

Een first-in-human onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van stijgende intravitreale doseringen (open-label, niet gerandomiseerd, niet gecontroleerd) en daarnaast de vroege biologische respons van meerdere intravitreale doseringen (dubbel gemaskeerd, gerandomiseerd, sham gecontroleerd) van BI 765128 in patiënten met diabetische macula ischemie (DMI) die behandeld zijn met panretinale lasercoagulatie - de PARTRIDGE studie.

Gepubliceerd: 06-07-2022 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Diabetische maculaire ischemie (DMI) is een complicatie van diabetische retinopathie (DR) en kan leiden tot verlies van het gezichtsvermogen. Op dit moment zijn er geen goedgekeurde of effectieve behandelingen om het optreden van DMI of progressie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Oogbloedingen en -bloedvataandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53613

Bron

Verkorte titel

1451-0001: PARTRIDGE studie

Aandoening

- Oogbloedingen en -bloedvataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Diabetische Macula Ischemie, DMI

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: De Opdrachtgever Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BI 765128, Diabetische maculaire ischemie, Diabetische retinopathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A:

- Aantal personen met oculaire dosisbeperkende voorvallen (DLEs) vanaf toediening van het geneesmiddel tot dag 8 (7 dagen na behandeling)

Deel B:

- Aantal personen met geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen vanaf toediening tot EOS

Secundaire uitkomstmaten

Deel A:

- Aantal personen met geneesmiddelgerelateerde ongewenste voorvallen bij EOS
- Aantal personen met oculaire bijwerkingen (oogaandoeningen) bij EOS

Deel B:

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de grootte van de FAZ in optische coherentie tomografie angiografie (OCTA) bij bezoek 5
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de grootte van de FAZ in optische coherentie tomografie angiografie (OCTA) bij bezoek 6
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de grootte van de FAZ in optische coherentie tomografie angiografie (OCTA) bij bezoek 7
- Verandering van BCVA ten opzichte van de uitgangswaarde bij bezoek 7
- Aantal personen met oculaire bijwerkingen (oogaandoeningen) vanaf de toediening van het geneesmiddel tot Einde van de Studie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetische retinopathie (DR) kan op een aantal manieren visueel verlies veroorzaken. Microvasculaire veranderingen als gevolg van hyperglykemie leiden tot een toename van permeabiliteit en dus tot extravasculaire exudatie en vochtophopping in de macula (diabetisch maculair oedeem, DME). Op dezelfde manier kunnen veranderingen in microvaten leiden tot retinale non-perfusie en ischemie. Dientengevolge leidt een dramatische toename van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) tot de vorming van nieuwe retinale bloedvaten (proliferatief)

diabetische retinopathie (PDR), die uiteindelijk bloedingen veroorzaakt en een plotselinge afname van het gezichtsvermogen veroorzaakt (bloeding van het glasvocht). In beide gevallen speelt VEGF een fundamentele rol, en anti-VEGF-agenten zijn effectief in het verbeteren van zowel DME als DR. Voor patiënten met PDR is de panretinale fotocoagulatie (PRP) de huidige zorgstandaard. Patiënten met ernstige niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR) en een hoog risico op het ontwikkelen van PDR kunnen ook baat hebben bij PRP om progressie van de retinopathie te voorkomen. PRP vernietigt het ischemische netvlies (de belangrijkste bron van VEGF) en voorkomt zo de vorming van nieuwe vaten of bevordert de regressie ervan.

Bij sommige patiënten blijft de gezichtsscherpte bij gebrek aan DME na

succesvolle behandeling met PRP, zonder aanwijzingen voor actieve nieuwe vaten, echter afnemen.

Sommige rapporten suggereren een toename van de ischemie in het centrale deel van het netvlies, de macula, als mogelijke verklaring. In deze aandoening, diabetische maculaire ischemie (DMI) genaamd, krijgt het netvliesweefsel mogelijk niet genoeg nutriënten wat kan leiden tot verlies van het netvliesweefsel en blijvend en onomkeerbaar verlies van het gezichtsvermogen. Bij DMI is anti-VEGF therapie niet effectief en kan geen destructieve laserfotocoagulatie worden toegepast.

Eerder werd DMI waargenomen en gediagnosticeerd door middel van fluoresceïne angiografie (FA) met behulp van een intraveneuze kleurstof. Het werd gedefinieerd als een abnormale uitbreiding van de foveal avascular zone (FAZ). Bij patiënten met diabetische retinopathie kan FA een abnormale vergroting van de FAZ vertonen, wat de meest voorkomende definitie van DMI is. Recentelijk is optische coherentie tomografie-angiografie (OCTA) ontstaan die de retinale bloedvaten en daarmee de ischemie meer in detail kan visualiseren. OCTA is niet-invasief en meerdere niveaus van de capillaire plexus kunnen worden gevisualiseerd. OCTA kan het gebied van de FAZ meten. Bovendien komt de FAZ gemeten door FA goed overeen met de FAZ gemeten door OCTA (R17-3317). Om deze redenen zal OCTA waarschijnlijk de gouden standaard worden bij de diagnose en bewaking van DMI.

Er zijn nog veel dingen onbekend omtrent DMI. Aangezien deze aandoening gepaard gaat met een progressief verlies van neurale weefsels, kan worden verondersteld dat herstel van de maculaire vasculatuur voordat retinale degeneratie optreedt, voor deze patiënten een sleuteldoelstelling kan zijn en permanent verlies van het gezichtsvermogen kan voorkomen. Er zijn momenteel geen behandelingen beschikbaar voor DMI, dat is waarom er een urgente behoefte aan nieuwe behandeling is.

