

# EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, SHAM-GECONTROLEERD FASE III-ONDERZOEK VOOR BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN LAMPALIZUMAB INTRAVITREAAL TOEGEDIEND AAN PATIËNTEN MET GEOGRAFISCHE ATROFIE SECUNDAIR AAN LEEFTIJDGEBONDEN MACULADEGENERATIE

Gepubliceerd: 11-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

**DOELEN MET BETREKKING TOT DE WERKZAAMHEID:** Het primaire doel van dit onderzoek is om de werkzaamheid van intravitreale injecties van 10 mg lampalizumab elke 4 weken (Q4W) of elke 6 weken (Q6W) toegediend te evalueren in Factor I (CFI) profiel...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Visusstoornissen      |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON41786

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

GX29176 / CHROMA

### Aandoening

- Visusstoornissen

## **Synoniemen aandoening**

Geografische Atrofie onderliggend aan leeftijdsgerelateerde macula degeneratie, veroudering van het netvlies

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Roche Nederland B.V.

**Overige ondersteuning:** F. Hoffmann La Roche Ltd.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Dubbel gemaskeerd, Fase III, Lampalizumab, Macula Degeneratie

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt is de gemiddelde verandering van het GA gebied vanaf baseline tot 1 jaar gemeten door FAF

### **Secundaire uitkomstmaten**

- Aantal scotomatous points gemeten door mesopic microperimetry voor evaluatie van de macula functionele respons
- Verandering in de gevoeligheid van de macula gemeten door mesopic microperimetry voor evaluatie van de macula functionele respons
- GA gebied gemeten met FAF
- BCVA score gemeten met een ETDRS kaart bij een afstand van 4 m
- BCVA score gemeten met een ETDRS kaart onder omstandigheden met minder licht bij een afstand van 4 m
- Binoculaire leesnelheid beoordeeld met MNRread chart of Radner Reading Chart
- Binoculair critical print size beoordeeld met MNRead chart of door Radner

Reading Chart

- NEI VFQ-25 composite score
- NEI VFQ-25 near activity subscale score
- NEI VFQ-25 distance activity subscale score
- FRI Index score

Zie verder protocol pagina 39-40

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) is de belangrijkste oorzaak van onomkeerbare blindheid bij mensen van 50 jaar of ouder in de ontwikkelde wereld. De meerderheid van het gezichtsverlies treedt op in het gevorderde stadium van LMD, welke twee klinische vormen heeft: een niet-exsudatieve vorm, geografische atrofie (GA), dat wordt gekenmerkt door het verlies van choriocapillaris, retinale pigmentepitheel (RPE) en fotoreceptoren; en een exsudatieve of natte vorm, die wordt gekenmerkt door choroïdale neovascularisatie (CNV). De prevalentie van GA neemt exponentieel toe met de leeftijd en wordt ongeveer verviervoudigd per decenium na de leeftijd van 50 jaar. De geschatte prevalentie van GA in populaties van Europese afkomst op de leeftijd van 70 jaar is 0,70%, oplopend tot 2,91% op de leeftijd van 80 jaar en 11,29% op leeftijd van 90 jaar.

Momenteel zijn er geen goedgekeurde behandelingen om de verslechtering van GA en de bijbehorende afname van de visuele functie te voorkomen. Met als gevolg dat er een grote nood is voor behandeling van deze ernstige aandoening. Het fase III onderzoeksplan voor lampalizumab is ontworpen om de effectiviteit en veiligheid van lampalizumab in patiënten met GA onderliggend aan LMD te onderzoeken.

### Doel van het onderzoek

DOELEN MET BETREKKING TOT DE WERKZAAMHEID:

Het primaire doel van dit onderzoek is om de werkzaamheid van intravitreale injecties van 10 mg lampalizumab elke 4 weken (Q4W) of elke 6 weken (Q6W) toegediend te evalueren in Factor I (CFI) profiel biomarker positieve en CFI profiel biomarker-negatieve patiënten in vergelijking met een schijn injectie.

Dit wordt gemeten door verandering in de geografische atrofie (GA) ten aanzien

3 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, SHAM-GECONTROLEERD FASE III-ONDERZ ...

2-05-2025

van de basis waarde, gemeten door fundus autofluorescentie (FAF).

