

Een multicenter, prospectief, longitudinaal, observationele studie in kinderen en volwassenen met de ziekte van Stargardt ten gevolge van mutatie in het ABCA4 gen.

Gepubliceerd: 29-10-2024 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

• Om prognostische factoren van ziekteprogressie te evalueren bij proefpersonen met de ziekte van Stargardt, secundair aan mutatie in het ABCA4-gen • Het verder karakteriseren van de STGD1-patiëntenpopulatie voor toekomstige interventionele klinische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Oogaandoeningen, congenitaal (excl. glaucoom)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57071

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STELLA-1

Aandoening

- Oogaandoeningen, congenitaal (excl. glaucoom)

Synoniemen aandoening

ergelijke netvliesdegeneratie, Ziekte van Stargardt

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AA Vantgarde Bio

Overige ondersteuning: AAVantgarde bio

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ziekte van Stargardt

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Gemiddelde kwantitatieve en kwalitatieve veranderingen vanaf de uitgangswaarde tot maand 24 op het gebied van DDAF, QDAF en de evolutie van QDAF, zoals gemeten met FAF-beeldvorming
- Gemiddelde verandering van de uitgangswaarde tot maand 24 in de morfologie van het netvlies, inclusief verlies van EZ-lengte en -oppervlak zoals gemeten volgens SD-OCT-beoordeling
- Gemiddelde verandering vanaf baseline tot maand 24 in verlies van maculaire gevoeligheid met nadruk op het perilesionale gebied zoals gemeten met mesopische MP
- Gemiddelde verandering van baseline tot maand 24 in BCVA volgens ETDRS-letterscore
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde tot maand 24 bij statische gezichtsveldtesten, gemeten met perimetrie in de kliniek.
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde tot maand 24 in V4e- en III4e-isotopers, zoals gemeten door middel van een kinetische gezichtsveldtes.

Secundaire uitkomstmaten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Populatie:

De ziekte van Stargardt type 1 (STGD1) is een autosomaal recessieve retinopathie die wordt veroorzaakt door mutaties in het retinaspecifieke ATP-bindende cassette-transporter gen (ABCA4) dat zich op chromosoom 1 bevindt (Allikmets et al., 1997; Kaplan et al., 1993). De ziekte van Stargardt is de meest voorkomende erfelijke netvliesziekte (IRD) die vaak in de literatuur wordt aangehaald en naar schatting ongeveer 1 op de 8000 tot 10.000 individuen treft (Blacharski, 1988; Cremers et al., 2020; Runhart et al., 2022). Een veel hogere prevalentie (1:6.578 tot 1:870) is geschat in genetische onderzoeken op basis van ABCA4-mutatiedragerfrequenties, maar correleert niet met de waargenomen ziekteprevalentie (Runhart et al., 2022; Hanany et al., 2020; Riveiro -Alvarez et al., 2009). Een nauwkeurige prevalentie van de ABCA4-gerelateerde ziekte van Stargardt is moeilijk in te schatten vanwege de aanzienlijke fenotypische en genotypische heterogeniteit ervan (Cremers et al., 2020). De leeftijd waarop de eerste symptomen optreden en de snelheid van de progressie variëren sterk: doorgaans manifesteert het verlies van het centrale gezichtsvermogen zich in de vroege kinderjaren en bij jongvolwassenen, maar bij sommige individuen manifesteert dit pas op de volwassen leeftijd (Cremers et al. 2020; Zernant et al., 2017; Zernant et al., 2018; Runhart et al., 2018). Over het algemeen hebben patiënten bij wie de ziekte zich op jonge leeftijd manifesteert doorgaans een ernstiger fenotype met snellere progressie, terwijl het begin van de ziekte op latere leeftijd gepaard gaat met een mildere prognose (Kohli en Kaur, 2023; Fujinami et al., 2015; Tanaka et al., 2015; Tanaka et al., 2018; Zernant et al., 2017).

Rationale voor prospectief observationeel onderzoek

Hoewel er talloze lopende interventionele klinische onderzoeken naar STGD1 plaatsvinden, waaronder celtransplantatie, farmacotherapie en gentherapie; blijft het een van de meest uitdagende aspecten van het uitvoeren van klinische onderzoek om het therapeutische voordeel te meten.

