

Ontwikkeling van nieuwe klinische eindpunten voor toetsing plichtige interventie studies bij patiënten met matige leeftijdsgebonden macula degeneratie (LMD) - MACUSTAR

Gepubliceerd: 14-08-2018 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

2.1 Primaire doelstellingen
2.1.1 Cross-sectional part • Technische evaluatie van de functionele en structurele uitkomstmaten die tot kwalificatie van biomarkers kunnen leiden door regelgevende instanties en bedrijven
2.1.2 Longitudinaal deel, Follow...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44313

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MACUSTAR

Aandoening

- Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Leeftijdsgebonden macula degeneratie, netvliesveroudering

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University Hospital Bonn, UKB

Overige ondersteuning: De studie wordt georganiseerd door het MACUSTAR-consortium met financiering van de Gemeenschappelijke Onderneming Innovative Medicines 2; die wordt ondersteund door het Horizon 2020 Onderzoeks- en Innovatieprogramma van de Europese Unie en de Europese Federatie van Farmaceutische Industrie en Verenigingen (EFPIA).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: matige LMD, nieuwe klinische eindpunten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De klinische studie van MACUSTAR zal een grote hoeveelheid gegevens genereren in relatie tot functionele, structurele en patiëntgemelde uitkomstmaten (PROM's).

3.1.1 Functionele resultaten

- Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) met behulp van een Dioptrie-retinopathieonderzoek in de vroege behandeling (ETDRS) (standaardparameter, getest voor vergelijking) (referentievariabele)
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijn in scotopische en mesopic microperimetiegevoeligheid
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in LLVA
- Gemiddelde verandering van baseline in verdwijnende optotypes VA
- Gemiddelde verandering in laag luminantietekort (LLD = BCVA-LLVA)
- Gemiddelde verandering in absolute drempelwaarde
- Percentage proefpersonen met progressie in donker aanpassingsdeficit voorbij

herhaalfactorcoëfficiënt (zoals bepaald in de herbeoordeling in het transversale deel)

- Gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijn in de tijdsinterval van de staaf van de donkere aanpassingstest

3.1.2 Structurele resultaten

- Gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijn in de derdemachtswortel van drusen-volume door SD-OCT
- Percentage patiënten met een afname van het drusen-volume (verschillende afkapwaarden bij $\geq 15, 30, 50\%$; naar de basislijn van 3e machtswortel drusen-volume geschat door SD-OCT zonder progressie naar GA en / of nAMD)
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijn van de dikte van het netvlies (totaal, binnennetma, buitenste nucleaire laag, fotoreceptorlaag en Retinal Pigment Epithelium (RPE) -laag) door SD-OCT
- Focal pigmentaire veranderingen vastgelegd door color fundus photography (CFF)
- Aanwezigheid van refractiele afzettingen
- Aanwezigheid van intraretinale cystoïde ruimten
- Aanwezigheid van gelokaliseerde RPE-hypertransmissie
- Aanwezigheid van gelokaliseerde verstoring van de ellipsoïde zone
- Aanwezigheid van lokale verzakking van de buitenste plexiforme laag en de binnenste nucleaire laag
- Aanwezigheid van hyporelectieve wigvormige banden
- Veranderingen in lokale fundus autofluorescentie signaalveranderingen
- Aanwezigheid van reticulaire drusen / subretinale drusenoidafzettingen en

bijbehorende lokale veranderingen zoals bepaald door multimodale beeldvorming

- Percentage proefpersonen met een onderzoeksoog dat zich ontwikkelde tot GA en / of nAMD
- Aanwezigheid van rustige choroïdale neovascularisatie (CNV) zoals vastgesteld door OCT-angiografie (OCT-A) (op uitgeruste locaties)
- OCT-A-bevindingen (op uitgeruste locaties)
- Percentage conversies van late AMD gedetecteerd met fluoresceïne angiografie (FA) dat kon worden gedetecteerd met OCT-A (op uitgeruste locaties)

