

Fase 3 gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek van AAV5-hRKp.RPGR voor de behandeling van X-gebonden Retinitis pigmentosa geassocieerd met varianten in het RPGR-gen

Gepubliceerd: 18-10-2021 Laatste bijgewerkt: 13-06-2024

Primair: Het beoordelen van het effect van bilaterale behandeling met AAV5-hRKp.RPGR op functioneel zicht te beoordelen, zoals gemeten met de visiegestuurde mobiliteitsbeoordeling. Secundair: Het beoordelen van de veranderingen na toediening van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52296

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MGT-RPGR-021 gentherapie onderzoek in patiënten met XLRP

Aandoening

- Oogaandoeningen, congenitaal (excl. glaucoom)

Synoniemen aandoening

genetische oogziekte, XLRP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag Internation NV

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AAV5-hRKp.RPGR, Fase III, XLRP

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van baseline naar week 52 in binoculaire VMA

Secundaire uitkomstmaten

- Netvliesfunctie:
 - Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in de gemiddelde gevoeligheid van het netvlies binnen de centrale 10 graden exclusief scotoom (MRS10) in statische perimetrie in week 52
 - Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in de gemiddelde gevoeligheid van het netvlies van het slechterziende oog binnen de centrale 10 graden exclusief scotoom in statische perimetrie (MRS10) in week 52
 - Puntsgewijze respons in volledig gezichtsveld in week 52
 - Puntsgewijze respons bij het slechterziende oog in het volledige gezichtsveld in week 52
 - Puntsgewijze respons in het centrale gezichtsveld van 30 graden in week 52
 - Puntsgewijze reactie bij slechterziend oog in de centrale 30 graden gezichtsveld in week 52
 - Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de gemiddelde gevoeligheid van het netvlies binnen het volledige visuele gebied

veld exclusief scotoma

- Functionele visie:

- Visiegestuurde respons op mobiliteitsbeoordeling in het *slechtziende oog*

zoals beoordeeld door VMA in week 52

- Verandering ten opzichte van de basislijn in de aangepaste vragenlijst voor lage luminantie (mLLQ) Domeinscore voor extreme verlichting in week 52

- Visuele functie:

- Verandering ten opzichte van de basislijn in gezichtsscherpte met lage

luminantie door Early Behandeling Diabetische Retinopathie Studie (ETDRS)

grafiekletterscore in monoculaire beoordeling in week 52

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de best gecorrigeerde

gezichtsscherpte (BCVA) door ETDRS kaartletterscore bij monoculaire beoordeling

in week 52

- Verandering ten opzichte van de basislijn in gezichtsscherpte met lage

helderheid volgens ETDRS-grafiek letterscore bij slechtziend oog in week 52

Bijwerkingen

Laboratoriumbeoordelingen

Raadpleeg het protocol van de klinische proef voor de volledige lijst van secundaire eindpunten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Retinitis pigmentosa (RP) vormt een groep van erfelijke aandoeningen van het netvlies die worden gekenmerkt door een progressieve vermindering van het gezichtsvermogen. Aanvankelijk manifesteert het zich als nyctalopie (nachtblindheid) dat gewoonlijk duidelijk wordt tijdens de kindertijd of vroege volwassenheid en progressief is tijdens het hele leven van een individu (Tee 2016).

Op dit moment is er geen goedgekeurde behandeling voor XLRP en de aandoening is ernstig en progressief. Er is een reële mogelijkheid dat gentherapie een aanzienlijk voordeel zou kunnen bieden in termen van het aanzienlijk vertragen of stoppen van progressief verlies van het netvlies, waardoor het centrale zicht behouden blijft en het zicht en de kwaliteit van leven worden verbeterd.

De goedkeuring van Voretigene Neparvovec (Luxturna, Spark Therapeutics) voor biallele RPE65-ziekte (Russell 2017) biedt een overtuigend 'proof of concept'. Dit wordt versterkt door onze eigen ervaring uit de eerste gentherapie-studie voor erfelijke retinale aandoeningen (IRD) (Bainbridge 2008) en preklinische gegevens die een verbeterde uitkomst in diermodellen van RPGR-XLRP aantonen. Voorlopige gegevens van de lopende fase 1/2 studie MGT009 hebben ook een significante verbetering aangetoond in zowel visuele functie (zoals bepaald door beoordeling van gezichtsvelden door statische perimetrie) en functionele visie (zoals bepaald door een visuele mobiliteitsbeoordeling bij lage verlichtingsniveaus) (zie paragraaf 2.2, Achtergrond).

