van het onderzoeksproduct of de kwaliteit van de beoordelingen.
- Haalt een voldoende score voor de Visual Function Navigation-cursus op de maximale moeilijkheidsgraad (dat wil zeggen, slaagt voor de meest uitdagende Visual Function Navigation-cursus onder de zwakste lichtomstandigheden) met een van beide ogen onafhankelijk of beide ogen samen.
- In beide ogen, een staaroperatie in de laatste 3 maanden voor het screeningbezoek.
- In elk oog, elke actieve oculaire / intraoculaire infectie of ontsteking (zoals blefaritis, infectieuze conjunctivitis, keratitis, scleritis, endoftalmitis, idiopathische of auto-immuungerelateerde uveïtis of herpetische laesies), beoordeeld bij screening.
- In beide ogen neemt de anamnese van op steroïden reagerende intraoculaire druk toe zodat het aangedane oog een druk > 25 mm Hg had na blootstelling aan corticosteroïden, ondanks intraoculaire drukverlagende farmacologische therapie.
- In beide ogen, Argus-netvliesimplantaat.
- In het studieoog, afwezigheid van heldere oculaire media en adequate pupilverwijding, beoordeeld bij screening, om OCT-beelden van goede kwaliteit mogelijk te maken.
- In het studieoog, aanwezigheid van glasvochtbloeding.
- In het studieoog, elke voorgeschiedenis van regmatogene netvliesloslating.
- In het studieoog, sferisch equivalent van de brekingsfout die meer dan -8 dioptrieën van bijziendheid en meer dan +6 dioptrieën van hypermetropie aantoon (voorafgaand aan cataract of refractieve chirurgie), beoordeeld bij screening.
- Ongecontroleerde diabetes mellitus (hemoglobine A1c $\geq 10\%$) in de laatste 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek of bij screening.
- Actieve maagzweer bij screening.

- Gebruik van systemische immunosuppressieve medicatie voor een chronische ziekte in de laatste 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek of tijdens de screeningperiode.
- Eventuele vaccinatie / immunisatie in de laatste 28 dagen vóór screening of tijdens de screeningperiode.
- Een onvermogen of onwil om de cursus van orale prednison te volgen die in deze studie vereist is.
- Huidige inschrijving in een onderzoeksinterventief onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen (oculair of niet-oculair) of deelname aan een dergelijk onderzoek binnen 6 maanden vóór het screeningsbezoek.
(Dit omvat geen observationele studies. Eerdere of huidige deelname aan studie EDIT-NHS01 is geen uitsluiting.)
- Eerdere gentherapie of oligonucleotidebehandeling van welke aard dan ook ontvangen.
- De deelnemer heeft een aandoening of bevindt zich in een situatie die, naar de mening van de onderzoeker of opererende chirurg, de deelnemer in gevaar kan brengen, de onderzoeksresultaten kan verstoren of de deelname van de deelnemer aan het onderzoek aanzienlijk kan verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-07-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2022

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2019-004981-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03872479
CCMO	NL73358.000.21