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leeftijdgebonden maculaire degeneratie (AMD) treft bijna 30% van de oudere bevolking en verloopt langzaam van vroege AMD tot tussentijdse AMD (iAMD) en uiteindelijk laat stadium AMD met ernstig en vaak onomkeerbaar visueel verlies in een tijdsbestek van (meer dan) een decennium. Bevolkingsveroudering zal leiden tot een aanzienlijke toename van de AMD-prevalentie. Vandaag is AMD in de late fase de belangrijkste oorzaak van blindheid bij ouderen in geïndustrialiseerde landen en treft meer dan 2,5 miljoen patiënten in de Europese Unie (EU) wat resulteert in directe jaarlijkse kosten van meer dan 2 miljard euro.⁴

Om de aanzienlijke last van late AMD te verminderen, zullen nieuwe interventies moeten worden ontwikkeld die de progressie van iAMD naar late AMD stoppen of vertragen. Om dit te doen, worden klinische eindpunten gevalideerd. Op dit moment zijn effectieve behandelingsopties alleen beschikbaar voor neovasculaire AMD (namd) en zelfs dan blijft het nog steeds een visusbedreigende ziekte als gevolg van het risico op sub-retinale bloedingen of atrofie en de ontwikkeling van fibrose op lange termijn.

Met betrekking tot atrofische late AMD (geografische atrofie, GA) is een beperkt aantal agentia in doorlopende fase III CT's zonder bevestigend bewijs van werkzaamheid tot nu toe. Aangezien GA een vergevorderd stadium van AMD is met onomkeerbaar verlies van fotoreceptoren en ernstig verlies van

gezichtsvermogen in gevallen van foveale betrokkenheid, wordt een herstel van de visuele functie niet verwacht wanneer de patiënten dit stadium van de ziekte bereiken. Daarom is er momenteel geen therapeutische interventie om de progressie naar late fase AMD uit te stellen of te stoppen. Vanuit het oogpunt van de volksgezondheid bestaan **daarom twee hoofddoelstellingen: 1) een oplossing vinden voor de vaak klinisch relevante en in het algemeen progressieve visuele beperking van patiënten met iAMD in situaties met weinig licht en weinig contrast, en 2) de iAMD-patiënten identificeren die lopen het risico progressie te vertonen tot in de late fase van het AMD om hen te behandelen voorafgaand aan onomkeerbare gezichtsschade en mogelijk blindheid.

Hoewel er goede aanwijzingen zijn dat patiënten met iAMD een verminderde visuele functie hebben, is het niet bekend in welke mate deze invloed op het leven van de patiënt kan hebben, noch kan het betrouwbaar worden gemeten en gekwantificeerd. Het is ook onbekend of er specifieke risicofactoren zijn in de populatie van iAMD-patiënten die een snellere progressie veroorzaken tot late stadia van de ziekte dan patiënten zonder deze eventuele risicofactoren. Daarom vereist de succesvolle ontwikkeling van iAMD-interventies gevalideerde functionele, morfologische en patiëntgerapporteerde eindpunten voor gebruik in CT's, die klinisch zinvol moeten zijn en worden geaccepteerd door regelgevende instanties. Daarnaast moeten functionele achteruitgang in iAMD en specifieke risicofactoren voor de progressie van iAMD naar late AMD beter worden gekarakteriseerd om het gedrag van toekomstige iAMD-CT's te informeren en verbeteren.

Gezien deze context zal de klinische studie van MACUSTAR gericht zijn op iAMD om gegevens te genereren over de visuele beperking van iAMD en de impact ervan op het leven van patiënten, evenals gegevens over functionele, structurele en door de patiënt gerapporteerde resultaten (PRO's) met progressie van iAMD tot laat AMD. Deze gegevens zullen leiden tot gevalideerde klinische eindpunten voor toekomstige iAMD-CT's.

