

Een Multicentrische, Gerandomiseerde, Aktief-gecontroleerde Studie met Parallele Groepen waarbij de Veiligheid en de Dosis wordt nagegaan van Recombinant Humaan Botgroeibevorderend Eiwit-2 in een Matrix van Calcium Fosfaat (rhBMP-2/CPM) bij Patiënten met een Verminderde Minerale Botdichtheid (BMD).

Gepubliceerd: 04-08-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het initiële effect van een systemische therapie om de botdikte te verhogen (met bisfosfonaten) is niet onmiddellijk en zou patiënten met verminderde botdichtheid niet voldoende beschermen tegen botbreuken.: Een behandeling met bisfosfonaten vereist...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bot-, calcium-, magnesium- en fosformetabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35312

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RhBMP-2 Heup studie

Aandoening

- Bot-, calcium-, magnesium- en fosformetabolismestoornissen
- Breuken

Synoniemen aandoening

osteoporose of botontkalking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Wyeth

Overige ondersteuning: Wyeth Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: heup, minerale botdichtheid, osteoporose, recombinant humaan botgroeibevorderend eiwit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire Doelstelling: Aantonen van een verhoging van de Minerale Botdichtheid (BMD) van de proximale femur (totale heup BMD) na de inspuiting van rhBMP-2/CPM (ofwel 1.0 mg/mL ofwel 2.0 mg/ml) als aanvullende behandeling bij systemische osteoporosetherapie. Eindpunt : BMD gemeten via Dual-Energy X-ray Absorptiometrie (DXA) elke 3 maanden vanaf maand 6 tot maand 12.

Secundaire uitkomstmaten

- Het bepalen van de acute (*6weken) en langdurige veiligheid (tot 36 maanden) van toediening van rhBMP2/CPM bij proefpersonen met een verlaagde BMD
- Het bepalen van de haalbaarheid van toediening van rhBMP2/CPM middels een minimaal invasieve techniek in een polikliniek
- Het identificeren van een klinische relevant verschil in de BMD tussen de

behandeling groepen, die het mogelijk maakt een enkele dosering (de concentratie) te bepalen voor het fase 3 programma

- Identificeren van het aantal niet responders: behandelde proefpersonen die, na 12 maanden follow-up, een verandering hebben in de BMD die minder is of gelijk aan de veranderingen die gezien worden in de contralaterale (niet behandelde) heup en voor welke een geen andere oorzakelijke reden kan worden aangegeven
- Het bepalen van de veranderingen in de BMD in verhouding tot de femur hals morfometrie, onderzoeken van de relatie tussen het femur hals volume van individuele proefpersonen of groepen van proefpersonen, het volume van rhBMP2/CPM toegediend en de totale respons op de behandeling, bepaald met de bot densitometrie
- Evaluatie van de lange termijn (tot 36 mnd) veranderingen in de BMD na injectie met rhBMP2/CPM
- Evaluatie van botkwaliteit met nadruk op corticale dikte en trabeculair volume in ROI's (regions of interest), gebruikmakend van een kwantitatieve CT analyse (volume rendering van de femurhals; vQCT)
- Evaluatie van veranderingen in biochemische markers van botturnover om markers te identificeren die veranderingen in BMD vanaf de baseline kunnen voorspellen.
- Botformatie markers: botspecifieke alkaline fosfatase (bone ALP), N-terminal propeptide van type I collageen (PINP), osteocalcine (OC)
- Botresorptie markers: C-terminal cross-linked telopeptide van type I collageen (CTX-I) en tartrate-resistent acid fosfatase iso-enzym 5b (TRAcP5B)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

- Wereldwijd neemt het aantal nieuwe gevallen van heupfracturen steeds toe, wat leidt tot een grotere nood aan medische ondersteuning.
- Het initiële effect van een systemische therapie om de botdikte te verhogen (met bisfosfonaten) is niet onmiddellijk en zou patiënten met verminderde botdichtheid niet voldoende beschermen tegen botbreuken.
- Een behandeling met bisfosfonaten vereist typisch 2 tot 3 jaar actieve toediening om een 40 % tot 50 % vermindering in kans op een eerste heupfractuur te bereiken.
- Preklinische studies bij niet-humane primaten hebben de doeltreffendheid van recombinant humaan botgroeibevorderend eiwit-2 in een Matrix van Calcium Fosfaat (rhBMP-2/CPM) bevestigd in osteoporotisch bot waarbij een verhoging van het volume aan cortex-en spongies bot aangetoond werd en een verbeterde botsterkte op de plaats van injectie. Plaatselijke toediening van rhBMP 2/CPM biedt een minimaal invasieve chirurgische behandeling bij verminderde botmassa op skeletdelen die risico lopen op breuken. Het effect van rhBMP 2/CPM wordt niet verhinderd bij gelijktijdige toediening van bisfosfonaatbehandeling, hetgeen deze therapie compatibel maakt met de huidige standaardtherapie.

