

Beoordeling van anatomische en functionele resultaten bij patiënten behandeld met ocriplasmine voor vitreomaculaire tractie/symptomatische vitreomaculaire adhesie (VMT/sVMA)

Gepubliceerd: 27-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van dit wetenschappelijke onderzoek is om, na toediening van ocriplasmine, de functionele en anatomische resultaten te observeren gedurende een follow-upperiode van 6 maanden.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40974

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ocriplasmine voor VMT/sVMA

Aandoening

- Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

vitreomaculaire tractie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alcon Laboratories

Overige ondersteuning: Alcon Research Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ocriplasmine, vitreomaculaire tractie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Percentage proefpersonen met een niet-chirurgische resolutie van focale vitreomaculaire tractie (VMT/sVMA) op Dag 28, zoals bepaald door een SD-OCT evaluatie van het Central Reading Center (CRC).

Secundaire uitkomstmaten

- * Veranderingen in de best gecorrigeerde visuele acuïteit (best-corrected visual acuity, BCVA) op afstand ten opzichte van de Baseline op Dag 28, 90 en 180.
- * Percentage proefpersonen met sluiting van het maculagat (macular hole, MH) op Dag 28, 90 en 180 (indien aanwezig op Baseline).
- * Percentage proefpersonen met niet-chirurgische resolutie van VMT/sVMA op Dag 90 en 180.
- * Percentage proefpersonen met pars plana-vitrectomie (PPV) op Dag 180.
- * Verandering in de centrale foveale dikte op Dag 28 en Dag 180 ten opzichte van de Baseline.

Verkennde eindpunten:

- * Gedeeltelijke VMT/sVMA-vrijgave op Dag 28.
- * Tijdsverloop van SD-OCT-veranderingen, inclusief subretinaal vochtontwikkeling en resolutie relatief aan VMT/sVMA-status.
- * Percentage proefpersonen met via SD-optische coherentietomografie (SD-OCT) gediagnosticeerde posterieure glasvochtloslating (posterior vitreous detachment, PVD) op Dag 28, Dag 90 en Dag 180.
- * Veranderingen in de metamorfopsie, beoordeeld met een Amsler-raster op Dag 28, Dag 90 en Dag 180 ten opzichte van de Baseline.
- * Visual Functioning Questionnaire-25 (VFQ-25) van het Amerikaanse National Eye Institute (NEI), in landen waar een gevalideerde vertaling beschikbaar is, op de Baseline, Dag 90 en Dag 180.
- * Metamorfopsie-vragenlijst op de Baseline, Dag 90 en Dag 180.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onder normale fysiologische omstandigheden heeft het glasachtig lichaam een gelachtige consistentie en bedekt het het volledige netvliesoppervlak. De consistentie van het glasachtig lichaam en de binding aan het netvlies worden in stand gehouden door een netwerk van proteïnen, zoals collageen, laminine en fibronectine. Als gevolg van het natuurlijke verouderingsproces wordt de eiwitstructuur van het glasachtig lichaam vloeibaarder en verzwakt de vitreoretinale binding. Hierdoor kan het achterste glasvocht geleidelijk losraken van de interne retinale membraan, een proces dat achterste glasvochtloslating (PVD) wordt genoemd.

Er zijn twee processen die PVD kunnen versnellen: synchysis en syneresis. Bij synchysis wordt het glasachtig lichaam op bepaalde plekken vloeibaar, en als gevolg van het verouderingsproces neemt de omvang en het aantal van dergelijke plekken toe. Naarmate de vloeibaarwording vordert, stort een steeds groter deel van de collageenvezelstructuur ineem en klonteren de afzonderlijke collageenvezels samen tot parallelle bundels. Hierdoor krimpt het glasachtig

lichaam en komt het los van het netvlies. Dit wordt syneresis genoemd. De conjunctieve verzwakking van de vitreoretinale binding leidt ertoe dat het glasachtig lichaam loskomt van het achterste gedeelte van het netvlies.

Als de vloeibaarwording gelijktijdig, en in vergelijkbare mate, optreedt met de verzwakking van de vitreoretinale interface, ontstaat PVD meestal nadat een bepaald gedeelte van het glasachtig lichaam vloeibaar is geworden. Als de vloeibaarwording echter omvangrijker is dan de loslating van de vitreoretinale interface, blijft de binding tussen het achterste glasvormig lichaam en de macula op bepaalde plaatsen intact. Dit wordt gezien als 'afwijkende' PVD. De binding blijft meestal intact op plekken waar de binding tussen het glasachtig lichaam en het netvlies het sterkst is, inclusief de macula (het gedeelte van het netvlies dat het centrale gedeelte van het gezichtsveld waarneemt) en het uiteinde van de oogzenuw. Binding bij de macula wordt vitreomaculaire adhesie (VMA) genoemd. Als de blijvende binding tussen het achterste deel van het glasachtig lichaam en de macula niet resulteert in functionele beperkingen kan VMA asymptomatisch zijn. Maar het kan ook symptomatisch zijn vanwege de tractiegevolgen voor het netvlies en het omliggende gebied.