Om dit te bereiken, zullen verschillende, maar complementaire functionele testen, multimodale retinale beeldvorming en hulpmiddelen voor het evalueren van verschillende relevante aspecten van door de patiënt gerapporteerd functioneren in de studie worden gebruikt. Deze multimodale benadering heeft tot doel klinische eindpunten te ontwikkelen die alleen of in combinatie als surrogaat-uitkomsten dienen voor de progressie van iAMD naar AMD in een laat stadium. Bovendien zullen PRO's worden getest bij iAMD-patiënten, en door deze te combineren met de functionele testen die worden uitgevoerd onder lage luminantie, zullen functionele eindpunten patiëntrelevant zijn en dat ook gegevens over de 'minimaal belangrijke verschillen' van de tests beschikbaar zullen zijn. referentiewaarden zullen worden ontwikkeld voor de PRO's, die toekomstige innovatieve kosteneffectiviteitsmodellen zullen opstellen en essentieel zullen zijn voor toekomstige evaluaties van gezondheidstechnologie.

In de klinische MACUSTAR-studie zullen ook structurele veranderingen in de tijd bij iAMD-patiënten en structurele verschillen tussen de AMD-stadia worden

beoordeeld met behulp van geavanceerde beeldvormingstechnieken. Bovendien zullen structurele gegevens van AMD-patiënten en van patiënten zonder AMD of alleen ouderdomsveranderingen worden vergeleken. Dit zal de karakterisatie van de ziekteevolutie mogelijk maken, het vaststellen van structureel-functionele correlaties en de identificatie van point-of-no-return in de ziekteprogressie. Vervolgens kunnen structurele biomarkers worden geïdentificeerd en gevalideerd als klinische eindpunten voor toekomstige klinische onderzoeken die de voortgang van iAMD beoordelen.

Ten slotte zullen de functionele, structurele en PRO's-gegevens worden gecombineerd met de genetische en demografische gegevens die in het onderzoek zijn verzameld, waardoor een breder begrip van het iAMD-stadium, relevante risicofactoren en een betere voorspelling van ziekteprogressie wordt verkregen.

Doel van het onderzoek

2.1 Primaire doelstellingen

2.1.1 Cross-sectional part

- Technische evaluatie van de functionele en structurele uitkomstmaten die tot kwalificatie van biomarkers kunnen leiden door regelgevende instanties en bedrijven

2.1.2 Longitudinaal deel, Follow up

- Beoordeling van het prognostisch vermogen van veranderingen in gevoeligheid van het netvlies (zoals gemeten door microperimetrie) voor de progressie van iAMD naar late AMD (nAMD en GA).

2.2 Secundaire doelstellingen

2.2.1 Cross-sectional part

- Correlatie analyse tussen structurele en functionele uitkomstmaten met de nieuwe 'visuele stoornis in lage luminantie (VILL)' en 5Q-5D-5L PROM's ter ondersteuning van patiëntrelevantie van uitkomstmaten.
- Om de AMD-stadia en AMD-controleproblemen te evalueren
- Een database opzetten met transversale gegevens van controles (geen AMD), vroege, intermediaire en late AMD-patiënten met functionele, structurele en patiëntgerelateerde uitkomstbeoordelingsgegevens.

2.2.2 Longitudinaal deel, Follow up

- Beoordeling van de AMD. Uitkomstmaten in deze beoordelingen zijn:
 - o Functionele uitkomstmaten: Lage Luminantie, Gezichtsscherpte (LLVA), verdwijnende optotypen, gezichtsscherpte, contrastgevoeligheid, absolute drempel, snelheid van staafgemedieerde donkere aanpassing, leesprestaties, en scotopische en mesopische gevoeligheden door fundusgestuurde microperimetrie.
 - o Structurele uitkomstmaten: gebaseerd op multimodale retinale beeldvorming inclusief spectrale domein optische coherentietomografie (SD-OCT), confocale scanning laser oftalmoscopie (cSLO), fundus autofluorescentie (FAF), waarop gegeneraliseerde retinale biomarkers zoals verandering in drusen volume, of verandering in belasting of reticulaire pseudodrusen evenals gelokaliseerde retinale biomarkers zoals focale veranderingen in specifieke SD-OCT-banden

zullen worden beoordeeld.