Doel van het onderzoek

Diabetische maculaire ischemie (DMI) is een complicatie van diabetische retinopathie (DR) en kan leiden tot verlies van het gezichtsvermogen. Op dit moment zijn er geen goedgekeurde of effectieve behandelingen om het optreden van DMI of progressie van DMI bij DR-patiënten te voorkomen.

Als overgang van preklinisch onderzoek naar klinische ontwikkeling in dit eerste onderzoek bij de mens, zullen de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en vroege biologische respons van BI 765128 worden onderzocht bij patiënten met DMI.

In dit onderzoek zullen patiënten worden geïncludeerd die door DMI met verlies van gezichtsvermogen worden beïnvloed, aangezien intravitreale injecties bij

personen zonder aandoening niet ethisch verantwoord zouden worden geacht.

Onderzoeksopzet

Deze proef bestaat uit twee delen, A en B. Deel A wordt niet gerandomiseerd, open-label en ongecontroleerd. Deel B wordt dubbel geblindeerd, gerandomiseerd en met schijncontrole (verhouding 2:1). Nederland doet mee aan deel B.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit onderzoek bestaat uit twee delen, deel A en deel B. Cohorten van personen krijgen een oplopende dosering van BI 765128, met een aanvangsdosis van 0,5 mg. De andere dosis is 1 mg en de maximale geplande dosis is 2,5 mg. Voor elke dosisescalatiecohort zijn ten minste 3 evalueerbare proefpersonen nodig. Elke cohort zal bestaan uit nieuwe proefpersonen. Dosering van personen vindt plaats in de volgende volgorde: - Cohort 1, 0,5 mg (n=3) - Cohort 2, 1 mg (n=3) - Cohort 3, 2,5 mg (n=6) Deel B van het onderzoek zal alleen beginnen als de hoogste dosis wordt verdragen. Zodra de laatste proefpersoon in de hoogste dosiscohort van deel A op bezoek 5 (dag 15) is geweest, zal het SMC alle DLE-gegevens en de beschikbare systemische en oftalmologische veiligheidsgegevens ontmoeten en evalueren. Het besluit om al dan niet over te gaan tot deel B zal worden genomen op basis van het feit dat er zich DLE's voordoen. In deel B wordt de hoogste dosis gebruikt (2,5 mg). Er zullen 30 proefpersonen worden gerekruteerd, 2:1 verhouding actieve behandeling versus schijnbehandeling. Personen die in deel A van het onderzoek zijn gedoseerd, zijn uitgesloten van deelname aan deel B. De proefpersonen worden gerandomiseerd om ofwel een actieve behandeling ofwel een schijnbehandeling te krijgen. In deel B krijgen proefpersonen drie opeenvolgende doses/schijninjecties gedurende een periode van 3 maanden (eenmaal per 4 weken). Alle proefpersonen die zijn opgenomen in deel B van het onderzoek zullen gedurende 12 weken na de laatste injectie worden gecontroleerd op veiligheid en werkzaamheid. Deel B zal informatie verstrekken over de vroege biologische respons van BI 765128 door de behandelde groep te vergelijken met de schijngroep.

Inschatting van belasting en risico

Belasting/mogelijk risico:

- Verergering van de ziekte
- De patiënt kan last krijgen van bijwerkingen of bijwerkingen van het onderzoeksmiddel
- De patiënt kan last krijgen van ongemak als gevolg van de procedures en metingen tijdens het onderzoek
- Aanvullende procedures en metingen worden uitgevoerd (buiten de SoC), zoals beschreven in het protocol
- Deelname aan de studie zal extra tijd vergen
- De patiënt moet zich houden aan het onderzoeksschema

De procedures die in dit onderzoek zullen worden uitgevoerd, worden beschreven in E4, E5 en E6 van dit ABR.

Mogelijke voordelen:

- De studiemedicatie kan de symptomen die samenhangen met DMI verbeteren
- Deelname aan de studie helpt onderzoekers een beter inzicht in de ziekte te verwerven.

Zie paragraaf 1.4 van het protocol voor de baten-risicobeoordeling.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043 AP
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043 AP
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)

Deel B:

- * Panretinale fotocoagulatie-behandelde DR-patiënten met ofwel geen of inactieve neovascularisatie van de retina per oordeel van de onderzoeker
- * Aanwezigheid van significante DMI: foveal avascular zone (FAZ) gedefinieerd als gebied met een oppervlakte van $\geq 0,5 \text{ mm}^2$ aanwezig op OCTA. Als de FAZ $< 0,5 \text{ mm}^2$ is, zal een vergrote peri-foveale inter-capillaire ruimte in minstens 1 kwadrant voldoende zijn.
- * Beste gecorrigeerde VA ≤ 85 letters (20/20) in het oog dat onderzocht wordt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel B:

- * Diabetische macroscopische oedeem (DME), gedefinieerd als een CST $\geq 305 \mu\text{m}$ voor mannen en $\geq 290 \mu\text{m}$ voor vrouwen (Optovue Angiovue) in het oog dat onderzocht wordt.
- * Personen die in de voorafgaande 3 maanden geïnjecteerd hebben met IVT-injecties voor actieve DME (anti-VEGF, steroïden) en maculaire laser voor screening in het oog dat onderzocht wordt
- * Voorgeschiedenis van vitrectomie in het oog dat onderzocht wordt

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	24-02-2023
Aantal proefpersonen:	1

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Niet beschikbaar
Generieke naam: Niet beschikbaar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-10-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2023

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2020-005425-87-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04919499
CCMO	NL81392.100.22

Resultaten

Einddatum onderzoek: 07-08-2023

Datum resultaten gemeld: 28-06-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

10-04-2024