

# Gebruik van de Navigate Anti-AAV9 Antilichaam Assay ter ondersteuning van de klinische studies van Novartis: COAV101B12301 "STEER" en COAV101B12302 "STRENGTH"

Gepubliceerd: 02-04-2024 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de prestaties van het Navigate Anti-AAV9 Antilichaam Assay met behulp van serummonsters bij proefpersonen met SMA in de Novartis klinische studies COAV101B12301 "STEER" en...

|                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO              |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart     |
| <b>Type aandoening</b>      | Neuromusculaire aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek        |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56696

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Navigate Anti-AAV9 Antilichaam Assay Prestatiestudie

### Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

### Synoniemen aandoening

motor neuron ziekte, spinale spieratrofie, ziekte van Werdnig-Hoffmann

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma A.G.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Analytische prestatievalidatie, Anti-AAV9 antilichaam assay, SMA

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de prestaties van het Navigate Anti-AAV9 Antilichaam Assay met behulp van serummonsters bij proefpersonen met SMA in de Novartis klinische studies COAV101B12301 "STEER" en COAV101B12302 "STRENGTH".

De primaire prestatiemetingen voor het Navigate Assay zijn gekoppeld aan de primaire en secundaire eindpunten van de Novartis klinische onderzoeken COAV101B12301 "STEER" en COAV101B12302 "STRENGTH":

STEER Primaire doelstelling: EFFICACY: Het vergelijken van de werkzaamheid van OAV101 IT vs. sham zoals gemeten aan de hand van de verandering in de HFMSE total score.

STRENGTH: Primaire doelstelling: Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van OAV101 IT gedurende een periode van 52 weken bij patiënten met SMA in de leeftijd van 2 tot 18 jaar die de behandeling met nusinersen (Spinraza®) of risdiplam (Evrysdi®) hebben gestaakt.

### Secundaire uitkomstmaten

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Aangezien OAV101 een niet replicerend recombinant AAV9 virus is dat het menselijke SMN complementaire DNA (cDNA) bevat, moet de aanwezigheid van anti-AAV9 antilichamen bij SMA patiënten getest worden om te bepalen of ze in aanmerking komen voor behandeling met OAV101. Eerdere blootstelling aan natuurlijk voorkomende (wild type) AAV's resulteert in reeds bestaande immuniteit die mogelijk de expressie van het transgen in gevaar kan brengen door transductie te blokkeren. Er is gesuggereerd dat dit de therapeutische werkzaamheid kan beperken en potentiële veiligheidsrisico's met zich mee kan brengen (Mendell et al 2022). Immuniteit ontwikkeld bij seronegatieve patiënten na genoverdracht kan ook de mogelijkheid beperken om de behandeling opnieuw toe te dienen indien nodig. Volgens verschillende klinische onderzoeken (Day et al 2021) brengen patiënten van verschillende leeftijden AAV9-antilichamen tot expressie. De incidentie van reeds bestaande antilichamen in de algemene bevolking neigt toe te nemen met de leeftijd, maar niet iedereen ontwikkelt anti-AAV antilichamen. Immuniteit tegen AAV wordt vaak gegenereerd in de kindertijd rond de leeftijd van 2 jaar (Calcedo et al 2011). Verschillende onderzoeken rapporteren een prevalentie van anti-AAV9 antilichamen in de pediatrische populatie die lage percentages van voorafgaande blootstelling aan AAV9 laten zien (Harrington et al 2016, Fu et al 2017).

Het doel van deze prestatiestudie in-vitrodiagnostiek is om aspecten van de prestaties van een assay vast te stellen of te bevestigen die niet kunnen worden bepaald door analytische prestatieonderzoeken, literatuur en/of eerdere ervaring die is opgedaan met routine diagnostische tests. Deze informatie wordt gebruikt om aan te tonen dat wordt voldaan aan de relevante algemene veiligheids- en prestatievereisten voor klinisch gebruik. De verkregen gegevens maken deel uit van het klinisch bewijs voor deze assay. Navigate voert het onderzoek uit om de klinische prestaties van de AAV9 antilichaam Assay te bepalen op basis van de twee cruciale klinische onderzoeken van Novartis: COAV101B12301, COAV101B12302. Het Assay wordt gebruikt om reeds bestaande anti-AAV9-antilichamen in humaan serum te meten met als doel patiënten met titers >1:100 in de twee klinische onderzoeken van Novartis uit te sluiten.

### Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de prestaties van het Navigate Anti-AAV9 Antilichaam Assay met behulp van serummonsters bij

proefpersonen met SMA in de Novartis klinische studies COAV101B12301 "STEER" en COAV101B12302 "STRENGTH".