The Natural History of the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease (ProgStar) Studies waren baanbrekende retrospectieve en prospectieve observationele studies ontworpen om de progressie van de ziekte te evalueren met behulp van structurele en functionele modaliteiten in een groot internationaal cohort van kinderen en volwassenen met STGD1 (Strauss et al., 2016). Het primaire doel van ProgStar was het schatten van de jaarlijkse progressie van STGD1, waarbij de groei van atrofische laesies werd geëvalueerd, gemeten met FAF-beeldvorming. Er werden twee verschillende soorten verminderde

autofluorescentie gekwantificeerd. Gebieden waarin het duisternisniveau ten minste 90% was met betrekking tot de kop van de oogzenuw werden *definitief verminderde autofluorescentie* (DDAF) genoemd, terwijl *twijfelachtig verminderde autofluorescentie* (QDAF) gebieden definieerde met een duisternisniveau tussen 50% en 90%. % (Ervin et al., 2019). In ProgStar konden de groeisnelheden worden geschat voor zowel DDAF- als QDAF-laesies. De gemiddelde progressie van DDAF was 0,51 mm²/jaar, en de totale verminderde fundus-autofluorescentie was 0,35 mm²/jaar; de snelheid van progressie van DDAF en QDAF was afhankelijk van de grootte van de laesie bij aanvang, waarbij grotere laesies sneller evolueerden dan kleinere (Strauss et al., 2017 ProgStar, rapport 5; Strauss et al., 2017, rapport 9). Na correctie voor de initiële laesiegrootte was alleen de vergelijking van multifocale laesies en unifocale laesies significant verschillend, waarbij initiële multifocale laesies sneller evolueerden dan unifocale laesies ($P < 0,0001$). Er werd een hogere progressie gezien bij ogen met vlekjes buiten de arcades vergeleken met die zonder vlekjes buiten de arcades. Er waren geen verschillen in de progressie van de laesiegrootte voor ogen met verhoogde hyperfluorescentie aan de laesierand versus ogen met verhoogde hyperfluorescentie. Vergeleken met leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (AMD) ontwikkelen STGD1-atrofische laesies zich langzamer (Lindner et al., 2017).

Analyse van OCT scans toonde aan dat de gemiddelde totale retinadikte bij aanvang 129,7 µm was en met 3,1 µm/jaar afnam gedurende 24 maanden. Gedurende de onderzoeksduur van 24 maanden was er een toename in het traject van de dikteverandering van het binnenste netvlies (IR), terwijl de buitenste nucleaire laag (ONL), het binnenste segment (IS), het buitenste segment (OS) en de totale dikte van het netvlies afnamen. . Al deze bevindingen waren statistisch significant ($P < 0,0001$). Er was geen verandering in het intacte gebied voor IR ($P = 0,73$), terwijl het ONL-, IS- en OS-traject voor intacte gebieden een afname per jaar vertoonde over 24 maanden ($P < 0,0001$). In het prospectieve onderzoek bedroeg het totale BCVA-verlies 0,55 letters/jaar gedurende 24 maanden. Ogen met een baseline BCVA slechter dan 20/200 vertoonden een verbetering van 0,65 letters/jaar. Bij baseline was de gemiddelde BCVA voor ogen zonder foveale laesie 20/32, en het BCVA-veranderingspercentage in de loop van de tijd was 0,1 letters/jaar ($P = 0,89$). Ogen met een foveale laesie maar met een BCVA van 20/70 of beter bij aanvang verloren BCVA met een snelheid van 3 letters/jaar (Kong et al., 2017; Kong et al., 2018). Daarom concludeerden de auteurs dat VA geen geschikte uitkomstmaat is, behalve voor afzonderlijke subgroepen, en dat alternatieve functionele testen noodzakelijk zijn.

