

Een gerandomiseerd, geblindeerd fase 1/2-onderzoek met verhoging van de dosis ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van intrathecale toediening van AAV9-ABCD1 gentherapie (SBT101) bij volwassen patiënten met adrenomyeloneuropathie (AMN)

Gepubliceerd: 29-03-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518451-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. • Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van eenmalige IT-toediening van SBT101 bij volwassenen met de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56436

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROPEL

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

spastische paraplegia

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SwanBio Therapeutics, Ltd.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Erfelijke Spastische paraplegie, Gentherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage patiënten met ten minste 1 bijwerking van graad III of graad IV die ten minste mogelijk gerelateerd is aan SBT101 in maand 24, gemeld door de patiënten of waargenomen door de onderzoeker, na behandeling met SBT101.

Secundaire uitkomstmaten

- Veranderingen in de 6-minute Walk Test (6MWT) in maand 12 en maand 24 ten opzichte van de controlepatiënten en ten opzichte van de referentieveranderingen bepaald aan de hand van het prospectieve SBTNHX* CT901-onderzoek.
- Veranderingen in de 2-minute Walk Test (2MWT) in maand 12 en maand 24 ten opzichte van de controlepatiënten en ten opzichte van de referentieveranderingen bepaald aan de hand van het prospectieve SBTNHX* CT901-onderzoek.
- Veranderingen in de 5 times Sit-to-Stand Test (5XSST) in maand 12 en maand 24 ten opzichte van de controlepatiënten en ten opzichte van de referentieveranderingen bepaald aan de hand van het prospectieve SBTNHX*

CT901-onderzoek.

- Veranderingen in de posturale lichaamsswaaiamplitudes in maand 12 en maand 24 ten opzichte van de controlepatiënten en ten opzichte van de referentieveranderingen bepaald aan de hand van het prospectieve SBTNHX*

CT901-onderzoek.

- Aandeel patiënten met een Expanded Disability Status Score (EDSS) $\geq 5,5$ in maand 12 en maand 24 ten opzichte van de controlepatiënten en ten opzichte van de referentieveranderingen bepaald aan de hand van het prospectieve

SBTNHX-CT901-onderzoek.

- Aandeel patiënten met een verhoogde dosis antispastica in maand 12 en maand 24 ten opzichte van de controlepatiënten en ten opzichte van de referentieveranderingen bepaald aan de hand van het prospectieve SBTNHX*

CT901-onderzoek.

- Veranderingen in de Timed Up and Go (TUG) in maand 12 en maand 24 ten opzichte van de controlepatiënten en ten opzichte van de veranderingen waargenomen in het prospectieve SBTNHX*CT901-onderzoek.

- Veranderingen in de Dual-task TUG (TUG-DT) in maand 12 en maand 24 ten opzichte van de controlepatiënten en ten opzichte van de veranderingen waargenomen in het prospectieve SBTNHX*CT901-onderzoek.

- Veranderingen in de Balance Evaluation System Test (miniBESTest) in maand 12 en maand 24 ten opzichte van de controlepatiënten en ten opzichte van de veranderingen waargenomen in het prospectieve SBTNHX*CT901-onderzoek.

- Veranderingen in de Clinical Global Impression*Change- score (CGI; uitgevoerd door een gekwalificeerde professional) in maand 12 en maand 24 ten opzichte van

de controlepatiënten.

- Veranderingen in de Patient Global Impression of Severity (PGI-S), Patient Global Impression of Severity - Balance (PGI-S Balance) en Patient Global Impression of Change - Balance (PGI-C Balance) in maand 12 en maand 24 ten opzichte van de controlepatiënten en ten opzichte van de veranderingen waargenomen in het prospectieve SBTNHX-CT901-onderzoek.
- Percentage patiënten met ten minste 1 bijwerking van graad III of graad IV die ten minste mogelijk gerelateerd is aan SBT101 in maand 60, gemeld door de patiënten of waargenomen door de onderzoeker, na behandeling met SBT101

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Adrenoleukodystrofie (ALD) is een erfelijke progressieve neurodegeneratieve aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het adenosinetrifosfaat (ATP)-bindende cassettetransporter-subfamilie D lid (ABCD1) gen. Dit gen is gelokaliseerd op het X-chromosoom en codeert voor een peroxisomale ATP-bindende cassette half-transporter die verantwoordelijk is voor het transporteren van zeer lange keten vetzuren (VLCFA's) van het cytosol naar het peroxisoom voor afbraak. Een mutatie in het ABCD1-gen resulteert in verminderde afbraak en accumulatie van verzadigde VLCFA's in weefsels en lichaamsvloeistoffen (dwz hersenen, zenuwstelsel, bijnieren), wat op zijn beurt leidt tot demyelinisatie, verslechtering van het centrale zenuwstelsel (CZS) en neurologische defecten. De accumulatie van VLCFA's - met name C26:0 - wordt gezien als het biochemische keurmerk van ALD en dient als diagnostische marker.

