

Onderzoek naar de veiligheid, draaglijkheid en doeltreffendheid van ESBA1008 versus LUCENTIS® voor de behandeling van leeftijdsgebonden maculaire degeneratie

Gepubliceerd: 01-08-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het beoordelen van de veiligheid, de draaglijkheid en de doeltreffendheid van de behandeling op oculaire uitkomsten na een enkelvoudige intravitreale toediening van ESBA1008 vs. Lucentis bij patiënten met exudatieve LMD.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35753

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ESBA1008 vs LUCENTIS bij LMD

Aandoening

- Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Exudatieve Leeftijdsgebonden Maculaire Degeneratie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alcon Laboratories

Overige ondersteuning: Alcon Research Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: choroidale neovascularisatie, exudatieve, intraoculaire anti-VEGF behandeling, leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (LMD)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunten, zoals Adverse Events, veranderingen in vitale parameters, abnormale labo-waarden, anti-geneesmiddel antilichamen, veranderingen in de oogaandoeningen. Dit zal onderzocht worden bij alle 13 bezoeken doorheen de studie gedurende 6 maanden

Secundaire uitkomstmaten

De dikte van het netvlies gemeten door spectrale domein optische coherentie tomografie (SD-OCT); de dikte van het netvlies is een gekend teken voor LMD. Vermindering van de dikte wijst op verbetering van LMD.

Best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) door het lezen van de ETDRS kaart. Gezichtsscherpte is het aanvaarde klinisch eindpunt voor LMD. Verbetering van zicht wijst op verbetering van LMD

Dit zal onderzocht worden bij alle 13 bezoeken doorheen de studie gedurende 6 maand.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (LMD) is een aandoening die samengaat met veroudering en waarbij het scherpe, centrale gezichtsvermogen geleidelijk achteruitgaat. Centraal zicht is vereist voor het duidelijk zien van voorwerpen en voor alledaagse taken als lezen en autorijden. De vorm van geavanceerde LMD die wordt onderzocht in dit klinisch onderzoek wordt normaal ook natte LMD genoemd.

Exudatieve (natte) LMD wordt gekarakteriseerd door de groei van choroidale vaten door het Bruch's membraan en binnen het neuraal netvlies. De nieuw gevormde vaten hebben de neiging om bloed en vloeistoffen te lekken waardoor netvlies oedeem veroorzaakt wordt. Dit verstoort het neuraal netvlies wat leidt tot een verlies van het gezichtsvermogen. De groei van deze nieuwe vaten wordt vergezeld door woekering van fibrotisch weefsel. Uitbreiding van deze fibrotische laesies tot in de gele vlek resulteert in progressief, ernstig en onomkeerbaar gezichtsverlies. Zonder behandeling zullen de meeste aangetaste ogen binnen de 12 maanden een slecht centraal zicht hebben.

Vasculaire Endotheliale Groeifactor (VEGF) is een goed bevestigd klinisch doelwit voor de behandeling van exudatieve LMD. Anti-VEGF behandelingen, zoals Lucentis® (comparator), stoppen de groei van neovasculaire laesies en doen het netvlies oedeem afnemen. Het studieproduct, ESBA1008, is een inhibitor van VEGF die wordt ontwikkeld voor de behandeling van neovascularisatie gerelateerd met exudatieve LMD. Het bindt op de receptorbindingsplaats van VEGF waardoor de interactie van VEGF met zijn receptoren VEGFR1 en VEGFR2 op het oppervlak van de endotheelcellen wordt voorkomen.

Niet-klinische studies hebben aangetoond dat het studieproduct, ESBA1008, op zijn minst even werkzaam is als Lucentis met een gelijkaardige vitreale halveringstijd als Lucentis en een beduidend lagere systemische blootstelling in vergelijking met Lucentis. De systemisch lage blootstelling suggereert een goed veiligheidsprofiel zelfs bij hoge dosis. De hogere dosis, gelijkaardige halveringstijd en de op zijn minst gelijkaardige werkzaamheid van ESBA1008 suggereren een langere effect duur in vergelijking met Lucentis.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de veiligheid, de draaglijkheid en de doeltreffendheid van de behandeling op oculaire uitkomsten na een enkelvoudige intravitreale toediening van ESBA1008 vs. Lucentis bij patiënten met exudatieve LMD.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, actief gecontroleerd, dubbelblind, toenemende enkelvoudige dosis, multicentrisch, gerandomiseerd onderzoek. Patiënten met exudatieve LMD krijgen een enkele intravitreale dosis van ESBA1008 of Lucentis®. De patiënten zijn normaal voor een duur van ongeveer 6 maand in de studie.

