

# EEN MULTICENTER, OPEN-LABEL ONDERZOEKSVERLENGING OM DE LANGDURIGE VEILIGHEID EN VERDRAAGBAARHEID VAN LAMPALIZUMAB TE EVALUEREN BIJ PATIËNTEN MET GEOGRAFISCHE ATROFIE ALS GEVOLG VAN LEEFTIJDGEBONDEN MACULADEGENERATIE DIE EEN DOOR ROCHE GESPONSORD ONDERZOEK HEBBEN VOLTOOID

Gepubliceerd: 19-04-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

**PRIMAIRE DOEL** Primaire doel van dit onderzoek is de lange-termijn veiligheid en verdraagzaamheid van lampalizumab 10mg injecties in het oog te onderzoeken bij patiënten met GA ten gevolge van LMD. Hierbij wordt gekeken naar de incidentie en ernst van...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46297

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Omaspect/ GX30191

## 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:** Fase IIIb, Lampalizumab, macula degeneratie, open label extensie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- incidentie en ernst van de oculaire adverse events
- incidentie van niet oculaire systemische adverse events.

### Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Leeftijdgebonden 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) en een exsudatieve of natte vorm. De prevalentie van GA neemt exponentieel toe met de leeftijd en wordt ongeveer verviervoudigd per decennium 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 de leeftijd van 90 jaar.

GA veroorzaakt progressieve schade aan de macula, het centrale gebied in de retina (in het oog), die betrokken is bij het zien van kleine details bij lezen, rijden en het herkennen van gezichten. In het gevorderde stadium van de ziekte leidt GA tot ernstig centraal gezichtsverlies, wat het uitvoeren van veel handelingen in het dagelijks leven bemoeilijkt. De oorzaak van LMD is niet goed bekend. Maar uit recente wetenschappelijke onderzoeken is gebleken dat mensen met specifieke erfelijke (genetische) kenmerken een verhoogd risico op LMD hebben. Andere wetenschappelijke onderzoeken duiden erop dat een verhoogde werking van een bepaald deel van het immuunsysteem (met de naam 'alternatieve complementroute') betrokken zou kunnen zijn bij deze ziekte.

Op dit moment is er geen goedgekeurde behandeling voor GA. Lampalizumab, het onderzoeksmiddel, is ontworpen om de werking van de alternatieve complementroute af te remmen en wordt gegeven (de toedieningsweg) via intravitreale injectie in het oog.

Resultaten van een fase 2 studie (CFD4870g) laten zien dat lampalizumab de progressie van GA zou kunnen vertragen en dat de veiligheid en verdraagzaamheid bij gebruik van lampalizumab 10mg gedurende 18 maanden acceptabel is bij patiënten met GA ten gevolge van LMD.

Middels de open label Omaspect studie zal de lange termijn veiligheid en verdraagzaamheid van 10mg lampalizumab onderzocht worden in patiënten die de Spectri of Chroma studie (GX29176 or GX29815) hebben afgerond middels de week 96 visite.

Zie protocol paragraaf 1.4 pagina 18.

Zie protocol hoofdstuk 1 pagina 16-18..

## **Doel van het onderzoek**

### **PRIMAIRE DOEL**

Primaire doel van dit onderzoek is de lange-termijn veiligheid en verdraagzaamheid van lampalizumab 10mg injecties in het oog te onderzoeken bij patiënten met GA ten gevolge van LMD. Hierbij wordt gekeken naar de incidentie en ernst van de oculaire adverse events en van niet oculaire systemische adverse events.

### **EXPLORATIEVE DOELEN**

- GA oppervlakte progressie (gemeten via fundus autofluorescentie [FAF])
- Verandering in klinisch resultaat (als onder beschreven)
- Correlatie tussen GA oppervlakte progressie en verandering in klinisch resultaat

- De klinische en Patient-Reported outcomes (PROs) in de studie:

- o De beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) score, zoals gemeten indien studie vroegtijdig beëindigd voor patiënt

- o Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart (op 4 meter afstand)

- o BCVA score, zoals gemeten bij gebruik van de ETDRS chart op een start afstand van 4 meter bij lage belichting
- o Binoculaire en monoculaire lees snelheid, critical print size, en lees scherpheid, middels de Minnesota Low-Vision Reading Test (MNRead) of met Radner Reading Charts
- o Visueel functioneren gemeld door de patiënt beoordeeld met de National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25-item Version (NEI VFQ-25), zie voor details protocol pagina 19 alsook appendix 15 pagina 98.
- o Zelfstandig lezen gemeld door de patiënt beoordeeld met de Functional Reading Independence (FRI) Index score, zie protocol appendix 16 pagina 111.
- o In een geselecteerd aantal patiënten, macula functionele response zoals beoordeeld door mesopic microperimetrie en gemeten door het aantal scotomatous punten en verandering in macula gevoeligheid - NA for sites in Nederland

Eventueel kan de sponsor additionele beoordelingen toevoegen aan deze Omaspect studie (GX30191), welke dan via een addendum op het protocol zullen worden aangeboden.

