

Langdurige follow-up van patiënten met spinale musculaire atrofie behandeld met OAV101 IT of OAV101 IV in klinische onderzoeken

Gepubliceerd: 26-01-2023 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511707-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze studie is het verzamelen van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn van patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Spieraandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56701

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OAV101

Aandoening

- Spieraandoeningen
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

spinale musculaire atrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Research and Development

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Interventionaal, Langdurige follow-up, OAV101, Spinale musculaire atrofie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelen)

* Om de veiligheid op lange termijn te beoordelen in termen van tijdens de behandeling optredende ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) en tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen van speciaal belang (AESI's)

Eindpunt(en) voor primaire doelstelling(en)

* Aantal en proportie patiënten die tijdens de behandeling optredende ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) melden volgens Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), systeem/orgaanklasse (SOC) en voorkeursterm (PT) voor de gehele duur van het onderzoek (d.w.z. tot 15 jaar)

* Aantal en proportie patiënten die tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen van speciaal belang (AESI's) melden per AESI-categorie en MedDRA SOC en PT binnen elke AESI-categorie voor de gehele duur van het onderzoek (d.w.z. tot 15 jaar)

Secundaire uitkomstmaten

* Om de werkzaamheid van OAV101-behandeling op lange termijn te beoordelen

* Om de veiligheid op lange termijn te beoordelen voor andere maatregelen dan bijwerkingen

Eindpunt(en) voor secundaire doelstelling(en)

- * Het aantal en de proportie deelnemers die elke ontwikkelingsmijlpaal demonstreren volgens de Checklist ontwikkelingsmijlpalen
- * Het aantal en de proportie deelnemers die elke ontwikkelingsmijlpaal aanhouden
- * Verandering ten opzichte van baseline in de Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE) totaalscore
- * Verandering ten opzichte van baseline in de totale score van de herziene bovenste ledematenmodule (RULM).
- * Aantal en proportie patiënten met mogelijk klinisch significante bevindingen van de vitale functies, individueel samengevat voor elke parameter van de vitale functies
- * Aantal en proportie patiënten met potentieel klinisch significante laboratoriumwaarden, individueel samengevat voor elke laboratoriumparameter

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spinale musculaire atrofie (SMA) is een neurogenetische aandoening die wordt veroorzaakt door een verlies of mutatie in het overlevingsmotorneuron 1-gen (SMN1) op chromosoom 5q13, wat leidt tot verlaagde SMN-eiwitniveaus en een selectieve disfunctie van motorneuronen. SMA is een autosomaal recessieve ziekte in de vroege kinderjaren met een incidentie van ongeveer 1:10.000 levendgeborenen (Ogino et al 2004, Sugarman et al 2012). SMA is de belangrijkste oorzaak van kindersterfte als gevolg van genetische ziekten. De ernst van de ziekte en de klinische prognose zijn afhankelijk van het aantal kopieën van SMN2.

In de meest voorkomende en ernstige vorm (type 1) worden hypotonie en progressieve zwakte in de eerste levensmaanden herkend, wat leidt tot de diagnose op de leeftijd van 6 maanden en vervolgens op de leeftijd van 2 jaar tot overlijden als gevolg van respiratoire insufficiëntie. Motorneuronenverlies bij SMA Type 1 is ingrijpend in de vroege postnatale periode (of kan zelfs

beginnen in de prenatale periode), terwijl motorneuronen bij Type 2 en 3 SMA-patiënten zich aanpassen en compenseren tijdens de ontwikkeling en aanhouden tot in het volwassen leven. De bevindingen van verschillende neurofysiologische en dierstudies hebben een vroegtijdig verlies van motorneuronen in de embryonale en vroege postnatale periode aangetoond (Swoboda et al. 2005, Le et al. 2011, Farrar et al. 2013).

Depletie van SMN-eiwitten is de hoofdoorzaak van alle fenotypes van SMA-patiënten en de pathogenese van de ziekte, ongeacht de leeftijd. SMA wordt veroorzaakt door abnormaal lage niveaus van het alom tot expressie gebrachte SMN-eiwit, als gevolg van een combinatie van homozygote deleties of mutaties van de telomere kopie van het SMN-gen (SMN1) op chromosoom 5q en de aanwezigheid van 1 of meer kopieën van SMN2 (Lefebvre et al. 1995), een bijna identieke maar slechts gedeeltelijk functionele centromere kopie die uniek is voor mensen (Rochette et al 2001).

Het relevante verschil tussen deze twee genen, een enkele nucleotide-overgang op exon 7, beïnvloedt een splitsingsplaatsversterker zodanig dat de meeste transcripten van SMN2 exon 7 (SMN Δ 7) missen, wat resulteert in sterk verlaagde niveaus van functioneel SMN-eiwit van volledige lengte (Monani et al. 1999). Wanneer het SMN1-gen niet in staat is SMN-eiwit aan de motorneuronen te leveren, is de enige bron van SMN-eiwit het SMN2-gen. De hoeveelheid neuronaal SMN-eiwit bepaalt het fenotype van de patiënt voornamelijk door het aantal SMN2-genen.