Rekening houdend met de maatregelen die zijn genomen om het risico voor deelnemers aan deze studie te minimaliseren en de voorlopige resultaten van de MGT009-studie over de werkzaamheid, worden de potentiële risico's die zijn geïdentificeerd in verband met AAV5-hRKp.RPGR gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die kunnen worden geboden aan de deelnemers met RPGR-XLRP.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het beoordelen van het effect van bilaterale behandeling met AAV5-hRKp.RPGR op functioneel zicht te beoordelen, zoals gemeten met de visiegestuurde mobiliteitsbeoordeling.

Secundair:

Het beoordelen van de veranderingen na toediening van de behandeling in de retinale functie, functioneel zicht, visuele functie en beoordelen van de

veiligheid en verdraagbaarheid van bilaterale subretinale afgifte van AAV5-hRKp.RPGR.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, gecontroleerd, multicentrisch, interventioneel onderzoek naar bilaterale subretinale behandeling met AAV5-hRKp.RPGR-gentherapie bij personen met RPGR-XLRP.

Voor dit onderzoek zal een Raadgevend Comité voor Veiligheid (RCV) aangesteld worden om deskundig advies te geven over de veiligheid van het onderzoeksmiddel, de chirurgische ingreep en aanverwante problemen.

De deelnemers zijn mannelijk en vrouwelijk, leeftijd 3 jaar en ouder die voldoen aan alle geschiktheidscriteria en met een bevestigde genetische variant in RPGR. AAV5-hRKp.RPGR-gentherapie wordt toegediend via een subretinale injectie met behulp van een gestandaardiseerde chirurgische procedure; alle deelnemers krijgen een bilaterale behandeling, waarbij het tweede oog 7 tot 21 dagen na het eerste wordt behandeld.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in drie fases:

1. Screening- en baseline-fase: de screening-fase (maximaal 6 maanden) is de periode waarin de geschiktheid van potentiële deelnemers wordt beoordeeld en alle baseline-procedures/tests worden uitgevoerd voorafgaand aan de behandeling van het onderzoek.

2. Kernfase: de kernfase van het onderzoek is een periode van 52 weken om de onmiddellijke behandeling te beoordelen in vergelijking met uitgestelde behandeling.

- Onmiddellijke behandelingsgroep: de periode van 52 weken begint voor de onmiddellijke behandelingsgroep op de dag van toediening van de behandeling in het eerste oog (dag 1) tot en met de voltooiing van het bezoek van week 52. Alle onderzoeksbezoeken vanaf week 4 zullen worden gedateerd vanaf de dag van de eerste behandeling (dag 1, bezoek 3) om een consistente duur van de follow-up te garanderen.

- Uitgestelde behandelingsgroep: de periode van 52 weken begint voor de uitgestelde behandelingsgroep op de dag van het laatste baseline-bezoek (dag 1) tot en met de voltooiing van het bezoek van week 52.

De evaluaties van de primaire werkzaamheid en veiligheidsresultaten zullen worden uitgevoerd aan het einde van de kernfase van het onderzoek. De totale duur van de individuele deelname aan dit protocol is maximaal 18 maanden.

Nadat het IDMC een aanbeveling heeft gedaan om het onderzoek voort te zetten, dan kunnen pediatrische deelnemers worden ingeschreven. De eerste pediatrische

deelnemer die gerandomiseerd wordt voor onmiddellijke behandeling, zal op dezelfde manier worden als de volwassen veiligheidscohort 1- deelnemers voor volwassenen. Deze pediatrische deelnemer voltooit de veiligheidsbeoordelingen van week 10, waarna het IDMC wordt bijeengeroepen om de relevante pediatrische veiligheidsgegevens te beoordelen voordat verdere deelnemers aan de pediatrische leeftijdsstudies worden ingeschreven. Extra pediatrische deelnemers worden pas ingeschreven nadat het IDMC hun beoordeling van veiligheidsgegevens heeft voltooid en de sponsor een aanbeveling heeft gedaan om verdere pediatrische deelnemers te blijven inschrijven.

3. Lange-termijn follow-up: na afloop van dit onderzoek gaan alle deelnemers meedoen aan een follow-uponderzoek, MGT-RPGR-022; deelnemers moeten instemmen met deelname aan het follow-uponderzoek om te kunnen deelnemen aan onderzoek MGT-RPGR-021.

