

Een 2 jaar durend gerandomiseerd, enkelblind, multicentrisch, gecontroleerd fase IIIb-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van 0,5 mg ranibizumab in twee "treat and extend"-behandelingsalgoritmen vs. 0,5 mg ranibizumab naar behoefte bij patiënten met maculaoedeem en visusstoornis secundair aan diabetes mellitus

Gepubliceerd: 28-07-2010 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstelling: Aantonen dat de gemiddelde verandering vanaf baseline in de beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) over een 12 maanden durende behandelperiode met een behandelingschema van 0,5 mg ranibizumab "treat and extend" (TE) plus...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Oogaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36659

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RETAIN

Aandoening

- Oogaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

maculaoedeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma Services AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diabetes mellitus, macula oedeem, ranibizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantonen dat de gemiddelde verandering vanaf baseline in de beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) over een 12 maanden durende behandelperiode met een behandelprogramma van 0,5 mg ranibizumab "treat and extend" (TE) plus adjuvante laserbehandeling en/of met een behandelprogramma van alleen 0,5 mg ranibizumab TE op zijn minst niet inferieur is aan 0,5 mg ranibizumab PRN bij patiënten met een visusstoornis als gevolg van DME om een potentiële superioriteitsclaim te ondersteunen. De voorwaarde voor de interpretatie van deze uitkomsten is de beoordeling van de mate waarin de TE-behandelprogramma's tijdens de duur van het onderzoek konden worden gehandhaafd.

Secundaire uitkomstmaten

* Beoordelen of de gemiddelde verandering in de BCVA vanaf baseline over een periode van 24 maanden bij patiënten met een visusstoornis als gevolg van DME die werd bereikt met een behandelprogramma van 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling of met een behandelprogramma van alleen 0,5 mg

ranibizumab TE niet inferieur is aan alleen 0,5 mg ranibizumab PRN.

* Aantonen van een stabiliserend effect van adjuvante laserbehandeling dat tot uiting komt in een lager aantal geplande bezoeken voor onderzoeksbehandeling tussen maand 12 en 24, waarbij een behandelingschema met 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling wordt vergeleken met een behandelingschema met alleen 0,5 mg ranibizumab TE. De voorwaarden voor de interpretatie van dit resultaat zijn:

1) vastgestelde non-inferioriteit van een behandelingschema met 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling vergeleken met alleen 0,5 mg ranibizumab PRN en

2) vergelijkbaarheid van de uitkomsten wat betreft het gemiddelde aantal geplande behandelingsbezoeken voor de twee TE-behandelingsgroepen tot maand 12.

* Onderzoeken van de werkzaamheid van een behandelingschema met 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling, een behandelingschema met alleen 0,5 mg ranibizumab TE en met alleen 0,5 mg ranibizumab PRN ten aanzien van visusgerelateerd functioneren en welzijn beoordeeld tijdens een periode van 12 maanden, zoals gemeten aan de hand van de totale score op de Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) van het National Eye Institute (NEI) en de EuroQol EQ-5D.

* Beoordelen van het tijdsverloop van de gemiddelde verandering in de BCVA vanaf baseline tot maand 12 en tot maand 24 bereikt met een behandelingschema van 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling of met een behandelingschema van alleen 0,5 mg ranibizumab TE vergeleken met alleen 0,5 mg ranibizumab PRN.

* Vergelijken van de veranderingen in de ontwikkeling van de dikte van de

centrale retina en van het centrale subveld in de loop van de tijd met een behandelingschema met 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling, een behandelingschema met alleen 0,5 mg ranibizumab TE en met alleen 0,5 mg ranibizumab PRN.

* Beoordeling van een verminderde noodzaak van controlebezoeken bij toepassing van TE aan de hand van het gemiddelde interval (in maanden) tussen de geplande behandelingsbezoeken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie pagina 11-13 van het studieprotocol.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Aantonen dat de gemiddelde verandering vanaf baseline in de beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) over een 12 maanden durende behandelperiode met een behandelingschema van 0,5 mg ranibizumab "treat and extend" (TE) plus adjuvante laserbehandeling en/of met een behandelingschema van alleen 0,5 mg ranibizumab TE op zijn minst niet inferieur is aan 0,5 mg ranibizumab PRN bij patiënten met een visusstoornis als gevolg van DME om een potentiële superioriteitsclaim te ondersteunen. De voorwaarde voor de interpretatie van deze uitkomsten is de beoordeling van de mate waarin de TE-behandelingschema's tijdens de duur van het onderzoek konden worden gehandhaafd.

