

Evaluatie van de werkzaamheid en tolerantie van T4020 versus placebo bij patiënten met een chronische neurotrofische keratitis of ulcus. Internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-onderzoeksstudie met 2 parallelle groepen versus placebo bij 124 evalueerbare patiënten behandeld gedurende 28 dagen.

Gepubliceerd: 23-09-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

De eerste doelstelling is het verschil aan te tonen in responspercentage tussen het bestudeerde product (T4020) en het vehikel: een vermindering van 50% of meer van de keratitis/ulcus t.o.v. de baseline (inclusie consultatie = V2 = Dag 0)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44908

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROTOCOL VAN ONDERZOEKSSTUDIE NR.LT4020-PIII-12/11

Aandoening

- Oogaandoeningen

Synoniemen aandoening

Chronische neurotrofische keratitis & Chronische neurotrofische ulcus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: LABORATOIRES THEA

Overige ondersteuning: By the Promotor : Laboratoires THEA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cornea genezing na 28 dagen, keratitis / neurotrofische ulcus, Momenteel geen therapeutische doel, werkzaamheid en veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire resultaat van de studie is:

- Vermindering van 50% of meer Keratitis/ulcus t.o.v. de baseline, onderzocht op Dag 28

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire resultaat van de studie is:

Klinische efficiëntie

- Volledige genezing van de cornea op Dag 28.
- Gedeeltelijke respons op Dag 28, gedefinieerd als een verbetering van het ulcus/keratitis met 75% of meer.
- Gedeeltelijke respons (50%) op Dag 28, op basis van de beoordeling van de

onderzoeker.

- Volledige genezing van de cornea op Dag 28, op basis van de beoordeling van de onderzoeker.
- Volledige genezing van de cornea op Dag 7, Dag 14 en Dag 21.
- Gedeeltelijke respons op Dag 7, Dag 14 en Dag 21, gedefinieerd als een verbetering van het ulcus/keratitis met 75% of meer.
- Gedeeltelijke respons op Dag 7, Dag 14 en Dag 21, gedefinieerd als een verbetering van het ulcus/keratitis met 50% of meer.
- Gedeeltelijke respons (50%) op Dag 7, Dag 14 en Dag 21, op basis van de beoordeling van de onderzoeker.
- Volledige genezing van de cornea op Dag 7, Dag 14 en Dag 21, op basis van de beoordeling van de onderzoeker.
- Analyse van het cornea ulcus/keratitis op Dag 7, Dag 14, Dag 21 en Dag 28.

Oculaire en systemische veiligheid

- Best gecorrigeerde gezichtscherpte op Dag 28.
- Globale tolerantie analyse door de onderzoeker op Dag 7, Dag 14, Dag 21 en Dag 28.
- Globale tolerantie analyse door de patiënt op Dag 7, Dag 14, Dag 21 en Dag 28.
- Geregistreerde neveneffecten van Dag 0 tot het einde van de studie.
- Analyse van de oculaire pijn met de Visuele Analoge Schaal.

- Gebruik van pijnstillers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neurotrofische keratopathie is het resultaat van een gedeeltelijk of geheel verlies van de zenuwfunctie in het hoornvlies, waardoor zich een pathologie ontwikkelt in het epitheel en het stroma van de cornea.

De ziekte evolueert in drie stadia:

Stadium 1: oppervlakkige punctuele keratitis

Stadium 2: acuut verlies van epitheel, geassocieerd met stroma-oedeem

Stadium 3: ulceratie met het *doorsmelten* van het stroma en risico op corneaperforatie

Als het chronische cornea ulcus nog altijd aanwezig is na de standaard behandeling (d.i. instillatie van artificiële tranen), gebruiken oftalmologen dikwijls alternatieve behandelingen, zoals contactlensverbanden, autoloog serum (gemaakt met het bloed van de patiënt) of een operatie met een amniotisch membraantransplantatie om de beschadigde cornea te beschermen. De keuze van de behandeling hangt af van de ernst/stadium van de ziekte en de tijd die de cornea nodig heeft om te genezen.