Deelnemers die willekeurig werden toegewezen aan de groep met onmiddellijke behandeling in het MGT-RPGR-021-onderzoek zullen direct doorgaan met de lange-termijn follow-upfase van het MGT-RPGR-022-onderzoek, van een extra follow-up van 48 maanden zonder verdere behandeling.

Deelnemers die willekeurig werden toegewezen aan een uitgestelde behandeling in het MGT-RPGR-021-onderzoek, krijgen een bilaterale behandeling in MGT-RPGR-022 met 52 weken evaluatie identiek aan het MGT-RPGR-021-onderzoek en vervolgens gaan zij over naar de lange termijn-follow-upfase van het MGT-RPGR-022-onderzoek.

Ongeveer 51 tot 60 in aanmerking komende volwassen deelnemers en maximaal 6 kinderen zullen meedoen en 1:1:1 worden gerandomiseerd voor onmiddellijke bilaterale behandeling met de dosis RPGR2e11 (met maximaal 800 µl in elk oog), voor onmiddellijke bilaterale behandeling met de dosis RPGR4e11 (300µl tot 800 µl in elk oog), of voor uitgestelde bilaterale behandeling (in onderzoek MGT-RPGR-022) die ongeveer 1 jaar na voltooiing van de baseline-onderzoeken wordt toegediend.

Deelnemers die zijn gerandomiseerd voor de uitgestelde behandeling worden in week 52 in een verhouding van 1:1 opnieuw gerandomiseerd om om de dosis RPGR2e11 of de dosis RPGR4e11 te krijgen voor hun daaropvolgende behandeling in onderzoek MGT-RPGR-022.

Alle deelnemers krijgen een bilaterale behandeling, met een operatieve toediening aan de twee ogen, binnen 7 tot 21 dagen na elkaar uitgevoerd. Het eerste oog dat wordt behandeld, is het slechter ziende oog, zoals bepaald door de gezichtsscherpte- en de statische perimetrie, en het tweede oog zal dezelfde behandeling krijgen, tenzij er een contra-indicatie bestaat.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AAV5-hRKp.RPGR-gentherapie wordt geïnjecteerd in de subretinale ruimte van het behandelooch in de operatiekamer door een netvlieschirurg die is opgeleid en gekwalificeerd om het onderzoeksproduct af te leveren. Levering van vectorvloeistof aan de subretinale

ruimte zal worden uitgevoerd na standaard chirurgische vitrectomie. Dit omvat een 3-poorts pars plana vitrectomie gevolgd door injectie van vectorvloeistof met behulp van een fijne canule door een retinotomie in de subretinale ruimte, wat resulteert in een voorbijgaande netvliesloslating. Een of meer retinotomieën kunnen worden gebruikt. Een pre-bleb (met bijv. uitgebalanceerde zoutoplossing) is niet toegestaan. In aanmerking komende deelnemers zullen willekeurig worden toegewezen aan onmiddellijke bilaterale behandeling met de RPGR2e11-dosis (300 µL tot 800 µL in elk oog), onmiddellijke bilaterale behandeling de RPGR4e11-dosis (300 µL tot 800 µL in elk oog), of uitgestelde bilaterale behandeling gegeven ongeveer 1 jaar na voltooiing van alle basislijnonderzoeken (in onderzoek MGTR-PGR-022). Het totale injectievolume mag niet groter zijn dan 0,8 ml. Eerdere klinische onderzoeken naar gentherapie hebben aangetoond dat het bleb van subretinale vectorvloeistof naar verwachting spontaan verdwijnt in de loop van ongeveer de eerste 24 tot 48 uur postoperatief, aangezien de vloeistof wordt geresorbeerd door het onderliggende retinale pigmentepitheel. Alle deelnemers krijgen een bilaterale behandeling, waarbij een chirurgische ingreep aan de 2 ogen wordt uitgevoerd met een tussenpoos van 7 tot 21 dagen. Het eerste behandelde oog is het slechtziende oog, zoals bepaald door gezichtsscherpte, en het tweede oog krijgt een identieke behandeling. In het geval van een significante oculaire bijwerking in het eerste oog, of een ander bijkomend probleem dat aanhoudt tot dag 21 na de eerste operatie, zal de onderzoeker de medische monitor van de sponsor raadplegen over de risico's, voordelen en timing van de behandeling tot de tweede oog. Als de gezichtsscherpte in beide ogen identiek is, dan zal statische perimetrie MRS worden gebruikt om het slechtziende oog te bepalen. Als zowel de gezichtsscherpte als MRS in beide ogen gelijk zijn, zal het rechteroog het eerste oog zijn dat wordt behandeld. De eerste 3 deelnemers die willekeurig worden toegewezen aan onmiddellijke therapie, ongeacht de toewijzing van de dosis, zullen worden doorgelaten om de veiligheid van de behandeling met het tweede oog te kunnen beoordelen. Deze eerste 3 deelnemers zijn mannen van 18 jaar of ouder. Deze deelnemers zullen worden gevolgd tijdens het bezoek van week 10 en de veiligheid zal worden beoordeeld met de SAC voordat extra deelnemers worden gerandomiseerd. Om het optreden en de ernst van de immuunrespons op het onderzoeksproduct tot een minimum te beperken, zullen alle deelnemers een gedefinieerd regime van lokale en systemische immuunsuppressie ontvangen, gestart voorafgaand aan en voortgezet na de voltooiing van de operatie.