#### PHARMACOKINETISCHE DOELEN

Het pharmacokinetische doel van deze studie is het observeren van de systemische pharmacokinetiek. Het exploratieve PK doel is het observeren van de concentratie van lampalizumab in het kamervocht (optioneel sample) en het exploreren van mogelijke relaties tussen lampalizumab PK, biomarkers, en klinisch gerelateerde eindpunten.

#### IMMUNOGENICITY DOELEN

Het evalueren van de immuunreactie op lampalizumab via de analyse van de incidentie van anti-therapeutische antilichamen (ATAs) tijdens de studie in vergelijking met de baseline.

Het exploratieve Immunogeniciteits doel voor deze studie is het evalueren van mogelijke effecten van de ATAs op de effectiviteit, veiligheid, biomarker en PK eindpunten.

#### BIOMARKER DOEL

Het exploreren van de relatie tussen de biomarkers en met de eindpunten van de studie. Deze biomarkers omvatten de genetische varianten gezien in de patiënten die aan de Chroma of Spectri studie (GX29176 en GX29185) hebben deelgenomen, kandidaat anatomische biomarkers geïdentificeerd middels spectraal-domein Optische coherentie tomografie (SD-OCT), levels complementeiwitten in het bloed en moleculaire biomarkers gemeten in de optionele oogvochtmonster, zie het aparte patiënteninformatieformulier RCR en protocol appendix 19 pagina 125 alsook de Schedule of assessments appendix 1 pagina 65-78.

Zie verder protocol hoofdstuk 2 pagina 19-20

In deze open label onderzoeksverlenging krijgt de patiënt lampalizumab 10mg via intravitreale injectie ofwel elke 4 weken (Q4W) ofwel elke 6 weken (Q6W).

Lampalizumab is een experimenteel geneesmiddel, wat betekent dat gezondheidsautoriteiten lampalizumab niet hebben goedgekeurd voor de behandeling van GA.

## **Onderzoeksopzet**

Omaspect is een fase 3b multicenter, open-label onderzoeksverlenging om de langdurig veiligheid en verdraagzaamheid van lampalizumab te evalueren bij patiënten met geografische atrofie als gevolg van leeftijdgebonden maculadegeneratie die een door de Roche gesponsord onderzoek hebben voltooid (GX29176 Chroma of GX29185 Spectri). Patiënten uit deze studies die eerder gestopt zijn met de onderzoeksbehandeling dan de laatste visite op week 96 komen niet in aanmerking om aan de Omaspect studie mee te doen.

Er zullen dan ook twee groepen patiënten deelnemen aan deze studie: patiënten die eerder lampalizumab hebben ontvangen en patiënten die de schijninjectie hebben gekregen. Patiënten ontvangen in de Omaspect studie allen lampalizumab maar zullen niet weten wat ze in de Spectri / Chroma hebben gekregen. De week 96 visite zal de laatste visite zijn van de Spectri / Chroma studie, maar zal tevens de eerste visite (Dag 1) zijn van de Omaspect. De patiënt moet dan wel aan de in- en exclusie criteria van de Omaspect voldoen.

Tijdens de studie zullen de patiënten alleen de 10mg lampalizumab ontvangen in het oog die tijdens de Chroma/ Spectri is behandeld. Op Dag 1 start de behandeling en de patiënten blijven in hetzelfde schema als tijdens de Chroma/ Spectri: injectie van lampalizumab elke 4 of elke 6 weken ( $\pm 5$  dagen).

Zie protocol hoofdstuk 3, pagina 20-22.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

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

## **Inschatting van belasting en risico**

De patiënt kan bijwerkingen krijgen van de geneesmiddelen of procedures die in dit onderzoek worden gebruikt. Bijwerkingen kunnen variëren van licht tot zeer ernstig en verschillen van persoon tot persoon. Iedereen die aan het onderzoek deelneemt, zal nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen. De sponsor, de onderzoeksarts en andere artsen kennen echter niet alle bijwerkingen die zouden kunnen optreden. De onderzoeksarts kan medicatie geven om deze bijwerkingen te helpen verminderen, en het kan zijn dat de patiënt tijdelijk of definitief moet stoppen met het gebruik van lampalizumab. Veel bijwerkingen verdwijnen snel nadat de oorzaak is weggenomen. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig zijn, lang aanhouden of nooit meer verdwijnen. Er kan zelfs een risico op overlijden bestaan.

In een afgerond onderzoek, kregen patiënten met GA ofwel maandelijks ofwel om de maand injecties gedurende een behandelperiode van 18 maanden. De ervaring in

dat onderzoek wees uit dat de toediening van lampalizumab injecties in de loop van de tijd goed werd verdragen. De mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksgeneesmiddelen en gerelateerde procedures staan hieronder beschreven.

#### BIJWERKINGEN WAARVAN BEKEND IS DAT ZE VERBAND HOUDEN MET ATEZOLIZUMAB EN/OF OOGINJECTIE

Er zijn incidenten die zijn gemeld door een klein aantal patiënten na gebruik van lampalizumab in eerdere klinische onderzoeken. Deze incidenten, die zijn waargenomen met andere injecties in de ogen, zijn ook gezien bij gebruik van lampalizumab. De hieronder vermelde frequenties berusten op gebruik van lampalizumab bij in totaal 147 patiënten, die meededen aan eerdere klinische onderzoeken.

