

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbel gemaskeerd onderzoek in meerdere centra waarbij de werkzaamheid en veiligheid van Emixustat hydrochloride wordt vergeleken met placebo, voor de behandeling van atrofische maculadegeneratie secundair aan de ziekte van Stargardt

Gepubliceerd: 11-08-2020 Laatste bijgewerkt: 15-02-2024

Om te bepalen of emixustat hydrochloride (emixustat) het percentage progressie vermindert van maculaire atrofie (MA) vergeleken met placebo bij proefpersonen met de ziekte van Stargardt (STGD).1. Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53320

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De SeaSTAR studie

Aandoening

- Oogaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

1 - Een fase 3, gerandomiseerd, dubbel gemaskeerd onderzoek in meerdere centra waarb ... 18-06-2025

atrofische maculadegeneratie, De ziekte van Stargardt

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Acucela Inc.

Overige ondersteuning: Acucela Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atrofische maculadegeneratie, De ziekte van Stargardt, Emixustat hydrochloride, SeaSTAR

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is het gemiddelde percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in het totale gebied van de MA-laesie(s) in het te onderzoeken oog (in mm² per jaar), gedefinieerd als het gebied van absoluut verminderde autofluorescentie zoals afgebeeld door verminderde-luminantie-FAF.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten:

1. Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de retinale gevoeligheid zoals beoordeeld door fotopische microperimetrie
2. Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in contrastgevoeligheid.
3. Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in leessnelheid.
4. Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in ETDRS-BCVA-letterscore.
5. Gemiddeld percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de totale oppervlakte van verminderde autofluorescence (absoluut verlaagd plus

twijfelachtig verlaagd), zoals afgebeeld door verminderde-luminantie-FAF.

6. Gemiddeld percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de totale oppervlakte van het EZ-verlies, zoals afgebeeld op een SD-OCT

7. Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in gemiddelde ONL-dikte, zoals afgebeeld op SD-OCT

8. Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de instrumenten voor kwaliteit van leven.

Verkennde werkzaamheid:

1. Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in omvang van abnormale nabij-infrarood-FAF

De veiligheidseindpunten omvatten:

1. Frequentie van bijwerkingen, stopzetting als gevolg van bijwerkingen of dosisaanpassingen als gevolg van bijwerkingen; intensiteit en ernst van bijwerkingen.

2. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in laboratoriumwaarden, vitale functies, bevindingen van het lichamelijk onderzoek, ecg's en oftalmologische beoordelingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Stargardt is een zeldzame, erfelijke degeneratieve ziekte van de retina, die ongeveer 1 op 8.000 tot 10.000 mensen treft en het is de meest

voorkomende vorm van erfelijke macula dystrofie. Er zijn momenteel geen goedgekeurde behandelingen voor de ziekte van Stargardt.

Doel van het onderzoek

Om te bepalen of emixustat hydrochloride (emixustat) het percentage progressie vermindert van maculaire atrofie (MA) vergeleken met placebo bij proefpersonen met de ziekte van Stargardt (STGD).

1. Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van emixustat vergeleken met placebo
2. Het beoordelen van veranderingen in retinale gevoeligheid, zoals bepaald door fotopische microperimetrie, met emixustat vergeleken met placebo
3. Het beoordelen van veranderingen in contrastgevoeligheid met emixustat vergeleken met placebo
4. Het beoordelen van veranderingen in de snelheid van lezen met emixustat vergeleken met placebo
5. Het beoordelen van veranderingen in best gecorrigeerde gezichtsscherpte (best-corrected visual acuity, BCVA-) letterscore met emixustat vergeleken met placebo
6. Het beoordelen van veranderingen in totale oppervlakte van verlaagde autofluorescentie (absoluut verlaagd plus twijfelachtig verlaagd) met emixustat vergeleken met placebo
7. Het beoordelen van veranderingen in totale oppervlakte verlies van de ellipsoïde zone (ellipsoid zone, EZ) met emixustat vergeleken met placebo
8. Het beoordelen van veranderingen in gemiddelde dikte buitenste nucleaire laag (outer nuclear layer, ONL) met emixustat vergeleken met placebo
9. Het beoordelen van veranderingen in de instrumenten voor kwaliteit van leven (Quality-of-life instruments, QOLs) met emixustat vergeleken met placebo