De belangrijkste fenotypen die worden waargenomen bij mannen met ALD zijn adrenomyeloneuropathie (AMN), de cerebrale demyeliniserende vorm van ALD (cerebrale ALD) en bijnierinsufficiëntie (ziekte van Addison). Er zijn duidelijke verschillen in de klinische presentaties van deze fenotypes, waaronder de beginleeftijd, pathologie en progressie van de ziekte, wat aangeeft dat AMN, cerebrale ALD en bijnierinsufficiëntie etiologisch verwante maar verschillende ziekte toestanden zijn die verschillende behandelingsstrategieën vereisen. Van deze ziektebeelden is AMN de meest voorkomende. Het wordt gekenmerkt door een langzaam progressieve axonopathie

die de sensorisch stijgende en motorisch dalende ruggenmergkanalen aantast en die zich manifesteert bij oudere patiënten, met 100% penetrantie bij mannen.

Bij AMN lopen de grootste en langste axonen in het ruggenmerg de grootste mate van schade op en is er een afstervend patroon van axonale degeneratie gerapporteerd in de dorsale kolommen (gracile fasciculus en de cuneate fasciculus) en corticospinale banen; de grote myeliniseerde vezels lijken het meest vatbaar.

Het begin treedt meestal op tussen de 20 en 30 jaar bij mannelijke patiënten; de eerste symptomen zijn onder meer een slechte balans en vallen, progressieve stijfheid en zwakte van de benen, verminderde vibratie en positiezintuigen, sluitspierstoornissen, seksuele disfunctie, schaars hoofdhaar (alopecia) en verminderde bijnierschorsfunctie. Patiënten met AMN beginnen meestal loophulpmiddelen te gebruiken 13 tot 16 jaar na het begin van AMN-symptomen.

Ongeveer de helft van de patiënten met AMN vertoont enige mate van betrokkenheid van de hersenen op de magnetische resonantie beeldvorming (MRI) of bij klinisch onderzoek. Er zijn abnormale MRI-signalen van witte stof waargenomen, maar zonder dat er versterking van gadolinium aanwezig is, wat wijst op een intacte bloed-hersenbarrière en de afwezigheid van een acuut ontstekingsproces. Bij 20 tot 60% van de patiënten met AMN wordt hersenbetrokkenheid ernstig progressief en leidt dit tot ernstige cognitieve en gedragsstoornissen die kunnen leiden tot totale invaliditeit en overlijden. Bij tweederde van de patiënten met AMN vordert de neurologische handicap langzaam en binnen 10 tot 15 jaar wordt de motorische handicap ernstig en hebben patiënten het gebruik van loophulpmiddelen nodig.

Mutatie in het ABCD1-gen beïnvloedt de bijniere en primaire bijnierinsufficiëntie komt vaak voor bij mannen met AMN. Bijnierinsufficiëntie kan worden behandeld met steroïde (prednison/prednisolon) vervangingstherapie. Niet-gediagnosticeerde of onjuist behandelde bijnierinsufficiëntie of snelle verandering van de dosis steroïden kan leiden tot een bijniercrisis, die kan leiden tot snelle verslechtering en overlijden als deze niet wordt behandeld. Er zijn geen curatieve behandelingen beschikbaar voor AMN. De huidige therapeutische strategieën zijn gericht op het elimineren of verbeteren van symptomen die functionele vermogens aantasten en/of de kwaliteit van leven aantasten.