Ter ondersteuning van de hypothese dat het aantal genkopieën van SMN2 voornamelijk de fenotypische presentatie van SMA aanstuurt, onderzocht een groot overzicht het verband tussen het aantal SMN2-kopieën en het SMA-fenotype (Calucho et al 2018). De auteurs toonden aan dat 79% van de patiënten met twee exemplaren van SMN2 SMA Type I ontwikkelde, 16% SMA Type 2 ontwikkelde en 5% SMA Type 3 ontwikkelde; 54% van de patiënten met drie exemplaren van SMN2 ontwikkelde SMA Type 2, 31% ontwikkelde SMA Type 3 en 16% ontwikkelde SMA Type 1; en van de patiënten met vier exemplaren van SMN2 hadden de meesten milde SMA varianten met slechts 1% ontwikkelde SMA Type 1 en 11% ontwikkelde SMA Type 2. In overeenstemming met het belang van SMN-productie door SMN2, ontwikkelen weinig individuen met SMN1-mutaties en ≥ 6 kopieën van SMN2 symptomen en degenen die getroffen zijn, ontwikkelen slechts milde vormen van SMA (Bernal et al 2010, Riessland et al 2017). SMN maakt deel uit van de machinerie die spliceosomale componenten assembleert (Pellizzoni et al 1998). Ventrale motorneuronen van het ruggenmerg zijn specifiek gevoelig voor SMN-deficiëntie en worden aangetast bij alle soorten SMA (Burghes en Beattie 2009).

Ongeacht de fenotypische classificatie is de consensus onder deskundigen dat alle patiënten met biallelische pathogene SMN1-varianten en maximaal 4 SMN2-kopieën SMN-afhankelijke therapie zouden moeten krijgen (Glascock et al 2018, Glascock et al 2020). Therapeutisch toenemende SMN-waarden leiden tot de meest opvallende resultaten bij patiënten met SMA Type 1 (Mercuri et al 2018, Pechmann et al 2019, Pane et al 2019, Aragon Gawinska et al 2020). Aangenomen

wordt dat deze resultaten het meest gunstig zijn bij vroegtijdige interventie, waarbij neurodegeneratie en de bijbehorende progressieve achteruitgang worden voorkomen die bij alle Type 1 SMA-zuigelingen wordt gezien.

Deze patiënten ervaren nu verbetering in hun functionele vaardigheden en bereiken ontwikkelingsmijlpalen die nooit eerder in deze populatie waren bereikt (Mercuri et al. 2018, Pechmann et al. 2018, Pane et al. 2019, Aragon Gawinska et al. 2020). Een deel van deze baby's krijgt het vermogen om zelfstandig te zitten, en de behandeling kan hen in staat stellen om te staan ** (meestal met ondersteuning), afhankelijk van hoe snel de behandeling wordt gestart na het optreden van de symptomen. Bij kinderen met SMA Type 2 vermindert de behandeling ook duidelijk de progressie van de ziekte in vergelijking met het natuurlijke beloop. Voor deze patiënten is het een mogelijkheid om alleen te staan **en het vermogen te ontwikkelen om met of zonder ondersteuning te lopen.

SMA wordt conventioneel ingedeeld in 4 fenotypes op basis van de aanvangsleeftijd en de hoogst bereikte motorische functie, met een aanvullend fenotype (type 0) om de ernstige vormen van antenatale aanvang van spinale musculaire atrofie te beschrijven (Kolb en Kissel 2011, Mercuri et al 2012). SMA Type 1-patiënten presenteren zich met symptomen binnen de eerste 6 maanden van hun leven, met als meest opvallende een gebrek aan controle over het hoofd, en bereiken per definitie nooit zelfstandig zitten. SMA Type 1 is de belangrijkste genetische oorzaak van kindersterfte. SMA Type 2 daarentegen manifesteert zich binnen de eerste 18 maanden van het leven en volgt een tragere ziekteprogressie in vergelijking met SMA Type 1. Kinderen met SMA Type 2 kunnen zelfstandig blijven zitten, maar lopen nooit zelfstandig en hebben een levensverwachting van 20-40 jaar. SMA Type 3-patiënten bereiken het vermogen om zonder hulp te lopen (type 3a begint <3 jaar oud; type 3b begint > 3 jaar oud). SMA Type 4 is een vorm van de ziekte die op volwassen leeftijd begint. Figuur 1 vat de SMA-subtypen en de bijbehorende klinische kenmerken samen, evenals de relatie van de SMA-subtypen met het aantal SMN2-genkopieën.

