

Gerandomiseerd, 16 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met meerdere fases naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van fulranumab als monotherapie bij proefpersonen met tekenen en symptomen van osteoartritis in de heup of knie

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

De primaire doelstelling is het aantonen van de werkzaamheid met gebruikmaking van 2 co-primaire eindpunten (zoals gemeten aan de hand van de veranderingen ten opzichte van de baseline aan het eind van week 16 in de subschalen voor pijn en fysiek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Gewrichtsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42211

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

42160443PAI3003: Fulranumab studie in patiënten met artrose

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

artrose, osteoarthritis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen Research & Development

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 42160443PAI3003, artrose heup of knie, fase 3, Fulranumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Co-primaire eindpunten voor werkzaamheid:

Veranderingen ten opzichte van de baseline tot het eind van de 16 weken durende dubbelblinde fase in de WOMAC-subschaalscores voor pijn en fysiek functioneren (en de PGA-score (enkel voor de Amerikaanse FDA en Health Canada)).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor werkzaamheid:

Veranderingen ten opzichte van de baseline tot het eind van de 16 weken durende dubbelblinde fase in de volgende scores: PGA-score (niet voor de Amerikaanse FDA en Health Canada), NRS voor het onderzoeksgewricht, WOMAC-subschaal voor stijfheid, slaapschaal in het onderzoek naar medische resultaten (MOS, Medical Outcomes Study), subschalen in de gezondheidsenquête in verkorte vorm met 36 vragen (SF-36), EuroQol, 5 dimensies, 5 niveaus (EQ-5D-5L)-schalen, gebruik van noodmedicatie, en percentage responders op basis van de WOMAC-subschalen voor pijn en fysiek functioneren en PGA, afzonderlijk, en percentage responders voor Outcome Measures in Rheumatology initiative/Osteoarthritis Research Society

(OMERACT-OARSI), Patient Acceptable Symptom State (PASS), minimale klinisch relevante verbetering (MCII, Minimal Clinically Important Improvement).

Verkennde werkzaamheidseindpunten:

Veranderingen ten opzichte van de baseline tot het eind van de 16 weken durende dubbelblinde fase in: Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index (AUSCAN)-schalen bij proefpersonen met een diagnose vóór het onderzoek van OA van de hand.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een fase 3-onderzoek om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van 4 injecties van fulranumab als monotherapie te beoordelen in patiënten met tekenen en symptomen van OA van de heup of knie die niet afdoende worden bestreden door huidige pijnbehandeling en die gepland staan voor een gewrichtsvervangende operatie. De pijn die ervaren wordt door deze groep patiënten kan een effect hebben op functioneren en daarom is het gepast om het effect van fulranumab te onderzoeken op zowel pijn als lichamelijk functioneren. Er is een significante verbetering aangetoond op beide gebieden in eerdere fase 2 studies. Deze fase 3 studie is ter ondersteuning van een aanvraag om goedkeuring.

De hypothese is dat, als monotherapie, ten minste 1 van de 2 doses fulranumab statistisch significant effectiever is dan placebo wat betreft veranderingen ten opzichte van de baseline in elk van de 2 co-primaire eindpunten: Scores op de WOMAC-subschalen voor pijn en fysiek functioneren na 16 weken behandeling.

Dit protocol voldoet aan de eisen van gezondheidsinstanties wereldwijd. De verschillen in het protocol om tegemoet te komen aan de eisen die specifiek zijn voor de Amerikaanse FDA en Health Canada, zijn cursief weergegeven.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het aantonen van de werkzaamheid met gebruikmaking van 2 co-primaire eindpunten (zoals gemeten aan de hand van de veranderingen

ten opzichte van de baseline aan het eind van week 16 in de subschalen voor pijn en fysiek functioneren op de Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index [WOMAC]), veiligheid en verdraagbaarheid van subcutane (SC) injecties van fulranumab als monotherapie, in vergelijking met placebo bij proefpersonen met tekenen en symptomen van osteoarthritis van de heup of knie die niet afdoende bestreden werden door huidige pijnbehandeling, en die gepland staan voor een gewrichtsvervangende chirurgie