Dit bestaat uit onder meer het monitoren van patiënten om de ontwikkeling van secundaire stoornissen of invaliditeit te voorkomen, zoals degeneratie van de lumbale schijf en chronische immobiliteit veroorzaakt door loopstoornissen; omgaan met spasticiteit door middel van fysiotherapie en het gebruik van medicijnen tegen spasticiteit; en het verminderen van urinewegsymptomen door fysiotherapie, anticholinergica en langdurige katheterisatie. Deze therapieën kunnen de kwaliteit van leven van patiënten enigszins verbeteren; zonder de genetische oorzaak van AMN aan te pakken, blijven patiënten echter achter met

een progressieve aandoening die leidt tot levenslange invaliditeit.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518451-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

- Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van eenmalige IT-toediening van SBT101 bij volwassenen met de diagnose AMN
- Het karakteriseren van de effectiviteit van IT toegediend SBT101 in volwassenen gediagnosticeerd met AMN.
- Om de verandering in de kwaliteit van leven, de capaciteiten van de patiënt en de dagelijkse activiteiten van de basislijn tot maand 12 en maand 24 te beoordelen.
- Het evalueren van de veiligheid van de katheter die wordt gebruikt om SBT101 intrathecally toe te dienen in Europa (enige Europese doelstelling)

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1/2 gerandomiseerde, geblindeerde, dosisescalatiestudie om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van een eenmalige intrathecally (IT) toediening van SBT101, een recombinant adeno-geassocieerd virus serotype 9 (AAV9) dat een functionele kopie bevat van het humane adenosinetrifosfaat (ATP)-bindende cassette-transporter subfamilie D lid 1 (ABCD1; hABCD1) gen, bij volwassen patiënten met adrenomyeloneuropathie (AMN) in de leeftijd van 18-65 jaar. De kernstudie bestaat uit een parallel ontwerp met een control crossover in Deel 2. Tijdens dosisescalatie krijgen patiënten met dosisniveau 1 en dosisniveau 2 open-label SBT101 om de veiligheid en de maximaal verdraagbare dosis (MTD) vast te stellen. Na bevestiging van de veiligheid zal de MTD worden geselecteerd voor de gerandomiseerde, geblindeerde Cohort 3 dosisuitbreidingsfase. Patiënten krijgen een enkele dosis SBT101 via de IT-route en worden gedurende 5 jaar gevolgd op veiligheid en werkzaamheid.

Het onderzoek bestaat uit twee delen na infusie van SBT101:

- Deel 1: A Kernonderzoekperiode van 24 maanden om de veiligheid en potentiële impact van SBT101 op ziekteprogressie te evalueren. Deel 1 bestaat uit 2 fases:

Fase 1: Dosisescalatiefase (open-label): Twee (2) doses SBT101 zullen worden geëvalueerd om de maximaal getolereerde dosis (MTD) vast te stellen.

- Dosisniveau 1 Cohort - 1.0×10^{14} vector genomen (vg)
- Dosisniveau 2 Cohort - 3.0×10^{14} vg

Fase 2: Dosisuitbreidingsfase (gerandomiseerd, geblindeerd): Extra patiënten zullen worden geïncludeerd om SBT101 te ontvangen op de MTD

- Deel 2: Een niet-geblindeerde 3-jarige follow-upperiode op lange termijn met

jaarlijkse follow-upbezoeken om de veiligheid van SBT101 en ziekteprogressie te evalueren.

Geïnformeerde toestemming zal worden verkregen van alle patiënten tijdens het screeningsbezoek (bezoek 1) voorafgaand aan het uitvoeren van screeningprocedures om te beoordelen of ze in aanmerking komen voor het onderzoek. De duur van het onderzoek voor patiënten die SBT101 krijgen, is maximaal 66 maanden, inclusief maximaal 4 maanden voor screening, de kernonderzoeksperiode van 24 maanden (d.w.z. deel 1) en 36 (± 2) maanden voor langdurige veiligheidsopvolging (d.w.z. deel 2). De duur van het onderzoek voor patiënten die gerandomiseerd zijn naar de controlearm en die ervoor kiezen om SBT101 te ontvangen na de primaire cohortanalyse, zal maximaal 90 maanden zijn, inclusief maximaal 4 maanden voor screening, de kernonderzoeksperiode van 24 maanden, nog eens 24 maanden voor follow-up na toediening van open-label SBT101 en 36 (± 2) maanden voor langdurige veiligheidsopvolging.

