

Een fase 2a studie waarin de veiligheid, effectiviteit en farmacodynamische effecten van ABT-981 in patienten met osteoartritis in de knie geevalueerd wordt.

Gepubliceerd: 15-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doel: Het effect van ABT-981 op de pijn in de knie veroorzaakt door artrose te bepalen, gebruikmakend van de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) op week 16 en het synovitis/effusie volume van de index knie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41808

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M13-741

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

artrose, pijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie B.V.

Overige ondersteuning: AbbVie B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: en IL-1&beta, IL-1&alpha, Osteoarthritis, Pijn, remmer, Synovitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effectiviteit:

De primaire effectiviteitsvergelijkingen worden gedaan tussen de behandelgroepen met ABT-981 en de behandelgroep met placebo voor de primaire effectiviteitsbepaling.

Veiligheid:

Veiligheidsanalyses worden gedaan en bevatten alle patienten die tenminste 1 dosering studiemedicatie hebben ontvangen. Adverse events en Serious adverse events, waaronder pre- en post-treatment serious adverse events, worden samengevat en gerapporteerd.

Farmacodynamiek:

Bepaling van de farmacodynamische effecten van ABT-981 op de artrose in de knie, wordt bekeken door de bepaling van verschillende panels biomarkers, zoals MRI biomarkers, biochemische biomarkers en klinische biomarkers.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek:

Individuele serum concentraties ABT-981 worden bepaald voor elke patient en behandelgroep en worden samengevat door middel van statische methoden. Immunogeniciteits gegevens worden bepaald en samengevat, waar gepast. ABT-981 concentraties in synoviale vloeistof worden vergeleken met de metingen in serum om de distributie in de synoviale vloeistof te bepalen in stabiele toestand.

Biomarkers:

Samenvattende statistiek voor alle biomarkers op baseline en op verschillende tijdstippen na de behandeling en de verandering van baseline tot elk punt wordt bepaald.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Osteoarthritis (OA) is een gewrichtssyndroom dat afbraak van articulaire kraakbeen, ontsteking van het gehele gewricht dat zich uit in synovitis, en veranderingen in het subchondrale bot, veroorzaakt. OA is de meest voorkomende vorm van artrose en de grootste oorzaak van arbeidsongeschiktheid. Het belang van ontstekingsfactoren in OA wordt steeds meer erkend; de rol van cytokines en chemokines als mediators van de ontsteking van het synoviale weefsel en kraakbeen is uitvoerig bestudeerd. Binnen deze ontstekingsmediators is interleukine-1 (IL-1) geïdentificeerd als de belangrijkste factor in de signaaltransductie in kraakbeen en het synoviale weefsel. IL-1 is lang bekend als meest potente cytokine en er wordt gedacht dat dit een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling en progressie van OA met betrekking tot de ziekte (structurele progressie) en symptomen (pijn en functionele achteruitgang). IL-1 α en IL-1 β zijn twee qua structuur afzonderlijke cytokines die binden aan het IL-1-receptor complex. Beide induceren structurele veranderingen zoals afbraak van het kraakbeen, botsclerose en synoviale proliferatie door het activeren van proteases en pro-ontstekings cytokines in gewrichten. Er is ook aangetoond dat ze een rol spelen in de pijn bij artrose. ABT-981 is een nieuwe, biologische kandidaat die aangrijpt op IL-1 α en IL-1 β .

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het effect van ABT-981 op de pijn in de knie veroorzaakt door artrose te bepalen, gebruikmakend van de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) op week 16 en het synovitis/effusie volume van de index knie, gebruikmakend van kwantitatieve metingen en semi-kwantitatieve MRI scores op week 26.

Secundaire doelen:

- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van ABT-981 bij patienten met knie-artrose.
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op de fysieke functie scores van de index knie op week 16, 26 en 52, gebruikmakend van WOMAC.
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op de pijnscores van de index knie op week 26 en 52, gebruikmakend van WOMAC.
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 in de reductie van beenmerglesiës (BML) in de index knie op week 26 en 52, gebruikmakend van semi-kwantitatieve metingen (WORMS).
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op de pijn in de index knie in rust op week 16, 26 en 52, gebruikmakend van de Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) score.
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op de pijn in de index knie in rust op week 16, 26 en 52, gebruikmakend van de 11-punts NRS schaal (NRS-11).
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op Patient Global Assessment of Arthritis op week 16, 26 en 52.
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op het behoud van het kraakbeen volume/dikte van de index knie, gebruikmakend van MRI op week 26 en 52.

Onderzoekende doelen:

- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op de gewrichtsstructuur van de index knie, gebruikmakend van de semi-kwantitatieve globale beoordelingsmethode voor MRI (WORMS) op week 26 en 52.
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op de Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials/Osteoarthritis Research Society International (OMERACT/OARSI) respons criteria op week 16, 26 en 52.
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op de synovitis en effusie volume van de index knie MRI op week 52.
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op de stijfheid van het gewricht in de index knie, gebruikmakend van WOMAC op week 16, 26 en 52.
- * Het evalueren van het gebruik van rescue medicatie tussen de behandelgroepen en de controlegroep.
- * Het evalueren van het effect van ABT-981 op de gewrichtsruimte van de index knie, gebruikmakend van rontgen op week 52.
- * Het verkennen van de farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PDyn) relatie van ABT-981, gebruikmakend van beeldende en niet-beeldende biomarkers en van klinische uitkomsten.
- * Het evalueren van verschillende panels biomarkers in serum/plasma, urine en synoviale vloeistoffen op verschillende tijdstippen voor de verdere