## Onderzoeksopzet

Er zal één testlocatie in de VS zijn: Navigate BioPharma Services, Inc, een dochteronderneming van Novartis die de Navigate Anti-AAV9 Antibody Assay uitvoert. Geïnformeerde toestemming met betrekking tot diagnostische testen, monsterafname voor diagnostische testen en patiëntenregistratie worden uitgevoerd onder de klinische geneesmiddelenonderzoeken COAV101B12301 "STEER" en COAV101B12302 "STRENGTH". De uitvoering van de Navigate Assay testen bij Navigate BioPharma is een essentieel onderdeel van de klinische studies en wordt behandeld in het protocol en informed consent materialen. Navigate Anti-AAV9 Antibody Assay zal worden gebruikt ter ondersteuning van Novartis studies: COAV101B12301 "STEER" en COAV101B12302 "STRENGTH" in één enkele testfaciliteit in de Verenigde Staten, Navigate BioPharma Services, die is gecertificeerd door het College of American Pathologists op basis van de Clinical Laboratory Improvement Act. De testen zullen worden uitgevoerd in overeenstemming met dit protocol en de volgende assay werkinstructie, A\_WI-10060, Qualitative Determination of Antibodies to Adeno-associated Virus Serotype 9 (AAV9) in Human Serum Using a Bridging Electrochemiluminescent (ECL) Assay.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

NVT

## Inschatting van belasting en risico

NVT

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16  
Amsterdam 1101 BX  
NL

## Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16  
Amsterdam 1101 BX  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

#### STRENGTH Inclusiecriteria

- \* Schriftelijke geïnformeerde toestemming
- \* SMA-diagnose op basis van genmutatieanalyse met bi-allelische SMN1-mutaties en onbepaald aantal kopieën van het SMN2-gen
- \* 2 tot 18 jaar oud op het moment van screeningbezoek 1
- \* Minstens vier oplaaddoses nusinersen (Spinraza®) of minstens 3 maanden behandeling met risdiplam (Evrysdi®) hebben gehad bij screening
- \* Moet zelfstandig kunnen zitten maar mag nooit zelfstandig stappen hebben gezet
- \* Gediagnosticeerd door middel van screening bij pasgeborenen of bij klinisch gediagnosticeerde patiënten moet de leeftijd waarop de klinische symptomen beginnen < 18 maanden zijn
- \* Voldoet aan leeftijdsgebonden institutionele criteria voor gebruik van anesthesie/sedatie
- \* Vrouwelijke deelnemers die seksueel actief zijn of menarche hebben bereikt, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij Screening. Meisjes die seksueel actief zijn, moeten ook akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethoden.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

### STRENGTH Exclusie criteria

- \* Met uitzondering van SMA, elke medische aandoening die als klinisch significant wordt beschouwd
- \* Positief voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B of hepatitis
- \* Anti-Adeno Geassocieerd Virus Serotype 9 (AAV9) antilichaamtiter gemeten door een immunoassay is verhoogd bij screening ( $> 1:50$ )
- \* Klinisch significante afwijkingen in testresultaten tijdens screeningsperiode en/of bij baseline
- \* Aantal bloedplaatjes lager dan de ondergrens van normaal (LLN), of bloedplaatjestransfusie binnen 1 maand bij screeningbezoek 1
- \* Klinisch relevante abnormale resultaten van het coagulatiepaneel bij screening
- \* Leverfunctiestoornis (d.w.z. alanineaminotransferase (ALT), totaal bilirubine (TBL), gamma-glutamyltransferase (GGT) of glutamaatdehydrogenase (GLDH)  $>$  bovengrens van normaal (ULN) bij screening (met uitzondering van geïsoleerde ASAT-verhoging: in de afwezigheid van andere afwijkingen in het leverlaboratorium, geïsoleerde verhoogde ASAT wordt niet als exclusief beschouwd)
- \* Contra-indicaties voor lumbaalpunctieprocedure
- \* Bij Baseline (Dag-1) worden deelnemers uitgesloten als ze het volgende hebben ontvangen:
  - nusinersen (Spinraza®) binnen 4 maanden bij Baseline
  - risdiplam (Evrysdi®) binnen 15 dagen bij baseline
- \* Vaccinaties 2 weken voor toediening van OAV101
- \* Ziekenhuisopname voor een pulmonale gebeurtenis of voor voedingsondersteuning binnen 2 maanden voorafgaand aan de geplande screening of klinische operatie.
- \* Aanwezigheid van:
  - Een actief infectieus proces dat systemische antivirale of antimicrobiële therapie binnen 30 dagen voorafgaand aan toediening van OAV101, of
  - Een actief maar onbehandeld viraal of bacterieel infectieus proces binnen 30 dagen voorafgaand aan toediening van OAV101, of
  - Elke ziekte met koorts binnen 30 dagen voorafgaand aan toediening van OAV101
- \* Invasieve beademing nodig, wakkere niet-invasieve beademing gedurende  $> 6$  uur gedurende een periode van 24 uur, niet-invasieve beademing gedurende  $> 12$  uur gedurende een periode van 24 uur of waarvoor tracheostomie vereist is, bij screening en tot toediening van OAV101
- \* Gelijktijdig gebruik van een van de volgende medicatiecategorieën binnen 90 dagen voorafgaand aan toediening van OAV101
  - Lopende systemische immunosuppressieve therapie (bijv. corticosteroïden, ciclosporine, tacrolimus, methotrexaat, cyclofosfamide, intraveneuze immunoglobuline, rituximab), plasmaferese, immunomodulators (bijv. adalimumab)
- \* Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een van de onderzoeksbehandelingen of de hulpstoffen of geneesmiddelen van vergelijkbare chemische klassen

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

### Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 10-08-2023

Aantal proefpersonen: 7

Type: Verwachte startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Navigate Anti-AAV9 Antilichaam Assay (AM-1085)

Registratie: Geen registratie

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2024

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             |
|----------------|----------------|
| Ander register | 2023-A00403-42 |
| CCMO           | NL84835.000.23 |