Estudio de DB-OTO, una terapia génica basada en virus adenoasociado (VAA), en niños/lactantes, adolescentes y adultos con pérdida auditiva debida a variantes patógenas de otoferlina

Estado	**Tipo de Participantes**	**Rangos de Edad**
Reclutando	Sujetos incapaces de otorgar consentimiento	Menores de 18 , Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase I , Fase II	18
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Sin resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Sin determinar	tratamiento, seguridad, eficacia, dosis	Terapia génica

Información

Identificador
2024-511342-40-00 (CTIS)

Cod. Protocolo
DB-OTO-001

Transicionado 2022-000079-38

Área terapéutica
Procesos fisiológicos [G] - Fenómenos genéticos [G05]|

Enfermedad investigada
Neuropatía auditiva congénita secundaria a variantes patógenas bialélicas del gen otoferlin (hOTOF)

Título Científico
Ensayo en fase I/II, abierto y multicéntrico con una cohorte de dosis ascendente única con inyección intracoclear unilateral seguida de una cohorte de ampliación con inyección bilateral para evaluar la seguridad, tolerabilidad y

eficacia de db-oto en niños y lactantes con mutaciones bialélicas de hOTOF

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Evaluar la seguridad y la eficacia de DB-OTO en pacientes pediátricos diagnosticados con variantes patógenas bialélicas de OTOF.

Variables de Evaluación Primaria

Incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento.
Consecución de un umbral de sensibilidad auditiva de ¿70 dB evaluado mediante audiometría de tono puro (ATP) promedio

Momentos temporales de evaluación primaria

No aportado

Objetivo Secundario

Evaluar la eficacia de DB-OTO en pacientes pediátricos diagnosticados con variantes patógenas bialélicas de OTOF en dominios de audición y percepción del habla adecuada a su edad

Variables de Evaluación Secundaria

Auditory Brainstem Response (ABR) to click stimulus at 90 dB normalized Hearing Level (nHL) Achievement of a hearing sensitivity threshold of 45 dB assessed by average PTA Achievement of hearing sensitivity threshold of 25 dB assessed by average PTA Speech perception scores by age-appropriate tests Speech Awareness Threshold (SAT): achievement of a threshold of 70 dB SAT: achievement of a threshold of 45 dB SAT: achievement of threshold of 25 dB Severity in speech perception ability assessed by Global Impression scales (clinician and parent/legal guardian) Change in speech perception ability assessed by Global Impression scales (clinician and parent/legal guardian) Average PTA threshold in the subset of participants who achieved an average PTA threshold 70 dB Average PTA threshold in the subset of participants who achieved an average PTA threshold >70 dB but 85 dB Achievement of a hearing sensitivity threshold improvement of 10 dB from baseline Time to an average PTA threshold 70 dB Incidence of participants who regress to >70 dB after having achieved average PTA threshold 70 dB Persistence of an average PTA threshold 70 dB Achievement of a score 3 on the Early Speech Perception (ESP) test Achievement of a score of 4 on the ESP test Presence of auditory brainstem response (ABR) to click at 90 dB Change from baseline on LittlEARS® Change in scores on LittlEARS® Change from baseline on Auditory Skills Checklist Change in scores on Auditory Skills Checklist Change from baseline on MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (MB-CDI) Change in scores on MB-CDI Clinical assessments of speech production:

articulation Clinical assessments of speech production: speech intelligibility Achievement of a hearing sensitivity threshold improvement of 85 dB HL, as assessed by PTA

Momentos temporales de evaluación secundaria

No aportado

Criterios de Inclusión

Disposición a proporcionar el consentimiento informado por escrito (por al menos un progenitor/tutor legal para participantes pediátricos y con el participante para dar su asentimiento, cuando proceda, o por el participante adulto) y disposición a cumplir con el protocolo del ensayo El participante puede realizar todas las evaluaciones necesarias para ser apto para la inscripción y la administración de la dosis en la cohorte correspondiente en el momento en que el participante o el progenitor/tutor legal firme el formulario de consentimiento informado (y el participante proporcione su asentimiento, cuando proceda) Presencia de variantes bialélicas, probablemente patógenas o patógenas de OTOF. Ausencia de hallazgos analíticos clínicamente significativos en las pruebas analíticas clínicas en el momento de la selección, como se describe en el protocolo. Criterios audiológicos: a. El investigador diagnostica al paciente una pérdida auditiva neurosensitiva profunda (PANSP; ¿90 decibelios de nivel de audición [dB LH]) basada en mediciones conductuales y fisiológicas (ABR) de la función del oído interno. b. La presencia de células ciliadas externas se confirma mediante la presencia de emisiones otoacústicas (¿6 dB para S/R) a ¿3 frecuencias de 1 a 8 kHz en los oídos en los que se va a inyectar DB-OTO. Como alternativa, en el caso de los niños de entre >24 meses y <18 años, la presencia de células ciliadas externas puede confirmarse mediante la presencia de microfonía coclear en los oídos en los que se va a inyectar DB-OTO. No existen indicios de medidas de pérdida auditiva que muestren dependencia de la temperatura corporal. Desde el inicio del estudio y durante el periodo de seguimiento a corto plazo (48 semanas): las pacientes en edad fértil y los varones fértiles deben aceptar el uso de métodos anticonceptivos altamente eficaces. Las pacientes deben aceptar no quedarse embarazadas. Los varones fértiles deben aceptar no engendrar hijos ni donar esperma durante 48 semanas y, en casos de retirada anticipada, durante al menos 12 meses después de la administración de DB-OTO. Disposición a dar su consentimiento para la realización de pruebas genéticas del participante (por al menos un progenitor/tutor legal para los participantes pediátricos y con el participante para dar su asentimiento, cuando proceda, o por el participante adulto) con el fin de evaluar un panel de genes relacionados con la pérdida auditiva. Pueden aplicarse criterios de inclusión adicionales definidos en el Protocolo. Pueden aplicarse criterios de inclusión adicionales definidos en el Protocolo