De behandelingstijd van de patiënt zal afhangen van de oorzaak van het ulcus, zijn grootte, zijn lokalisatie en zijn diepte. De meeste cornea ulcera vertonen een verbetering binnen de twee tot drie weken na adequate behandeling.

Als de cornea te dun wordt, als gevolg van het progressief ulceratief proces, is er een gevaar voor perforatie van de cornea met mogelijk gezichtsverlies als gevolg. In dat geval kan de patiënt een urgente chirurgische ingreep nodig hebben met aanbrengen van cornealijm of een tektonische keratoplastiek, afhankelijk van de ernst van de perforatie.

CACICOL20® werd in zijn huidige vorm al getest op mensen en er werden geen bijwerkingen waargenomen. Er werd geen specifieke toxiciteit aangetoond en de klinische gegevens duiden op efficiëntie, tolerantie en veiligheid.

Maar net zoals met elk ander product is een allergische reactie op één van de bestanddelen nooit helemaal uitgesloten.

CACICOL20® behoort tot de familie van regenererende bestanddelen (RGTA). Deze ageren als een weefselbeschermer en hebben een invloed op de snelheid en kwaliteit van de genezing, dit werd zowel in vitro als in vivo aangetoond.

De efficiëntie en het tolerantieprofiel van CACICOL20® werd aangetoond in een pilotstudie bij patiënten met resistente cornea ulcus en dystrofie en ook vermeld in gepubliceerde klinische gevallen. CACICOL20® kan dus gebruikt worden als alternatieve therapie voor amniotische membraantransplantatie of autoloog serum bij patiënten met ernstige neurotrofische ulcera, door het stimuleren van

de genezing van de extracellulaire matrix.

Doel van het onderzoek

De eerste doelstelling is het verschil aan te tonen in responspercentage tussen het bestudeerde product (T4020) en het vehikel: een vermindering van 50% of meer van de keratitis/ulcus t.o.v. de baseline (inclusie consultatie = V2 = Dag 0) geanalyseerd op Dag 28 (Consultatie 6).

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III studie, een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met 2 parallelle groepen vehikelgecontroleerd bij 124 evalueerbare patiënten die gedurende 28 dagen worden behandeld.

In totaal zullen 138 patiënten aan de studie deelnemen, om 124 evalueerbare patiënten over te houden (62 patiënten in elke groep).

Na randomisering zal elke evalueerbare patiënt het Testproduct of het Vehikel toegediend krijgen, door instillatie van één druppel in het zieke oog, om de twee dagen, gedurende 28 dagen.

Alle patiënten zullen 6 keer op consultatie gaan tijdens de studie:

- Screening consultatie: Dag-9/ Dag-7, patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria zullen het instemmingsformulier tekenen en willekeurig worden toegewezen aan één van de twee onderzoeksgroepen: CACICOL20® of vehikel (negatieve controle). De randomisering gebeurt centraal en gestratificeerd per centrum.

- Inclusie-consultatie: Dag 0 (Inclusie-consultatie: patiënten worden willekeurig in 1 van de 2 behandelingsgroepen ondergebracht via een centrale randomiseringsprocedure).

- Follow-up consultatie: Dag 7 / Dag 9,
- Follow-up consultatie: Dag 14 ($\pm$ 1 dag),
- Follow-up consultatie: Dag 21 ($\pm$ 2 dagen),
- Eindconsultatie: Dag 28 ($\pm$ 3 dagen).
- Geprotocolleerde controlevisite : 13 tot 15 dagen na de Eindbezoek.

De onderzoeker kan van Dag 7 tot het einde van de studie beslissen om:

- in geval van verbetering of stabilisering van de neurotrofische keratitis/cornea ulcus, de patiënt de toestemming geven om de studie verder te zetten.

- in geval van verslechtering van de neurotrofische keratitis/cornea ulcus, de patiënt aanraden om de studie stop te zetten.