Secundaire doelstellingen

Het beoordelen van het effect van fulranumab op:

- * Patient Global Assessment (PGA) (niet voor de Amerikaanse FDA en Health Canada)
- * Gewrichtspijn met de numerieke scoreschaal (NRS, Numerical Rating Scale)
- * Stijfheid, slapen, functionele status en welzijn, zoals gemeten door de proefpersoon
- * Extra gebruik van pijnstillende middelen
- * Farmacokinetiek en immunogeniciteit van fulranumab

Verkennde doelstellingen

Het onderzoeken van het effect van fulranumab op:

- * Resultaten na de gewrichtsvervangende chirurgie
- * Bestaande hand-OA
- * Gebruik van middelen uit de gezondheidszorg en productiviteit
- * Ontwikkeling van biomarkers

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met meerdere fases en parallelle groepen waarin de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van fulranumab wordt onderzocht als monotherapie in vergelijking met placebo bij proefpersonen met tekenen en symptomen van OA van de heup of knie die niet afdoende worden bestreden door huidige pijnbehandeling.

Ongeveer 450 mannen of vrouwen (* 18 jaar oud) worden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1:1, d.w.z., 150 proefpersonen in elke dubbelblinde behandelingsgroep (placebo Q4wk (elke 4 weken), fulranumab 1mgQ4wk, fulranumab 3mgQ4wk). Proefpersonen worden gestratificeerd per: type onderzoeksgewricht (ten minste 33% heup en knie), baseline-lichaamsgewichtgroep (<85 kg versus *85 kg) en voorgenomen of geplande gewrichtsvervangende chirurgie.

Het onderzoek duurt in totaal 67 weken. Het onderzoek omvat de volgende fases: screeningsfase (3 weken inclusief een periode van 7 dagen voor het uitwassen van OA-pijnstillers); dubbelblinde behandelingsfase (16 weken); follow-upfase na de behandeling (tot 48 weken). Proefpersonen die stoppen met de dubbelblinde fase en die niet met de follow-upfase na de behandeling beginnen, worden gevraagd om een beperkte follow-up voor veiligheid tot 24 weken na de laatste injectie met het onderzoeksgeneesmiddel toe te staan. De screeningsfase kan

worden verlengd om het falen van pijnstillers voor OA te documenteren of om de anticonceptiemethode te controleren indien goedgekeurd door de medische monitor.

Chronisch gebruik van NSAID of aspirine (>325 mg/dag inclusief alle producten die acetylsalicylzuur bevatten) zijn verboden tijdens de dubbelblinde behandelingsfase en gedurende 16 weken na de laatste injectie met het onderzoeksgeneesmiddel. Chronisch gebruik van NSAID met niet-selectieve NSAID's of selectieve NSAID's [COX-2-remmers] wordt gedefinieerd als gebruik van in totaal > 10 dagen binnen elke periode van 8 weken, > 30 dagen voor elke periode van 6 maanden, of > 60 dagen in 1 jaar.

Acetaminofen/paracetamol (3.000 mg/dag inclusief alle producten die paracetamol bevatten) wordt toegestaan als noodmedicatie gedurende de uitwassing en de dubbelblinde fase, met uitzondering van 48 uur vóór elk kliniekbezoek als er een beoordeling van de werkzaamheid wordt uitgevoerd.

Als proefpersonen stoppen met de behandeling, zullen ze de beoordelingen voor de dubbelblinde behandelingsfase tot en met het bezoek in week 17 voltooien (met uitzondering van reactie op de injectieplaats). Na het afronden van de dubbelblinde beoordelingen beginnen ze met de follow-up na de behandeling en/of beperkte follow-up voor veiligheid.

Een proefpersoon die gewrichtsvervangende chirurgie ondergaat, stopt met de behandeling en wordt tot 52 weken opgevolgd in de fase na de behandeling die maximaal 24 weken beoordelingen na de chirurgie omvat.