Er zullen 3 (0,5mg, 3mg en 4,5mg ESBA1008) opeenvolgende ingesloten cohorten zijn waarin de patiënten zullen worden gerandomiseerd naar ESBA1008 of Lucentis in een verhouding van 5:2. Patiënten in het eerste dosiscohort zullen gerandomiseerd worden naar de laagste dosis van ESBA1008 (0,5mg) of Lucentis. De insluiting van de eerste vier patiënten van de cohort zal sequentieel plaatsvinden. Nadat de eerste patiënt de intravitreale injectie heeft gekregen, zullen patiënten 2 tot 4 hun intravitreale injectie krijgen na het verstrijken van tenminste een interval van 24 uur tussen elke patiënt. Zodra de eerste 4 patiënten van het cohort de intravitreale injectie hebben gekregen, kunnen de resterende patiënten parallel worden behandeld. Nadat de laatste patiënt van dit cohort is opgevolgd gedurende 7(+1) dagen, zal er een uitgebreide controle worden uitgevoerd van de oculaire en systemische veiligheidsparameters door het Medical Safety departement en de medische monitor. De initiatie van het volgende cohort met een hogere dosis zal gebaseerd zijn op de beoordeling van het Medical Safety departement en de medische monitor dat de behandeling een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft bij alle patiënten in het huidige cohort. Als de behandeling een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft, zal de insluiting voor het volgende cohort starten en zullen de patiënten op dezelfde manier worden gerandomiseerd naar de volgende dosis van ESAB1008 als in het vorig cohort.

De maximaal verdragen dosis (MTD) van ESBA1008 zal worden vastgesteld aan de hand van de veiligheidsevaluatie. Zodra de MTD is vastgesteld, zal het MTD-cohort worden uitgebreid voor een verdere beoordeling van de veiligheid en verdraagzaamheid van ESBA1008 bij een MTD en het schatten van de werkzaamheid voor een toekomstig bevestigend onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intravitreale injectie

Inschatting van belasting en risico

Er wordt van de patiënten gevraagd dat ze in 6 maanden tijd 13 keer naar het ziekenhuis komen voor een oogheelkundig onderzoek. Elk bezoek zal tussen de 1 à 2 uur duren, uitzonderlijk kan dit 3 uur zijn. Geen enkele van de onderzoeken zijn experimenteel.

De patiënten zullen een enkelvoudige intravitreale dosis van ESBA1008 of Lucentis ontvangen. Zoals elk geneesmiddel kan deze medicatie bijwerkingen

veroorzaken, hoewel niet iedereen daarmee te maken krijgt.

Omdat ESBA1008 voor het eerst bij de mens wordt toegediend, weten we niet welke bijwerkingen zouden kunnen optreden.

Mogelijke bijwerkingen waargenomen bij om het even welke injectie in het oog kunnen zijn:

- * rode ogen
- * oogpijn
- * gevoeligheid voor licht
- * wijziging in zicht
- * ernstige oogontsteking (endofthalmitis)
- * loslatend netvlies
- * druktoename in het oog

Informatie over de mogelijke bijwerkingen werd verkregen door kennis over de bijwerkingen van Lucentis en dierproeven.

ESBA1008 werd getest in doseringen tot 6 mg, in drie keer toegediend gedurende een periode van drie weken en gevolgd gedurende 4 weken bij kleine cynomolgus-aper. Deze hoogste dosis komt overeen met een dosis die 3,6 keer hoger is dan de hoogst geplande klinische dosis (4,5 mg) in dit onderzoek. Bij deze hoge doseringen verdroegen de apen het geneesmiddel goed en was het veilig in gebruik. Deze dierproef toonde vergelijkbare graden en duur aan van minimale ontsteking bij alle doseringen die werden gegeven, waaronder de placebo die bestond uit dezelfde stoffen, maar dan zonder het werkzame bestanddeel. Daarom is het waarschijnlijker dat de bijwerking is opgetreden als gevolg van de injectieprocedure in plaats van het gebruik van ESBA1008. De minimale ontstekingsreactie wordt in verband gebracht met wat jeuk in het oog en enkele kleine partikels worden waargenomen. Deze partikels blijven gedurende ongeveer 48 uur in uw oog en moeten 7 dagen na de injectie volledig verdwenen zijn. De ogen van de apen waren aan het einde van het onderzoek weer helemaal normaal. Er was geen bijwerking van de netvliesfunctie of pathologie waargenomen bij enige dosis. Alleen een hele kleine hoeveelheid ESBA1008 komt in het lichaam terecht. De concentratie ESBA1008 in het bloed is 7000 keer lager dan de concentratie in het oog. Er waren geen tekenen van toxiciteit van het lichaam of enige pathologische afwijkingen. Daarom wordt ESBA1008 geïnjecteerd in het oog zelfs bij een maximale dosis van 6mg in de ogen van de patiënten, hoewel niet gepland in deze studie, als veilig beschouwd.