Doel van het onderzoek

Het initiële effect van een systemische therapie om de botdikte te verhogen (met bisfosfonaten) is niet onmiddellijk en zou patiënten met verminderde botdichtheid niet voldoende beschermen tegen botbreuken.: Een behandeling met bisfosfonaten vereist typisch 2 tot 3 jaar actieve toediening om een 40 % tot 50 % vermindering in kans op een eerste heupfractuur te bereiken. Ongeveer één derde (33%) van de heupfracturen komt voor voordat de bisfosfonaattherapie volledig doeltreffend is en 55 % van de tweede heupfracturen gebeurt binnen de 3 jaar na de eerste.

Preklinische studies bij niet-humane primaten hebben de doeltreffendheid van recombinant humaan botgroeibevorderend eiwit-2/calcium fosfaat matrix (rhBMP-2/CPM) bevestigd in osteoporotisch bot waarbij een verhoogd volume aan cortex-en spongies bot aangetoond werd en een verbeterde botsterkte op de plaats van injectie. Plaatselijke toediening van rhBMP 2/CPM biedt een minimaal invasieve chirurgische behandeling bij verminderde botmassa op skeletdelen die risico lopen op breuken. Het effect van rhBMP 2/CPM wordt niet verhinderd bij gelijktijdige toediening van bisfosfonaatbehandeling, hetgeen deze therapie compatibel maakt met de huidige standaardtherapie

Onderzoekopzet

Design: Een multicentrische, gerandomiseerde (via de heup),

aktief-gecontroleerde studie die wordt ingedeeld (aan de hand van de voorafgaande osteoporosetherapie) in parallelle groepen met 2 concentraties rhBMP-2/CPM als aanvullende behandeling bij systemische osteoporosetherapie (bisfosfonaten), die de actieve comparator is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalige transdermale injectie in het bot van rhBMP-2/CPM (ofwel 1.0 mg/mL ofwel 2.0 mg/mL bereid in een volume van 6 mL), die unilateraal toegediend wordt via laterale benadering onder plaatselijke verdoving in de bewuste gesedeerde patiënt en gemonitord via doorlichting in de femurhals en de regio tussen beide trochanters. De behandeling met rhBMP-2/CPM is een aanvullende behandeling bij de systemische osteoporosetherapie.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke risico's van rhBMP-2 (de vaakst gemelde bijwerkingen van rhBMP-2):

Hoofdpijn

Verhoogde waarden van amylase (een enzym gebruikt voor de spijsvertering) in het bloed (verhoogde bloedamylase) zonder duidelijke tekenen van een ontsteking van de pancreas

Tachycardie (snelle hartslag)

Laag magnesiumgehalte in het bloed

Andere gemelde bijwerkingen:

Plaatselijke zwelling rond de plaats van de injectie.

Vochtophoping bij sommige patiënten die een operatie aan de ruggengraat hebben ondergaan met rhBMP-2/ACS; de vochtophoping heeft soms geleid tot een beknelde zenuw en pijn

Botverlies (leidend tot botverzwakking).

Overmatige botgroei (bot groeit te veel) of abnormale botgroei in het omliggende weefsel waardoor druk kan worden uitgeoefend op de omliggende zenuwen of pezen.

Antilichamen op BMP-2 zijn waargenomen. Antilichamen zijn stoffen in ons lichaam die vreemde stoffen herkennen (zoals ziektekiemen) en helpen om infecties te bestrijden. Effecten op de lange termijn van antilichamen op BMP-2 zijn onbekend. Bijwerkingen die wijzen op een allergie of immuneeffecten (onmogelijkheid om infecties te bestrijden), zijn niet gemeld, maar kunnen niet worden uitgesloten.

Patiënten die niet-steroïde ontstekingsremmers (bepaalde pijnstillers) innemen terwijl zij met rhBMP-2 worden behandeld, kunnen problemen krijgen bij de wondgenezing, zoals aanhoudende wondlekkage.

rhBMP-2 is nog niet onderzocht bij de onderstaande patiënten en daarom is de veiligheid ervan onbekend:

Patiënten met onderdrukte afweer of auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis, systemische lupus erythematosus (lupus)

Patiënten met nier- of leverproblemen

Patiënten in de pediatrie (kinderen en jongeren onder 18 jaar)

Patiënten die dit product vroeger al hebben gekregen

Patiënten met een skeletaandoening

Er is maar beperkte informatie over de veiligheid beschikbaar voor: Oudere patiënten (boven 65 jaar)

Risico*s van bestraling

De bestraling komt uit 4 verschillende bronnen: röntgenonderzoek, fluoroscopie, DXA en CT-scans.

