

Universele zeldzame genenstudie: een registratie en natuurlijk beloop studie van retinale dystrofieën gessocieerd met zeldzame ziekteveeoorzakende genetische varianten

Gepubliceerd: 19-06-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

IRD's zijn genetisch divers (tot nu toe zijn er 280 oorzakelijke genen geïdentificeerd) (<https://sph.uth.edu/retnet/>) en hebben enorm verschillende klinische manifestaties, waaronder de leeftijd waarop de ziekte begint, de ernst van de ziekte,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Oogaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56829

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Uni-Rare

Aandoening

- Oogaandoeningen, congenitaal
- Oogaandoeningen, congenitaal (excl. glaucoom)

Synoniemen aandoening

genetische oogziekte, retinale dystrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: JAEB Center For Health Research

Overige ondersteuning: Foundation Fighting blindness

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: erfelijke retinale ziektes, retinale dystrofieën, zeldzaam, ziekteveroorzakende genetische varianten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De lijst met kandidaat-eindpunten om de IRD-progressie te meten en te begrijpen

is enorm. Visuele functieresultaten, zoals gezichtsscherpte (VA),

contrastgevoeligheid, kleurenzicht, microperimetrie (MP), full-field

stimulusdrempel (FST) en full-field electroretinogram (ffERG), meten de

prestaties van de componenten van het visuele systeem in de klinische omgeving

en vertegenwoordigen de maatstaven van wat klinisch betekenisvol is.

Structurele of anatomische metingen, zoals fundus autofluorescentie (FAF) en

optische coherentietomografie (OCT), vertegenwoordigen kandidaat-biomarkers of

surrogaateindpunten die het potentieel hebben om klinisch voordeel te

voorspellen. Structurele maatregelen vormen een groeiend gebied van

IRD-onderzoek als gevolg van nieuwe technologieën en betere beeldverwervings-

en interpretatietechnieken en zijn een prioriteitsgebied dat wordt

geïdentificeerd door gap-analyses.

Secundaire uitkomstmaten

Functionele zichtmetingen, die zijn ontworpen om uitdagingen uit het echte

leven bij dagelijkse activiteiten weer te geven, omvatten door de patiënt

gerapporteerde resultaten. Hoewel er een verscheidenheid aan hulpmiddelen

bestaat, is er weinig bekend over de toepasbaarheid ervan binnen elk genotype.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Erfelijke netvliesdegeneraties (IRD's) treffen ongeveer 2 tot 3 miljoen mensen wereldwijd. De opkomst van veelbelovende behandelmethoden is de afgelopen jaren snel toegenomen, waaronder genbewerking en augmentatie (ziekte in een vroeg stadium), neuroprotectie (ziekte in het middenstadium), protheses, optogenetica en celtherapie om een **lichtgevoel te herstellen (ziekte in een laat stadium). Ondanks de vooruitgang in de ontwikkeling van therapieën en een groeiend aantal interventionele onderzoeken (<https://www.clinicaltrials.gov/>) voor IRD's, blijven er aanzienlijke hindernissen bestaan **bij het ontwerpen van onderzoeken en het verplaatsen van de therapie door het ontwikkelingsproces. Verschillende artikelen hebben on vervulde behoeften beoordeeld en topprioriteiten geïdentificeerd om de belofte van behandeling vooruit te helpen in een complex landschap van IRD-onderzoek. Het gemeenschappelijke thema van de aanbevelingen is de vitale behoefte aan natuurhistorisch onderzoek, de fundamentele basis voor het ontwerp van proeven en de ontwikkeling van geneesmiddelen.