Een niet-geblindeerde onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) en 2 geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissies (IAC, Independent Adjudication Committees) worden aangesteld voor toezicht op de veiligheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen 4 subcutane (SC) injecties van het onderzoeksgeneesmiddel gedurende de dubbelblinde behandelingsfase. Fulranumab wordt elke 4 weken toegediend als een 1 mg of 3 mg dosis via SC injectie van 0,25 ml met gebruikmaking van een voorgevulde injectiespuit (1 mg [4,0 mg/ml] en 3 mg [12 mg/ml]). Placebo wordt elke 4 weken toegediend via SC injectie met gebruikmaking van een volume van 0,25 ml. De SC injectie wordt toegediend in het dijbeen of de buik, met uitzondering van een gebied van 5 cm rond de navel.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan dit onderzoek kan tot 67 weken duren en dit kan tot 11 bezoeken aan het onderzoekscentrum inhouden. De patiënt heeft ook telefoon contact met

het onderzoekspersoneel tussen de bezoeken door (ongeveer 7 keer). Het aantal weken dat een patient in de studie is is afhankelijk of de patiënt een gewrichtsvervangende operatie krijgt en wanneer en is ongeveer 67 weken.

Tijdens de verschillende visites worden de volgende procedures gedaan:

3x lichamelijk onderzoek, 11x kort neurologisch onderzoek, 11x vitale tekenen, 1x medische voorgeschiedenis doornemen inclusief medicatie gebruik, 7x keer bloed afgenomen, anticonceptiemethoden bespreken, 5x urine afname, 4x zwangerschapstest (vrouwen), en 3 keer wordt een ECG gemaakt. 3x Röntgen foto's van heupen, knieën (en schouders alleen op scr), 11x onderzoek van de gewrichten, bespreken elektronisch dagboek, bespreken bijwerkingen.

Verschillende vragenlijsten worden afgenomen:

- 1x OA-voorgeschiedenis
- 1x falen van OA-pijnstillers
- 1x voorgeschiedenis autonoom zenuwstelsel
- 1x BDI-II (aanwezigheid en symptomen depressie)
- 2x per dag via dagboek: Numerical rating scale (NRS) van OA pijn
- 1 x carpaal tunnel syndroom
- 10x WOMAC (OA pijn, stijfheid en activiteit)
- 3x MMSE(denken, concentratie en herinnering)
- 10x patient global assessment (PGA) (hoe de behandeling effect heeft op de OA)
- 8x EQ-5D-5l (kwaliteit van leven)
- 4x Short Form- 36 Health Survey (SF-36) (gezondheid, pijn en welbevinden)
- 5x AUSCAN (alleen bij patiënten met OA in de handen)
- 4x MOS sleep (vragenlijst over (kwaliteit) van slaap)
- 2x (subject version- Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) (S-LANSS): mogelijk ontwikkeling van neurologische pijn na een gewrichts vervangende operatie) (alleen bij patienten met gewrichtsvervangende operatie)

Tot nu toe hebben meer dan 900 proefpersonen één of meer doses fulranumab ontvangen. Sommige mensen die met fulranumab zijn behandeld, kregen de volgende bijwerkingen:

Zeer veel voorkomend (bij 1 of meer op de 10 patiënten): Gewrichtspijn (pijnlijke gewrichten), hoofdpijn, infecties aan de bovenste luchtwegen (verkoudheid, hoesten, loopneus)

Veel voorkomend (bij 1 tot 9 op de 100 patiënten): snel voortschrijdende artrose met gewrichtsvervanging , Carpaaltunnelsyndroom, hypoësthesie/paresthesie, terugkeren van zweren in de mond (koortsblaasjes), perifeer oedeem zwelling van één van de ledematen.

Andere bijwerkingen:

* Injecties met fulranumab en bloedafname kunnen zorgen voor pijn, roodheid,

zwellings of een blauwe plek op de plaats waar de naald in de huid wordt gebracht. Flauwvallen, en in zeldzame gevallen infectie, kunnen voorkomen. De hoeveelheid afgenomen bloed is een kleine hoeveelheid per bezoek.