Er is aangetoond dat microperimetrie een goed hulpmiddel is om het begrip van functionele beperkingen bij STGD te vergroten. Rapport 13 van het prospectieve ProgStar-onderzoek naar STGD1 toonde aan dat de gemiddelde verandering in de gemiddelde mesopische gevoeligheid -0,68 dB/jaar was (Schönbach et al., 2020). Het longitudinale SMART-onderzoek (een subset van het ProgStar-onderzoek) bij patiënten met STGD1 toonde aan dat alle ogen een statistisch significante

verslechterende trend vertoonden. De frequenties van foveale mMD, extrafoveale mMD en SMD-veranderingen waren respectievelijk 0,72, 0,86 en 1,12 dB per jaar (Kong et al., 2022). De mate van verandering was het hoogst aan de randen van de atrofische laesie en er werd een grotere afname waargenomen voor zowel de gemiddelde als de peri-laesionale gevoeligheid bij scotopische dan bij mesopische microperimetrie. De gemiddelde gevoeligheid van de scotoomrand was $9,36 \pm 4,7$ dB (SD) bij aanvang (N = 368 ogen) en $6,52 \pm 5,0$ dB na 12 maanden (N = 352). De gemiddelde verandering in gevoeligheid na 12 maanden was hoger in de scotoomrand (2,84 dB) dan het gemiddelde van de gemiddelde gevoeligheid van het gehele testveld (0,69 dB). (Ervin et al., 2019; Strauss et al., 2019, SMART-studie)

De ProgStar auteurs concludeerden dat retrospectieve gegevens enig inzicht kunnen verschaffen in de risicofactoren die verband houden met snelle vooruitgang over een langere periode, en dit was het geval voor FAF (Strauss et al., 2017, rapport 5; Strauss et al., 2017, Rapport 9). Inconsistentie in acquisitieprotocollen bij de deelnemende klinische centra, bijvoorbeeld voor MP, maakte een dergelijke aanpak niet haalbaar voor bepaalde uitkomsten in ProgStar. Ook was de lage resolutie van OCT-beelden (meestal gemaakt met de *hogesnelheidsmodus* in plaats van de *hoge resolutiemodus* zoals gebruikt in ProgStar) een andere beperking bij het beoordelen van retrospectieve gegevens. Ten slotte merkten de auteurs op dat factoren die geassocieerd zijn met schadelijke uitkomsten drie of meer jaar na de laatste follow-up in ProgStar nuttig zouden zijn voor het selecteren van optimale uitkomsten, bijvoorbeeld hoe EZ-veranderingen zich in de loop van de tijd vertalen in functionele veranderingen (Ervin et al., 2019).

Gezien de bevindingen uit de ProgStar-onderzoeken heeft dit multicenter, prospectieve, longitudinale, observationele onderzoek bi

Doel van het onderzoek

- Om prognostische factoren van ziekteprogressie te evalueren bij proefpersonen met de ziekte van Stargardt, secundair aan mutatie in het ABCA4-gen
- Het verder karakteriseren van de STGD1-patiëntenpopulatie voor toekomstige interventionele klinische onderzoeken

Onderzoeksopzet

Observationeel, longitudinaal, prospectief.

Inschatting van belasting en risico

Risico: niet tot nauwelijks aanwezig. De studiemetingen zijn onderdeel van het standaardrepertoire van een oogkliniek waar nauwelijks risico's aan verbonden zijn.

Belasting: studiedeelname kost tijd, omdat er regelmatig extra metingen gedaan moeten worden. Voor sommige metingen in de oogkliniek is het noodzakelijk om de pupillen te verwijden (met behulp van oogdruppels). Dit effect is beperkt in tijd (de druppels raken vrij snel uitgewerkt) en effect.

Afweging belasting en risico niet-therapeutische studie bij minderjarigen: naast volwassenen, vindt deze studie ook plaats bij tieners en kinderen met de ziekte van Stargardt. Er is hier dus sprake van een niet-therapeutische studie bij minderjarigen, derhalve voor deze groep een specifieke afweging:

- Er is sprake van groepsgebondenheid en groepsgerichtheid: deze natuurlijke beloop studie kan enkel uitgevoerd worden in proefpersonen met de ziekte van Stargardt. Gezien de leeftijd waarop de ziekte van Stargardt zich kan openbaren betreft het natuurlijk beloop ook de kinder- en tienerleeftijd. En hoewel dit geen therapeutische studie is, zullen de baseline metingen die verkregen worden uit deze natuurlijke beloop studie wel helpen bij het opzetten van klinische trials bij deze ziekte, er is dus sprake van (mogelijk) voordeel op groepsniveau.

