

Veiligheid en werkzaamheid van de intra-articulaire injectie met het diervrije biomateriaal chitosan (viscosupplementatie) bij patiënten met symptomatische osteoartritis in de knie: een onderzoek vóór het op de markt brengen.

Gepubliceerd: 05-09-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primair:- Evaluatie van de veiligheid van het experimentele hulpmiddel op de korte en lange termijn op verschillende tijdstippen, waaronder na twee herhaalde injecties met een tussentijd van 3 maanden. Werkzaamheid:- Evaluatie van de werkzaamheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48771

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APROOVE

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Artrose, Osteoartritis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: KiOmed PHARMA SA

Overige ondersteuning: KiOmed Pharma SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chitosan, K&L score II-III, Osteoarthritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

De veiligheid van het experimentele hulpmiddel wordt beoordeeld op verschillende tijdstippen door registratie van de incidentie, de ernst en het causaal verband van (ernstige) bijwerkingen ([S]AE's), (ernstige) bijwerkingen van het hulpmiddel ([S]ADE's), onverwachte ernstige bijwerkingen van het hulpmiddel (USADE's) en gebreken aan het hulpmiddel (DD's), overeenkomstig de definities in ISO 14155/MEDDEV2.7/3. Alle AE's en SAE's worden aangeduid volgens de laatste versie van MedDRA. In bepaalde omstandigheden zijn lokale effecten normale postoperatieve complicaties van de intraveneuze injectieprocedure. De onderzoeker beoordeelt de lokale effecten na elke injectie en bij elk bezoek aan de hand van een 4-punts numerieke schaal (NRS).

Werkzaamheid:

Het primaire werkzaamheidseindpunt wordt bepaald als verandering in pijn na 3 maanden ten opzichte van de uitgangswaarden voorafgaand aan injectie met behulp van de Likert WOMAC-pijnscore met 5 gradaties na een enkelvoudige intraveneuze

injectie. Dit eindpunt wordt vastgesteld met de klinische gegevens die zijn verzameld in het fase 2-cohort op basis van een gerandomiseerd gecontroleerd ontwerp.

Verkenkend:

Als onderdeel van de verkennende eindpunten in APROOVE zijn verschillende vragenlijsten ingevoerd over tevredenheid, gezondheid en welbevinden van de patiënt. Er wordt specifiek gebruikgemaakt van de gezondheidsvragenlijst SF-12 om het deelnemersprofiel qua functionele gezondheid en welbevinden te bepalen.

Secundaire uitkomstmaten

- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor de behandelknie in de subscores totaalscore, pijn, stijfheid en lichamelijk functioneren op de Likert WOMAC-pijnschaal met 5 gradaties op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in pijn van de patiënt en algehele beoordeling aan de hand van een 11-punts NRS van "zeer slecht = 0" tot "uitstekend = 10" op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Behandelingsrespons volgens de Osteoarthritis Research Society International (OARSI) Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative en de Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Behandelingsresponders met >40% verbetering in pijn vóór injectie (WOMAC Likert) op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Gebruiksvriendelijkheid van het hulpmiddel voor de arts beoordeeld met behulp

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (Wittenauer 2013) is osteoartritis (OA), de meest voorkomende spierskeletaandoening, een langdurige chronische ziekte waarbij het kraakbeen in gewrichten dunner wordt waardoor botten tegen elkaar schuren wat leidt tot stijfheid, pijn en belemmerde beweegbaarheid. OA is leeftijdsgebonden, maar met een verscheidenheid aan modificeerbare en niet-modificeerbare risicofactoren, inclusief obesitas, te weinig beweging, genetische aanleg, botdichtheid, werkgerelateerde ongevallen, trauma en geslacht. OA is een belangrijke oorzaak van invaliditeit onder ouderen overal ter wereld, met name in de ontwikkelde landen. Het is de vijfde oorzaak van voor invaliditeit gecorrigeerde levensjaren onder de algehele bevolking in hoge-inkomenslanden. 50% van alle spierskeletziekten (met inbegrip van reumatoïde artritis en osteoporose) valt onder OA, en de ziekte wordt beschouwd als de aandoening met de hoogste ziektelast in deze ziektecategorie. Bij ongeveer 30% van de mannen en vrouwen ouder dan 65 jaar zijn radiografische aanwijzingen voor osteoartritis in de knie aanwezig. Wereldwijd heeft naar schatting 9,6% van de mannen en 18,0% van de vrouwen ouder dan 60 jaar symptomatische osteoartritis. Ongeveer 80% van de mensen met OA heeft bewegingsbeperking, en 25% kan de belangrijkste activiteiten in het dagelijks leven niet uitvoeren. De prevalentie van OA neemt toe en blijft stijgen naarmate de bevolking groeit, ouder wordt en wordt blootgesteld aan risicofactoren zoals epidemische obesitas. OA veroorzaakt pijn en belemmert het functioneren van de patiënt, het vormt een grote last voor individuen, samenlevingen, zorg- en gezondheidsstelsels.