Verkenkend:

1. Het beoordelen van veranderingen in de fundus-autofluorescentie met emixustat vergeleken met placebo
2. Het onderzoeken van de relatie tussen blootstelling en respons inzake doeltreffendheid van emixustat

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbel gemaskeerd, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra naar de doeltreffendheid en veiligheid van emixustat vergeleken met placebo bij proefpersonen die MA hebben secundair aan STGD. De proefpersonen worden willekeurig toegewezen aan één van twee behandelingsgroepen in een verhouding van 2:1. De behandelingsgroepen omvatten:

- * Emixustat 10 mg
- * Placebo

De proefpersonen nemen het onderzoeksgeneesmiddel eenmaal daags (q.d.) *s

avonds gedurende 24 opeenvolgende maanden.

De proefpersonen willekeurig toegewezen aan de emixustatgroep krijgen een dosis van 5 mg op dag 1 en een verhoging naar 10 mg bij het bezoek van maand 1, houden dan die dosis aan voor de rest van de doseringsperiode, tenzij een dosisvermindering wordt genomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De tabletten emixustat (5 mg en 10 mg) worden verpakt in een identiek uitziende, schadebestendige blisterverpakking, om de maskering te handhaven. Het onderzoeksmiddel wordt gedurende 24 maanden q.d. oraal ingenomen >s avonds.

Inschatting van belasting en risico

In sommige gevallen kunnen de bijwerkingen van emixustat het zicht aantasten en het uitvoeren van dagelijkse activiteiten lastig maken. proefpersonen moeten voorzichtig zijn en gevaarlijke activiteiten vermijden (zoals het besturen van een gemotoriseerd voertuig en het verplaatsen in een verduisterde kamer of een andere omgeving, als het niet bekend is bij de proefpersoon), als het gezichtsvermogen is verminderd.

Als het effectief is, kan emixustat het zicht en andere symptomen van de ziekte van Stargardt verbeteren, indien het aangetast is, maar dit is niet zeker. Er zijn geen goedgekeurde behandelingen voor de ziekte van Stargardt.

Contactpersonen

Publiek

Covance

Schipholweg 111
Leiden 2316 XC
NL

Wetenschappelijk

Covance

Schipholweg 111
Leiden 2316 XC
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Brazil, Canada, Denmark, France, Germany, Italy, Netherlands, South Africa, Spain, United Kingdom, United States of America

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen die voldoen aan alle volgende criteria bij de screening en uitgangswaarde (tenzij anders aangegeven) kunnen in aanmerking komen voor inclusie in het onderzoek:

1. Mannen of vrouwen, leeftijd ≥ 16 jaar.
2. Klinische diagnose van MA secundair aan STGD in een of beide ogen zoals bepaald door de onderzoeker.
3. De proefpersoon moet 1 of meer pathogene mutatie(s) van het gen ABCA4 (ATP bindende cassette subfamilie A lid 4). Als slechts één ABCA4-pathogene mutatie wordt vastgesteld of als twee ABCA4 pathogene mutaties die typisch plaatsvinden op dezelfde allel (d.w.z., *in cis*) worden vastgesteld, moet de proefpersoon een typisch STGD-fenotype hebben (minstens één oog heeft vlekken op het niveau van het retinaal pigmentepitheel [retinal pigmented epithelium, RPE] meestal gezien bij STGD) en goedgekeurd worden door de sponsor. Als 2 of meer pathogene mutaties die niet typisch plaatsvinden op dezelfde allel, zijn geïdentificeerd, zijn een typisch STGD-fenotype en afzonderlijke goedkeuring van de sponsor niet vereist. Segregatieanalyse is niet vereist. De pathogeniteit van alle mutaties zal worden bepaald door de sponsor die samenwerkt met experts in oftalmologische genetica.
4. Het te onderzoeken oog moet voldoen aan de volgende criteria, zoals bepaald door de beoordeling van het centraal uitleescentrum van de fundus autofluorescentiebeeldvorming (Fundus Autofluorescence, FAF) bij de screening:
 - a. Totaal gebied van DDAF
 - i. Als de laesie unifocaal is: $\leq 3,0 \times 22,0 \text{ mm}^2$ ($\sim 1,2 \times 8,7$ schijfoppervlakten) in afmeting.
 - ii. Als de laesie multifocal is: $\leq 1,0 \times 22,0 \text{ mm}^2$ ($\sim 0,4 \times 8,7$

schijfoppervlakten) in afmeting.

