

Een open-label, multicenter fase 1/2-onderzoek met oplopende dosis ter beoordeling van de veiligheid en voorlopige werkzaamheid van AVB-101 toegediend via een bilateraal intrathalamisch infuus aan patiënten met frontotemporale dementie met progranuline-mutaties (FTD-GRN)

Gepubliceerd: 18-11-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire doelstelling • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een eenmalige, intrathalamische toediening van AVB 101 aan patiënten met FTD GRN. Secundaire doelstelling • Beoordelen van de voorlopige klinische en biomarkermeetwaarden voor...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53802

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AVB-PGRN-001

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Structurele hersenaandoeningen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

dementie, frontotemporale dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AviadoBio Ltd

Overige ondersteuning: Aviado Bio Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dementie, frontotemporale dementie, progranuline-mutaties

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire eindpunten

Gedurende een initiële periode van 26 weken en een follow-upperiode van in totaal 5 jaar:

- Aantal en incidentie van AE*s, SAE*s en klinisch betekenisvolle afwijkende waarden van laboratoriumonderzoek;
- Verandering ten opzichte van baseline in vitale functies, ecg-parameters, en lichamelijke en neurologische onderzoeken;
- Verandering ten opzichte van baseline in de MMSE;
- Verandering ten opzichte van baseline in de biochemische en hematologische waarden van laboratoriumonderzoek met betrekking tot de veiligheid;
- Tijd tot het bereiken van klaring van vectorgenomen in plasma en sperma (uitsluitend mannen);
- Incidentie van tijdens de behandeling voorkomende suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag als gemeten op de C SSRS; en

- Verandering ten opzichte van baseline in MRI-resultaten waaronder oedeem, ontsteking, presymptomatische/symptomatische bloeding en andere structurele veranderingen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

Gedurende een initiële periode van 26 weken en een follow-upperiode van in totaal 5 jaar:

- Verandering ten opzichte van baseline in PGRN-eiwitconcentratie in CSF en bloed. Gedurende een initiële periode van 52 weken en een follow-upperiode van in totaal 5 jaar:

- Verandering ten opzichte van baseline in NfL-concentratie in CSF en bloed.

Gedurende een follow-upperiode van 5 jaar:

- Verandering ten opzichte van baseline in CDR+NACC FTLD SB-score; en
- Verandering in CGI C, PGI C, en CaGI C.

Verkennde eindpunten

Gedurende een follow-upperiode van 5 jaar:

- Verandering ten opzichte van baseline in GFAP-concentratie in CSF en bloed;
- Verandering ten opzichte van baseline in samengestelde GENFI Cog-score;
- Verandering ten opzichte van baseline in hersenvolume waaronder gehele hersenen, witte stof, grijze stof, ventrikels, thalamus en hippocampus; corticale dikte; en WS-integriteit (T1/T2/FLAIR MRI);
- Verandering ten opzichte van baseline in ontstekingsmarkers en lysosomale

markers in CSF; en

- Verandering in de Winterlight Speech Assessment-score.

Gedurende een follow-upperiode van 5 jaar:

- Verandering ten opzichte van baseline in AAV9-immunogeniciteit in bloed (AAV9

ELISPOT en anti AAV9-antilichaam) en CSF (anti AAV9-antilichaam); en

- Verandering ten opzichte van baseline in PGRN-immunogeniciteit in bloed

(hPGRN ELISPOT en anti hPGRN-antilichaam) en CSF (anti PGRN-antilichaam).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AVB-101 is een recombinant adeno-geassocieerd virus serotype 9 (AAV9) vector die DNA bevat dat codeert voor het humaan granuline (GRN) gen, wat leidt tot expressie van progranuline (PGRN) onder controle van een neuronale specifieke promotor (humaan synapsine), ontworpen om fysiologische niveaus van PGRN bij haplo-onvoldoende individuen te herstellen. Een uitgebreid overzicht van AVB-101 is opgenomen in de Investigator's Brochure (IB).

