

Een multicentrische, dubbelblinde parallel groep, placebogecontroleerde studie die de werkzaamheid en veiligheid van Voclosporine beoordeelt bij patiënten met actieve niet-infectieuze uveïtis van de intermediaire en/of posterieure oogsegmenten

Gepubliceerd: 10-01-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en de werkzaamheid van voclosporine voor de behandeling van proefpersonen met actieve, niet-infectieuze uveïtis waarbij het middelste en/of het achterste oogsegment betrokken is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Ooginfecties, -irritaties en -ontstekingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36584

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Voclosporine voor de behandeling van niet-besmettelijke uveïtis

Aandoening

- Ooginfecties, -irritaties en -ontstekingen

Synoniemen aandoening

inwendige oog-ontsteking, uveïtis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Lux Biosciences, Inc

Overige ondersteuning: Lux Biosciences;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: actieve niet-infectieuze uveïtis, Voclosporine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in graad van vertroebeling van het glasvocht in het onderzoeksoog ten opzichte van de aanvangswaarde na 12 weken behandeling of op het tijdstip van falen van de behandeling indien dit eerder voorvalt.

Secundaire uitkomstmaten

1. Tijdsspanne tot falen van de behandeling of onvoldoende respons op de behandeling.
2. Gemiddelde dagelijkse dosis systemische corticosteroïden gebruikt tijdens weken 12 tot 24 in de subgroep van proefpersonen die bij aanvang systemische corticosteroïden gebruiken.
3. Verandering van de samengestelde score van de vragenlijst met betrekking tot het gezichtsvermogen VFQ-25 (Visual Function Questionnaire-25) van het National Eye Institute (NEI) in week 24 ten opzichte van de aanvangsscore.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-infectueuze uveïtis van de intermediaire en posterieure segmenten van het oog betreft een chronische inflammatie oog waarbij het gezichtsvermogen sterk gereduceerd wordt. Indien niet adequaat behandeld kan het tot blindheid leiden. In de Westerse Wereld betreft het de vierde belangrijkste oorzaak van verlies van het gezichtsvermogen. Indien behandeld is het te voorkomen, maar het is nog altijd de oorzaak van 10% tot 20% van alle gevallen van, volgens wettelijke normen, vastgestelde blindheid. Uveïtis onderligt ook een groot sociaal en economisch probleem daar het vrij frequent op relatief jonge leeftijd (gemiddeld 35-39 jaar) voorkomt.

Uveïtis is één van de weinige auto-immuunziekten waarbij als standaardtherapie corticosteroïden gebruikt worden. Dikwijls schrijft men een hogere dan de aanbevolen dosis van systemische corticosteroïden voor gedurende een lange periode. Het gebruik van deze hoge dagelijkse hoeveelheden aan corticosteroïden kan de gezichtsscherpte bewaren maar heeft toch niet te verwaarlozen bijwerkingen. Belangrijk zijn hier een lagere levensverwachting, diabetes gecorreleerd aan overgewicht, cardiovasculaire problemen, toegenomen gevoeligheid aan schimmel- en mycobacteriële infecties en een verhoging van de druk in de oogbol wat glaucoom (staar) kan veroorzaken. Om deze schadelijke bijwerkingen te vermijden of sterk te reduceren zou het gebruik van niet aan corticosteroïden gerelateerde immunosuppressiva een valabel alternatief kunnen zijn.

Hiervoor komt het experimenteel middel voclosporine (LX-211, Lux Biosciences), een calcineurine-inhibitor, in aanmerking. Voclosporine is een structureel analoog aan het bestaande farmacon Restasis®, een 0.05% cyclosporine A (CsA) emulsie, maar heeft een 4 maal hogere in vitro activiteit dan CsA.

Uit al uitgevoerde klinische studies blijkt voclosporine efficiënter en veiliger bij niet-infectueuze uveïtis dan CsA.

Voorliggende studie beoogt een uitgebreid onderzoek naar efficiëntie en veiligheid bij een voclosporinetherapie in de behandeling van proefpersonen met niet-infectueuze uveïtis.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en de werkzaamheid van voclosporine voor de behandeling van proefpersonen met actieve, niet-infectieuze uveïtis waarbij het middelste en/of het achterste oogsegment betrokken is (hetzij uveitis anterior + intermediaire uveïtis, intermediaire uveïtis, uveitis posterior of panuveïtis).