In geval van terugtrekking uit de studie, zal de onderzoeker de meest

aangepaste behandeling aan de patiënt voorschrijven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Het instemmingsformulier zal moeten ondertekend zijn vóór de eerste consultatie (screening consultatie = V1) - Vragenlijst tijdens 1ste consultatie: demografie, medische en chirurgische oculaire voorgeschiedenis, voorgaande behandelingen - Vragenlijsten bij elke consultatie vanaf de inclusieconsultatie (V2): globale efficiëntie analyse door de onderzoeker, globale tolerantie analyse door de patiënt, huidige concomiterende behandelingen, oculaire symptomen. Oftalmologisch onderzoek: - Gecorrigeerde gezichtscherpte in beide ogen (verziend en bijziend) - Spleetlamponderzoek van het Ulcus/Keratitis - Analyse van de hoornvliesgevoeligheid - Klinisch onderzoek van het Ulcus/Keratitis - Onderzoek van het diepere Ulcus/Keratitis deeper - Meting van de oculaire druk - Meting van de oculaire pijn Naast de routineprocedure, kunnen bepaalde oftalmologische onderzoeken diepgaander worden uitgevoerd. Deze onderzoeken maken het mogelijk om een betere follow-up en een snellere behandeling te verzekeren, voor zover dit nodig mocht blijken.

Inschatting van belasting en risico

Dit geneesmiddelonderzoek werd al uitgevoerd op mensen en er werden geen neveneffecten waargenomen.

Er werd geen specifieke toxiciteit aangetoond en de klinische data duiden op een zeer goede tolerantie en een hoge veiligheidsgraad.

De voordelen van CACICOL20® is dat het onschadelijk is en gebruiksvriendelijk. Maar net zoals bij elke behandeling kan zich altijd een allergische reactie voordoen op één van de bestanddelen.

Artificiële tranen kunnen soms kleine oculaire irritaties veroorzaken.

Risico*s op allergische reacties: net zoals bij elk geneesmiddel is er een risico op allergische reactie. Enkele symptomen van die allergische reacties zijn: jeuk, piepende ademhaling, flauwte, zwelling rond de mond, keel of ogen, een snelle pols, transpiratie.

Risico*s m.b.t. de kleurstoffen: het gebruikt van de oranje kleurstof (fluoresceïne) in sommige onderzoeken kan bij de patiënt een oculaire irritatie of allergie veroorzaken

Risico*s m.b.t. de lokale anesthesie: in een enkel uitzonderingsgeval werd flauwte als gevolg van een vertraagd hartritme gerapporteerd.

Bij instillatie kan zich tijdelijk een stekend gevoel voordoen.

Dit onderzoek biedt het voordeel om een behandeling te krijgen met CACICOL20®. CACICOL20® maakt deel uit van een nieuwe categorie van geneesmiddelen, de regenererende bestanddelen die de snelheid en de kwaliteit van de genezing beïnvloeden en daardoor leiden tot de regeneratie van de beschadigde weefsels. CACICOL20® is een tissulaire matrix beschermer die de genezing van het chronische hoornvliesletsel stimuleert en de geassocieerde pijn vermindert. Het kan dus een gunstig effect hebben bij de behandeling van neurotrofische keratopathie of chronische neurotrofische ulcera.

Het voordeel van CACICOL20® is zijn onschadelijkheid, zijn gebruiksgemak en zijn milieuvriendelijkheid.

CACICOL20® kan daarom worden gebruikt als een alternatieve therapie op amniotische membraantransplantatie of autoloog serum bij patiënten met ernstige neurotrofische ulcera, door het stimuleren van de genezing van de extracellulaire matrix.

In geval van verbetering na 28 dagen behandeling, zonder volledige genezing van de chronische neurotrofische keratitis of chronische neurotrofische cornea ulcus, zal de oftalmoloog de patiënt verder opvolgen gedurende zes maand of tot er zich volledige genezing voordoet (follow-up na de studie). De patiënt zal dan een behandeling krijgen met CACICOL20® tegen dezelfde posologie.

