

De werkzaamheid en veiligheid van bimatoprost SR bij patiënten met openhoek-glaucoom of oculaire hypertensie

Gepubliceerd: 27-03-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Evalueren van de werkzaamheid in het verlagen van de intraoculaire druk (IOD) en de veiligheid van 2 dosissterkten bimatoprost SR bij patiënten met openhoek-glaucoom (OHG) of oculaire hypertensie (OHT) na de eerste en daaropvolgende toedieningen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Glaucoom en oculaire hypertensie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45083

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARTEMIS II

Aandoening

- Glaucoom en oculaire hypertensie

Synoniemen aandoening

glaucoom en verhoogde druk in het oog

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Allergan Limited

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bimatoprost SR, oculaire hypertensie, openhoek-glaucoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Responsmetingen

Werkzaamheid: intraoculaire druk (IOD) gemeten met behulp van

Goldmann-aplanatietonometrie.

Veiligheid: bijwerkingen; oculaire parameters zoals bepaald via beoordeling van de gezichtsscherpte en het gezichtsveld; evaluatie van macroscopische bulbaire conjunctivale hyperemie en de kleur van de iris; beoordeling van de endotheelceldichtheid en de corneadikte; IOD-meting, biomicroscopische en oftalmoscopische onderzoeken (waaronder gonioscopie met beoordeling van bimatoprost SR-implantaat, onderzoek van de optische schijf en onderzoek van de oogfundus); en optische coherentietomografie (OCT) van de macula.

Secundaire uitkomstmaten

NA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de lopende 192024-041D fase 1/2 klinische studie, suggereren de voorlopige resultaten dat Bimatoprost SR biedt IOD-verlagend effect vergelijkbaar met actuele prostaglandine-analogen in de sterktes voorgesteld in dit fase 3 onderzoek. Daarnaast is het veiligheidsprofiel van Bimatoprost SR in sterktes van 20 ug (2 x 10 ug) of minder in de fase 1/2 onderzoek aanvaardbaar geweest en ondersteunt het bijkomende klinische studie bij de mens. De huidige studie 192024-092 is een gerandomiseerde, patient en werkzaamheid-evaluator gemaskeerd, parallelle groepen vergelijking om de veiligheid te evalueren en

het IOD-verlagende effecten van herhaalde toedieningen van 10 µg of 15 µg Bimatoprost SR bij patiënten met OHG of OHT open iridocorneale hoeken inferieur in het studie-oog door klinische gonioscopie.

De 2 sterktes bimatoprost SR wordt vergeleken versus een controlegroep behandeld met de actieve comparator, topicaal toegepand timolol 0,5%. Timolol is een gevestigde behandeling van IOD verlaging van glaucoom en oculaire hypertensie en is gebruikt als comparator in andere IOD-verlagend studies.

Doel van het onderzoek

Evalueren van de werkzaamheid in het verlagen van de intraoculaire druk (IOD) en de veiligheid van 2 dosissterkten bimatoprost SR bij patiënten met openhoek-glaucoom (OHG) of oculaire hypertensie (OHT) na de eerste en daaropvolgende toedieningen.

Onderzoeksopzet

Studieopzet

Structuur: fase 3, meerdere centra, gerandomiseerd, gemaskeerd, vergelijking van parallele groepen (2 dosissterkten bimatoprost SR versus actieve controle), herhaalde toediening.

Duur: ongeveer 22 maanden, inclusief een screening van maximaal 28 dagen voorafgaand aan de uitwasperiode, een uitwasperiode van maximaal 42 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van de studiemedicatie, een behandelingsperiode van 52 weken plus 8 maanden verlengde follow-up.

Behandelingsgroepen in de studie: groepen met een verschillende dosis bimatoprost SR: 10 µg en 15 µg.

Controle: timolol-oogdruppels plus een naaldloze schijnprocedure (onder andere aanraken van het oog op de inbrengplaats met een naaldloze applicator).