Zeer vaak (komt voor bij minimaal 1 op de 10 behandelde patiënten):

- Bloeding van het dunne vlies dat het oogwit en de binnenzijde van het ooglid bedekt
- Tijdelijke toename van druk in het oog
- Oogpijn

Vaak (komt voor bij minimaal 1 op de 100 tot 1 op de 10 behandelde patiënten):

- Oogirritatie
- Zwelling van het dunne vlies dat het oogwit en de binnenzijde van het ooglid bedekt
- Gevoel alsof er iets in het oog zit

Soms (komt voor bij minimaal 1 op de 1000 tot 1 op de 100 behandelde patiënten):

- Een ernstige ooginfectie genaamd endoftalmitis

#### BIJWERKINGEN DIE MOGELIJK VERBAND HOUDEN MET ATEZOLIZUMAB EN/OF OOGINJECTIE OOGGERELATEERDE COMPLICATIES

Er bestaat een kans dat het gezichtsvermogen slechter wordt, wat het gevolg kan zijn van progressie van de oogziekte, een bijwerking van de injecties met onderzoeksmiddel of andere redenen. Het onderzoeksmiddel kan een ontsteking in het oog veroorzaken, die kan worden ervaren als roodheid, zwelling of pijn in het oog. Deze ontsteking hoeft niet met bacteriën te maken te hebben. Het onderzoeksmiddel kan ook het risico op bepaalde bacteriële infecties in het oog verhogen; maar dit risico is tot op heden niet waargenomen in eerdere studies met het onderzoeksmiddel bij dieren of mensen.

De injectie van het onderzoeksmiddel in het oog kan bijwerkingen veroorzaken. Deze bijwerkingen zijn onder meer het loslaten van de retina van de onderliggende laag met pigmentcellen of vertroebeling van de ooglenzen (cataract) of tijdelijk verlies van gezichtsvermogen door toenemende druk in het oog. Bij enkele patiënten was het nodig om met een naald oogvocht weg te nemen om de druk in het oog te verminderen en het tijdelijke verlies van gezichtsvermogen op te lossen.

Zoals beschreven in sectie E9 kan de patiënt bijwerkingen krijgen van de

geneesmiddelen of procedures die in dit onderzoek worden gebruikt. Zo zijn er

bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van lampalizumab, ooginjecties, interacties met andere geneesmiddelen, allergische reacties, mogelijke risico's en ongemak in verband met bloedafname, risico's van fluoresceïne-angiografie, risico's op bloedingen die verband houden met gebruik van bloedverdunners, mogelijke risico's in verband met verlies van privacy en risico's voor de voortplanting. Dit staat beschreven in de patienteninformatiebrief.

Zie voor de (mogelijke) bijwerkingen de patienteninformatiebrief en het IB.

## Contactpersonen

### Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a Beneluxlaan 2a  
Woerden 3446 GR  
NL

### Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a 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.
- bereidheid en het vermogen om aan alle onderzoeksafspraken en onderzoeksbeoordelingen deel te nemen
- de patiënt heeft aan studie GX29185 or studie GX29176 meegedaan en deze voltooid. Dat wil zeggen de visite van week 96 afgerond en de patiënt is dus niet voortijdig met behandeling gestopt.
- Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: moeten abstinēt blijven (onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik maken van anticonceptie met een fout percentage van \* 1% per jaar gedurende de behandeling en voor tenminste 30 dagen na de laatste dosering van lampalizumab

Zie voor meer details protocol pagina 23-24.

- For men: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive measures, and agreement to refrain from donating sperm.

Zie voor meer details protocol pagina 23

- Voor patiënten die deelnemen aan de microperimetrie (alleen geselecteerde sites): moeten aan de microperimetrie testen deelgenomen hebben tijdens de hoofdonderzoeken (Chroma en Spectri) -Sites in Nederland participeren niet aan de microperimetrie studie.

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

- Gelijktijdige oculaire condities die gelden als exclusie criteria

Geschiedenis van oogziekte 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.

- gelijktijdige systemische condities die gelden als exclusie criteria

Geschiedenis van andere ziekte, metabolische dysfunctie, lichamelijk 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;

Aanleg voor of voorgeschiedenis van een verhoogd risico op infectie (zie sectie 4.1.2 van het protocol);

Behoeftē aan continu gebruik van medicatie of behandeling zoals omschreven in de \*Uitgesloten therapie\* sectie van het protocol (zie sectie 4.4.2)

Zwangere of borstvoedende vrouwen, of van plan zwanger te worden tijdens de studie. (zie sectie 4.1.2 van het protocol).



# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 3                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 17-08-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 2                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | lampalizumab |
| Generieke naam: | lampalizumab |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-04-2017         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-07-2017         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-08-2017         |
| Soort:              | Amendement         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-10-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-12-2017         |
| 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            | EUCTR2016-000423-13-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02745119            |
| CCMO               | NL61473.018.17         |