Indien de patiënt wordt toegewezen aan Lucentis zullen de risico's dezelfde zijn als wanneer hij/zij deze behandeling buiten het onderzoek zou krijgen. Hoewel het zelden voorkomt, kunnen oog- (bijv. bloedklonters en arteriële tromboembolische voorvallen) en niet-ooggerelateerde aandoeningen optreden. Ernstige bijwerkingen kwamen zelden voor en bestonden uit een ontsteking in het oog en een druktoename in het oog.

De meest voorkomende ooggerelateerde bijwerkingen bestonden uit rode ogen, oogpijn, kleine vlekjes in het zicht, gevoel dat er iets in het oog zit en

toename in traanvorming. De meest voorkomende niet-ooggerelateerde bijwerkingen bestonden uit neus- en keelontsteking, hoofdpijn en ademhalings- en urineweginfecties.

Contactpersonen

Publiek

Alcon Laboratories

Rijksweg 14
B-2870 Puurs
BE

Wetenschappelijk

Alcon Laboratories

Rijksweg 14
B-2870 Puurs
BE

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)

1. Patiënt moet schriftelijke toestemming geven, de vereiste onderzoeksbezoeken kunnen nakomen en de instructies kunnen opvolgen

2. Patiënt moet 50 jaar of ouder zijn
3. Het onderzoeksoog van de patiënt moet voldoen aan volgende criteria:
 - * primaire subfoveale choroïdale neovascularisatie (CNV) bijkomend aan LMD, waaronder overwegend klassieke, minimaal klassieke of occulte laesies
 - * een laesiegebied $< 30 \text{ mm}^2$ (12 schijfgebieden) van om het even welk laesietype (overwegend klassiek, minimaal klassiek of occult)
 - * totaal gebied van CNV (waaronder zowel klassieke als occulte componenten) moet $> 50\%$ van het totale laesiegebied bedragen. Het totale laesiegebied wordt gedefinieerd als het gebied met angiografisch bewijs van neovascularisatie, geassocieerd met aangrenzende gebieden met ernstige stijging van RPE, verhoogde geblokkeerde fluorescentie en/of late kleuring.
 - * een nieuwe diagnose van exudatieve LMD of bewijs van recente ziekteprogressie binnen de laatste 3 maanden; indien de CNV in het onderzoeksoog minimaal klassiek of occult is; bewijs van recente ziekteprogressie wordt gedefinieerd als het optreden van een verlies van tenminste 1 visuslijn (5 ETDRS-letters of 1 Snellen-lijn), een wijziging in laesiegrootte van meer dan $2,54 \text{ mm}^2$ (1 schijfgebied) of het verschijnen van nieuw bloed in de laesie
 - * retinaal oedeem zoals gemeten met een centrale subvelddikte (CSF) van $> 340 \mu\text{m}$ met een Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering) beeldvormend systeem
 - * een best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) tussen de 73 letters (20/40 Snellen-equivalent) en 34 letters (20/200 Snellen-equivalent), inclusief
 - * helder oculaire media en adequate pupildilatatie voor fotografische beeldvorming van goede kwaliteit
4. De BCVA van het andere oog van de patiënt moet 34 letters (Snellen-equivalent 20/200) of beter zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt heeft een eerder toegediende therapie gehad, zowel goedgekeurd als experimenteel, voor exudatieve LMD in het onderzoeksoog
2. Om het even welke actuele of voorgeschiedenis van oculaire aandoening in het onderzoeksoog dat, naar de mening van de onderzoeker, de beoordeling van de macula of het centrale zicht kan beïnvloeden, behalve exudatieve LMD (bijv.: veneuze occlusie, diabetische retinopathie, uveïtis, angioïde strepen, oculaire histoplamosis, pathologische myopie, loslaten van retina, epiretinale membraan, maculaire holte)
3. Om het even welk bewijs in het onderzoeksoog van fibrosis of littekenvorming in de laesie
4. Om het even welke vitreale bloeding of een anamnese van rheimatogeen loslaten van de retina in het onderzoeksoog
5. Anamnese of bewijs van de volgende chirurgie in het onderzoeksoog:
 - * penetrerende keratoplastiek of vitrectomie
 - * kataraktchirurgie of Lasik binnen de afgelopen drie maanden
 - * OF verwachting dat er een kataraktchirurgie moet worden uitgevoerd tijdens het onderzoek
6. Om het even welke actieve oculaire infectie of ontsteking in om het even welk oog (zoals: blefaritis, infectieuze conjunctivitis, keratitis, scleritis, endoftalmitis)
7. Een anamnese of medische diagnose van ongecontroleerde glaucoom (gedefinieerd als