Het secundaire doel van deze studie is om het effect van lampalizumab te vergelijken met de schijn injectie met betrekking tot:

- Macula functionele respons zoals beoordeeld door mesopic microperimetrie
- De beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) zoals gemeten met de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) kaart (bij een startpunt afstand van 4 m)
- BCVA zoals gemeten met de ETDRS kaart (bij een startpunt afstand van 4 m) onder omstandigheden met minder licht.
- Binoculair leessnelheid zoals beoordeeld door de Minnesota Low-Vision Reading (MNRead) Test of door Radner Reading Chart
- Binoculair critical print size (de kleinste lettergrootte die met maximale leessnelheid gelezen kan worden) zoals beoordeeld door de MNRead test of door Radner Reading Chart
- Visuele functioneren gemeld door de patiënt beoordeeld met de National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25-item Version (NEI VFQ-25)
- Zelfstandig lezen gemeld door de patiënt beoordeeld met de Functional Reading Independence Index (FRI Index)

#### DOELEN MET BETREKKING TOT DE VEILIGHEID:

De doelen met betrekking op de veiligheid van deze studie zijn als volgt:

- Het evalueren van de locale en systemische veiligheid en verdraagzaamheid van intravitreale injecties met 10-mg lampalizumab Q4W of Q6W toegediend in vergelijking met een schijn injectie
- Het evalueren van de klinische significantie van de anti-therapeutische antilichamen gericht tegen lampalizumab.

#### DOEL MET BETREKKING TOT DE FARMACOKINETIEK:

Het karakteriseren van de systemische farmacokinetiek van lampalizumab Q4W of Q6W toegediend.

#### DOEL MET BETREKKING TOT DE DIAGNOSTIEK:

Het evalueren van de prognostische waarde van de CFI profielmarker en de gemiddelde verandering van het GA gebied vanaf de baseline gemeten met de FAF

#### EXPLORATIEVE DOELEN:

- Het evalueren van het effect van lampalizumab in vergelijking met een schijn injectie met betrekking tot:

- Monoculaire lees snelheid gemeten met de MNRead charts of met Radner Reading Charts
  - Monoculaire critical print size gemeten met de MNRead charts of met
- 4 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, SHAM-GECONTROLEERD FASE III-ONDERZ ...

## Radner Reading Charts

- Monoculaire lees scherpheid gemeten met de MNRead charts of met Radner Reading Charts
- Binoculaire lees scherpheid gemeten met de MNRead charts of met Radner Reading Charts

-Het beoordelen van een monster uit de voorste oogkamer om het totale niveau van de totale lampalizumab en factor D volgend op een intravitreale injectie te bepalen

-Het beoordelen van mogelijke associatie van genetische varianten in CFI en complement- pathway genen met karakteristieken van de ziekte en de respons op de toediening van lampalizumab

-Het beoordelen van de relatie van genetische varianten in CFI en complement- pathway genen tot het messenger RNA (mRNA) niveau in het bloed en proteïne van CFI en complement pathway genes.

## Onderzoeksopzet

Deze studie is een fase III, dubbelblinde, multicenter, gerandomiseerde, placebo-injectie gecontroleerde studie ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van een 10-mg dosis lampalizumab toegediend Q4W of Q6W door intravitreale injecties voor een behandelings periode van ongeveer 2 jaar (96 weken) in patiënten met GA onderliggend aan leeftijd gerelateerde macula degeneratie (LMD).

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die deelnemen aan de studie zullen worden behandeld met lampalizumab of een schijninjectie in een Q4W of Q6W doserings schema.

## Inschatting van belasting en risico

De patient kan bijwerkingen krijgen van de geneesmiddelen of procedures die bij dit onderzoek worden gebruikt. Bijwerkingen kunnen variëren van licht tot zeer ernstig, en ook van persoon tot persoon verschillen. Iedereen die aan het onderzoek deelneemt, wordt nauwlettend gecontroleerd op eventuele bijwerkingen. De sponsor, de onderzoeksarts en andere artsen kennen echter niet alle bijwerkingen die zouden kunnen optreden. De onderzoeksartsen kunnen de patient geneesmiddelen geven om bijwerkingen te helpen verminderen. Veel bijwerkingen verdwijnen snel zodra de oorzaak is weggenomen. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig zijn, lang aanhouden of nooit meer verdwijnen. Er bestaat een risico van overlijden.

In een onlangs afgerond onderzoek kregen patiënten met GA gedurende een behandelperiode van 18 maanden elke maand of om de maand injecties toegediend. De ervaring opgedaan in dat onderzoek duidt erop dat toediening van injecties van lampalizumab in de loop van de tijd goed werden verdragen.