De beschikbare niet-klinische gegevens suggereren dat AVB-101 een acceptabel veiligheidsprofiel heeft en de symptomen kan verbeteren en de overleving verlengen bij personen met frontotemporale dementie (FTD) met GRN-mutaties en bij presymptomatische dragers van een GRN-mutatie met een hoog risico op fenoc conversie.

AVB-101 heeft werkzaamheid aangetoond in een gevestigd ziektemodel (PGRN-deficiënte knock-out muizen). Biodistributiestudies bij grote dieren (schapen en niet-menselijke primaten [NHP's]) tonen aan dat AVB-101, toegediend als een eenmalige, stereotactische, door convectie versterkte afgifte (CED) aan de thalamus resulteert in robuuste, dosisafhankelijke expressie van PGRN-eiwit naar hersenvocht (CSF), en brede distributie naar hersenweefsel, inclusief relevante corticale regio's die zijn aangetast in FTD-pathologie. In de Good Laboratory Practice (GLP) toxicologische studie werd aangetoond dat toediening van zowel hoge als lage doses AVB-101 werd getolereerd en zonder duidelijke bijwerkingen bij Cynomolgus-aper gedurende maximaal 3 maanden. De resultaten van het niet-klinische programma tot nu toe zijn gedetailleerd in het IB.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een eenmalige, intrathalamische toediening van AVB 101 aan patiënten met FTD GRN.

Secundaire doelstelling

- Beoordelen van de voorlopige klinische en biomarkermeetwaarden voor de werkzaamheid van een eenmalige, bilaterale, intrathalamische toediening van AVB 101 aan patiënten met FTD GRN.

Verkennde doelstellingen

- Verder verkennen van de voorlopige werkzaamheid van een eenmalige, bilaterale, intrathalamische toediening van AVB 101 aan patiënten met FTD GRN.
- Beoordelen van het effect op immunogeniciteit van een eenmalige, bilaterale, intrathalamische toediening van AVB 101 aan patiënten met FTD GRN.

Onderzoekopzet

Dit is een open-label fase 1/2-onderzoek met oplopende dosis ter beoordeling van de veiligheid en voorlopige werkzaamheid van door adeno-geassocieerd virus serotype 9 afgescheiden PGRN bij patiënten met FTD GRN van 30 tot en met 75 jaar. Patiënten krijgen een eenmalige, bilaterale, intrathalamische toediening van AVB 101 met een primaire analyse 26 weken na de behandeling, een tussentijdse analyse elke 6 tot 12 maanden daarna en een afsluitende analyse na 5 jaar. Alle patiënten die een dosis AVB 101 krijgen, worden gedurende 5 jaar na de toediening van AVB 101 opgevolgd overeenkomstig de huidige richtlijnen voor aanbevolen follow-up voor geneeskunde met adeno-geassocieerd virus. Er worden ongeveer 10 tot 15 symptomatische patiënten en optioneel maximaal 9 presymptomatische patiënten geïncludeerd in ongeveer 20 onderzoekscentra in het Verenigd Koninkrijk, Europa en de Verenigde Staten. Het onderzoeksmiddel (AVB 101) wordt toegediend in centra die gespecialiseerd zijn in neurochirurgie met expertise in geneeskunde via stereotactische neurochirurgie onder toezicht van een centrale neurochirurgische commissie. Indien mogelijk worden de patiënten behandeld in het land waar ze wonen. Als ze naar een regionaal expertisecentrum moeten gaan, worden ze indien nodig begeleid door een vertaler. Als dit niet mogelijk is, gaan de patiënten naar een neurochirurgisch centrum in een ander land. Dit wordt doorgegeven aan de centra voor neurologie en de patiënten tijdens de toestemmingsprocedure. Indien nodig worden de patiënten ondersteund door een gespecialiseerde begeleidingsdienst met vertaalservice. De maximale duur van het onderzoek is ongeveer 63 maanden per patiënt. Dit bestaat uit een screeningsperiode van ~12 weken, behandelingsperiode en daarna een follow-upperiode van 60 maanden.