Secundaire doelstellingen:

* Beoordelen of de gemiddelde verandering in de BCVA vanaf baseline over een periode van 24 maanden bij patiënten met een visusstoornis als gevolg van DME die werd bereikt met een behandelingschema van 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling of met een behandelingschema van alleen 0,5 mg ranibizumab TE niet inferieur is aan alleen 0,5 mg ranibizumab PRN.

* Aantonen van een stabiliserend effect van adjuvante laserbehandeling dat tot uiting komt in een lager aantal geplande bezoeken voor onderzoeksbehandeling tussen maand 12 en 24, waarbij een behandelingschema met 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling wordt vergeleken met een behandelingschema met alleen 0,5 mg ranibizumab TE. De voorwaarden voor de interpretatie van dit

resultaat zijn:

1) vastgestelde non-inferioriteit van een behandelingschema met 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling vergeleken met alleen 0,5 mg ranibizumab PRN en

2) vergelijkbaarheid van de uitkomsten wat betreft het gemiddelde aantal geplande behandelingsbezoeken voor de twee TE-behandelingsgroepen tot maand 12.

* Onderzoeken van de werkzaamheid van een behandelingschema met 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling, een behandelingschema met alleen 0,5 mg ranibizumab TE en met alleen 0,5 mg ranibizumab PRN ten aanzien van visusgerelateerd functioneren en welzijn beoordeeld tijdens een periode van 12 maanden, zoals gemeten aan de hand van de totale score op de Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) van het National Eye Institute (NEI) en de EuroQol EQ-5D.

* Beoordelen van het tijdsverloop van de gemiddelde verandering in de BCVA vanaf baseline tot maand 12 en tot maand 24 bereikt met een behandelingschema van 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling of met een behandelingschema van alleen 0,5 mg ranibizumab TE vergeleken met alleen 0,5 mg ranibizumab PRN.

* Vergelijken van de veranderingen in de ontwikkeling van de dikte van de centrale retina en van het centrale subveld in de loop van de tijd met een behandelingschema met 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling, een behandelingschema met alleen 0,5 mg ranibizumab TE en met alleen 0,5 mg ranibizumab PRN.

* Beoordeling van een verminderde noodzaak van controlebezoeken bij toepassing van TE aan de hand van het gemiddelde interval (in maanden) tussen de geplande behandelingsbezoeken.

Verkennde doelstellingen:

* Beoordeling van het effect van het behandelingschema met 0,5 mg ranibizumab TE plus adjuvante laserbehandeling en met alleen 0,5 mg ranibizumab TE op de Early Treatment Diabetic Retinopathy Severity Score vergeleken met toediening van alleen 0,5 mg ranibizumab PRN bij baseline en maand 6, 12, 18 en 24.

Onderzoeksopzet

Dit is een 24 maanden durend, enkelblind, gerandomiseerd, multicentrisch gecontroleerd onderzoek met drie parallelle behandelarmen dat vier periodes omvat:

* Screeningsperiode: dag -14 tot dag -1

Na ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming worden patiënten bij bezoek 1 in het onderzoek opgenomen. Er worden onderzoeksprocedures uitgevoerd om de geschiktheid te kunnen beoordelen.

* Behandelperiode I: dag 1 * dag 360

Na bevestiging van geschiktheid worden patiënten in een verhouding van 1:1:1 naar de drie behandelingsarmen gerandomiseerd (zie afbeelding 3-1):

* Groep I: combinatie van 0,5 mg ranibizumab *Treat and Extend* + laserbehandeling.

* Groep II: alleen 0,5 mg ranibizumab *Treat and Extend*.

* Groep III (controle): 0,5 mg ranibizumab alleen PRN.

De onderzoeksbehandeling zal worden gestart zoals beschreven in (paragraaf 4.4). Antimicrobiële medicatie wordt bij elk onderzoeksbezoek verstrekt (groep III) of vóór bezoeken met geplande injecties (groep I en II).

De laatste onderzoeksbehandeling in deze periode wordt toegediend in maand 11. Maand 12 is het primaire eindpunt voor analyse.

* Behandelperiode II: dag 360 (na beoordeling van de werkzaamheid) * dag 690

Deze periode start met de mogelijke behandeling toegediend afhankelijk van de beoordeling in maand 12.

Antimicrobiële medicatie wordt bij elk onderzoeksbezoek verstrekt (groep III) of vóór bezoeken met geplande injecties (groep I en II).

De laatste onderzoeksbehandeling in deze periode wordt toegediend in maand 23.

Behandelperiode II is de verlengingsfase van het onderzoek.