* Risico's van een röntgenfoto:

- De totale hoeveelheid straling voor dit onderzoek is ongeveer gelijk aan 13-18 maanden blootstelling van het hele lichaam aan natuurlijke achtergrondstraling.
- Het risico van die blootstelling wordt minimaal geacht en is noodzakelijk om de onderzoeksinformatie te verkrijgen die voor het onderzoek gewenst is.

* Risico van een hartfilmpje (ECG): Over het algemeen is er geen risico verbonden aan het ondergaan van een ECG. De plakkers kunnen aan de huid trekken of roodheid of jeuk veroorzaken.

Zie ook Protocol, IB en patiënten informatie

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

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)

De belangrijkste inclusiecriteria zijn:

- 1) Man of vrouw van ten minste 18 jaar oud;
- 2) Klinische diagnose van OA van de heup of knie op basis van criteria die worden gedefinieerd door het American College of Rheumatology, en radiografisch bewijs van OA (Kellgren-Lawrence-klasse *2) van het onderzoeksgewricht;
- 3) Geplande gewrichtsvervangende chirurgie van het onderzoeksgewricht *20 weken na de randomisatie of van plan om gewrichtsvervangende chirurgie voor het onderzoeksgewricht te ondergaan;
- 4) Moeten een onbevredigende respons hebben (onvoldoende werkzaamheid of slechte verdraagbaarheid) op ten minste één van elk van de volgende 3 klassen orale pijnstillende geneesmiddelen (paracetamol, NSAID en opioïde);
- 5) Matige tot ernstige pijn en functionele invaliditeit op basis van de NRS, WOMAC-subschalen voor pijn en fysiek functioneren, en PGA met specifieke criteria toegepast op elke schaal en subschaal. Geschiktheidscriteria worden geblindeerd voor de proefpersonen, onderzoekers en centrypenseel om variatie in fouten te verminderen, nauwkeurigheid van de geschatte behandelingen te verbeteren en om het opnemen van proefpersonen die geen interpreteerbare gegevens kunnen geven te vermijden.
- 6) Tijdens de behandeling en binnen 24 weken na de laatste injectie van het onderzoeksgeneesmiddel: in geval van een vruchtbare vrouw: is niet zwanger, geeft geen borstvoeding en is niet van plan om zwanger te worden, of indien een man: zal geen kind verwekken;; Voor een volledig overzicht van alle inclusiecriteria zie sectie 4.1 in het protocol (pagina 42-44)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De belangrijkste exclusiecriteria zijn een medische voorgeschiedenis die het volgende suggereert:

- 1) Verhoogd risico op osteonecrose (ON) of snel progressieve osteoarthritis (RPOA, rapidly progressive osteoarthritis);
- 2) sympathische dysfunctie zoals beschreven in het protocol.
- 3) Afwijkingen van het centraal zenuw stelsel zoals beschreven in het protocol
- 4) Perifere neurologische deficiencies zoals beschreven in het protocol.
- 5) virale infecties zoals beschreven in het protocol.

- 6) Cardiovasculair gerelateerde aandoeningen zoals beschreven in het protocol.
- 7) geschiedenis van erfelijke ziekten geassocieerd met of die leiden tot hypercoagulopathie
- 8) geschiedenis van maligniteiten in de afgelopen 2 jaar
- 9) ongecontroleerde diabetes
- 10) Een andere chronische pijn dat een impact kan hebben op de mogelijkheid van de patiënt om de OA pijn te evalueren (bv fibromyalgie)
- 11) creatinine klaring > 30 ML per minuut
- 12) ALT of AST > 2.5 ULN
- 13) BMI > 39 kg/m²
- 14) anders zoals beschreven in het protocol; Zie het protocol voor een volledige lijst van alle exclusie criteria (sectie 4.2 pagina 44-47)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-12-2015
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fulranumab
Generieke naam:	Fulranumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-08-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2016

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2014-002598-13-NL

NCT02289716

NL51453.100.15