De planning is om in dit onderzoek minimaal 2 dosisniveaus AVB 101 te beoordelen in 2 cohorten met symptomatische patiënten. Indien nodig kan er een extra cohort worden toegevoegd om de optimale dosis verder te kunnen bepalen. De startdosis is 8×10^{11} vg/hersenen (4×10^{11} vg/thalamus), waarvan op basis van niet-klinische gegevens wordt verwacht dat het een potentieel werkzame dosis is. De doses op daaropvolgende dosisniveaus worden bepaald op basis van een beoordeling van de cumulatieve veiligheidsgegevens en het advies van een veiligheidscommissie, in relatie tot de geplande 3-voudige escalatiestap tussen dosisniveaus. De in dit onderzoek onderzochte dosisniveaus zijn niet hoger dan het geplande maximale dosisniveau van $7,2 \times 10^{12}$ vg/hersenen. Dit is de hoogst onderzochte dosis in het toxicologisch GLP-onderzoek bij niet-menselijke primaten, waarbij geen klinische bevindingen zijn gedaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten krijgen een eenmalige dosis AVB 101 op omgevingstemperatuur via een bilateraal, intrathalamisch infuus op onderzoeksdag 0 (behandelingsbezoek). AVB 101 wordt gemengd met een gadoliniumhoudend contrastmiddel tijdens de farmaceutische bereiding om de afgifte op de intraoperatieve MRI direct zichtbaar te maken. Een neurochirurgische commissie houdt toezicht op de plaatsing van het thalamisch infuus en het gebruik van gestandaardiseerde stereotactische technieken voor MRI-compatibele katheterplaatsing wordt beschreven in het Neurosurgery Manual. Er wordt een doelvolumen van 2500 ± 50 µl per hemisfeer toegediend onder realtime MRI-begeleiding met een gepland debiet van maximaal 15 µl/min via door convectie versterkte afgifte overeenkomstig de procedure die wordt beschreven in het Neurosurgical Administration Manual. De neurochirurg bepaalt of de toediening vóór het bereiken van de doeldosis moet worden gestopt op basis van de intraoperatieve situatie (bijv. volledige vulling van de doelstructuur, excessief perivascuair verlies). Geschat wordt dat de totale procedure onder algehele anesthesie 8 tot 10 uur zal duren.

Inschatting van belasting en risico

De potentiële risico's van behandeling met AVB-101 zijn gebaseerd op niet-klinische gegevens met AVB-101 en/of bekende potentiële risico's van andere AAV9-gentherapieën. De IB bevat gedetailleerde informatie over de mogelijke risico's die kunnen worden geassocieerd met AVB-101 en de toedieningsprocedure. Op basis van de bestaande niet-klinische AVB-101-gegevens en andere klinische onderzoeken bij mensen waarbij een AAV9-vector werd gebruikt, worden de risico's van AVB-101 voor intrathalamische infusie als minimaal beschouwd. Dit is een eerste studie van AVB-101 bij mensen, die is ontworpen om gegevens te genereren die de verdere ontwikkeling van AVB-101 zullen informeren als een therapie om de progressie van FTD bij proefpersonen met GRN-mutaties te vertragen of te stoppen en mogelijk fenoc conversie bij presymptomatische dragers met een hoog risico op het ontwikkelen van klinische FTD. De onderzoekspopulatie omvat proefpersonen met symptomatische ziekte,