Vitreomaculaire tractie (VMT), een van de nadelige gevolgen van VMA, is een abnormale tractie of 'trekkracht' op de plek van de VMA. VMT kan leiden tot maculaire vervorming en tot een maculagat (MH), een opening in het netvlies die ontstaat bij de fovea. Andere nadelige gevolgen van VMT bij de vitreoretinale interface zijn bloedingen, retinale scheuren en loslatingen, en maculaire zwellingen. VMT is per definitie altijd pathologisch. Daarom betekent de term 'symptomatische VMA' (sVMA) hetzelfde als VMT, met of zonder gelijktijdig MH. Symptomen die vaak optreden als gevolg van VMT (inclusief in verband met een maculagat) zijn metamorfopsie, verminderde zichtscherpte, micropsie, scotoom en problemen met dagelijkse visuele activiteiten zoals lezen.

Tot voor kort konden VMT/VMA en MH alleen worden behandeld met een vitrectomie. Vanwege de risico's van deze ingreep (zoals retinale loslating, bloedingen en grijze staar) wordt een vitrectomie gewoonlijk alleen uitgevoerd als het verlies van gezichtsvermogen klinisch significant is geworden. Pogingen om enzymen te ontwikkelen voor vitreolyse tegen de substraten die VMA veroorzaken zijn over het algemeen niet succesvol geweest. Ocriplasmine is echter ontwikkeld en goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) voor de behandeling van VMT bij volwassenen, inclusief VMT in verband met een maculagat met een diameter van minder dan of gelijk aan 400 micron, onder de handelsnaam JETREA®. In Canada is JETREA bestemd voor de behandeling van symptomatische vitreomaculaire adhesie (VMA). Ocriplasmine is een recombinante, afgeknotte vorm van humaan plasmine dat een enzymatische uitwerking heeft op eiwitten, waaronder collagenen, fibronectine en laminine. Het werkingsmechanisme van ocriplasmine is het oplossen van de eiwitmatrix die verantwoordelijk is voor VMA. Ocriplasmine bestaat uit twee polypeptideketens die bestaan uit 19 en 230 aminozuren en die aan elkaar verbonden zijn door twee disulfidebindingen. Er zijn ook vier andere disulfidebindingen aanwezig.

Ocriplasmine bevat geen residuen van O- of N-glycosylering of andere posttranslationale modificaties. Ocriplasmine wordt verkregen uit microplasminogeen en wordt in een *Pichia pastoris*-expressiesysteem geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie.

Ocriplasmine wordt toegediend door een enkele intravitreale injectie van 0,125 mg in 0,1 ml. Uit dosisbepalende onderzoeken blijkt dat ocriplasmine 0,125 mg in 0,1 ml een betere werkzaamheid heeft dan andere doses met vergelijkbare veiligheidsprofielen. Deze dosis werd verder onderzocht in fase 3, gerandomiseerde, placebo injectie gecontroleerde onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit wetenschappelijke onderzoek is om, na toediening van ocriplasmine, de functionele en anatomische resultaten te observeren gedurende een follow-upperiode van 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Ongeveer 6 maand (180 dagen + tijd tussen screening en injectie), eenarmige, 1-malige dosering, geen maskering, geen randomisatie multicenter studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

éénmalige intravitreale injectie met ocriplasmine 0,1mL (0,125mg)

Inschatting van belasting en risico

Er wordt de patiënten gevraagd dat ze in ongeveer 6 maanden tijd 6 keer naar het ziekenhuis komen voor een oogheelkundig onderzoek. Elk bezoek zal 2à3 uur duren. Geen enkele van de onderzoeken zijn experimenteel. De patiënten zullen na screening en goedkeuring door een CRC een eenmalige intravitreale injectie met ocriplasmine ontvangen.

De onderzoeken die tijdens de studie worden uitgevoerd kunnen wat ongemak veroorzaken:

Er zullen voor het oogonderzoek pupil-verwijdende oogdruppels in het oog worden gedruppeld, die de patiënt gevoelig voor licht kunnen maken en kunnen leiden tot tijdelijk wazig zicht, terwijl de pupillen zijn verwijd.