- Een database opstellen met follow-up gegevens van iAMD-proefpersonen met functionele, structurele en vragenlijst uitkomsten.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit twee hoofdonderdelen: een cross sectional en longitudinaal deel.

cross sectional : vier groepen van patiënten met verschillende stadia van AMD (vroeg, intermediair, laat en geen AMD) zullen worden opgenomen.

Langsgedeelte: een groep iAMD-onderwerpen wordt gedurende een periode van 10 jaar gevolgd.

Inschatting van belasting en risico

De klinische MACUSTAR-studie is een low-interventionele studie, die geen therapeutische interventies zal testen. Alle gebruikte apparaten worden al in de studielanden op de markt gebracht of zijn marktklaar. Aangezien bijna alle beoordelingen en procedures (behalve voor FA en bloedafname) niet-invasief zijn, kunnen de meeste bijwerkingen (AE) te wijten zijn aan de spontane progressie van de onderliggende ziekte of het optreden van bijkomende ziekten.

Bloedafname zal worden uitgevoerd tijdens het baselinebezoek en voor proefpersonen met iAMD die jaarlijks daarna deelnemen aan de longitudinale studie. De normale kleine risico's die samenhangen met bloedafname zijn: hematoom op de injectieplaats; een lokaal beperkte ontsteking; en, in zeer zeldzame gevallen, een bloedstolsel (trombose).

De enige invasieve beoordeling gepland in het kader van de klinische MACUSTAR-studie is FA (fluoresceïne angiografie) . Deze diagnostische beoordeling zal echter alleen worden uitgevoerd bij een beperkt aantal deelnemers, waarbij de onderzoeker het vermoeden heeft van klinische progressie van AMD naar een laat stadium en specifiek naar de NAMD. FA wordt als nodig beschouwd, omdat het de huidige gouden standaard is in de klinische praktijk om de diagnose van nAMD vast te stellen en moet worden gekwalificeerd voor de meeste momenteel beschikbare openbaar terugbetaalde behandelingen voor nAMD in EU-landen. In een retrospectieve beoordeling van alle bijwerkingen van intraveneuze natriumfluoresceïne-injectie (n = 11 898) bij personen die tussen juni 1998 en juni 2004 fluoresceïne-angiografie ondergingen, werden in totaal 132 bijwerkingen (ADR) geregistreerd, die allemaal werden geclassificeerd als mild tot matig , met de meest voorkomende bijwerkingen die misselijkheid en braken zijn. Er werden geen ernstige bijwerkingen of sterfgevallen gemeld .

Contactpersonen

Publiek

University Hospital Bonn, UKB

Sigmund Freud Str. 2
Bonn 53127
DE

Wetenschappelijk

University Hospital Bonn, UKB

Sigmund Freud Str. 2
Bonn 53127
DE

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)

Algemene inclusiecriteria (van toepassing op alle groepen)

1. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers.
2. Leeftijd 55 - 85 jaar bij baseline.
3. In staat en bereid om schriftelijke toestemming te geven en te voldoen aan de bezoeken en testen van het studieprotocol.

Intermediate LMD

1. Studieoog moet intermediate LMD hebben en,
2. Het andere oog moet iLMD en / of daarnaast extrafoveale GA (geen atrofie binnen het centrale ETDRS-subveld) hebben, de maximale totale GA-grootte is

1,25 mm².

Definitie van iLMD: groot drusen > 125 µm en / of LMD-pigmentafwijkingen, die duidelijke hyper- of hypopigmentaire afwijkingen zijn die verband houden met middelgrote of grote drusen maar niet geassocieerd zijn met andere bekende ziektebeelden. (Zie tabel 4-1 voor meer specificaties). Als beide ogen in aanmerking komen voor de studie op basis van inclusiecriteria, zal het oog met betere gezichtsscherpte (dwz op BCVA) worden geselecteerd als het onderzoeksoog, aangezien dit de betrouwbaarheid van functionele testen en de kwaliteit van beeldacquisitie zal verbeteren en aldus de gevoeligheid om veranderingen in de tijd te detecteren zal verbeteren. In gevallen waarin beide ogen dezelfde gezichtsscherpte hebben, wordt het onderzoeksoog willekeurig door de onderzoeker geselecteerd.