BIJWERKINGEN WAARVAN BEKEND IS DAT ZE SAMENHANGEN MET INJECTIE MET HET ONDERZOEKSGENEESMIDDEL (LAMPALIZUMAB) EN/OF INJECTIE IN HET OOG

In eerdere klinische onderzoeken heeft een klein aantal patiënten voorvallen gemeld na het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel. Deze voorvallen, die zich ook hebben voorgedaan bij andere injecties in het oog, zijn ook gezien bij gebruik van lampalizumab. De onderstaande frequenties zijn gebaseerd op het gebruik van lampalizumab in 147 patiënten uit eerdere onderzoeken.

Veelvoorkomende bijwerkingen (minstens 1 op 10 behandelde patiënten):

- Bloeding van het dunne vlies dat het oogwit en de binnenkant van het ooglid bedekt
- Tijdelijke verhoging van de oogdruk
- Oogpijn

Minder voorkomende bijwerkingen (1 op 100 tot 1 op 10 behandelde patiënten):

- Oogirritatie
- Zwelling van het dunne vlies dat het oogwit en de binnenkant van het ooglid bedekt
- Het gevoel dat er iets in het oog zit

Minst voorkomende bijwerking (1 op 1000 tot 1 op 100 behandelde patiënten)

- Een ernstige ooginfectie met de naam endoftalmitis

#### BIJWERKINGEN DIE MOGELIJK SAMENHANGEN MET INJECTIE MET HET ONDERZOEKSGENEESMIDDEL (LAMPALIZUMAB) EN/OF INJECTIE IN HET OOG COMPLICATIES GERELATEERD AAN HET OOG

Er is een kans dat uw gezichtsvermogen verslechtert; dit kan het gevolg zijn van verergering van uw oogziekte, van een bijwerking van de injecties met het onderzoeksgeneesmiddel of van andere oorzaken. Het onderzoeksgeneesmiddel kan ontsteking in het oog veroorzaken, die tot uiting kan komen als roodheid, zwelling of pijn in het oog. Deze ontsteking hoeft niets met bacteriën te maken hebben. Het onderzoeksgeneesmiddel kan ook uw risico verhogen van het optreden van bepaalde typen bacteriële infecties in het oog; dit risico is tot nu toe echter niet waargenomen in eerdere onderzoeken met het onderzoeksgeneesmiddel bij dieren of mensen.

Ook het injecteren van het onderzoeksgeneesmiddel in het oog kan bijwerkingen veroorzaken. Bij deze voorvallen gaat het onder meer om loslating van het netvlies van de onderliggende pigmentlaag of vertroebeling van de ooglens (staar of cataract), of tijdelijk verlies van het gezichtsvermogen door een toename van de druk in het geïnjecteerde oog. Bij enkele patiënten was een procedure nodig waarbij met een naald oogvloeistof werd afgevoerd om de oogdruk te verminderen en het tijdelijke verlies van gezichtsvermogen op te heffen.

Voor overige bijwerkingen zie bijlage II van de patienten informatie.

## Contactpersonen

### Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a  
Woerden 3446 GR  
NL

### Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a  
Woerden 3446 GR  
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)

- Bereidheid en het vermogen om getekend informed consent te geven. Aanvullend, in de VS dienen patiënten hun Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) autorisatie te verstrekken, en in andere landen zoals van toepassing volgens de lokale wetgeving.
  - Leeftijd van de deelnemer  $\geq 50$  jaar
  - Oculair Inclusie Criteria: het te bestuderen oog
  - Goed afgebakend gebied van GA onderliggend aan LMD met geen bewijs van voorafgaande of actieve choroïdale neovascularisatie (CNV)
  - BCVA letter score beter dan of gelijk aan 49 letters (Snellen equivalent van 20/100 of beter)
- 7 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, SHAM-GECONTROLEERD FASE III-ONDERZ ...

2-05-2025

bepaald met de ETDRS kaart, start afstand van 4m

- Indien BCVA groter of gelijk is aan 79 letters Snellen equivalent van 20/25 of beter) dient er minimaal 1 GA lesie binnen 250 micrometer van de fovea centralis (het centrale groefje) te zijn.