KiOmed Pharma ontwikkelt een innovatief biomateriaal genaamd CHITOSAN VS (KIO014) op basis van chitosan bedoeld voor viscosupplementatie van synoviaal vocht. Een belangrijk bestanddeel is een oplosbaar derivaat van in hoge mate gepurificeerd chitosan met niet-dierlijke oorsprong, KiOmedine®. KiOmedine® chitosan is een exclusief natuurlijk lineair glucosamine polysacharide geëxtraheerd uit de eetbare witte paddenstoel, *Agaricus bisporus*.

CHITOSAN VS (KIO014) wordt geformuleerd als een viskeus materiaal en vormt zo een hulpmiddel voor viscosupplementatie (VS) geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van osteoartritis in de knie met potentiële werkzaamheid na een enkelvoudige injectie bij patiënten met osteoartritis in de knie. Het vertoont voldoende smerend en antioxiderend vermogen en wordt langzaam opgenomen in de gewrichten; allemaal gunstige eigenschappen voor het beoogde gebruik.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Evaluatie van de veiligheid van het experimentele hulpmiddel op de korte en lange termijn op verschillende tijdstippen, waaronder na twee herhaalde injecties met een tussentijd van 3 maanden.

Werkzaamheid:

- Evaluatie van de werkzaamheid van de enkelvoudige injectie met het experimentele hulpmiddel wat betreft kniepijn gemeten aan de hand van verandering ten opzichte van de uitgangswaarde op de Likert WOMAC-pijnschaal met 5 gradaties na 3 maanden.

Secundair:

- Evaluatie van de werkzaamheid van het experimentele hulpmiddel wat betreft OA-symptomen gemeten aan de hand van verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in totaalscore, pijn, stijfheid en lichamelijk functioneren op de Likert WOMAC-pijnschaal met 5 gradaties op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Evaluatie van de pijn van de patiënt en algehele beoordelingen van een enkelvoudige injectie met het experimentele hulpmiddel op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Evaluatie van de behandelingsresponders volgens de Osteoarthritis Research Society International (OARSI) Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative en de Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Evaluatie van de behandelingsresponders met >40% verbetering in pijn vóór injectie (WOMAC Likert) op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Evaluatie van de gebruiksvriendelijkheid van het experimentele hulpmiddel voor de arts tijdens de intra-articulaire injectie tijdens de injectiebezoeken.

Verkenkend:

- Evaluatie van het gebruik van rescuemedicatie op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Evaluatie van de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de gezondheid en het welbevinden van de patiënt aan de hand van de gezondheidsvragenlijst Short Form-12 (SF-12) op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Evaluatie van tevredenheid en verbetering in de gezondheid van de patiënt op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.
- Evaluatie van de tevredenheid van de arts vanuit medisch oogpunt op verschillende tijdstippen in de loop van 6 maanden.

Onderzoekopzet

Een first-in-human, multicenter, prospectief, interventioneel klinisch onderzoek in fase 1/fase 2 vóór het op de markt brengen ter ondersteuning van

CE-markering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het experimentele hulpmiddel wordt intra-articulair geïnjecteerd in de pijnlijkste knie. De intra-articulaire injectie wordt uitgevoerd door de onderzoeker die ervaren is het toedienen van intra-articulaire injecties en training met betrekking tot het hulpmiddel heeft gehad. Zie ook CIP rubriek 1.8.

Inschatting van belasting en risico

Uitgaande van het geheel aan ervaringen met de bestanddelen van KIO014 werden geen specifieke toxiciteitsrisico's of onverenigbaarheden met weefsels of infecties in verband met chitosan, carboxymethylchitosan of andere bestanddelen van KIO014 aangetroffen bij het onderzoekshulpmiddel als intraveneuze behandeling van osteoartritis in de knie, in toxicologische bepalingen of in specifieke preklinische studies.