Doel van het onderzoek

IRD's zijn genetisch divers (tot nu toe zijn er 280 oorzakelijke genen geïdentificeerd) (<https://sph.uth.edu/retnet/>) en hebben enorm verschillende klinische manifestaties, waaronder de leeftijd waarop de ziekte begint, de ernst van de ziekte, de snelheid van progressie en structurele en functionele afwijkingen. Het begrijpen van deze fenotypische heterogeniteit is een grote uitdaging voor potentiële therapieontwikkelaars. Het is van cruciaal belang om genetische factoren te identificeren die van invloed zijn op de ernst en progressie van de ziekte, inclusief de impact van mutatiespecifieke variaties binnen genen. Om deze verschillen te begrijpen zijn natuurhistorische gegevens, zowel longitudinaal als cross-sectioneel, binnen elke genenpopulatie nodig. Idealiter zouden deze onderzoeken voldoende gevallen omvatten om een ** verscheidenheid aan genen te evalueren. subgroepen over genetische, fenotypische en omgevingsfactoren. De hoeksteen van een goed proefontwerp is een goed eindpunt. Om het beste kandidaat-eindpunt voor het evalueren van de progressie van de ziekte en uiteindelijk de behandelingseffecten in een onderzoek te identificeren, moeten veel eigenschappen in overweging worden genomen. Deze omvatten gevoeligheid, reproduceerbaarheid, correlatie met andere maatstaven van ziekteprogressie, hoeveel verandering binnen de persoon niet te meten is variabiliteit, en of verandering binnen de persoon klinisch betekenisvol is.

Voor een bepaalde behandeling hangt de beste maatregel ook af van het verwachte voordeel; herstel van het gezichtsvermogen versus vertraging van de progressie. Omdat IRD's genetisch divers zijn, is het belangrijk deze eigenschappen binnen elk gen te begrijpen

Onderzoeksopzet

Individuele natuurhistorische studies voor elk zeldzaam RD-gen zijn niet haalbaar. Veel centra hebben slechts één (1) - twee (2) patiënten voor een bepaald RD-gen en zijn mogelijk niet in staat de middelen te besteden die nodig zijn om elk onderzoek uit te voeren. Individuele onderzoeken vergen ook aanzienlijke opstarttijd (bijvoorbeeld contracten, goedkeuringen van de IRB/Ethische Commissie) en kosten voor onderzoeksmanagement, ongeacht het aantal patiënten. Eén enkel universeel protocol waarbij alle zeldzame RD-genen kunnen worden ingeschreven, zou deze inefficiënties aanpakken. Vanwege de enorme fenotypische diversiteit is de gelijktijdige open inschrijving van alle zeldzame RD-genen rechtstreeks in een longitudinaal natuurhistorisch onderzoek problematisch. Ongerichte inschrijvingsinspanningen verspreid over honderden genen zullen de tijdlijnen voor het verzamelen en analyseren van gegevens binnen gerichte genen verwateren. Een oplossing is het creëren van een universeel register dat openstaat voor alle zeldzame RD-genen, om patiënten cross-sectioneel te karakteriseren binnen alle zeldzame RD-genen (mild, matig en ernstig verlies van gezichtsvermogen), zodat ze klaar zijn om te worden opgenomen in een daaropvolgende universele longitudinale natuurlijke historie studie indien hun gen wordt geselecteerd. Dit tweefasenplatform zal (1) repetitieve processen zoals certificering, training, goedkeuring door regelgevende instanties en contractovereenkomsten elimineren, (2) de kosten verlagen en de tijdlijnen voor longitudinale onderzoeken versnellen en (3) gebruikmaken van een grote steekproefomvang en gestandaardiseerde gegevensverzameling in de cross -sectioneel onderzoek om te onderzoeken in hoeverre genen met gemeenschappelijke ziektemechanismen vergelijkbare klinische manifestaties hebben (bijvoorbeeld bepalen of en hoe sommige genen in sommige analyses kunnen worden samengevoegd).