In deel 1 worden minimaal 16 patiënten geïnccludeerd in 2 fasen: dosisesescalatiefase en dosisuitbreidingsfase. De dosisesescalatiefase heeft tot doel de MTD vast te stellen. In de dosisesescalatiefase zullen minimaal 8 patiënten worden geïnccludeerd, met minimaal 4 patiënten die zijn ingeschreven voor dosisniveau 1 (1,0E14 vg) en minimaal 4 patiënten die zijn ingeschreven voor dosisniveau 2 (3,0E14 vg). In de dosisuitbreidingsfase zullen nog eens 8 patiënten worden gerandomiseerd naar behandeling op een 3:1-basis om SBT101 bij MTD te krijgen. De beslissing over dosisesescalatie en behandeling van extra patiënten bij elk dosisniveau tijdens de dosisesescalatiefase zal worden genomen na beoordeling van de veiligheid door de onafhankelijke Data Safety Monitoring Board (DSMB) en de sponsor.

- Er komt een onafhankelijke DSMB; Leden zijn ten minste 3 onafhankelijke artsen met expertise in neurologische ziekten of gentherapie, en een onafhankelijke statisticus.
- De medische monitor van de sponsor zal de veiligheidsgegevens beoordelen nadat elke patiënt het bezoek op dag 30 heeft voltooid, vóór de behandeling van volgende patiënten binnen dat dosisniveaucohort.
- De DSMB zal de beschikbare veiligheidsgegevens beoordelen nadat ten minste 2 patiënten het bezoek op dag 30 bij elk dosisniveau hebben voltooid, voordat de behandeling van extra patiënten wordt aanbevolen of een dosisesescalatie of -uitbreiding wordt gestart.

De Sponsor kan, in overleg met de DSMB:

- Besluit een extra dosis SBT101 in het dosisuitbreidingscohort te onderzoeken die verschilt van dosisniveau 1 en dosisniveau 2;
- Kies ervoor om het aantal patiënten in een dosisniveaucohort tijdens het onderzoek te verhogen of te verlagen.

Alle patiënten in de controlearm hebben de mogelijkheid om te worden behandeld met open-label SBT101 nadat de laatste patiënt in het cohort het bezoek van

maand 24 heeft voltooid. Patiënten die ervoor kiezen om behandeld te worden met open-label SBT101 moeten blijven voldoen aan alle uitsluitings- en inclusiecriteria (behalve het inclusiecriterium (#1 en #3) en het exclusiecriterium). Als ze ervoor kiezen om te worden behandeld met open-label SBT101, zullen ze alle procedures op dag 1 opnieuw starten en nog eens 5 jaar worden gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit twee delen na infusie van SBT101: • Deel 1: Kernonderzoekperiode van 24 maanden om de veiligheid en potentiële impact van SBT101 op ziekteprogressie te evalueren. Deel 1 bestaat uit 2 fases: Fase 1: Dosisescalatiefase (open-label): Twee (2) doses SBT101 zullen worden geëvalueerd om de maximaal getolereerde dosis (MTD) vast te stellen. • Dosisniveau 1 Cohort - 1.0E14 vector genomen (vg) • Dosisniveau 2 Cohort - 3.0E14 vg Fase 2: Dosisuitbreidingsfase (gerandomiseerd, geblindeerd): Extra patiënten zullen worden geïncludeerd om SBT101 te ontvangen op de MTD • Deel 2: Een niet-geblindeerde 3-jarige follow-upperiode op lange termijn met jaarlijkse follow-upbezoeken om de veiligheid van SBT101 en ziekteprogressie te evalueren.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke risico's met de SBT101-administratie:

Verhoogde transaminasen

Verhoging van leverenzymen is de meest voorkomende bijwerking van dit type gentherapie. Dit kan worden gecontroleerd door steroïden te nemen. De patiënt krijgt deze medicijnen voor en na de procedure en de spiegels van deze leverenzymen zullen gedurende ten minste 3 maanden na de procedure met SBT101 nauwlettend worden gevolgd.

Verlaagd aantal bloedplaatjes

Van dit type gentherapie is aangetoond dat het, wanneer het via een IV wordt gegeven, het aantal bloedplaatjes verlaagt. Het risico op dit voorval is mogelijk lager in dit onderzoek omdat het IMP wordt toegediend via intrathecale infusie.