Werkingsmechanisme van OAV101-gentherapie: OAV101 is een enkele behandeling voor patiënten met 5q SMA. OAV101 is een niet-replicerend recombinant adeno-geassocieerd virus serotype 9 (AAV9) dat het humane SMN-complementaire deoxyribonucleïnezuur (cDNA) bevat onder controle van de cytomegalovirus (CMV)-enhancer/chicken- β -actine-hybride (CB)-promotor (Figuur 1 2). Een van de twee omgekeerde terminale herhalingen van adeno-geassocieerd virus (AAV) is gemodificeerd om intramoleculaire versmelting van het transgen te bevorderen, waardoor een dubbelstrengs transgen wordt gevormd dat klaar is voor transcriptie.

Het werkingsmechanisme van OAV101 is de afgifte van een functionele kopie van het gen dat codeert voor het SMN-eiwit in doelcellen, waarvan het verlies de hoofdoorzaak is van alle vormen van (5q) SMA. Het doel is om de SMN-eiwitniveaus in motorneuronen te verhogen voorafgaand aan de ontwikkeling

van onomkeerbaar letsel en verlies van motorneuronen, waardoor het SMA-fenotype van de patiënt wordt gewijzigd in een milder beloop met verbeterde kwaliteit van leven en verlengde overleving.

Van recombinante AAV's is niet bekend dat ze actief integreren in het gastheergenoom, maar eerder episomaal in de doelcellen blijven bestaan. De expressie ervan gaat dus uiteindelijk verloren in een delende celpopulatie (Hudry en Vandenberghe 2019). OAV101 is specifiek ontworpen om een **circulair concatemeer transgen te vormen dat een nog lager potentieel voor integratie of wijziging van deoxyrib

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511707-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze studie is het verzamelen van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn van patiënten met SMA die werden behandeld met OAV101 via IV- of IT-toediening. Veiligheid en werkzaamheid zullen gedurende 15 jaar na toediening van OAV101 worden beoordeeld.

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijde, prospectieve, multicenter studie die is ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid van OAV101 op lange termijn te beoordelen bij deelnemers die deelnamen aan OAV101 klinische onderzoeken. De beoordelingen van veiligheid en werkzaamheid in onderzoek COAV101A12308 zullen gedurende 15 jaar worden voortgezet vanaf de datum van OAV101-toediening in het hoofdonderzoek. Het aantal studiebezoeken dat nodig is in deze langdurige follow-up zal afhangen van de tijd die verstreken is sinds de OAV101-toediening. Patiënten die bijvoorbeeld gedurende 1 jaar in het ouderonderzoek worden gevolgd, zullen tot 14 jaar deelnemen na een onmiddellijke en naadloze overgang van het ouderonderzoek (End of Study (EOS) Visit) naar het Enrollment Visit in Study COAV101A12308.

Het onderzoek bestaat uit een baselineperiode en 3 follow-upperiodes (tabel 8-1). Vervolgperiode 1 en 2 bestaan **uit persoonlijke bezoeken en periode 3 bestaat uit telebezoeken.

Voor follow-upperiodes 1 en 2, die bezoeken aan de basislijn tot en met jaar 5 omvatten, zullen beoordelingen worden uitgevoerd op de onderzoekslocatie. Gedurende de eerste 2 jaar (vervolgperiode 1) vinden de bezoeken om de 6 maanden plaats. Voor jaar 3 tot en met 5 (follow-upperiode 2) zullen jaarlijks follow-upbezoeken worden gehouden.

Tijdens follow-upperiode 3 (jaar 6 tot en met jaar 15 na OAV101-toediening) wordt jaarlijks contact opgenomen met deelnemers/zorgverleners voor beoordelingen op afstand. Alle patiënten zullen deelnemen aan de studie bij het

basisbezoek en doorgaan tot 15 jaar nadat OAV101-toediening is bereikt. De totale duur van deelname aan het onderzoek is afhankelijk van het tijdstip van inschrijving ten opzichte van de toediening van OAV101 en verschilt per deelnemer.

Inschatting van belasting en risico

N.v.t.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstr. 35
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstr. 35
Basel 4056
CH

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. Deelgenomen aan een OAV101 klinische studie
2. Er moet schriftelijke geïnformeerde toestemming worden verkregen voordat een beoordeling wordt uitgevoerd.
3. Patiënt/ouder/wettelijke voogd die bereid en in staat is om de studieprocedures na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Er zijn geen specifieke exclusiecriteria voor deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2023
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2024
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	CTIS2024-511707-42-00
EudraCT	EUCTR2021-006781-21-NL
CCMO	NL83125.000.23
Ander register	US NCT number: NCT05335876 EudraCT Number: 2021-006781-21