

# Een 24 maanden durend, gerandomiseerd, open-label, met werkzame behandeling gecontroleerd, driearmig, multicenter fase IIIb-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een geïndividualiseerd, op stabilisatiecriteria gebaseerd \*zo-nodig-doseringsregime\* in de vorm van als monotherapie of in combinatie met bijkomende lasercoagulatie toegepaste intravitreale injecties met 0,5 mg ranibizumab in vergelijking met de werkzaamheid en veiligheid van lasercoagulatie bij patiënten met v

Gepubliceerd: 16-12-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Primaire doelstelling: Aantonen dat de werkzaamheid van een geïndividualiseerd, op stabilisatiecriteria gebaseerd zo-nodig-doseringsregime met 0,5 mg ranibizumab in combinatie met of zonder bijkomende laserbehandeling superieur is aan de werkzaamheid...

|                             |                                                                  |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                            |

## Samenvatting

## ID

NL-OMON37792

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

BRIGHTER

## Aandoening

- Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen

### Synoniemen aandoening

visusverslechtering

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** branch retinale veneuze occlusie, laser fotocoagulatie, macula oedeem, slechtziendheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire variabele bestaat uit de gemiddelde verandering in BCVA tussen de uitgangssituatie en maand 6 bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van MO secundair aan BRVO.

### Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire variabelen omvatten het gemiddelde van de gemiddelde veranderingen in BCVA tussen de uitgangssituatie en maand 1 tot en

met maand

24, en het aantal toegepaste ranibizumab-behandelingen.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek zal tot en met maand 6 gegevens opleveren aan de hand waarvan 0,5 mg ranibizumab bij \*zo-nodig-gebruik\* met of zonder bijkomende laserbehandeling vergeleken kan worden met lasercoagulatie (de huidige standaardbehandeling), en zal tevens gegevens opleveren over de werkzaamheid en veiligheid van 0,5 mg ranibizumab bij zo-nodig-gebruik, gebruikt in combinatie met of zonder bijkomende laserbehandeling, gedurende 24 maanden bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem (MO) secundair aan BRVO. Met behulp van een speciale vorm van optische-coherentietomografie (OCT), spectraal-domein-OCT, zullen hogeresolutiebeelden gemaakt worden, die beoordeeld zullen worden om inzicht te krijgen in voorspellende factoren voor ziekteprogressie, en in jaar 2 zal beoordeeld worden of de controlefrequentie kan worden verlaagd. De uitkomsten van dit onderzoek zullen informatie verschaffen over de langetermijnveiligheid en -werkzaamheid, die zal kunnen dienen als uitgangspunt voor verdere aanbevelingen aangaande het gebruik van ranibizumab bij deze indicatie.

### Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:  
Aantonen dat de werkzaamheid van een geïndividualiseerd, op stabilisatiecriteria gebaseerd zo-nodig-doseringsregime met 0,5 mg ranibizumab in combinatie met of zonder bijkomende laserbehandeling superieur is aan de werkzaamheid van de huidige standaardbehandeling, lasercoagulatie, bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van MO secundair aan BRVO. De primaire doelstelling zal beoordeeld worden aan de hand van bepaling

van de  
gemiddelde verandering in de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) tussen  
de  
uitgangssituatie en maand 6.

Belangrijkste secundaire doelstelling:

Ten eerste aantonen dat behandeling met ranibizumab in combinatie met bijkomende  
laserbehandeling niet inferieur is aan behandeling met ranibizumab als  
monotherapie, wat  
beoordeeld zal worden aan de hand van het gemiddelde van de gemiddelde  
veranderingen in  
BCVA tussen de uitgangssituatie en maand 1 tot en met maand 24, en vervolgens  
(nadat de  
non-inferioriteit is aangetoond) aantonen dat gebruik van ranibizumab in  
combinatie met  
bijkomende laserbehandeling resulteert in een kleiner aantal  
herhalingsbehandelingen met  
ranibizumab dan gebruik van ranibizumab als monotherapie, wat beoordeeld zal  
worden aan  
de hand van het aantal toegepaste ranibizumab-behandelingen tot en met maand  
23.

## Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een gerandomiseerd, open-label, met werkzame  
behandeling gecontroleerd, driearmig, multicenter fase IIIb-onderzoek. De  
proefpersonen  
zullen in een verhouding van 2:2:1 gerandomiseerd worden naar 1 van de 3  
behandelingsarmen. Ranibizumab zal worden toegediend op grond van een op  
stabilisatiecriteria gebaseerd zo-nodig-doseringsregime. Naast het  
screeningsbezoek en het  
bezoek ten tijde van de uitgangssituatie vindt er een bezoek plaats op dag 8 en  
vervolgens  
elke maand vanaf maand 1 tot en met maand 12. In jaar 2 vinden er maximaal 12  
maandelijks bezoeken plaats, maar dit aantal kan lager uitvallen in verband  
met de  
mogelijkheid om bezoeken over te slaan.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksbehandeling die bij dit onderzoek wordt gebruikt, bestaat uit 0,5 mg  
ranibizumab dat zo nodig per intravitreale injectie wordt toegediend en gebruikt wordt in  
combinatie met of zonder bijkomende laserbehandeling. De controlebehandeling bestaat uit  
als monotherapie toegepaste lasercoagulatie. De proefpersonen zullen in een verhouding van  
2:2:1 worden toegewezen aan 1 van de volgende 3 behandelingsarmen: • arm 1:  
ranibizumab als monotherapie; • arm 2: ranibizumab in combinatie met bijkomende  
laserbehandeling; • arm 3: laserbehandeling als monotherapie (met de mogelijkheid om

vanaf maand 6 ranibizumab te gaan gebruiken).

## **Inschatting van belasting en risico**

Uitgaande van een patient met maximale studiebehandeling gedurende de gehele studie (2 jaar):

Max. 27x: vitale functies, ETDRS BCVA (gezichtsscherpte), oogonderzoek, tonometrie en OCT scan

Max. 25x: kleur fundusfotografie, fluorescentie-angiografie

Max. 24x: laser behandeling

6x: NEI-VFQ-25 (vragenlijst)

Ranibizumab kan de volgende bijwerkingen hebben:

Zeer vaak voorkomend (bij 10 of meer op de 100 patiënten): bloeddorlopen oog, oogpijn, deeltjes of vlekjes in het zicht, bloedingen achter in het oog, verhoogde oogdruk, verplaatsing van het glasachtig lichaam in het oog, vertroebeling van (een deel van) de lens, oogontsteking, oogirritatie, het gevoel dat er iets in het oog zit, stoornis in het gezichtsvermogen, ontsteking of infectie van de ooglidranden, vorming van bindweefsel onder het netvlies, roodheid van het oog, jeuken van het oog, droog oog, ontsteking van het glasachtig lichaam in het oog, hoofdpijn, loopneus en keelpijn, rugpijn, pijn in de gewrichten, verhoogde bloeddruk en verminderd aantal rode bloedcellen en misselijkheid.

Vaak voorkomend (bij tussen 1 en 10 op de 100 patiënten): oogongemak, afzettingen aan de achterzijde van het oog, bloedingen op de injectieplaats in het oog, infectie van het oogoppervlak, infectie van de oogbol, veranderingen in het deel van het netvlies dat verantwoordelijk is voor het centrale gezichtsvermogen, degeneratie van het netvlies, loslating van of scheuren in het netvlies of een laag van het netvlies wat zorgt voor lichtflitsen met zwevende deeltjes en schaduwen en wat verergert tot een verlies van gezichtsvermogen, wazig zien of verminderde gezichtsscherpte, ontsteking van het gekleurde deel van het oog, het straalvormig lichaam (corpus ciliare) of een inwendig deel van het oog, kleine plekjes op het oppervlak van het oog, oogbloedingen, krassen in of ontsteking van het hoornvlies, toegenomen traanproductie, afscheiding uit het oog met jeuk, roodheid en zwelling, zwelling van het ooglid, ooglidpijn, en gevoeligheid voor licht, infectie van de onderste luchtwegen, griep, urineweginfectie, beroerte, angst, hoesten en allergische reacties

Soms voorkomend (bij minder dan 1 op de 100 patiënten): veranderingen in of verdikking of verdunning van het centrale deel van het oogoppervlak, aandoening achter in het oog of het glasachtig lichaam in het oog, een specifiek type glaucoom, blindheid, ontstekingsafzettingen in het voorste deel van het oog, pijn of irritatie op de injectieplaats, abnormaal gevoel in het oog, irritatie van het ooglid, en ophoping van bloed in het voorste deel van het oog, piepende ademhaling, toegenomen afscheiding in de bovenste luchtwegen, veranderingen in het hartritme, en ontstekingsziekte van de huid.