Cardiale bijwerkingen

Verhoging van het hartenzym troponine, wat wijst op een probleem met het hart, is gemeld bij IV-toediening van AAV9-gentherapie. Het risico op dit voorval kan in dit onderzoek lager zijn omdat het onderzoeksgeneesmiddel niet intraveneus wordt toegediend.

Bijwerkingen van het dorsale wortelganglion en ruggenmerg (problemen met sensatie)

Ongunstige ontstekingsreacties in het ruggenmerg en/of de structuren (ganglions) die sensorische zenuwen overbrengen, zijn gemeld bij toediening van

IT AAV in dierstudies (Hordeaux et al., 2020; FDA, 2021). De etiologie van de pathologie is onbekend. Systemische corticosteroïden en immunosuppressiva zullen voor en na de procedure en gedurende ten minste 3 maanden na IMP worden toegediend om de ontstekingsreactie te voorkomen. Beoordeling van het gevoel en de zenuwen die de sensorische informatie dragen, worden gedurende ten minste 3 maanden na de procedure gecontroleerd.

Virale deeltjes

Aangezien SBT101 een virus is, kunnen behandelde patiënten het virus mogelijk uit hun lichaam afscheiden, bijvoorbeeld in hun lichaamsvloeistoffen. Dit type virus is niet-replicerend, wat betekent dat het niet meer van zichzelf kan maken, waardoor het risico dat het virus andere mensen besmet, extreem laag is. Betrouwbare barrière-anticonceptie gedurende 6 maanden na de dosis is verplicht.

Creëren van nieuwe medische aandoeningen

Virussen kunnen hun eigen DNA invoegen in het DNA van het dier dat ze besmetten. Als dit gebeurt, bestaat het risico dat er nieuwe medische aandoeningen bij het dier ontstaan, zoals het ontwikkelen van tumoren, omdat het DNA van het dier is veranderd. Het risico dat dit gebeurt met het type virus dat in deze studie wordt gebruikt, wordt als laag beschouwd. Het virus DNA wordt doorgaans niet in het DNA van het dier ingevoegd en er zijn geen meldingen dat dit is opgetreden in eerdere klinische onderzoeken waarbij dit type virus is gebruikt.

Risico*s in verband met het gebruik van methylprednisolon/prednisolon

Tot de vaak voorkomende bijwerkingen die kunnen optreden bij kortdurend gebruik behoren de volgende:

- Toegenomen eetlust
- Gewichtstoename
- Hoge bloeddruk
- Verhoogde bloedsuikerspiegel
- Vochtophoping (zwellen van het gezicht of de ledematen)
- Stemningswisselingen en depressie
- Hyperactiviteit
- Slaapproblemen
- Toegenomen risico op infectie

Tot de vaak voorkomende bijwerkingen die kunnen optreden bij langdurig gebruik behoren de volgende:

- Maagzweer (een zweer in het vlies van de maag)
- Gastrointestinale (GI) bloeding (zwarte ontlasting)
- Probleem met gezichtsvermogen
- Onderdrukte productie van bijnierhormoon
- Verlies van calcium in de botten, wat kan leiden tot osteoporose
- Huidverdunding en blauwe plekken

Risico van medische evaluaties

Bloedafnames

Mogelijke bijwerkingen van bloedafnames zijn gevoeligheid, pijn, blauwe plekken, bloedingen en/of infectie waarbij de naald in de huid, ader en bloed gaat. Bloed laten afnemen kan ook misselijkheid en een licht gevoel in het hoofd veroorzaken. In zeer zeldzame gevallen kan de naald een zenuw beschadigen.

Elektrocardiogram (ECG):

Een ECG is een registratie van de elektrische activiteit van het hart en wordt gemaakt door elektroden op de huid van borst, armen en benen te plaatsen. Soms kan er wat lichte roodheid of jeuk van de huid zijn van de electrodes.

MRI:

Er zijn geen bekende risico's bij het uitvoeren van een MRI.

Elektrofysiologie (EP):

Elektrodiagnostisch testen is veilig en elektrische stimulatie is te zwak en te kort om letsel of blijvende schade te veroorzaken, maar het kan een onaangenaam gevoel zijn.

Lumbaalpunctie:

Een lumbaalpunctie is een procedure waarbij een naald in het wervelkanaal wordt ingebracht tussen de lumbale botten in de wervelkolom. De huid wordt behandeld met lidocaïne. dit kan steken en branden.