Onderzoeksopzet

Onderzoeksoog

In minstens één oog moet een graad van vertroebeling van het glasvocht van minstens 2+ vastgesteld worden bij het aanvangsbezoek (bezoek 1) en mogen er geen donkere oculaire media (bv. hoornvlieslittekens, lensopaciteiten, afwijkingen van het glasvocht, enz.) of anatomische ziekteverschijnselen aanwezig zijn die een betrouwbare beoordeling van het achterste segment in de weg staan. Indien beide ogen in aanmerking komen, wordt het oog met de hoogste graad van vertroebeling van het glasvocht bij het aanvangsbezoek aangewezen als het onderzoeksoog. Indien in beide ogen dezelfde graad van vertroebeling van het glasvocht aanwezig is, zal de onderzoeker het meer ontstoken oog aanwijzen als het onderzoeksoog. Indien beide ogen in gelijke mate ontstoken zijn, wordt het rechteroog aangewezen als het onderzoeksoog.

Methodologie

Prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde opzet met parallelle groepen.

Proefpersonen die aan alle geschiktheidscriteria voldoen worden gerandomiseerd in een verhouding 1:1 naar hetzij

- voclosporine 0,4 mg/kg tweemaal daags oraal toegediend, waarbij de dosis van 40 mg tweemaal daags oraal toegediend niet mag worden overschreden; hetzij
- de overeenstemmende placebo, tweemaal daags oraal toegediend.

Na randomisering blijven de proefpersonen die een behandeling met systemische corticosteroïden volgen, een stabiele dosis corticosteroïden (met name de dosis corticosteroïden die ze bij het eerste bezoek innemen) gebruiken gedurende 4 weken. In de loop van de volgende 12 weken wordt de dosis corticosteroïden geleidelijk verlaagd tot 5 mg/dag.

Proefpersonen die andere systemische immunosuppressiva krijgen (bv. ciclosporine, tacrolimus, methotrexaat, mycofenolaat mofetil, mycofenolzuur) moeten daarmee stoppen de avond vóór het aanvangsbezoek (bezoek 1).

Bij alle proefpersonen worden nuchtere bloedmonsters genomen voor populatie-farmacokinetische analyse. Tijdens het eerste bezoek wordt een bloedmonster voor farmacokinetiek genomen vóór de toediening (uur 0) van de eerste dosis, evenals 2 uur erna. In week 4 (bezoek 2) worden monsters genomen vóór de toediening (uur 0) en 1, 2 en 4 uur na de toediening. In weken 8, 12, 16 en 20 (respectievelijk bezoeken 3, 4, 5 en 6) worden monsters genomen vóór de toediening (uur 0) en 2 uur erna. In week 24 (bezoek 7, niet bij voortijdige stopzetting) wordt een monster genomen bij de dalwaarde als onderdeel van de laatste onderzoeksverrichtingen.

Bij alle bezoeken na aanvang moeten de proefpersonen een gepaste behandeling krijgen (bv. door zorgverlener of hypertensiespecialist) indien de bloeddrukwaarden 140 mmHg (systolische druk) en 90 mmHg (diastolische druk) of meer bedragen (bevestigd gemiddelde van de 2de en de 3de van 3 metingen). Bij proefpersonen met een systolische bloeddruk van ≥ 140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk van ≥ 90 mmHg tijdens de selectieperiode of bij het aanvangsbezoek (bezoek 1) dient zo nodig een in bijlage A beschreven toegestane behandeling met geneesmiddelen te worden ingesteld door een zorgverlener of hypertensiespecialist teneinde de bloeddruk te doen dalen tot onder de

drempelwaarden van 140 mmHg (systolische druk) en 90 mmHg (diastolische druk). De bloeddruk wordt om de 2 weken gemeten tot deze onder controle is. Bij proefpersonen met een bevestigde verhoging van de bloeddruk van $\geq 140/90$ mmHg tijdens behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel en bij wie maximale dosissen eerstelijns- en tweedelijnsantihypertensiva de bloeddruk niet onder controle gebracht hebben (met name een systolische bloeddruk van < 140 mmHg en een diastolische bloeddruk van < 90 mmHg) mag de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel eenmalig verlaagd worden met 10 mg tweemaal daags. Proefpersonen die 20 mg voclosporine tweemaal daags of placebo tweemaal daags krijgen, zullen tweemaal daags placebo krijgen. De gepaste geneesmiddelen zullen worden toegekend aan de hand van IWRS met behoud van de dubbelblinde opzet. Indien de bloeddruk van de proefpersoon niet onder controle is na verlaging van de dosis, dient de onderzoeker het klinisch nut van een voortgezette behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel te beoordelen. Er is geen verdere dosisverlaging toegestaan. Elektrolytenmetingen en nierfunctietests worden 2 weken na instelling van de eerstelijnsantihypertensiva gecontroleerd. Indien bij ongeacht welk bezoek na aanvang de bevestigde serumcreatininewaarde de gemiddelde aanvangswaarde overschrijdt met $\geq 0,3$ mg/dl ($27 \mu\text{mol/l}$) en alle andere bijdragende factoren (bv. het toevoegen of wijzigen van het gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, uitdroging, overdosering van het onderzoeksgeneesmiddel, enz.) uitgesloten zijn, dan wordt de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel verlaagd met 10 mg tweemaal daags (proefpersonen die 20 mg voclosporine tweemaal daags of placebo tweemaal daags krijgen, zullen tweemaal daags placebo krijgen). Indien de serumcreatininewaarde binnen 2 weken na de dosisverlaging niet terugkeert naar $< 0,3$ mg/dl boven de aanvangswaarde, dan wordt het onderzoeksgeneesmiddel bij de betrokken proefpersoon stopgezet en de serumcreatininewaarde om de twee weken gemeten, tot de waarde terugkeert naar $< 0,3$ mg/dl boven de aanvangswaarde.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voclosporine versus placebo.