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

GA kenmerkende Exclusie Criteria: ; - GA in een van de ogen veroorzaakt door andere oorzaak dan LMD (Monogenetische macula dystrofie [ziekte van Stargardt, kegel-staaf dystrofie] of toxische maculopathies (bv, chloroquine/hydroxychloroquine maculopathie); Oculair exclusie criteria: Het te bestuderen oog

Geschiedenis van vitrectomie operatie, submacula operatie, of iedere andere operatie voor LMD;

- Voorgaande laser fotocoagulatie voor CNV, diabetische macula oedeem, retinale veneuze occlusie en proliferatieve diabetische retinopathie

- Voorgaande behandeling met Visudyne®, externe radio therapie (voor intra-oculaire aandoeningen), of transpupillaire thermotherapie

- Geschiedenis van profylactische subthreshold laser behandeling voor LMD

- Voorgaande intravitreale toediening van medicijnen (BV, intravitreale corticosteroïde injectie, anti-angioënetische medicatie, anti-complement middelen of implantatie van een device). Een enkele intra-operatieve toediening van een corticosteroïde tijdens een staar operatie voor macula oedeem, profylactisch tenminste 3 maanden voor de screening is toegestaan; Oculaire exclusie criteria: niet studie oog:

- niet functionerend niet-studie oog (BCVA van hand beweging OF geen aanwezigheid van niet-studie oog (zoals mono-oculair).; Oculaire exclusie criteria: Beide ogen

- Eerdere deelname aan interventioneel klinisch onderzoek voor GA of LMD (met uitzondering van vitaminen en mineralen), ongeacht de toedieningsroute (oculair of systemisch).

- Eerdere behandeling met eculizumab, lampalizumab, fenritinide of een ander medicijn voor GA of LMD behandeling.; Gelijktijdig Systemische Condities exclusie criteria:

- Ongecontroleerde bloeddruk (gedefinieerd als systolisch >180 mm Hg en/ of diastolisch >110 mm Hg terwijl de patiënt zit. Indien de waarden van de initiële meting deze waarden overschrijdt, dan dient een 2e test gedaan te worden na 30 minuten of meer. Indien de bloeddruk van de patiënt gecontroleerd moet worden door antihypertensiva, dan kan de patiënt meedoen, indien medicatie continue genomen is voor tenminste 30 dagen voorafgaand aan Dag 1.

- Geschiedenis van andere ziekte, metabolische dysfunctie, lichamelijke onderzoek bevindingen, of klinische laboratorium bevindingen welke een redelijk vermoeden geven van een ziekte welke contra-indiceert met het gebruik van lampalizumab of welke mogelijk een effect hebben op de interpretatie van de resultaten van de studie of welke maakt dat de patiënt een verhoogd risico heeft op complicaties bij de behandeling.

- Behandeling voor een actieve systemische infectie of lokale infectie. Huidig profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen moet besproken worden met de medische monitor.

- Aanleg voor of voorgeschiedenis van een verhoogd risico op infectie;

- Actieve maligniteit in de afgelopen 12 maanden met uitzondering van goed behandelde

8 - EEN MULTICENTER, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, SHAM-GECONTROLEERD FASE III-ONDERZ ...

2-05-2025



carcinoma in situ van de baarmoederhals, niet-melanoom huidkanker en prostaatkanker met een Gleason score van < 6 en een stabiele protstaat-specifiek antige (PSA) voor > 12 maanden.

- Allergisch voor fluoresceïne dat niet in aanmerking komt voor behandeling
- Geschiedenis van een ernstige allergische reactie of anafylactische reactie op een biologisch geneesmiddel of bekende overgevoeligheid voor een bestanddeel van de lampalizumab injectie
- Onvermogen om te voldoen aan studie of follow-up procedures
- Onvermogen om GVB, FAF, en FA van voldoende kwaliteit te verkrijgen om te worden geanalyseerd en beoordeeld door de centrale reading-centrum
- Voorgaande deelname aan een klinisch onderzoek met een te onderzoeken medicijn binnen 3 maanden (met uitzondering van lijst in protocol sectie 4.1.2d) voorafgaand aan dag 1 (vitaminen en mineralen uitgesloten).

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |
| Blinding:        | Dubbelblind           |
| Controle:        | Placebo               |
| Doel:            | Diagnostiek           |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 15-10-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|           |              |
|-----------|--------------|
| Soort:    | Geneesmiddel |
| Merknaam: | NVT          |

Generieke naam: lampalizumab

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-04-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-04-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-06-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 12-07-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-08-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-08-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 07-07-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-08-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-09-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Datum:              | 19-10-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-12-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-12-2017         |
| 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            | EUCTR2014-000107-27-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02247479            |
| CCMO               | NL50409.018.14         |