Dosering/doseringsschema: de patiënten krijgen een van de twee dosissterkten bimatoprost SR of de controlebehandeling in het te bestuderen oog (studie-oog) op dag 1 (met een herhaalde toediening van dezelfde dosissterkte of schijnprocedure in week 16 en week 32).

Patiënten die met bimatoprost SR worden behandeld, krijgen bimatoprost SR intracameraal toegediend in het studie-oog met behulp van een voorgevulde applicator. Tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds) worden timolol-placebo-oogdruppels gebruikt om de behandeling van patiënten die bimatoprost SR in het studie-oog krijgen toegediend, te maskeren. Op het andere oog wordt een naaldloze schijnprocedure toegepast (hierna 'schijntoediening' of 'schijntoedieningsprocedure' genoemd) plus plaatselijke toediening van timolol-oogdruppels, tweemaal per dag. De patiënten in de controlegroep krijgen een schijntoediening plus timolol in beide ogen.

De patiënten dienen de oogdruppels die in het kader van de studie worden geleverd (een placebo of timolol), zelf toe in beide ogen, te beginnen met de avonddosis op de dag waarop de eerste toediening (bimatoprost SR of de schijntoediening) wordt gegeven. De patiënten gaan door met het toedienen van

de oogdruppels gedurende de hele studie, en wel 's ochtends (8:00 ± 1 uur) en 's avonds (20:00 ± 1 uur) met ongeveer 12 uur daartussen, met uitzondering van de ochtend van een vervolgbezoek, waarbij de ochtenddosis oogdruppels op de studielocatie wordt toegediend.

Randomisatie/stratificatie: de patiënten worden gerandomiseerd naar de behandelingsgroepen met een verhouding van 1:1:1 (bimatoprost SR 10 µg:bimatoprost SR 15 µg:controle). Bij de randomisatie wordt een indeling gemaakt naar de IOD van het studie-oog op uur 0 van de baseline (≤ 25 mmHg of > 25 mmHg).

Bezoekschema: patiënten die de volledige studie voltooien zonder IOD-verlagende medicatie te gebruiken die niet aan de studie is gerelateerd (geldt voor beide ogen), leggen minimaal 25 bezoeken af en voeren 6 telefoongesprekken. Het schema omvat:

- Screening (maximaal 28 dagen); uitwasperiode van maximaal 42 dagen voor beiden ogen (kan starten nadat de screeningprocedures zijn voltooid en de locatie bevestiging heeft gekregen via het leescentrum van de kwalificatie wat betreft iridocorneale hoek, bepaald door middel van AS-OCT (optische coherentie-tomografie van het anterieure segment)); baseline (dag 3 tot 1)

- Behandelingsperiode

- o Cyclus 1: behandeldag dag 1; dag 2; telefoongesprek op dag 4 en dag 8; bezoeken in week 2, 6, 12 en 15

- o Cyclus 2: behandeldag week 16; cyclus 2 dag 2; telefoongesprek op cyclus 2 dag 4 en dag 8; bezoeken in week 18, 22, 28 en 31

- o Cyclus 3: behandeldag week 32; cyclus 3 dag 2; telefoongesprek op cyclus 3 dag 4 en dag 8; bezoeken in week 34, 38, 44, 48 en 52

- Verlengde follow-up

- o Bezoeken in maand 14, 16, 18 en 20/afsluiting

Evaluatie van de IOD vindt plaats op 2 tijdstippen: uur 0 (8:00 ± 1 uur) en uur 2 (uur 0 + 2 uur (± 30 min)).