Inschatting van belasting en risico

Zie voor volledige details tabel 1.3 in het protocol tabel 1 en tabel 2 op pagina 17-22

De deelname van patiënten aan dit onderzoek duurt ongeveer 15 maanden. Gedurende deze tijd zal de patiënt in groep 1 (onmiddellijke behandeling) ongeveer 15 keer het ziekenhuis bezoeken en 6 keer in groep 2 (uitgestelde behandeling tot studie 022). De bezoeken duren ongeveer 2-9 uur.

Tijdens deze bezoeken vinden de volgende tests en procedures plaats:

- Lichamelijk onderzoek, vitale functies, demografische en medische geschiedenis
- Vragenlijsten
- Bloed- en urinetesten

- Zwangerschapstests bij vrouwen die zwanger kunnen worden
- tranenmonster en speekselmonsters
- verschillende oogtesten en afbeeldingen van het oog
- visuele mobiliteitsbeoordelingen
- patiënten nemen deel aan interviews
- Patiënten in groep 1 krijgen het onderzoeksmiddel toegediend via retinale injectie via chirurgische vitrectomie. Het tweede oog wordt 7-21 dagen na het eerste oog behandeld
- Vrouwelijke patiënten: borstvoeding is niet toegestaan. Vanaf het moment van ondertekening van de ICF moeten effectieve anticonceptiemethoden worden gebruikt tijdens het onderzoek en gedurende 40 weken (9 maanden) na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.
- Mannelijke patiënten: vanwege het mogelijke risico van het effect op het sperma moet een geschikte anticonceptiemethode worden gebruikt vanaf screening en gedurende de studie en tot ten minste 40 weken (9 maanden) na de laatste dosis onderzoeksmiddel

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de IB en patiënteninformatiebrief.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag Internation NV

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag Internation NV

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

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. Mannelijk of vrouwelijk.
2. 3 jaar of ouder.
3. Heeft XLRP (gegeneraliseerde staaf-kegeldystrofie), bevestigd door een retina-specialist EN heeft een voorspelde, door ziekte veroorzaakte, sequentievariant van RPGR, bevestigd door een door de sponsor goedgekeurd laboratorium.

Zie protocol voor extra inclusiecriteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening een oogoperatie ondergaan of verwacht wordt dat binnen 6 maanden na toediening van de onderzoeksinterventie een oogoperatie nodig is.
2. Een experimentele oculaire behandeling of een andere oculaire behandeling die de interpretatie van de resultaten van de werkzaamheid zou kunnen bemoeilijken, of de deelname aan de naleving van het bezoekschema beïnvloedt.
3. Heeft een eerdere retinale operatie ondergaan waarbij de macula, macula-laserfotocoagulatie, externe straal-bestraling, transpupillaire thermotherapie, glaucoomfiltratiechirurgie of hoornvlieschirurgie (met uitzondering van cataractchirurgie of YAG-capsulotomie) zijn betrokken.
4. Voorgeschiedenis van een oculair implantaat, met uitzondering van een intraoculaire lens.

Zie protocol voor extra exclusiecriteria

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2022
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Botaretigene Sparoparvovec
Generieke naam:	AAV5-hRKp.RPGR

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2024
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
Ander register	04671433
EudraCT	EUCTR2020-002873-88-NL
CCMO	NL75521.000.21