* Follow-upfase: dag 691 * dag 720

Na het bezoek in maand 23 worden de patiënten 1 maand gevolgd en ze zullen in maand 24 terugkomen voor een laatste beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzochte behandeling en referentiebehandeling: > Ranibizumab (Lucentis®) zal worden geleverd in injectieflacons met een dosis van 0,5 mg/0,05 ml in een waterige oplossing (pH 5,5) met histidine, trehalose en polysorbaat 20. De injectieflacon bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend voor eenmalig gebruik. > De volgens de ETDRS-richtlijnen bij een specifieke patiënt toe te passen laserbehandelingstechniek is afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker.

Inschatting van belasting en risico

De zeer vaak voorkomende bijwerkingen van de studiemedicatie zijn:

ontsteking van het oog, wazig zicht, bloeding aan de achterkant van het oog (retinabloeding), verstoord gezichtsvermogen, oogpijn, het zien bewegen van puntjes en vlekken voor de ogen (mouches volantes), bloeddoorlopen oog, oogirritatie, het gevoel iets in het oog te hebben, verhoogde traanproductie, ontsteking of infectie van de ooglidranden, droog oog, roodheid van of jeuk aan het oog. Verhoogde oogdruk is zeer vaak waargenomen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die geen verband houden met het zien: keelpijn, hoofdpijn en gewrichtspijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen

het zien van lichtflitsen met puntjes en vlekken voor de ogen dat resulteert in verlies van gezichtsvermogen, afgenomen scherpte van het zicht, zwelling van een deel van het oog (uvea, cornea), troebel worden van de lens, kleine vlekken op het oogoppervlak, bloeding in het oog, oogafscheiding met jeuk, roodheid en

zwelling (conjunctivitis), gevoeligheid voor licht, ongemakkelijk gevoel in het oog, zwelling van het ooglid, ooglidpijn.

Vvaak voorkomende bijwerkingen die geen verband houden met het zien: vermoeidheid, een algemeen gevoel van onbehagen, angst, hoest, misselijkheid, allergische reacties zoals huiduitslag, jeuk, een rode huid.

Soms voorkomende bijwerkingen: blindheid, infectie van de oogbol (endoftalmitis), ontsteking en bloeding in de voorkant van het oog, ophoping van etter op het oog, veranderingen van het centrale deel van het oogoppervlak, pijn of irritatie op de injectieplaats, raar gevoel in het oog, irritatie van het ooglid.

Daarnaast kan bloedafname enig ongemak veroorzaken zoals flauwvallen, pijn en/of het krijgen van blauwe plekken door de naald die in de arm gebracht wordt.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
4002 Basel
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
4002 Basel
CH

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)

Patiënt

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten > 18 jaar die een formulier voor geïnformeerde toestemming hebben ondertekend.
2. Patiënten met type 1- of type 2-diabetes mellitus (volgens de richtlijnen van de American Diabetes Association of de Wereldgezondheidsorganisatie [WHO]) met geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c) * 108 mmol/l (* 12,0%) bij screening (bezoek 1). Patiënten dienen een dieet of een programma met lichaamsbeweging te volgen en/of farmacologisch te worden behandeld voor diabetes. Behandeling voor diabetes moet ten minste 3 maanden stabiel zijn.;Oculair
3. Patiënten met een door DME veroorzaakte visusstoornis in ten minste één oog die naar het oordeel van onderzoeker in aanmerking komen voor laserbehandeling. Als beide ogen in aanmerking komen, wordt het oog met de slechtste gezichtsscherpte zoals bij bezoek 1 door de onderzoeker beoordeeld, geselecteerd als het te onderzoeken oog.
4. BCVA * 39 en <= 78 letters in het te onderzoeken oog bij gebruikmaking van visustestkaarten lijkend op die van de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) bij een testafstand van 4 meter (geschat Snellen-equivalent van 20/32 tot 20/160) bij screening.
5. Bijkomende aandoeningen in het te onderzoeken oog die, naar het oordeel van onderzoeker, geen belemmering vormen voor verbetering van de gezichtsscherpte door de onderzoeksbehandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Therapietrouw patiënt/administratief

1. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch zwanger kunnen worden, inclusief vrouwen wier carrière, leefstijl of seksuele oriëntatie geslachtsgemeenschap met een mannelijke partner uitsluit en vrouwen wier partner is gesteriliseerd door middel van vasectomie of andere methoden, tenzij ze twee anticonceptiemethoden toepassen.
2. Zwangere of borstvoedinggevende vrouwen, waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouw na conceptie en tot de beëindiging van de zwangerschap, bevestigd door middel van een positieve zwangerschapstest in serum (humaan choriongonadotrofine > 5 mIE/ml).