Tenslotte zijn er risico's verbonden aan de procedures die worden gedaan in het

kader van de studie; de injectieprocedures en/of aanvullende onderzoeksprocedures.

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35  
Basel 4002  
NL

### Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35  
Basel 4002  
NL

## 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. Leeftijd  $\geq 18$  jaar voor zowel mannelijke als vrouwelijke proefpersonen.
2. Vastgestelde visusverslechtering die volledig is toe te schrijven aan MO dat secundair is aan BRVO.

6 - Een 24 maanden durend, gerandomiseerd, open-label, met werkzame behandeling geco ... 24-05-2025

3. Een BCVA-score ten tijde van de screening en de uitgangssituatie tussen 73 en 19 ETDRS-letters (ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) (ongeveer equivalent aan een score tussen 20/40 en 20/400 bij gebruik van de snellenkaart).

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Beroerte of myocardinfarct doorgemaakt in de laatste 3 maanden voorafgaand aan de screening.
2. Ongereguleerde bloeddruk, gedefinieerd als een systolische waarde van  $>160$  mmHg of een diastolische waarde van  $>100$  mmHg, ten tijde van de screening of de uitgangssituatie. Behandeling met antihypertensiva mag in dergelijke gevallen worden ingesteld en dient dan gedurende minstens 30 dagen te worden toegepast, waarna de patiënt een tweede keer beoordeeld mag worden op geschiktheid voor onderzoeksdeelname.
3. Een actieve perioculaire of oculaire infectie of ontsteking (zoals blefaritis, conjunctivitis, keratitis, scleritis, uveïtis en endoftalmitis) in een van de of beide ogen ten tijde van de screening of de uitgangssituatie.
4. Ongecontroleerd glaucoom (intraoculaire druk [IOD]  $\geq 30$  mmHg bij gebruik van medicatie, of naar het oordeel van de onderzoeker) in een van de of beide ogen ten tijde van de screening of de uitgangssituatie, of vastgesteld in de laatste 6 maanden voorafgaand aan de uitgangssituatie.
5. Neovascularisatie van de iris of neovasculair glaucoom in het te onderzoeken oog.
6. Gebruik van een systemisch geneesmiddel dat een remmend effect heeft op de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF-remmer, zoals sorafenib [Nexavar®], sunitinib [Sutent®] en bevacizumab [Avastin®]) in de laatste 6 maanden voorafgaand aan de uitgangssituatie.
7. Behandeling (of verwachte behandeling in het niet te onderzoeken oog tijdens het onderzoek in verband met een indicatie anders dan retinale veneuze occlusie) met een angiogeneseremmer (waaronder VEGF-remmers, zoals pegaptanib [Macugen®], ranibizumab [Lucentis®], bevacizumab [Avastin®]) in een van de of beide ogen in de laatste 3 maanden voorafgaand aan de uitgangssituatie.
8. Panretinale lasercoagulatie van het te onderzoeken oog in de laatste 3 maanden voorafgaand aan de uitgangssituatie of verwacht of gepland in de eerste 3 maanden na de uitgangssituatie.
9. Focale of rasterlasercoagulatie van het te onderzoeken oog in de laatste 4 maanden voorafgaand aan de uitgangssituatie.
10. Gebruik van intra- of perioculaire corticosteroïden (waaronder sub-Tenon) in het te onderzoeken oog in de laatste 3 maanden voorafgaand aan de screening.

## **Onderzoeksopzet**

## Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 31-08-2012            |
| Aantal proefpersonen:   | 21                    |
| 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:              | 16-12-2011                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 18-04-2012                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 02-05-2012                                       |

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 28-06-2012                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 17-07-2012                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 26-07-2012                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 07-09-2012                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 19-09-2012                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 16-05-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 04-05-2015                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 07-05-2015                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |

# 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            | EUCTR2011-002859-34-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01599650            |
| CCMO               | NL38016.058.11         |