b. De hele laesie moet volledig zichtbaar zijn op het maculagecentreerde beeld (Veld 2 * Macula Afbeelding). De DDAF-laesie moet kunnen worden afgebeeld in zijn geheel, en alle laesiegrenzen moeten * 300 micron van alle beeldranden staan.

5. Een onderzoek naar vroegtijdige behandeling van diabetische retinopathie (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) BCVA-letterscore van * 25 letters (ongeveer * 20/320 Snellen) in het te onderzoeken oog bij de screening.

6. Adequate duidelijkheid van de oculaire media en voldoende dilatatie van de pupil voor goede kwalitatieve beelden van maculaire atrofie in het te onderzoeken oog, zoals bepaald door de onderzoeker.

7. In staat om op betrouwbare wijze zelf orale medicatie toe te dienen of met beschikbare hulp.

8. In staat en bereid om schriftelijk geïnformeerde toestemming/instemming te geven

a. Voor proefpersonen * 18 jaar: in staat en bereid om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven vooraleer onderzoeksprocedures te ondergaan.

b. Voor proefpersonen * 16 en < 18 jaar: in staat en bereid zijn om schriftelijk geïnformeerde instemming te geven, en heeft een ouder of wettelijke vertegenwoordiger die in staat en bereid is om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor de minderjarige voordat de proefpersoon onderzoeksprocedures ondergaat. Indien vereist door de lokale regelgeving, moeten beide ouders instemmen met de deelname van het onderwerp aan het onderzoek, als beide wettelijk gezag hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek indien ze beantwoorden aan een van de volgende criteria bij de screening of uitgangswaarde (tenzij anders aangegeven):

1. Maculaire atrofie in verband met een andere aandoening dan STGD in een of beide ogen.

2. DDAF met aangrenzend gebied van peripapillaire atrofie in het te onderzoeken oog, zoals bepaald door het uitleescentrum.

3. Mutatie(s) in een van de volgende genen * verlenging van zeer lange keten vetzuurachtige 4 (elongation of very long, ELOVL4), prominine 1 (PROM1) of periferine 2 (PRPH2) /langzame retinale degeneratie (retinal degeneration slow, RDS) * bepaald door de sponsor die samenwerkt met experts in oftalmologische genetica, als waarschijnlijk ziekteverwekkend.

4. Indien getest, elke mutatie/alle mutaties:

a. Die in een gen/in genen een visueel cycluseiwit codeert/coderen [bv., retinaal pigmentepitheel 65 (RPE65), lecithine: retinolacyltransferase (LRAT-gen), retinoldehydrogenase 12 (RDH12), RDH5 en retinaldehydebindend eiwit 1 (RLBP1)], bevestigd door de sponsor die samenwerkt met experts in