Soms treedt pijn op als tijdens de procedure een zenuw wordt geraakt. De pijn is meestal scherp en snel en houdt niet aan.

Er is een klein risico op infectie omdat de naald het huidoppervlak breekt.

Er is een extra risico op infectie door het gebruik van een katheter om het onderzoeksgeneesmiddel toe te dienen.

Het is ook mogelijk om kortdurende gevoelloosheid van de benen te hebben, of pijn in de onderrug kan worden ervaren.

Vaker is een ernstige hoofdpijn die binnen een paar dagen zou moeten verdwijnen.

Het risico op hoofdpijn en de noodzaak van een bloedpleister kunnen groter zijn dan bij een standaard lumbaalpunctie. De naaldgrootte en de lengte van de infusie kunnen het risico vergroten dat een bloedpleister nodig is.

Potentiële voordelen

Het onderzoeksmiddel kan uw gang en evenwicht verbeteren die beïnvloed worden door AMN en ook uw algehele gezondheid en welzijn verbeteren, maar er is geen garantie van enig voordeel. De informatie uit dit onderzoek kan helpen om in de toekomst betere behandelingen te ontwikkelen voor mensen met AMN of andere soortgelijke ziekten.

Contactpersonen

Publiek

SwanBio Therapeutics, Ltd.

SwanBio Therapeutics, Ltd, 150 Monument Road, Suite 207 150
Bala Cynwyd 19004
US

Wetenschappelijk

SwanBio Therapeutics, Ltd.

SwanBio Therapeutics, Ltd, 150 Monument Road, Suite 207 150
Bala Cynwyd 19004
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Volwassen mannen ≥ 18 en ≤ 65 jaar.
2. Gediagnosticeerd met X-gebonden adrenoleukodystrofie (ALD) op basis van verhoogde VLCFA en genetische test met bewezen mutatie in het ABCD1-gen.
3. Klinisch bewijs van betrokkenheid van het ruggenmerg met een EDSS-score tussen 1 en 4,5 en een piramidale functiescore ≥ 1 in de Functional System Score van de EDSS.
4. Akkoord gaan met het gebruik van betrouwbare anticonceptiemethoden met dubbele barrière (bijv. condoom en 1 andere

vorm van anticonceptie voor vruchtbare vrouwelijke sekspartners, zoals pessarium, spiraaltje, zaaddodende gel en/of hormonaal anticonceptiemiddel) en het afzien van spermadonatie gedurende ten minste 6 maanden na de procedure met onderzoeksmiddel.

5. Patiënten die enige andere behandeling voor ALD krijgen, waaronder off-label medicatie en/of supplementen (bijv. antioxidanten, Lorenzo's olie, statines, enz.) of ondersteuning bij lichamelijke revalidatie, moeten dergelijke behandelingen ≥ 4 weken voorafgaand aan de screening aan een stabiele dosis en/of frequentie hebben ondergaan en moeten ermee akkoord gaan om door te gaan met dezelfde dosis en/of frequentie gedurende deel 1 van het onderzoek.

6. De patiënt geeft schriftelijke geïnformeerde toestemming voordat er enige onderzoeksprocedure wordt uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van inflammatoire cerebrale ziekte, vastgesteld aan de hand van radiografische beoordeling van MRI van de hersenen, waaruit een Loes-score $\geq 0,5$ blijkt op de 34-puntsschaal, met uitzondering van de afwijkingen die kunnen worden waargenomen bij patiënten met AMN zonder inflammatoire cerebrale demyelinisatie met Loes-score ≤ 4 .

2. Pathologische veranderingen geïdentificeerd op hersen-MRI inclusief alle laesies van eerdere diagnose van inflammatoire cerebrale ziekte met Loes-score $\geq 0,5$ op de 34-puntsschaal, behalve de afwijkingen die kunnen worden waargenomen bij patiënten met AMN zonder inflammatoire cerebrale demyelinisatie met Loes-score ≤ 4 .

3. 15 jaar of meer zijn verstreken sinds het eerste begin van manifestaties van myeloneuropathie, zoals loop- of hardloopp problemen, blaasdysfunctie, verhoogde spierspanning, spasticiteit, zwakte, evenwichtsproblemen, enz.

4. Contra-indicaties voor MRI-procedures en/of contrastmiddelen.

5. Voorgeschiedenis van een hersen- of ruggenmergaandoening die ruggenprikprocedures, CSF-circulatie en/of veiligheidsbeoordelingen zou kunnen verstoren.