ontwikkeling van ABT-981.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2a, multicenter, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, met parallel-groepen, onderzoek opgezet om de veiligheid, verdraagzaamheid, effectiviteit en farmacodynamische effecten van ABT-981 te evalueren in patiënten gediagnosticeerd met artrose van de knie. Ongeveer 320 (~80 per groep) patiënten die voldoen aan alle in- en exclusiecriteria op Screening (binnen 45 dagen voor de eerste dosering studiemedicatie) worden geïncludeerd. Patiënten die pijnstillers gebruiken moeten een wash-out periode voltooien en stoppen met alle pijnstillende middelen voor tenminste 5 halfwaarde tijden van de langst werkende pijnstiller, of 48 uur, wat langer is, voor de eerste dosering met studiemedicatie. Het is toegestaan om paracetamol te gebruiken als rescue medicatie gedurende de wash-out periode tot aan de week 26 MRI. Tussen week 16 en week 26 kan eventueel nog extra ibuprofen gegeven worden. Na de week 26 MRI mogen de patiënten starten met goedgekeurde standaard medicatie. Patiënt worden gerandomiseerd in 1 van de 4 behandelgroepen, waarbij ze of ABT-981 of placebo ontvangen gedurende 50 weken (behandelperiode).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 320 (~80 per groep) patiënten die voldoen aan alle in- en exclusiecriteria op Screening (binnen 45 dagen voor de eerste dosering studiemedicatie) worden geïncludeerd. Patiënten die pijnstillers gebruiken moeten een wash-out periode voltooien en stoppen met alle pijnstillende middelen for tenminste tenminste 5 halfwaarde tijden van de langst werkende pijnstiller, of 48 uur, wat langer is, voor de eerste dosering met studiemedicatie. Het is toegestaan om paracetamol te gebruiken als rescue medicatie gedurende de wash-out periode en tot de week 26 MRI. Na de week 26 MRI mogen de patiënten starten met goedgekeurde standaard medicatie. Patient worden gerandomiseerd in 1 van de 4 behandelgroepen, waarbij ze of 25, 100, 200 mg ABT-981 of placebo ontvangen gedurende 50 weken (behandelperiode). Patiënten ondergaan een eventuele echo, 2 rontgen-foto's en 3 MRIs gedurende het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

De risico's die aan dit onderzoek verbonden zijn hangen samen met de mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel. De belasting van de proefpersoon hangt verder samen met de onderzoekshandelingen, visites en venapuncties. Alle proefpersonen zullen nauwkeurig worden gemonitord op bijwerkingen door ervaren artsen en studiepersoneel.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
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)

1. Patient moet radiografisch aantoonbare artrose in de knie hebben, in het mediale deel van de index knie met een Kellgren-Lawrence score van graad 2 of 3 (met een minimale gewrichtsafstand van 2 mm) tijdens screening, beoordeeld door een gekwalificeerde centrale aflezer. Eerder genomen rontgenfoto's (niet eerder dan 3 maanden voor dag 1) met Synaflexer kunnen opgestuurd worden om centraal beoordeeld te worden.
2. Patient moet of constante of terugkerende index kniepijn hebben op minimaal 14 dagen (ongeacht de intensiteit) van de laatste 30 dagen bij de eerste screening visite. De intensiteit van de pijn in de index knie moet tussen 4 en 8 (inclusief) liggen bij de eerste screening

- visite en dag 1, (vastgelegd door Vraag 1 van de Index Kniepijn Intensiteit vragenlijst).
3. Patient heeft een of meer klinische tekenen en symptomen van actieve ontsteking in de index knie gedefinieerd door (maar niet beperkt tot) gelokaliseerde pijn, stijfheid van de gewrichten, zwelling en effusie) op screening en dag 1.
 4. Aanwezigheid van synovitis in de index knie, bevestigd door een echo of MRI tijdens screening.
 5. Patient is gestopt met analgesia, NSAIDs en natuurlijke producten (bijv. glucosamine, chondroïtine sulfaat, haaien kraakbeen, diacereïne, soja extracten) tenminste 5 halfwaardetijden van de langst werkende pijnstiller, of 48 uur, wat langer is, voor de eerste dosering met studiemedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van een ernstige allergische reactie of een significante overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de studiemedicatie, voorgeschiedenis van een anafylactische shock in reactie op een middel (bijv. voedingsstof of een bijensteeek) of een voorgeschiedenis van een ernstige reactie op een middel dat Immunoglobuline G (IgG) bevat.
2. Significant trauma of operatie van de index knie in het afgelopen jaar of artroscopie van de index knie in de 6 maanden voor de eerste screening visite.
3. Kellgren-Lawrence score van graad 1 of 4 van de index knie.
4. Ernstige malalignment van de knie, of groter dan 4.0° in varus; of groter dan 8.0° in valgus buiging in de index knie.
5. Diagnose van een of meerdere van de volgende aandoeningen:
 - a. Ontstekingsartritis zoals reumatoïde artritis, auto-immuunziekte, seronegatieve spondyloarthropathie, jicht of pseudojicht (gedefinieerd als acute episodische aanvallen van gezwollen, pijnlijke gewrichten in een patient met röntgen chondrocalcinose of CPPD kristallen);
 - b. Andere chronische pijn syndromen (zoals ziekte van Paget en fibromyalgie) en klinisch significante niet-articulaire skeletspierpijn, dat de beoordeling van de pijn in de index knie kan beïnvloeden.
6. Voorgeschiedenis of bewijs van actieve tuberculose (TB)
7. Elke ongecontroleerde medische ziekte of onstabiele behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-10-2015
Aantal proefpersonen:	17
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ABT-981
Generieke naam:	ABT-981
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo
Generieke naam:	Placebo

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2013-003467-60-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01668511
CCMO	NL48135.058.14