Patiënten die in geen van beide ogen IOD-verlagende medicatie hebben gekregen die niet aan de studie is gerelateerd (is verboden vóór week 52), krijgen een herhalingsdosis bimatoprost SR (of een schijntoediening in het studie-oog voor de controlegroep en een schijntoediening in het andere oog voor alle patiënten) tijdens de bezoeken in week 16 en week 32, zoals aangegeven. De toediening mag niet plaatsvinden als de onderzoeker van mening is dat de veiligheid in het gedrang kan zijn. Patiënten die in beide ogen IOD-verlagende medicatie hebben gekregen die niet aan de studie is gerelateerd, worden nog ten minste 12 maanden lang na de laatste dosis bimatoprost SR of de laatste schijnprocedure gecontroleerd, waarna zij met toestemming van de onderzoeker de studie vervroegd mogen verlaten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosering/doseringsschema: de patiënten krijgen een van de twee dosissterkten bimatoprost SR of de controlebehandeling in het te bestuderen oog (studie-oog) op dag 1 (met een herhaalde toediening van dezelfde dosissterkte of schijnprocedure in week 16 en week 32).

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico

Er zijn mogelijke bijwerkingen en ongemakken die met de procedures en de onderzoeksbehandeling verband houden. De proefpersoon kan enkele, alle of geen van deze bijwerkingen ervaren.

Bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel

Risico's van Bimatoprost SR:

Bimatoprost SR bevat dezelfde werkzame stof als de bimatoprost-oogdruppels (LUMIGAN®) die commercieel goedgekeurd zijn voor verlaging van de druk in het oog bij patiënten met glaucoom en oculaire hypertensie. Bijwerkingen en ongemakken die zijn gemeld door patiënten die de oogdruppels gebruiken zijn: roodheid van het oog, groei van de wimpers, jeuk in het oog, droogheid, brandend/stekend gevoel, zandgevoel (het gevoel dat een vreemd lichaamsvoorwerp in het oog zit), visuele stoornis (wazig zien), donkere verkleuring van de iris (oogkleur). Minder dan 1% van de patiënten die oogdruppels gebruiken ervaart ademhalingsproblemen, astma, verergering van astma, en veranderingen van de bloeddruk of hartslag. Bimatoprost wordt in dit onderzoek niet in de vorm van oogdruppels gegeven.

Risico's van Timolol-oogdruppels:

Bijwerkingen of ongemakken aan ogen die met de oogdruppels verband houden zijn: ontsteking van het oppervlak van het oog, vochtophoping in het centrale gebied van het netvlies, huidallergieën rond de ogen, afhankelijk ooglid, roodheid van het oog, irritatie of jeuk van het oog, de ogen voelen droog of minder gevoelig aan, verlies van de oppervlakkige laag van het hoornvlies, wazig zien of dubbelzien. Andere mogelijke bijwerkingen zijn: astma, verergering van astma of een andere longziekte, ademhalingsproblemen, trage of onregelmatige hartslag, lage of hoge bloeddruk, beroerte, ontoereikende bloedstroom naar de hersenen, verergering van hartfalen, verergering van angina, plotseling wegvallen van de hartslag, vochtophoping in de longen en het lichaam, of andere hartaandoeningen, slechte bloedcirculatie, allergische reacties, duizeligheid, flauwvallen, slaperigheid of slapeloosheid, psychische stoornissen, moeheid, hoofdpijn, misselijkheid, diarree, indigestie, droge mond, verstoring van het smaakgevoel, spierpijn, maskering van symptomen van een lage bloedsuikerspiegel of van overactiviteit van de schildklier, weefselfibrose in de onderbuik, verminderde libido, impotentie, systemische lupus erythematosus.

Risico's van oogverwijdende druppels

Bijwerkingen en ongemakken die verband houden met de druppels die worden gebruikt om de pupillen van de proefpersoon open te maken zijn: stekend gevoel, gevoeligheid voor licht en wazig zien. Als de pupillen van de proefpersoon vergroot zijn, zullen zijn/haar ogen

gevoelig zijn voor licht (omdat meer licht in het oog komt) en kan hij/zij problemen hebben met het focussen op nabije voorwerpen. Deze effecten kunnen verscheidene uren aanhouden, afhankelijk van de sterkte van de gebruikte druppels. Het is verstandig als de proefpersoon een zonnebril meeneemt bij deze afspraken. De proefpersoon dient geen motorvoertuig te besturen voordat het zicht weer normaal is.