Toediening van pupil-verwijdende oogdruppels kan, net zoals elk geneesmiddel, een allergische reactie veroorzaken. Allergische reacties kunnen mild (huiduitslag, netelroos) tot ernstig (ademhalingsmoeilijkheden of uitvallen van de bloedsomloop en het ademhalingssysteem) zijn. Een ernstige allergische reactie vereist onmiddellijke medische behandeling en kan permanente

invaliditeit of de dood tot gevolg hebben.

Er kunnen bijwerkingen worden ervaren die te maken hebben met de ocriplasmine-injectie, waaronder intraoculaire ontsteking/infectie, intraoculair bloeden, netvliesloslating en verhoogde intraoculaire druk (IOP). Het merendeel van de bijwerkingen traden binnen de eerste week na de injectie op. De meeste van deze bijwerkingen waren niet ernstig, mild in intensiteit en verdwenen binnen 2 tot 3 weken.

Andere vaak gerapporteerde bijwerkingen bij het gebruik van ocriplasmine waren verhoogde gevoeligheid voor licht, toename van het aantal donkere drijvende vlekken in het gezichtsveld (floaters), oogpijn, lichtflitsen, wazig zicht en roodheid van het oog.

Contactpersonen

Publiek

Alcon Laboratories

Rijksweg 14
Puurs 2870
BE

Wetenschappelijk

Alcon Laboratories

Rijksweg 14
Puurs 2870
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. Minstens 18 jaar oud op moment van geïnformeerde toestemming
2. Gediagnosticeerd met VMT/sVMA met zichtbaar bewijs van focale VMT door middel van een SD OCT.
3. De deelnemende proefpersoon moet een door een institutionele beoordelingscommissie/ethische commissie goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier hebben gelezen, ondertekend en gedateerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger kunnen worden (die niet minstens één jaar postmenopauzaal zijn of die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn) worden uitgesloten als:
 - a. ze momenteel zwanger zijn,
 - b. ze een positieve uitslag hebben op de urinezwangerschapstest tijdens Screening,
 - c. ze tijdens de onderzoeksperiode zwanger willen worden,
 - d. ze borstvoeding geven, of
 - e. ze niet akkoord gaan om tijdens de hele duur van het onderzoek adequate anticonceptiemethoden toe te passen om zwangerschap te vermijden.
2. Overgevoeligheid voor ocriplasmine of andere JETREA-hulpstoffen
3. Actieve of vermoede intraoculaire of perioculaire infectie
4. Aanwezigheid van epiretinaal membraan (ERM) over de macula op de baseline.
5. Brede VMT/VMA > 1500 micron op het Baseline Bezoek.
6. Voorgeschiedenis van vitrectomie in het studie oog.
7. Voorgeschiedenis van laserfotocoagulatie voor de macula van het onderzochte oog.
8. Een relevante, bijkomende oogaandoening die, naar mening van de onderzoeker, kan verslechteren of een operatieve ingreep kan vereisen tijdens de duur van het onderzoek.
9. Maculagat met een diameter van > 400 µm in het studie oog.
10. Ernstige bijziendheid (meer dan 8D) in het studie oog (tenzij eerdere cataractextractie of refractieve chirurgie die een refractiebeoordeling onbetrouwbaar maken als middel om de ernst van de bijziendheid te beoordelen; in dat geval wordt een axiale lengte van > 28 mm als exclusie criterium gehanteerd)
11. Pseudo-exfoliatie, syndroom van Marfan, phacodonesis of een andere aandoening die naar mening van de onderzoeker suggereert dat de lens/zone instabiel is.
12. Behandeling met een ander onderzoeksmiddel binnen 30 dagen vóór Bezoek 1.
13. Actieve en gelijktijdige registratie in een ander oogheelkundig klinisch onderzoek.
14. Afakie
15. Voorgeschiedenis van netvliesloslating

16. Recente oogchirurgie of ooginjectie in de laatste 3 maand (inclusief laser therapie)
17. proliferatieve diabetische retinopathie.
18. Ischemische retinopathie.
19. Bloedvatafsluiting in het netvlies.
20. Exsudatieve leeftijdsgebonden macula degeneratie (LMD)
21. glasvochtbloeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-07-2014
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jetrea
Generieke naam:	Ocriplasmine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2014
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2013-005464-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02035748
CCMO	NL48121.029.14