- intraoculaire druk > 25 mmHg, ondanks behandeling met glaucoommedicatie), geavanceerde glaucoom resulterend in een cup/disc ratio > 0,8 in het onderzoeksoog of glaucoomfiltratiechirurgie in het onderzoeksoog
8. Afakie in het onderzoeksoog of schade aan de posterieure capsule in het onderzoeksoog, tenzij dit is opgetreden als gevolg van een YAG laser posterieure capsulotomie in verband met voorgaande posterieure intraoculaire lensimplantatie
9. Huidig gebruik of anamnese van chronische therapie met systemische of topische oculaire corticosteroïden (gedefinieerd als meerdere doses per dag gedurende 3 of meer opeenvolgende dagen op om het even welk tijdstip binnen de 6 maanden voorafgaande aan de inschrijving)
10. Anamnese van een aandoening (ziekte, metabole stoornis, bevinding na lichamelijk onderzoek of bevinding na laboratoriumonderzoek) die, naar de mening van de onderzoeker, geplande onderzoeksbezoeken, afronding van het onderzoek of een veilige toediening van het onderzoeksgeneesmiddel belet (bijv. onstabiele of progressieve hart- en vaatziekten, longaandoening, lever- of nieraandoeningen, ziekte van Parkinson, kanker of dementie)
11. Om het even welke laboratoriumresultaten bij screening (hematologie, serumchemie of urineanalyse) die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maken voor deelname aan het onderzoek; om het even welke testwaarde van de leverfunctie bij de screening [AST (SGOT), ALT (SPGT), alkalinefosfaat, GGT, totale bilirubine, directe bilirubine, indirecte bilirubine en LDH] die meer dan twee maal zo hoog is als de bovengrens van normaal
12. Anamnese van ernstige of serieuze hypersensitiviteit voor om het even welk bestanddeel van het testproduct, controleproduct of klinisch relevante sensitiviteit voor de fluorescerende kleurstof, zoals beoordeeld door de onderzoeker
13. Vruchtbare vrouwen, d.w.z. pre-menopauzaal of minder dan 2 jaar post-menopauzaal, die borstvoeding geven of die zwanger zijn, zoals bepaald met een serumzwangerschapstest tijdens bezoek 1.
- Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens het verloop van het onderzoek.
- Vruchtbare vrouwen moeten akkoord gaan met het gebruik van een geschikte anticonceptiemethode gedurende het verloop van het onderzoek, zoals gedefinieerd als:
- * hormonaal: oraal, implantaat, topische of injecteerbare anticonceptie
 - * Mechanisch: spiraaltje, zaaddodend middel samen met een barrièremethode, zoals een condoom of pessarium
 - * Chirurgisch: sterilisatie van vrouw of partner
 - * Abstinentie: Indien proefpersonen seksueel actief zullen zijn, moeten ze akkoord gaan met het gebruik van een van de hierboven genoemde anticonceptiemethoden.
14. Deelname aan een onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel of experimenteel apparaat binnen de 30 dagen voorafgaande aan de screening
15. CNV geassocieerd met andere oculaire aandoeningen, zoals pathologische myopie, oculaire histoplasmose, posterieure uveïtis of trauma
16. Mening van de medische monitor dat een patiënt niet in aanmerking komt voor deelname aan het onderzoek op grond van een duidelijke medische reden voorafgaande aan de recruitering in het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-10-2011
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ESBA1008 oplossing voor injectie 10 mg/ml
Generieke naam:	nog niet toegewezen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ESBA1008 oplossing voor injectie 60 mg/ml
Generieke naam:	nog niet toegewezen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LUCENTIS
Generieke naam:	Ranibizumab 0.5mg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2011

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2011-000536-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01304693
CCMO	NL36414.018.11