Inschatting van belasting en risico

Naar verwachting zijn de meest frequente bijwerkingen hypertensie en verminderde nierfunctie. (Voor een uitgebreide veiligheidsevaluatie, zie IB hoofdstuk 7.3) Studieduur is 6 maanden; totale studie-gerelateerde extra tijd is ca. 15 uur.

Contactpersonen

Publiek

Lux Biosciences, Inc

Harborside Financial Center, Plaza 10, 14th Floor
Jersey City, NJ 07302
US

Wetenschappelijk

Lux Biosciences, Inc

Harborside Financial Center, Plaza 10, 14th Floor
Jersey City, NJ 07302
US

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)

I.1. Actieve niet-infectieuze uveïtis waarbij het middelste en/of het achterste segment van ten minste één oog betrokken is (hetzij uveitis anterior + intermediaire uveïtis, intermediaire uveïtis, uveitis posterior of panuveïtis), aangetoond door een vertroebeling van het glasvocht van minstens 2+ bij het aanvangsbezoek (bezoek 1). Proefpersonen bij wie ook het voorste oogsegment is aangedaan, hoeven niet te worden uitgesloten indien ze voldoen aan de andere criteria.;I.2. Behandeling voor uveïtis

De huidige therapie moet aan één van de volgende voorwaarden voldoen:

- * prednison als monotherapie in een dosis van ≥ 10 mg/dag en ≤ 40 mg/dag (of gelijkwaardige dosis van een ander corticosteroïd) gedurende ten minste 2 weken vóór het aanvangsbezoek (bezoek 1);
- * prednison, in om het even welke dosis van ≤ 40 mg/dag (of gelijkwaardige dosis van een

ander corticosteroïd), als aanvulling op één immunosuppressivum uit de volgende lijst: ciclosporine, tacrolimus, azathioprine, mycofenolaat mofetil, mycofenolzuur of methotrexaat gedurende ten minste 2 weken vóór het aanvangsbezoek (bezoek 1);

* monotherapie met azathioprine, mycofenolaat mofetil, mycofenolzuur of methotrexaat gedurende ten minste 2 weken vóór de randomisering;

* patiënten die géén systemische behandeling en géén behandeling met corticosteroïden (systemische of plaatselijke) krijgen en voor wie een systemische of plaatselijke behandeling met corticosteroïden medisch ongepast is of geweigerd wordt door de patiënt.

N.B.: Alle immunosuppressiva (met uitsluiting van systemische corticosteroïden) moeten worden stopgezet de avond vóór het aanvangsbezoek (bezoek 1).;I.3. Proefpersonen die volgens de onderzoeker met immunosuppressiva moeten worden behandeld.;I.4.

Proefpersonen die bij het aanvangsbezoek (bezoek 1) ten minste vingers kunnen tellen op een afstand van 30 cm met elk oog

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-Proefpersonen met uveitis beperkt tot het anterieure oogsegment in het studieoog, worden uitgesloten.

-Bevestigde of vermoede infectieuze uveïtis in één van de ogen.

-Actieve infecties (bacterieel, viraal, parasieten of schimmels) in één van de ogen.

-Serpigineuze choroiditis in één van de ogen.

-Ontstekingslaesies of vasculitis van de centrale macula in één van de ogen.

-Voorgeschiedenis van sereuze choriorethinopathie in één van de ogen.

-Neovasculaire/natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie in één van de ogen.

-Abnormale vitreoretinale interface.

-Bevestigd of vermoeden van oculair lymfoom.

-Proliferatieve of ernstige niet-proliferatieve diabetische retinopathie.

-Intraoculaire druk van <6mmHg of > 21 mmHg in een van de ogen.

-Chronische hypotonie in één van de ogen.

-Huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit.

-Proefpersonen die momenteel zwanger zijn of borstvoeding geven.

-Abnormale nier en lever functie testen en abnormale significant bloedwaarden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LX211
Generieke naam:	Voclosporine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2011
Soort:	Amendement

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	EUCTR2010-022128-63-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01243983
CCMO	NL34550.078.10