Bijwerkingen van de onderzoeksprocedures

Procedure voor toediening van het onderzoeksgeneesmiddel:

Risico's van lokale verdoving

Bijwerkingen en ongemakken van lokale verdoving kunnen zijn: zwelling, roodheid en allergische reactie op de verdoving.

Risico's van toediening van Bimatoprost SR

Bijwerkingen en ongemakken die met de Bimatoprost SR-procedure verband houden kunnen zijn:

- mogelijk verlies van endotheelcellen van het hoornvlies (de laag cellen die de binnenzijde van het hoornvlies bekleedt) doordat Bimatoprost SR de binnenste laag van het hoornvlies raakt - waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten.

- pijn of abnormaal gevoel in het oog, bloeding op de injectieplaats, tranen, gevoeligheid voor licht - waargenomen bij meer dan 10% van de patiënten.

- Wazig zicht, oogontsteking en weglekken van een klein beetje vocht van de injectieplaats - - waargenomen bij meer dan 1%, maar minder dan 10% van de patiënten.

- In zeldzame gevallen kan gedeeltelijk of totaal verlies van het zicht vanwege infectie, bloeding, netvliesloslating, of staar optreden na injecties in het oog - waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten.

- Een klein beetje bloed in de voorkamer van het oog (het gebied tussen het hoornvlies [het doorzichtige buitenste deel van het oog] en de inwendige iris [het gekleurde deel van het oog]) dat een verhoogde oogdruk veroorzaakt is gemeld bij patiënten met een bloedziekte, sikkcelziekte genaamd, na plaatsing van Bimatoprost SR - waargenomen bij meer dan 1%, maar minder dan 10% van de patiënten.

Bimatoprost SR wordt niet aan weefsel vastgemaakt en valt in principe naar de laagste positie in het oog. Er bestaat echter een kleine kans dat Bimatoprost SR zich vanuit de lage positie verplaatst. Als dit gebeurt, zou de proefpersoon de Bimatoprost SR in het oog kunnen zien vóór de iris (het gekleurde deel van het oog).

In het zeldzame geval dat de Bimatoprost SR om veiligheidsredenen moet worden verwijderd, zal de onderzoeksarts dit doen door een sneetje te maken, op

dezelfde manier als bij een staaroperatie. Hoewel het eenzelfde sneetje is als bij een staaroperatie, zal bij de ingreep om Bimatoprost SR te verwijderen niet de oog lens worden verwijderd of vervangen en zal de ingreep geen behandeling voor staar bieden. Niet onbeduidende risico's die met de verwijdering van Bimatoprost SR verband houden en die invloed op het zicht zouden kunnen hebben (Als de verwijdering van Bimatoprost SR om wat voor reden dan ook in de toekomst vereist is, kan dat van invloed zijn op het zicht, afhankelijk van de reden voor de verwijdering van het implantaat. Het is niet bekend in welke mate er mogelijke invloed op het zicht is) zijn de vorming van grijze staar en postoperatieve gebeurtenissen, bestaande uit irritatie op de plaats van de ingreep waar de hechtingen zitten, zwelling van het hoornvlies (het doorzichtige deel van het oog), astigmatisme (een oogaandoening die tot wazig zien leidt), en zwelling in het inwendige achterste deel van het oog dat het centrale zicht van een persoon onscherp kan maken. Er bestaat een heel kleine kans (aanzienlijk lager risico dan 1%) op endoftalmitis, een ooginfectie die potentieel het zicht blijvend kan verminderen.

Gebruik van antibiotica voor na en de ingreep

Bijwerkingen en ongemakken die verband houden met de antibiotica die worden gebruikt om de ogen te behandelen en die de proefpersoon zou kunnen ervaren zijn een brandend gevoel, stekend gevoel, roodheid en jeuk.

Risico's van oogonderzoek

De proefpersoon kan tijdelijk hinder ervaren tijdens de oogonderzoeken en het nemen van foto's vanwege het felle licht. Wanneer de onderzoeksarts de binnenkant van het oog onderzoekt, is het soms nodig om lichte druk op het oog uit te oefenen. Dit veroorzaakt lichte tot matige hinder, die snel weer verdwijnt. De proefpersoon zou zwelling van het oog kunnen ervaren als gevolg van de lichte druk die bij deze onderzoeken op het oog wordt uitgeoefend.