evenals een optioneel cohort van presymptomatische proefpersonen met een risico op fenoverconversie op basis van een biomarker met verhoogd risico, NfL. Dit weerspiegelt zowel het waarschijnlijke optimale verwachte voordeel: risico voor de gegeven therapeutische benadering, als de praktische aspecten en motivatie voor deelname aan het onderzoek zoals uitgedrukt door proefpersonen/verzorgers. Proefpersonen met gevorderde dementie worden uitgesloten omdat niet wordt verwacht dat een dergelijke gevorderde pathologie kan worden gered en daarom is de baten-risicoverhouding twijfelachtig, en bovendien zou het vanuit praktisch oogpunt voor dergelijke proefpersonen onmogelijk zijn om aan de studievereisten te voldoen. Aangezien AVB-101 een geneesmiddel voor onderzoek is, is het mogelijk dat er onvoorziene of onverwachte geneesmiddelreacties en toxiciteiten optreden. De huidige niet-klinische gegevens die beschikbaar zijn voor AVB-101 laten nog geen uitgebreide beoordeling van het baten-risicoprofiel toe. Dit protocol is echter ontworpen om risico's voor proefpersonen te beperken door middel van een gedetailleerd plan voor zorgvuldige veiligheidsbewaking, systematische beoordeling van bijwerkingen (AE's) en ernstige AE's (SAE's) en actieve geneesmiddelenbewakingsbeoordeling om te beoordelen op veiligheidssignalen of trends. De geïdentificeerde risico's worden daarom gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die aan proefpersonen kunnen worden geboden.

Contactpersonen

Publiek

AviadoBio Ltd

Hatton Garden 86 5th Floor
London EC1N 8QQ
GB

Wetenschappelijk

AviadoBio Ltd

Hatton Garden 86 5th Floor
London EC1N 8QQ
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten komen in aanmerking voor inclusie in het onderzoek als ze aan alle volgende criteria voldoen:

1. Ze zijn een man of vrouw van 30 tot en met 75 jaar bij screening;
2. Ze zijn drager van een pathogene granuline (GRN)-mutatie, bevestigd via een door de opdrachtgever goedgekeurde genetische test;
3. Ze hebben OFWEL symptomatische frontotemporale dementie (FTD) OF zijn presymptomatische drager van een pathogene GRN-mutatie met het risico op conversie op basis van neurofilament lichte keten (NfL) in plasma ≥ 20 pg/ml;
4. Indien symptomatisch, aanwezigheid van 1 of meer van de criteria voor de diagnose van mogelijke gedragsvariant van FTD of primaire progressieve afasie;
5. Ze hebben een onderzoekspartner die goed over het onderzoek is geïnformeerd en die de patiënt gedurende het gehele onderzoek kan ondersteunen;
6. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben bij screening en moeten een negatieve urinezwangerschapstest hebben en mogen geen borstvoeding geven in de 2 weken vóór de behandeling;
7. Seksueel actieve patiënten moeten instemmen met het gebruik van een zeer doeltreffende barrière-anticonceptiemethode totdat er ten minste 3 achtereenvolgende negatieve testresultaten zijn op basis van vector shedding in bloedmonsters (of spermamonsters voor mannelijke patiënten, indien mogelijk) die met een tussenperiode van ten minste 1 week zijn afgenomen/verzameld;
8. Ze zijn in staat en bereid om zich te houden aan alle procedures en het schema voor onderzoeksbezoeken zoals beschreven in het protocol; en
9. De patiënt en/of wettelijke vertegenwoordiger is in staat en bereid om schriftelijke toestemming te geven vóór onderzoeksdeelname. Als een patiënt naar mening van de onderzoeker niet de in staat is om toestemming te geven, moet er van de patiënt instemming worden verkregen, indien dit vereist is overeenkomstig de lokale wet- en regelgeving en gewoonten, plus de schriftelijke toestemming van een wettelijke vertegenwoordiger. In landen waar personen die niet in staat zijn om toestemming te geven op grond van de lokale wet- en regelgeving en gewoonten niet aan dit onderzoek mogen deelnemen,

worden deze personen niet in het onderzoek geïnccludeerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden uitgesloten van het onderzoek indien een of meer van de volgende criteria van toepassing zijn:

1. Ze hebben een mutatie in het GRN-gen die is geclassificeerd als *niet pathogeen*, *vermoedelijk goedaardige variant* of *goedaardige variant* in de Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia Mutation Database;
2. Ze hebben ernstige dementie, gedefinieerd als Clinical Dementia Rating+National Alzheimer's Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration global score van 3,0, waardoor ze niet in staat zijn om zich te houden aan onderzoeksprocedures en/of blootgesteld worden aan een onaanvaardbaar veiligheidsrisico;
3. Ze hebben een gelijktijdige ziekte die kan resulteren in een cognitieve stoornis die geen verband houdt met mutaties in het GRN-gen, zoals andere oorzaken van dementie, neurosyfilis, hydrocefalus, beroerte, ischemische ziekte van de kleine bloedvaten, niet onder controle gebrachte hypothyreoïdie, of een vitamine B12-deficiëntie;
4. Ze hebben een klinisch significante afwijking op een MRI-scan (beeldvorming met magnetische resonantie) bij screening die beschouwd wordt als een contra-indicatie voor een intrathalamisch infuus;
5. Ze hebben een chirurgisch significant patroon van hersenatrofie op een MRI-scan bij screening, wat een belemmering vormt voor een gepland neurochirurgisch traject;
6. Ze zijn eerder behandeld met gen- of celtherapie;
7. Ze hebben een eerdere behandeling gehad met een experimenteel middel binnen 60 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat het langst is) vóór de behandeling met het onderzoeksmiddel;
8. Ze hebben een gelijktijdige ziekte, een klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarde of een behandeling gehad die, naar de mening van de onderzoeker, een onaanvaardbaar veiligheidsrisico met zich meebrengt voor de patiënt of een belemmering vormt voor de uitvoering van het onderzoek of het vermogen van de patiënt om zich aan de onderzoeksprocedures te houden;
9. Ze hebben een maligniteit binnen 5 jaar vóór screening, met uitzondering van basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ van de cervix dat succesvol is behandeld;
10. Ze hebben een contra-indicatie voor MRI overeenkomstig lokale richtlijnen;
11. Ze hebben een contra-indicatie voor gadoliniumhoudende contrastmiddelen overeenkomstig lokale richtlijnen;
12. Ze hebben een contra-indicatie voor algehele anesthesie voor een periode van maximaal 10 uur en/of cardiopulmonale aandoeningen die zouden resulteren in een hogere risicoklasse volgens de American Society of Anesthesiology;
13. Ze hebben een contra-indicatie voor lumbaalpunctie overeenkomstig lokale

richtlijnen;

14. Ze zijn binnen 12 weken vóór screening in het ziekenhuis opgenomen geweest in verband met een grote medische ingreep of operatie met algehele anesthesie of een dergelijke ingreep staat gepland tijdens het onderzoek;

15. Ze gebruiken anticoagulantia bij screening of de verwachting bestaat dat ze deze nodig hebben tijdens de behandelingsperiode.

Bloedplaatjesaggregatieremmers zijn aanvaardbare gelijktijdige geneesmiddelen als hiermee ten minste 48 uur vóór de behandeling kan worden gestopt;

16. Ze hebben een voorgeschiedenis van een eerdere ernstige of recente ziekte door het coronavirus 2019 (COVID 19) zoals gedefinieerd door (1) een voorgeschiedenis van ziekenhuisopname vanwege ernstige ziekte op enig moment, (2) een voorgeschiedenis van significante respiratoire symptomen op enig moment, of (3) presymptomatische of licht symptomatische positieve COVID 19 binnen 12 weken vóór de geplande behandeling;

17. Ze zijn positief getest op drugsgebruik;

18. Ze hebben een voorgeschiedenis van een stoornis in het gebruik van middelen;

19. Ze hebben een implantaat voor diepe hersenstimulatie, een ventriculoperitoneale shunt of andere shunt voor de afvoer van hersenvocht of een ander implantaat;

20. Er zijn aanwijzingen voor een suïciderisico, zoals vastgesteld aan de hand van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale, gedefinieerd als een suïcidepoging binnen 6 maanden vóór screening of een significant suïciderisico volgens het oordeel van de onderzoeker; of

21. Ze hebben een bekende of vermoede intolerantie of overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel of een of meer van de vermelde bestanddelen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 3

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Afgewezen

Datum: 14-06-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2024

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
EudraCT	EUCTR2022-002568-62-NL
CCMO	NL82614.000.22