Het middel wordt goed verdragen bij injectie in de knie van konijnen en schapen, afwezigheid van systemische toxiciteit en een niet-klinisch werkzaamheidsprofiel in termen van smerend en antioxiderend vermogen en duur van aanwezigheid in het gewricht ondersteunen de veronderstelling dat het een aanmerkelijke verbetering in pijn en mogelijk ook andere symptomen kan bieden gedurende 3 maanden en langer wanneer het wordt toegediend als enkelvoudige injectie van 3 ml in de knie van patiënten met OA.

Durolane® dat wordt gebruikt als vergelijkingsmiddel heeft een CE-label en is al lange tijd in de handel. De baten-risicoverhouding is dienovereenkomstig vastgesteld in klinische onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

KiOmed PHARMA SA

Rue Haute Claire 4
Herstal B-4040
BE

Wetenschappelijk

KiOmed PHARMA SA

Rue Haute Claire 4

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)

- Mannen of vrouwen in de leeftijd van ≥ 40 jaar tot ≤ 85 jaar behalve in cohort stadium 1 waar de leeftijd beperkt is tot ≤ 70 jaar.
- Body mass index (BMI) ≤ 35 kg/m².
- Uni- of bilaterale femorotibiale OA in de knie al of niet gepaard gaand met femoropatellaire OA in de knie.
- Primaire osteoartritis in de knie die voldoet aan de klinische en radiologische criteria van de American College of Rheumatology (ACR).
- Radiologische Kellgren and Lawrence (K&L) graad II-III van een staande röntgenfoto van de knie die minder dan 6 maanden geleden is genomen.
- Symptomatische pijn gedurende ten minste 6 maanden in de behandelknie die niet of nauwelijks reageert op niet-opioïde analgetica en niet-steroïdale ontstekingsremmers bij orale opname.
- Pijncriteria beoordeeld voorafgaand aan injectie tijdens bezoek 1 voor beide knieën aan de hand van de Likert WOMAC-pijnscore met 5 gradaties na een verplichte 'wash out'-periode van 48 uur:
 - o Behandelknie: 7-17 punten op de Likert WOMAC-pijnscore met 5 gradaties en ten minste 2 punten op de WOMAC-subscore voor pijn A1 in de meest aangetaste knie.
 - o Niet-behandelknie: niet meer dan 6 punten op de Likert WOMAC-pijnscore met 5 gradaties in de contralaterale knie.
- Volledig ambulante patiënt voor functionele evaluatie.
- Bereid om GEEN pijnmedicatie te gebruiken gedurende 48 uur voorafgaand aan onderzoeksbezoek.
- Voor vrouwen die NIET chirurgisch onvruchtbaar zijn (tubaligatie of hysterectomie) of NIET minimaal een jaar postmenopauzaal zijn; moet een effectieve anticonceptiemethode hebben

(pil, pleister, ring, pessarium, implantaat en spiraal).