- oftalmologische genetica, als waarschijnlijk ziekteverwekkend. Het testen voor deze mutaties is niet vereist.
- b. Geassocieerd met een non-STGD retinale dystrofie/degeneratie, bevestigd door de sponsor die samenwerkt met experts in oftalmologische genetica, als waarschijnlijk ziekteverwekkend. Testen is niet nodig.
5. Aanwezigheid in een of beide ogen van een actieve oculaire ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, de visuele functie in gevaar brengt, o.a. choroïdale neovascularisatie, diabetische retinopathie, uveïtis, andere maculaziekten of ongecontroleerd glaucoom/oculaire hypertensie.
6. Voorgeschiedenis van een intraoculaire of operatie van oculair oppervlak in elk oog * 3 maanden voorafgaand aan de screening.
7. Huidige of eerdere deelname aan een interventioneel onderzoek voor de behandeling van STGD met behulp van gentherapie of stamceltherapie.
8. Huidige of eerdere deelname aan een onderzoek voor de behandeling van STGD met behulp van een vitamine A-derivaat * 6 maanden voorafgaand aan de screening.
9. Huidige of eerdere deelname aan een onderzoek voor de behandeling van STGD met behulp van een complementremmer * 6 maanden voorafgaand aan de screening.
10. Bekende overgevoeligheid voor emixustat of een van de bestanddelen in emixustat tabletten (d.w.z., gesilicificeerde microkristallijne cellulose, gepregelatineerd zetmeel, colloïdale siliconedioxide en stearinezuur).
11. Verboden medicatie: Raadpleeg pagina 29 van het protocol.
12. Elk van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden bij de screening:
Raadpleeg pagina 30 van het protocol
13. Deelname aan elke onderzoek met een onderzoeksmiddel binnen 30 dagen voorafgaand of 5 halfwaardetijden (van het onderzoeksgeneesmiddel) aan screening.
14. Deelname aan een onderzoek van een interventioneel onderzoeksapparaat binnen 60 dagen voorafgaand aan screening.
15. Verwachte deelname tijdens de onderzoeksperiode aan elk onderzoek met een onderzoeksmiddel of een interventioneel onderzoeksapparaat.
16. Aanwezigheid van een andere medische of oftalmische aandoening, bevinding bij het lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevinding die naar de mening van de onderzoeker een contra-indicatie vormt tegen het gebruik van een onderzoeksmiddel, de patiënt in gevaar brengt door deelname aan het onderzoek, interfereert met de evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van emixustat, een negatieve invloed heeft op de naleving van het protocol door de proefpersoon met het protocol, de capaciteit tot het interpreteren van gegevens uit het onderzoek in verwarring brengt, of de capaciteit van de proefpersoon in gevaar brengt om aan het protocol te voldoen.
17. Huidige of voorgeschiedenis van kanker (behalve goed behandelde basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid) binnen 1 jaar vóór screening.
18. Voorgeschiedenis van myocardinfarct, beroerte, onstabiele ischemische hartziekte, niet-gecontroleerde hartritmestoornissen, of ziekenhuisopname voor congestief hartfalen binnen 6 maanden voor de screening.
19. Abnormale resultaten van het elektrocardiogram (ecg) die door de onderzoeker worden beschouwd als klinisch significant bij de screening.
20. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

21. Vrouwelijke personen in de vruchtbare leeftijd ((dwz niet postmenopauzaal (zonder menstruatie gedurende 12 maanden zonder alternatieve medische oorzaak) gedurende ten minste twee jaar en niet chirurgisch steriel via hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale oophorectomie)] die niet bereid zijn om een medisch geaccepteerde methode van anticonceptie te gebruiken met hun niet-chirurgischsteriele mannelijke seksuele partner vanaf Screening tot 30 dagen na de voltooiing van de studie. Medisch geaccepteerde methoden voor anticonceptie zijn onder andere echte onthouding, oestrogeen + progestageen hormonale anticonceptiva, alleen progestageen hormonale anticonceptiva, niet-hormonale of hormonale intra-uteriene anticonceptie met spermicide, bilaterale tubale occlusie, mannelijk of vrouwelijk condoom met spermicide, anticonceptiespons met spermicide, diafragma met zaaddodend middel, of pessarium met zaaddodend middel. Ware onthouding is wanneer onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap in overeenstemming is met de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer en niet alleen beperkt is tot de duur van deze studie.

22. Mannelijke proefpersonen die niet chirurgisch steriel zijn en niet bereid om een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken met een vrouwelijke partner van vruchtbare leeftijd (zoals hierboven vermeld) vanaf de screening tot en met 30 dagen na de voltooiing van het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-09-2019
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Emixustat hydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2021
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
EudraCT	2018-003498-82
ClinicalTrials.gov	NCT03772665
CCMO	NL68418.091.19

Resultaten