Contactpersonen

Publiek

LABORATOIRES THEA

12, rue Louis Blériot no P.O. Box
Clermont-Ferrand Cedex 2 63017
FR

Wetenschappelijk

LABORATOIRES THEA

12, rue Louis Blériot no P.O. Box
Clermont-Ferrand Cedex 2 63017
FR

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)

Tijdens het selectiebezoek (Bezoek 1)

- Ondertekend informed consent voorzien van datum

- Geïnformeerde en gedateerde toestemming,

- Man of vrouw * 18 jaar,

- Patiënt met een chronische neurotrofe keratitis of een chronische neutrofe ulcus gedefinieerd door: Een maximumdiepte * 2/3 van het stroma + Een gedeeltelijke of volledige ongevoeligheid van het hoornvlies;Tijdens het inclusiebezoek (Bezoek 2)

- Geen verbetering van de chronische neurotrofe keratitis of de chronische neutrofe ulcus na 7 dagen behandeling met kunsttranen zonder bewaarmiddel (NaCl 0,9%)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Oogheelkundige exclusiecriteria;In het aangedane oog:

- Dreigend perforatierisico van de ulcus

- Descemetocèle

- Geperforeerde ulcus

- Hoornvliesabces;In het contralaterale oog:

- Betere gecorrigeerde gezichtsscherpte vanaf * 1/10;In beide ogen:

- Actieve ooginfectie

- Glaucoom/oculaire hypertensie;Systemische/niet-oogheelkundige exclusiecriteria;-

Algemene voorgeschiedenis die volgens de onderzoeker onverenigbaar is met het onderzoek (omstandigheid die de vitale prognose van de patiënt in het gedrang brengt)

- Allergische overgevoeligheid voor één van de stoffen van het onderzoeksproduct of het geteste product;Exclusiecriteria specifiek voor vrouwen;- Zwangerschap of borstvoeding

- Vrouwen van vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (orale anticonceptie, spiraaltje, anticonceptie via subcutaan implantaat, vaginale ring) of die geen hysterectomie of chirurgische sterilisatie ondergaan hebben of niet menopauzaal zijn.;Exclusiecriteria gerelateerd aan algemene aandoeningen;- Onvermogen van de patiënt om de onderzoeksinstructies te begrijpen en zijn geïnformeerde toestemming te geven

- Patiënt die de instructies niet naleeft (die bijvoorbeeld niet aanvaardt om aanwezig te zijn op de opvolgingsbezoeken, die een levensstijl heeft die onverenigbaar is met de behandelingstrouw)

- Deelname aan een andere klinische onderzoeksstudie de voorbije 3 maanden

- Patiënt die in het verleden al aan dit onderzoek deelgenomen heeft

- Volwassene onder gerechtelijke bescherming

- Patiënt die niet aangesloten is bij een ziekenfonds (voor Frankrijk);GELIJKTijdige

GENEESMIDDELEN/BEHANDELINGEN ZONDER GENEESMIDDELEN DIE NIET TOEGELATEN ZIJN

VOOR (7 dagen voor bezoek 1) EN TIJDENS HET ONDERZOEK

- Elke voorziene of voorzienbare wijziging van de volgende systemische behandelingen: ontstekingswerende en psychotrope behandelingen
- Het dragen van contactlenzen; GELIJKTijdige GENEESMIDDELEN/BEHANDELINGEN ZONDER GENEESMIDDELEN DIE NIET TOEGELATEN TIJDENS HET ONDERZOEK
- Elke systemische behandeling met steroïden
- Elke topische oog behandeling behalve degene die volgens het protocol aanvaard worden (aanvaard = ciclosporine zonder bewaarmiddel + kunsttranen zonder bewaarmiddel NaCl 0,9% 3 tot 8 keer per dag)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-11-2013
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	T4020 (CACICOL20®)
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	23-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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
Ander register	N°GMDN 58069
CCMO	NL45759.099.13