- In staat om de instructies bij het onderzoek te begrijpen en op te volgen.
- Een schriftelijk toestemmingsformulier hebben ondertekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Wat betreft de OA-pathologie en bijbehorende symptomen:
 - Radiologische K&L graad 0, I of IV van een staande röntgenfoto van de knie die minder dan 6 maanden geleden is genomen.
 - o Uitsluitend patellofemorale osteoartritis waarbij de symptomen, met inbegrip van pijn, hoofdzakelijk van patellofemorale oorsprong zijn (patellair syndroom).
 - o Chondromatose of synovitis villonodularis in de knie.
 - o Klinisch zichtbare knie-effusie, ontsteking of flare in de knie of macroscopische afwijkingen in synoviaal vocht of volume na artrocentese op de dag van de injectie.
 - o Voorgeschiedenis van letsel aan de behandelknie in de 6 maanden voorafgaand aan inclusie of recent trauma (<1 maand) aan de knie verantwoordelijk voor pijn die niet rechtstreeks verband houdt met symptomen van OA.
 - o Aanmerkelijke klinisch beoordeelde of radiografische varus- of valgusafwijking van de gekozen knie volgens de onderzoeker.
 - o Ontstekingsziekte, d.w.z. reumatoïde artritis, reumatische psoriasis, chondrocalcinose, jicht, spondylitis ankylosans, lupus, acute calciumpyrofosfaatartritis of infectieuze artritis, en gewrichtsziekte als gevolg van gewrichtsdysplasie, aseptische osteonecrose, acromegalie, ziekte van Paget, hemofilie, hemochromatose.
 - o Pathologieën die de evaluatie van OA-pijn voor de te behandelen knie verstoren, d.w.z. homolaterale coxartrose, radiculair pijn, zenuwwortelpijn in bovenbeen of heup, veneuze of lymfatische stenose, arteritis, tendinopathie (bijv. periartritis in de heup). ; • In verband met behandelingen:
 - o Contra-indicaties: overgevoeligheid of allergie voor de bestanddelen van KIO014, inclusief chitosan, sorbitol en/of andere paddenstoelproducten, of voor hyaluronzuurproducten.
 - o Corticosteroïden of PRP of injectie met celtherapie in de behandelknie in de 3 maanden voorafgaand aan injectie.
 - o Injectie van hyaluronzuur in de behandelknie in de 6 maanden voorafgaand aan injectie.
 - o Artroscopie en chirurgie in de behandelknie in de 6 maanden voorafgaand aan injectie.
 - o Orale corticotherapie ≥ 5 mg/dag (in prednison-equivalent) in de 3 maanden voorafgaand aan injectie.
 - o Verandering in het doseringsregime van 'symptomatic slow-acting drugs' of voedingssupplement, d.w.z. kurkuma-extract, chondroïtine, glucosamine, diacereïne of onverzeepbare extracten van soja en avocado in de 3 maanden voorafgaand aan injectie.
 - o Verandering in fysiotherapie in de behandelknie in de 3 maanden voorafgaand aan injectie.
 - o Geanticipeerde noodzakelijke operatieve of andere invasieve procedure gedurende het onderzoek met inbegrip van prothese in de behandelknie.
 - o Geanticipeerde noodzakelijke verboden OA-behandelingen gedurende het onderzoek met uitzondering van de rescuetherapie die in het onderzoeksprotocol staat beschreven.
 - o Antistollingsmiddelen: coumarinederivaten of heparine. ; • In verband met ziekten:

- o Door de onderzoeker als klinisch significant beoordeelde aandoening die een aanzienlijk risico kan vormen voor de patiënt of invloed kan hebben op de onderzoeksbeoordelingen.
- o Recidiverende bacteriële infectie of voorgeschiedenis van bacteriële infectie, gedefinieerd als ten minste 3 grote infecties die leidden tot ziekenhuisopname en/of behandeling met intraveneuze antibiotica in de afgelopen 2 jaar of voorgeschiedenis van synoviale infectie of infecties of huidziekten in het gebied rond de injectieplaats.
- o Voorgeschiedenis van symptomatische osteoartritis in heup.
- o Voorgeschiedenis van auto-immuunziekte.
- o Ernstige, bestaande en ongecontroleerde ziekten zoals maligniteit of maligniteit in anamnese, diabetes type 1, leverfalen, nierfalen, long-/hartziekte, neoplasie, kwaadaardige bloedziekte, tumor, hiv of andere ernstige ziekte (bijvoorbeeld systemische schimmelinfectie), of andere ernstige aandoeningen die niet onder controle zijn.
- o Proefpersoon is verslaafd aan alcohol (bijvoorbeeld meer dan 2 glazen/dag met sterke alcohol) of aan drugs/geneesmiddelen of heeft (of is <6 maanden genezen van) een depressie of psychische aandoening of een andere stoornis die een gezondheidsrisico kan vormen voor de proefpersoon in het onderzoek en/of invloed kan hebben op de onderzoeksbeoordelingen.
- o Grote verandering in mobiliteit die functionele evaluatie uitsluit.
- o Hoog bloedingsrisico.; • In verband met patiënten:
- o Deelname aan een therapeutisch klinisch onderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan injectie.
- o Patiënt onder voogdij of juridische bescherming.
 - Zwangerschap, borstvoeding, geplande conceptie of premenopauzale vrouwen zonder effectieve anticonceptiemethode (pil, pleister, ring, pessarium, implantaat en spiraal), tubaligatie of hysterectomie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-12-2018
Aantal proefpersonen: 35
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: CHITOSAN VS (KIO014)
Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-09-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-06-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	NL66642.048.18