Inschatting van belasting en risico

Bekende potentiële risico's

De meeste onderzoeksprocedures worden beschouwd als onderdeel van de standaardzorg voor netvliesdegeneraties. Dit onderzoek zal bepaalde informatie over deelnemers verzamelen, waaronder identificeerbare, persoonlijke informatie, zoals de geboortedatum (zal worden verzameld indien toegestaan ** door de regelgevende instanties van de site). Het onderzoek beschikt over procedures om die informatie te beschermen. Er bestaat echter een kans dat deze bescherming verloren gaat. Dit zou een verlies van vertrouwelijkheid betekenen. Er worden speciale inspanningen geleverd om ervoor te zorgen dat dit niet gebeurt.

De onderstaande paragrafen vatten de risico's en ongemakken samen die zich kunnen voordoen tijdens de periode van prospectieve gegevensverzameling.

- Risico's verbonden aan het testen van VA, KP, SP, MP, FST, ERG, OCT en PRO's kunnen verveling en frustratie omvatten, maar er zijn geen blijvende nadelige effecten geassocieerd met deze niet-invasieve tests
- Verwijdende oogdruppels zullen worden gebruikt als onderdeel van het oogonderzoek en voorafgaand aan sommige onderzoeken. Uitzettende oogdruppels kunnen prikken, lichtgevoeligheid of een allergische reactie veroorzaken. Er bestaat een klein risico op het induceren van een aanval van nauwehoekglaucoom door de pupilverwijding. Alle deelnemers zullen echter meestal meerdere keren pupilverwijding hebben gehad en daarom is het risico uiterst klein. Als glaucoom optreedt, is behandeling beschikbaar.
- In zeldzame gevallen kan het hoornvlies bekrast raken tijdens het meten van de IOD of het gebruik van een contactlenselektrode. Een schaafwond als deze kan pijnlijk zijn, maar geneest snel zonder blijvende gevolgen. Als een deelnemer een schaafwond van het hoornvlies ervaart, kan er een traanzalf worden toegediend en kan er een ooglapje of gaasje over het oog worden geplaatst.

Bekende potentiële voordelen

Van deelnemers aan het onderzoek wordt niet verwacht dat zij direct voordeel zullen halen uit deelname aan dit onderzoek. Deelnemers aan het onderzoek die aan dit onderzoek deelnemen, kunnen baat hebben bij intensieve aandacht van het onderzoekspersoneel en de onderzoeker(s). De risico's van deelname aan het onderzoek wegen niet op tegen de voordelen. Voordelen zijn onder meer meer aandacht van het onderzoekspersoneel en de mogelijkheid om bij te dragen aan een beter begrip van de cross-sectionele beschrijving en natuurlijke geschiedenis van retinale degeneraties als gevolg van varianten in zeldzame genen, wat kan bijdragen aan de toekomstige ontwikkeling van behandelingen.

Het risiconiveau voor dit protocol wordt als niet groter dan minimaal risico beschouwd. Er zal een risicogebaseerde monitoringbenadering worden gevolgd, in overeenstemming met de FDA *Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations - A Risk-Based Approach to Monitoring* (augustus 2013).

Contactpersonen

Publiek

JAEB Center For Health Research

15310 Amberly Dr # 350
Tampa FL 33647
US

Wetenschappelijk

JAEB Center For Health Research

15310 Amberly Dr # 350
Tampa FL 33647
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- U heeft Netvliesdegeneratie
- Als u een of meer mutaties in een van uw genen heeft die de oorzaak zijn van uw netvliesdegeneratie
- u bent bereid en in staat toestemming te geven
- u bent bereid om gedurende vier jaar jaarlijkse studietelefoongesprekken te voeren
- u heeft ogen waarin fotografische beeldvorming mogelijk is
- u bent Minimaal 4 jaar oud

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- U heeft een voorgeschiedenis van behandelingen die het netvlies kunnen hebben aangetast

- U heeft een voorgeschiedenis van bepaalde oogaandoeningen of operaties die van invloed kunnen zijn op de tests voor dit onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 27-09-2024

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-06-2024

Soort: Eerste indiening

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
CCMO	NL85416.091.23