6. Contra-indicatie voor steroïden, sirolimus, tacrolimus en/of anesthetica.

7. Contra-indicatie voor SBT101 en/of een van de bestanddelen ervan.

8. Instabiele bijnierfunctie (bijv. onbehandelde of ongepast behandelde bijnierinsufficiëntie).

a. De bijnierfunctie wordt beoordeeld aan de hand van laboratoriumbeoordelingen van serumcortisol, adrenocorticotroop hormoon (ACTH) in plasma, renine in plasma, aldosteron, natrium en kaliumwaarden bij de screening. Controle van vervangingstherapie zal voornamelijk klinisch zijn. De bepaling van ongepast behandelde bijnierinsufficiëntie zal door de onderzoeker worden gedaan in overleg

met de medische monitor.

b. Bij patiënten die voldoen aan de volgende criteria wordt bijnierinsufficiëntie aanwezig geacht: (i) basale cortisolconcentratie $< 275 \text{ nmol}$ (10 µg/dl) in de ochtend (d.w.z. 6.00 tot 10.00 uur) en (ii) ACTH in plasma $\geq 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN).

9. Positief voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) type 1 of 2 (hiv-1, hiv-2), hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV).

a. Patiënten die gevaccineerd zijn tegen HBV (bijv. HBVoppervlakteantilichaam-positief) en negatief zijn voor andere markers van eerdere HBV-infectie (bijv. HBV-kernantilichaam-negatief) komen in aanmerking.

b. Patiënten die positief zijn voor anti-HCV-antilichamen komen in aanmerking zolang ze een negatieve HCV-last hebben, gemeten aan de hand van kwantitatieve polymerasekettingreactie (qPCR).

10. Aanwezigheid van een klinisch significante actieve bacteriële, virale, schimmel-, parasitaire of prion-geassocieerde infectie.

11. Voorgeschiedenis van diabetes of afwijkende nuchtere plasmaglucose ($\geq 126 \text{ mg/dl}$) of hemoglobine A1C $\geq 6,5\%$.

12. Patiënten die een gentherapie hebben gekregen.

13. Huidig gebruik van medicatie die mogelijk kan leiden tot veranderingen in de intracraniale druk (bijv. levothyroxine, vitamine A-suppletie, orale anticonceptiemiddelen, tetracycline, acetazolamide [Diamox]).

14. Patiënten die momenteel sterke CYP3A4-opwekkers of sterke CYP3A4-remmers gebruiken en niet bereid of niet in staat zijn om voorafgaand en tijdens het immunosuppressieregime te stoppen.

15. Patiënten die momenteel een onderzoeksmiddel of -procedure krijgen of dat/die binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening hebben gekregen. Het gebruik van onderzoeksmiddelen is gedurende deel 1 van het onderzoek verboden.

16. Patiënten met instabiele, klinisch significante neurologische (anders dan AMN), psychiatrische, cardiovasculaire, oftalmologische, pulmonale, hepatische, renale, metabole, gastro-intestinale, urologische, immunologische, hematopoëtische en/of endocriene ziekte (anders dan bijnierinsufficiëntie) en/of andere afwijkingen die van invloed kunnen zijn op het vermogen om aan het onderzoek deel te nemen of de onderzoeksresultaten mogelijk kunnen verstoren. Het is de verantwoordelijkheid van de onderzoeker om het klinisch belang te beoordelen; overleg met de medische monitor van de opdrachtgever kan echter gerechtvaardigd zijn.

17. Patiënten die naar het oordeel van de onderzoeker enige andere medische of psychologische aandoening of sociale omstandigheid heeft die zijn vermogen om op betrouwbare wijze deel te nemen aan de beoordelingen zou verstoren, of die door deelname het risico voor zichzelf of anderen zou kunnen verhogen.

18. Patiënten die een naast familielid of medewerker van het

onderzoekscentrum zijn of een afhankelijke relatie hebben met een lid van het onderzoeksteam dat betrokken is bij de uitvoering van dit onderzoek (bijv. echtgenoot, ouder, kind, broer of zus).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-10-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2024
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
CTIS	CTIS2024-518451-39-00
EudraCT	EUCTR2021-004410-19-NL
CCMO	NL81033.000.22