Risico's van bloedafname

De proefpersoon kan een lichte naaldprik voelen bij de afname van bloed. Sommige patiënten krijgen een lichte bloeditstorting, die binnen enkele dagen verdwijnt. Soms voelen patiënten zich licht in het hoofd of duizelig. Andere zeldzame complicaties die met de afname van bloed verband houden zijn: infecties, zenuwbeschadigingen, per ongeluk aanprikken van een slagader (waarbij de naald in plaats van in een ader in een slagader terechtkomt).

Voordeel

De proefpersoon zal misschien geen rechtstreeks medisch voordeel hebben van deelname aan dit onderzoek. De deelname kan van nut zijn voor andere patiënten met dezelfde aandoening, doordat uit dit onderzoek kennis wordt verkregen voor toekomstige behandelingen.

Contactpersonen

Publiek

Allergan Limited

1st Floor Marlow International, The Parkway 1st Floor Marlow International, The Parkway
Marlow, Buckinghamshire SL7 1YL
GB

Wetenschappelijk

Allergan Limited

1st Floor Marlow International, The Parkway 1st Floor Marlow International, The Parkway
Marlow, Buckinghamshire SL7 1YL
GB

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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

- Er is schriftelijke informed consent verkregen.
- Naar mening van de onderzoeker, gebaseerd op eerder gebruik of op een terugslag (verhoging) in de IOD tijdens de uitwasperiode, reageert de patiënt op IOD-verlagende behandeling met plaatselijke prostamiden, prostaglandinen of prostaglandine-analogen.
- Er moet bevestigd zijn dat de afwijking in de iridocorneale hoek in het studie-oog na beoordeling door middel van AS-OCT door het leescentrum als gekwalificeerd wordt

aangemerkt.

- Bij het baselinebezoek moet bevestigd zijn dat de uiteindelijke centrale endotheelceldichtheid in beide ogen na beoordeling door het leescentrum als gekwalificeerd wordt aangemerkt.
- De diagnose OHG (primair OHG, pseudo-exfoliatief glaucoom, pigmentair glaucoom) of OHT in beide ogen, en voor beide ogen is een IOD-verlagende behandeling nodig. (Nota bene: de diagnose hoeft niet hetzelfde te zijn in beide ogen)
- Naar mening van de onderzoeker kunnen beide ogen adequaat worden behandeld met een topicale oftalmische bètablokker (bijvoorbeeld timolol) oogdruppels als enige therapie.
- Bij het baselinebezoek geldt voor beide ogen: IOD op uur 0 in het onderzoeksoog ≥ 22 mmHg en ≤ 32 mm Hg, en in het andere oog ≤ 32 mm Hg
- Beide ogen hebben op uur 2: IOD in het onderzoeksoog ≥ 19 mmHg en ≤ 32 mm Hg en in het andere oog ≥ 32 mm Hg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria:

- Een voorgeschiedenis van cataractchirurgie in het studie-oog met implantatie van een intraoculaire lens (IOL) in de voorste kamer, een fakische IOL, een sulcus-IOL, afakie of complicaties (bijvoorbeeld een scheur in het achterste kapsel (met of zonder glasvochtverlies), letsel aan de iris, enzovoort).
- Naar mening van de onderzoeker reageert de patiënt niet op behandeling met plaatselijke oftalmische bètablokkers en/of topicale prostamiden, prostaglandinen of prostaglandine analogen (bijvoorbeeld, LUMIGAN, Xalatan, Travatan)
- Contra-indicatie voor therapie met bètablokkers.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 5
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Bimatoprost SR
Generieke naam: Bimatoprost SR
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Timolol
Generieke naam: Timolol maleaat
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-03-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-08-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-01-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2016
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 19-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2014-0003186-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02247804
CCMO	NL52429.078.15