De totale hoeveelheid bestraling waaraan een patiënt zal worden blootgesteld door deelname aan dit onderzoek is ongeveer gelijk aan 6,2 jaar van natuurlijke achtergrondbestraling die men doorgaans krijgt van de zon of de grond in het dagelijkse leven. Wij kunnen niet garanderen dat deze hoeveelheid bestraling waaraan men wordt blootgesteld, zonder risico is.

Risico*s van de injectie

Elke injectie kan gepaard gaan met een infectie. Indien de naald verkeerd wordt geplaatst, kan de injectie een omliggende zenuw, gewrichtsband, pees of bloedvat beschadigen. Het is mogelijk dat de beschadiging van een bloedvat op haar beurt leidt tot problemen met de ademhaling of de bloedsomloop.

Risico*s van de verdoving

Bij patiënten die geïnjecteerd worden, zal een lichte medicatie (verdovingsmiddel) gegeven worden om het gebied rond de heup te verdoven en meer te doen ontspannen. De medicatie gebruikt om de injectie te geven, kan al dan niet een slaperig gevoel geven

Contactpersonen

Publiek

Wyeth

Spicalaan 31
2132JG Hoofddorp
Nederland

Wetenschappelijk

Wyeth

Spicalaan 31
2132JG Hoofddorp
Nederland

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)

1. Postmenopausale vrouwen van 65 jaar of ouder
2. BMD T-score (totale heup of femurale hals) van -2.5 of minder in tenminste 1 heup. Proefpersonen met een BMD T-scores van -2.0 of minder mogen geïnccludeerd worden als wordt voldaan aan tenminste 1 van het volgende:
 - a. De leeftijd gelijk is of groter dan 75 jaar
 - b. Er een familiale geschiedenis van broze botten is
 - c. De proefpersoon zelf een *botbreuk als gevolg van broze botten te hebben gehad na de leeftijd van 45 jaar
3. Beiderzijds intacte proximale femora, zonder aanwijzing voor breuken, schroeven, platen of implantaten.
4. Patienten hebben nog geen behandeling gehad of ontvangen al bifosfonaat therapie (>1 jaar maar <5 jaar).
5. Patienten moeten bereid zijn één van de drie orale bi-fosfonaten (risedronate, alendronate, of ibandronate sodium) in te nemen, waarin risedronate als eerste keus wordt beschouwd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Metabolische botziekte of aandoening die het bot en mineraal metabolisme aantast (o.a. ziekte van Paget, vitamine D deficientie (<20ng/ml), verhoogde bij-schildklier activiteit,

renale dwerggroei, botverweking, hypocalciëmie, hypercalciëmie.

2. Eerder gebruik van stoffen die de botgroei kunnen beïnvloeden (parathormoon, groeihormonen, anabole steroïden, of natriumfluoride als behandeling voor de botten.

3. Eerder gebruik van selectieve oestrogeen receptor modulatoren, hormoonvervangingstherapie of calcitonine in de laatste 12 maanden.

4. Previous use of strontium ranelate. Eerder gebruik van strontium ranelate.

5. Doorlopende of steeds terugkerende aandoening die behandeling met glucocorticosteroiden vereist in de laatste 6 maanden (zoals chronische obstructieve long aandoeningen, astma.)

6. Actieve infectie, ongeacht waar

7. Geschiedenis van ernstige long of ademhalingsstoornis, zoals acute respiratory distress syndroom (ARDS), longstenose of rechts-links shunt.

8. Aanwijzingen voor een onstabiele klinisch relevante aandoening (zoals cardiovasculaire, lever, nier of schildklier-aandoening)

9. Stollingsziekte en of geschiedenis van veneuze trombo-embolie (diep veneuze trombose, longembolie en retinale veneuze trombose) in de laatste 12 maanden.

10. BMI > 35 kg/m²

11. Vastgestelde geschiedenis van maligniteit, uitgezonderd basaal of plaveiselcel carcinoom dat is behandeld en geheel verdwenen is.

12. Atritis, inclusief reumatoïde, psoriatische of jicht, of geassocieerd met systemische lupus erythematosus (SLE), spoldyloarthropathie, Reiters syndroom of ziekte van Crohn.

13. Conditie die behandeling met anti-epileptica vraagt.

14. Aspartaat aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT) of totale bilirubine is 1,5 keer of hoger aan de bovenste grens van normaal bij screening.

15. Alkalische fosfatase of creatinine 2 keer of hoger dan de bovenste grens van normaal bij screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 19-02-2010
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nvt
Generieke naam: rhBMP-2/CPM

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-08-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-11-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-01-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-01-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-01-2010

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2007-007456-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00752557
CCMO	NL28128.068.09