- Risico is minimaal.

- Belasting is aanwezig, maar ten opzichte van de omstandigheden van deze proefpersonen beperkt: alle proefpersonen hebben de ziekte van Stargardt en zijn derhalve al onder intense controle bij hun oogarts. De proefpersonen zijn gewend aan - en bekend met - de klinische metingen die horen bij deze studie.

Conclusie: risico's zijn minimaal en belasting gezien de omstandigheden van de proefpersonen ook. Het belang weegt daar tegenop, omdat er op het groepsniveau sprake is van voordeel.

Contactpersonen

Publiek

AA Vantgarde Bio

Via Vincenzo Gioberti 8
Milan 20123
IT

Wetenschappelijk

AA Vantgarde Bio

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. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 8 jaar en ouder.
2. Bereid en in staat om zich aan het protocol te houden, blijkend uit schriftelijke geïnformeerde toestemming, als de proefpersoon 18 jaar of ouder is. Als de proefpersoon jonger is dan 18 jaar, moet schriftelijke toestemming van de proefpersoon worden verkregen en moet schriftelijke geïnformeerde toestemming worden verkregen van de wettelijk bevoegde vertegenwoordiger van de proefpersoon (ouder of wettelijke voogd).
3. Bevestigde biallelische pathogene mutaties in het ABCA4-gen. Als slechts één ABCA4-allel een pathogene of waarschijnlijk pathogene mutatie bevat, zal de proefpersoon een typisch Stargardt-fenotype moeten hebben, namelijk dat ten minste één oog vlekjes moet hebben op het niveau van de RPE die typisch is voor de ziekte van Stargardt, vergezeld van atrofie.
4. Heldere oogmedia en voldoende pupilverwijding om naar mening van de onderzoeker FAF- en SD-OCT-beeldvorming van goede kwaliteit mogelijk te maken.
5. Bereid en in staat om mee te werken aan oogonderzoeken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen worden niet uitgesloten op basis van hun geslacht, ras of etniciteit. Proefpersonen die aan één van de volgende criteria voldoen, komen niet in aanmerking voor het onderzoek:

1. Historie van uveïtis.
2. Oogziekten zoals choroïdale neovascularisatie, netvliesloslating waarbij de macula betrokken is, glaucoom en/of diabetische retinopathie, in beide ogen, die de beoordeling van het netvlies morfologisch en functioneel kunnen verstoren.
3. Elke pathologie van het achterste segment anders dan ABCA4-retinopathie.
4. Aanwezigheid van andere genetische mutatie(s) die in verband zijn gebracht met retinale of maculaire dystrofie.
5. Intraoculaire chirurgie binnen 6 maanden, oculaire laserbehandeling binnen 3 maanden, of maculaire laserbehandeling op welk moment dan ook, in het cohortspecifieke oog voorafgaand aan het basisbezoek.
6. Huidige of eerdere deelname aan een interventioneel onderzoek om de ziekte van Stargardt te behandelen, zoals gentherapie of stamceltherapie, op welk moment dan ook.
7. Huidige deelname aan een geneesmiddelenonderzoek of eerdere deelname aan een geneesmiddelenonderzoek binnen 6 maanden voorafgaand aan het basisbezoek.
8. Huidig gebruik van vitamine A.
9. Brekingsfout buiten +6 tot -8 dioptrieën.
10. Media-opaciteit in het cohortspecifieke oog zal waarschijnlijk interfereren met onderzoeksbeeldvorming en oculaire beoordelingen.
11. Elke systemische ziekte met een beperkte overlevingsprognose (bijvoorbeeld kanker, ernstige/onstabiele hart- en vaatziekten).
12. Elke andere omstandigheid waardoor de proefpersoon de onderzoeksbeoordelingen niet kan voltooien en die naar de mening van de onderzoeker de proefpersoon ongeschikt maakt voor het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum:	01-11-2024
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	ClinicalTrials.gov number not yet assigned
CCMO	NL86615.078.24