3. ETDRS-letterkaart BCVA in het studie oog niet slechter dan 72 letters (ongeveer 20/40 Snellen VA-equivalent).

4. Alle algemene inclusiecriteria. Late LMD

1. personen met bilaterale GA, bilaterale nLMD of nLMD in één oog en GA in het andere (zie tabel 4-1 voor meer specificaties).

2. BCVA tussen 20/80 en 20/200 in het studiereis.

3. Alle algemene inclusiecriteria. Vroege LMD

1. Personen met medium drusen > 63µm en ≤ 125µm en geen LMD-pigmentafwijkingen in beide ogen en geen tekenen van intermediaire of late LMD. (Zie tabel 4-1 voor meer specificaties).

2. Alle algemene inclusiecriteria. Geen LMD

1. Geen tekenen van vroege, matige of late LMD in beide ogen. (Zie tabel 4-1 voor meer specificaties).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusiecriteria (van toepassing op alle groepen)

1. Media-opaciteit of oogbewegingsstoornis (nystagmus) die de retinale beeldgegevenskwaliteit schaadt in de mening van de onderzoeker.

2. Ernstige ptosis, extraoculaire motiliteitsbeperking of hoofdtremor die adequate fundusvisualisatie verhindert naar de mening van de onderzoeker.

3. Alle tekenen van nLMD of GA volgens de criteria beschreven in tabel 4-1 (geldt niet voor de late LMD-groep).

4. Elke gelijktijdige intraoculaire aandoening in het onderzoeksoog (bijv. Glaucoom of cataract) die, naar de mening van de onderzoeker, een chirurgische ingreep of brhnsdeling tijdens het onderzoek vereist om visueel verlies te voorkomen die uit aandoening die aandoening zou kunnen voortvloeien of de interpretatie van studieresultaten zou beïnvloeden .

5. Ernstige niet-proliferatieve diabetische retinopathie of proliferatieve diabetische retinopathie.

6. Elke diabetische macula-oedeem of maculaire ziekte

7. Oculaire stoornissen in het onderzoeksoog (d.w.z. pre-netvliesmembraan) op

het tijdstip van inclusie die de interpretatie van studieresultaten kunnen beïnvloeden en de gezichtsscherpte in gevaar kunnen brengen.

8. Diagnose van ongecontroleerde glaucoom met intraoculaire druk van > 30 mmHg (ondanks de huidige medicatie of niet-medicamenteuze behandeling).

9. Bekende systemische ziekte die, naar de mening van de onderzoeker, zal belemmeren om actief aan het onderzoek deel te nemen.

10. Gelijktijdige behandeling van LMD in beide ogen (gelijktijdig gebruik van vitamines / supplementen is niet uitgesloten, geldt niet voor de late LMD-groep).

11. Alle perioculaire of intravitreale injecties (IVT) in beide ogen (geldt niet voor de late LMD-groep).

12. Deelname aan een andere interventionele studie.

13. Voor de hand liggende retinale veranderingen als gevolg van andere oorzaken dan LMD (bijvoorbeeld bewezen door een bestaande diagnose van monogenetische maculaire dystrofieën, Stargardt-ziekte, kegelstangdystrofie of toxische maculopathieën).

14. Elke voorgeschiedenis van allergieën voor fluoresceïne. Intermediate LMD

1. Elke GA in het studieoog

2. Elke extrafoveale GA groter dan 1,25 mm² (zoals hierboven gedefinieerd) in het andere oog.

3. Alle algemene uitsluitingscriteria. Late LMD

1. Alleen algemene uitsluitingscriteria. Vroege LMD

1. Intermediate of late LMD (na Beckman-classificatie) in elk oog.

2. Alle algemene uitsluitingscriteria. Geen LMD

1. Vroeg of laat LMD (na Beckman-classificatie) in elk oog.

2. Alle algemene inclusiecriteria

J!Ñ@*!®*M*

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-09-2018
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Afgewezen	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2021

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT03349801
CCMO	NL64026.091.17