3. Onvermogen zich te houden aan de onderzoeksprocedures.;Oculaire voorgeschiedenis
4. Actieve intraoculaire ontsteking (spoor of ernstiger) in een van de ogen op het moment van rekrutering.
5. Een actieve infectie (bijv. conjunctivitis, keratitis, scleritis, uveïtis, endoftalmitis) in een van de ogen op het moment van rekrutering.
6. Voorgeschiedenis van uveïtis in een van de ogen op een willekeurig moment.
7. Structurele schade binnen de helft van de discusdiameter van het centrum van de macula in het te onderzoeken oog die waarschijnlijk verbetering van de gezichtsscherpte na resolutie van maculaoedeem uitsluit, inclusief atrofie van het retinapigmentepitheel, subretinale fibrose, laserlitteken(s), epiretinaal membraan op de plaats van de fovea of georganiseerde harde exsudaten.
8. Niet onder controle gebracht glaucoom in een van de ogen bij screening (IOD > 24 mmHg met medicatie of naar het oordeel van de onderzoeker).
9. Neovascularisatie van de iris in een van de ogen.
10. Aanwijzingen van vitreomaculaire tractie in een van de ogen.
11. Actieve proliferatieve diabetische retinopathie in het te onderzoeken oog.
12. Patiënten met zicht in slechts één oog of met een BCVA-score in het oog dat niet onderzocht wordt (het andere oog) van * 24 letters (geschat Snellen-equivalent van 20/320) bij bezoek 1.;Eerdere oculaire behandelingen
13. Intraoculaire chirurgie in het te onderzoeken oog in de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie.
14. Voorgeschiedenis van vitrectomie in het te onderzoeken oog ongeacht de tijd voorafgaand aan randomisatie.
15. Geplande medicamenteuze of chirurgische interventie tijdens de 24 maanden durende onderzoeksperiode.
16. Panretinale fotocoagulatie in het te onderzoeken oog in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.
17. Focale/grid-laserbehandeling in het te onderzoeken oog in de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie.
18. Behandeling met antiangiogene geneesmiddelen in het te onderzoeken oog (pegaptanibnatrium, anecortave-acetaat, bevacizumab, ranibizumab, VEGF-trap, enz.) in de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie.
19. Toepassing van andere geneesmiddelen in de onderzoeksfase op het moment van rekrutering of in de 3 maanden of 5 halfwaardetijden vanaf rekrutering, welke periode van de twee het langst is.
20. Voorgeschiedenis van intravitreale behandeling met corticosteroïden in het te onderzoeken oog met een natuurlijke lens.
21. Intravitreale corticosteroïden in het te onderzoeken oog na cataractchirurgie (afaak of pseudofaak, zonder beschadigd posterieur kapsel) in de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie.
22. Oogaandoeningen in het te onderzoeken oog met noodzaak van langdurige gelijktijdige behandeling met topicaal oculair of systemisch toegediende corticosteroïden.;Systemische aandoeningen of behandelingen
23. Voorgeschiedenis van beroerte in de 6 maanden voorafgaand aan rekrutering.
24. Nierfalen met noodzaak van dialyse of niertransplantatie of nierinsufficiëntie met creatininespiegels > 176,8 µmol/l bij screening.
25. Onbehandelde diabetes mellitus.

26. Bloeddruk systolisch > 160 mmHg of diastolisch > 100 mmHg bij screening en randomisatie.
27. Onbehandelde hypertensie of verandering in antihypertensieve behandeling in de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie.
28. Huidige toepassing of waarschijnlijke noodzaak van systemische geneesmiddelen met bekende toxiciteit voor lens, retina of oogzenuw, met inbegrip van deferoxamine, chloroquine/hydroxychloroquine (Plaquenil), tamoxifen, fenothiazinen en ethambutol.
29. Bekende overgevoeligheid voor fluoresceïne of ranibizumab of voor een bestanddeel hiervan, of voor geneesmiddelen uit soortgelijke chemische klassen.
30. Elk type gevorderde, ernstige of instabiele ziekte of de behandeling ervan met een mogelijke invloed op de beoordelingen van primaire en/of secundaire variabelen, met inbegrip van aandoeningen die waarschijnlijk progressief verlopen, terugkeren of zodanig veranderen dat dit de beoordeling van de klinische toestand van de patiënt in aanzienlijke mate kan vertekenen of de patiënt in bijzonder gevaar kan brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-09-2010
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	lucentis

Generieke naam: ranibizumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2012
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	EUCTR2010-019795-74-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00687804
CCMO	NL32717.018.10