Criterios de Exclusión

Antecedentes de tratamiento previo con terapia génica
Anatomía quirúrgica que impediría o afectaría de forma significativa al enfoque quirúrgico previsto según lo indicado por las técnicas de diagnóstico por la imagen (p. ej., tomografía axial computarizada [TAC] o resonancia magnética [RM]) en los oídos en los que se va a inyectar DB-OTO.
Antecedentes o presencia de otras afecciones de pérdida de audición permanentes o intratables.
Antecedentes o historial actual de neoplasias malignas
Antecedentes o historial actual de meningitis
Antecedentes o presencia de implantes cocleares en los oídos en los que se va a inyectar DB-OTO.
Antecedentes de factores de riesgo de neuropatía auditiva no causada por variantes patógenas de OTOF, incluidos, entre otros, los siguientes: nacimiento prematuro, bajo peso al nacer, hiperbilirrubinemia, ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) o puntuación de Apgar baja, como se describe en el protocolo
Pueden aplicarse criterios de exclusión adicionales definidos por el protocol

Calendario

(Última actualización: 07/09/2026)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
09/05/2023	04/03/2024	04/03/2024	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
No aportado	No aportado	No aportado	No aportado	No aportado

Promotor

Regeneron Pharmaceuticals Inc. United States

777 Old Saw Mill River Road

Contact Person

Medical Affairs

+353818882469

medical.information_global@regeneron.com

Monetary support: N/A

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm de la Comunidad Foral de Navarra

C/ Irunlarrea, 3 31008 Pamplona

ceic@cfnavarra.es

Centros

Activo (25/05/2023)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Madrid

MADRID

No iniciado (--/--/----)

Clinica Universidad De Navarra

Pamplona

NAVARRA

Otorhinolaryngology

Activo (06/07/2023)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO INFANTIL

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

No iniciado (--/--/----)

Hospital Sant Joan De Deu Barcelona

Esplugues De Llobregat

BARCELONA

Pediatric Otorhinolaryngology

Activo (02/06/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL

Madrid

MADRID

Medicamentos

DB-OTO
INJECTION
INTRACOCHLEAR

Principios Activos: N/A

Huérfano **Experimental**

Sin resultados

A Study of DB-OTO, an Adeno-Associated Virus (AAV) Based Gene Therapy, in Children/Infants, Adolescents and Adults with Hearing Loss Due to Otoferlin Pathogenic Variants

State	Type of participants	Age Ranges
Recruiting	Incapable subjects of giving consent	Less than 18 , Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase I , Phase II	18
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
No results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
Undetermined	treatment, safety, effectiveness, dose	Gene therapy

Information

Identifier
2024-511342-40-00 (CTIS)

Protocol Code
DB-OTO-001

Transitioned 2022-000079-38

Therapeutic area
Body processes [G] - Genetic Phenomena [G05]|

Investigated Disease
Congenital Hearing Loss Secondary to Biallelic Pathogenic Variants of the Otoferlin Gene (OTOF)

Scientific Title
A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Trial with a Single Ascending Dose Cohort with Unilateral Intracochlear Injection Followed by a Bilateral Injection Expansion Cohort to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of DB-OTO in Children and Infants with Biallelic hOTOF Mutations

Rationale

Not provided

Main Objective

To evaluate the safety and efficacy of DB-OTO in pediatric patients diagnosed with biallelic OTOF pathogenic variants

Primary Endpoints

Incidence and severity of treatment-emergent adverse events
Achievement of a hearing sensitivity threshold of 70 dB assessed by average pure tone audiometry (PTA)

Temporary moments of secondary assessment

Not provided

Secondary Objective

To evaluate efficacy of DB-OTO in pediatric patients diagnosed with biallelic OTOF pathogenic variants in domains of hearing and age-appropriate speech perception

Secondary Endpoints

Auditory Brainstem Response (ABR) to click stimulus at 90 dB normalized Hearing Level (nHL) Achievement of a hearing sensitivity threshold of 45 dB assessed by average PTA Achievement of hearing sensitivity threshold of 25 dB assessed by average PTA Speech perception scores by age-appropriate tests Speech Awareness Threshold (SAT): achievement of a threshold of 70 dB SAT: achievement of a threshold of 45 dB SAT: achievement of threshold of 25 dB Severity in speech perception ability assessed by Global Impression scales (clinician and parent/legal guardian) Change in speech perception ability assessed by Global Impression scales (clinician and parent/legal guardian) Average PTA threshold in the subset of participants who achieved an average PTA threshold 70 dB Average PTA threshold in the subset of participants who achieved an average PTA threshold >70 dB but 85 dB Achievement of a hearing sensitivity threshold improvement of 10 dB from baseline Time to an average PTA threshold 70 dB Incidence of participants who regress to >70 dB after having achieved average PTA threshold 70 dB Persistence of an average PTA threshold 70 dB Achievement of a score 3 on the Early Speech Perception (ESP) test Achievement of a score of 4 on the ESP test Presence of auditory brainstem response (ABR) to click at 90 dB Change from baseline on LittlEARS® Change in scores on LittlEARS® Change from baseline on Auditory Skills Checklist Change in scores on Auditory Skills Checklist Change from baseline on MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (MB-CDI) Change in scores on MB-CDI Clinical assessments of speech production: articulation Clinical assessments of speech production: speech intelligibility Achievement of a hearing sensitivity threshold improvement of 85 dB HL, as assessed by PTA

Temporary moments of secondary assessment

Not provided

Inclusion criteria

Willingness to provide written informed consent (by at least one parent/legal guardian for pediatric participants, and with participant to provide assent, when applicable, or by the adult participant) and willingness to comply with trial protocol Participant able to perform all necessary assessments to qualify for enrolment and dosing in the corresponding cohort at the time the participant or parent/legal guardian signing the informed consent form (and participant providing assent, when applicable) Presence of biallelic, likely pathogenic or pathogenic OTOF variants No clinically significant laboratory findings on clinical laboratory tests at time of Screening as described in the protocol Audiological Criteria: a. Investigator diagnoses the participant with profound sensorineural hearing loss (SNHL; 90 dB HL) based on behavioral and physiologic measurements (ABR) of inner ear function b. Outer hair cell presence is confirmed via presence of otoacoustic emissions (6 dBSNR) at 3 frequencies from 1 to 8 kHz in the ear(s) to be infused with DB-OTO. Alternatively, for participants >24 months of age, outer hair cell presence can be confirmed via presence of the cochlear microphonic in the ear(s) to be infused with DB-OTO No evidence from measures of hearing loss that show a dependence on body temperature From study start and for the duration of the short-term follow-up period (48 weeks): Female participants of childbearing potential and fertile males, must agree to use highly effective contraception. Female participants must agree not to become pregnant. Fertile male participants must agree not to father a child or donate sperm, for 48 weeks and in cases of early withdrawal, for at least 12 months after DB-OTO administration Willingness to consent to genetic testing for the participant (by at least one parent/legal guardian for pediatric participants, and with participant to provide assent, when applicable, or by the adult participant) in order to evaluate a panel of hearing loss-related genes. Additional Protocol defined inclusion criteria may apply.

Exclusion criteria

History of prior treatment with gene therapy
Surgical anatomy that would preclude or meaningfully impact the planned surgical approach as indicated by medical imaging (eg, computed tomography [CT] or magnetic resonance imaging [MRI]) in the ear(s) to be infused with DB-OTO
History or presence of other permanent or untreatable hearing loss conditions
Prior or current history of malignancies
Prior or current history of meningitis
History or presence of cochlear implants in the ear(s) to be infused with DB-OTO
History of risk factor(s) for auditory neuropathy not caused by OTOF pathogenic variants including but not limited to: prematurity, low birth weight, hyperbilirubinemia, neonatal intensive care unit (NICU) admission, and/or low Apgar scores as described in the protocol
Additional Protocol defined exclusion criteria may apply

Calendar

(Last Update: 07/09/2026)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
09/05/2023	04/03/2024	04/03/2024	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
Not aported	Not aported	Not aported	Not aported	Not aported

Sponsor

Regeneron Pharmaceuticals Inc. United States

777 Old Saw Mill River Road

Contact Person

Medical Affairs

+353818882469

medical.information_global@regeneron.com

Monetary support: N/A

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm de la Comunidad Foral de Navarra

C/ Irunlarrea, 3 31008 Pamplona

ceic@cfnavarra.es

Sites

Active (25/05/2023)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Madrid

MADRID

not initialized (--/--/----)

Clinica Universidad De Navarra

Pamplona

NAVARRA

Otorhinolaryngology

Active (06/07/2023)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO INFANTIL

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

not initialized (--/--/----)

Hospital Sant Joan De Deu Barcelona

Esplugues De Llobregat

BARCELONA

Pediatric Otorhinolaryngology

Active (02/06/2023)

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL

Madrid

MADRID

Medication

DB-OTO
INJECTION
INTRACOCHLEAR

-

Active Principles: N/A

Orphan **Experimental**

No results