

Een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Denosumab in vergelijking tot Risedronaat bij mensen die worden behandeld met glucocorticoiden

Gepubliceerd: 07-02-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van dit onderzoek is meer te weten komen over de effectiviteit en veiligheid van denosumab in vergelijking met risedronaat bij mensen die lijden aan osteoporose als gevolg van de inname van glucocorticoiden (GIOP).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Botafwijkingen (excl. congenitaal en breuken)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43823

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20101217 / GIOP

Aandoening

- Botafwijkingen (excl. congenitaal en breuken)

Synoniemen aandoening

Osteoporose als gevolg van inname glucocorticoiden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Denosumab, Glucocorticoïden, Osteoporose, Risedronaat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Glucocorticoid (GC) - continuïng subpopulatie

Aantonen dat behandeling met denosumab (subcutaan, 60 mg, elke 6 maanden) niet onderdoet aan de behandeling met risedronaat (oraal, 5 mg, dagelijks) mbt tot het procentuele verschil van de baseline tot mineraal dichtheid (BMD) van de lumbale wervel gemeten met een dual X-ray absorptiometry (DXA) scan bij 12 maanden.

Glucocorticoid (GC) - initiating subpopulatie

Aantonen dat behandeling met denosumab (subcutaan, 60 mg, elke 6 maanden) niet onderdoet aan de behandeling met risedronaat (oraal, 5 mg, dagelijks) mbt tot het procentuele verschil van de baseline tot mineraal dichtheid (BMD) van de lumbale wervel gemeten met een dual X-ray absorptiometry (DXA) scan bij 12 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

Het evalueren van de effecten van denosumab in vergelijking met risedronaat in zowel de Glucocorticoid (GC) - continuïng subpopulatie als de Glucocorticoid (GC) - initiating subpopulatie op:

- procentuele verschil van baseline BMD van de lumbale wervel door DXA bij 12 maanden
- procentuele verschil van baseline BMD van de totale heup door DXA bij 12 maanden
- procentuele verschil van baseline BMD van de lumbale wervel door DXA bij 24 maanden
- procentuele verschil van baseline BMD van de totale heup door DXA bij 24 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patienten met chronische immuun ziektes zoals reuma, astma, COPD en huidziekten worden vaak behandeld met glucocorticoiden. Een afname van de botopbouw vanwege de remming van de osteoblasten en vooral, in een vroeg stadium, de toename van osteoclast gemedieerde botafbraak, dragen bij aan de ontwikkeling van glucocorticoid geïnduceerde oestoporose (GIOP). Patienten met GIOP hebben een hogere kans op het krijgen van fractures. Denosumab is in Europa goedgekeurd voor de behandeling van oestoporose bij post menopausale vrouwen die een verhoogd risico hebben op het krijgen van fractures. Denosumab is een potentieel geneesmiddel voor de behandeling van GIOP dat mogelijk de afname van botdichtheid kan vertragen en kan een onbeantwoorde medische behoefte vervullen mbt therapietrouw.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is meer te weten komen over de effectiviteit en veiligheid van denosumab in vergelijking met risedronaat bij mensen die lijden aan osteoporose als gevolg van de inname van glucocorticoiden (GIOP).

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit 2 delen. Het eerste deel zal worden gedaan om te kunnen bepalen of de patient kan deelnemen aan het onderzoek (Screening). Het tweede deel is de onderzoeksfase die 24 maanden zal duren. De totale duur van het onderzoek is 25 maanden (1 maand screening en 24 maanden onderzoeksfase).

Na een positieve screeningsuitkomst worden patiënten toegewezen (ratio 1:1) aan een van de twee onderzoeksgroepen:

1. Denosumab, subcutaan, 60mg, elke 6 maanden + Placebo voor oraal Risedronate, dagelijkse inname
2. Risedronate, oraal, 5mg, dagelijkse inname + Placebo voor Denosumab, subcutaan, elke 6 maanden

Tijdens de onderzoeksfase krijgen de patiënten Calcium- en Vitamine D supplementen die ze dagelijks moeten innemen.

In totaal zullen 776 patiënten in 90 ziekenhuizen wereldwijd worden gerandomiseerd: 280 patiënten in de glucocorticoid (GC) - initiating subpopulatie en 496 patiënten in de glucocorticoid (GC) - continuïng subpopulatie. Patiënten die binnen 3 maanden voor screening dagelijks ≥ 7.5 mg prednison krijgen komen in de glucocorticoid (GC) - initiating subpopulatie, patiënten die ≥ 3 maanden voraafgaand aan de screening dagelijks ≥ 7.5 mg prednison krijgen komen in de glucocorticoid (GC) - continuïng subpopulatie

Er zijn 3 substudies gekoppeld aan dit onderzoek:

1. HR pQCT (XtremeCT®)

Bij deze substudie worden er op dag 1, maand 12 en maand 24 extra CT scans gemaakt. Ongeveer 100 patiënten in geselecteerde ziekenhuizen zullen worden gevraagd hieraan deel te nemen. Geen enkel ziekenhuis in Nederland zal aan deze substudie deelnemen.

2. Bot Biopt

Bij deze substudie wordt er bij maand 12 een bot biopt afgenomen. Ongeveer 30 patiënten in geselecteerde ziekenhuizen zullen worden gevraagd hieraan deel te nemen. Alleen het VUmc zal deelnemen aan deze substudie.

3. PK/BTM

Bij deze substudie wordt er op dagen 1 en 10, maanden 3, 4, 5, 6, 12 en 24 ongeveer 70 ml extra bloed afgenomen voor de bepaling van farmacokinetik (PK) en bot turnover markers (BTM). Ongeveer 160 patiënten (80 van de glucocorticoid (GC) - initiating subpopulatie en 80 van de glucocorticoid (GC) - continuïng subpopulatie) in geselecteerde ziekenhuizen zullen worden gevraagd hieraan deel te nemen. Alleen het VUmc zal deelnemen aan deze substudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen denosumab, subcutaan, 60mg, elke 6 maanden + placebo voor oraal risedronate, dagelijkse inname of risedronate, oraal, 5mg, dagelijkse inname + placebo voor denosumab, subcutaan, elke 6 maanden.

Inschatting van belasting en risico

De volgende procedures worden uitgevoerd volgens appendix A (visite schema) van het protocol: lichamelijk onderzoek, meting van vitale functies, bloedafname, zwangerschapstest (serum test en urine dipstick). Daarnaast zullen DXA scans

(heup, radius en wervelkolom) worden gemaakt bij 3 (heup, radius) of 5 (wervelkolom) van de 7 bezoeken en worden er bij 3 van de 7 bezoeken rontgenfoto's gemaakt van de wervelkolom. Bij 2 van de 7 bezoeken moet er een vragenlijst worden ingevuld. Wanneer de patient deelneemt aan de PK/BTM substudie worden er 3 extra bezoeken ingepland waarbij bloed wordt afgenomen. Bij deelname aan de Extreme CT of bot biopt substudie wordt er bij 3 van de 7 bezoeken een extra CT scan gemaakt van de radius en tibia of wordt er bij 1 van de 7 bezoeken een bot biopt afgenomen.

Patienten (incl. de patienten die deelnemen aan de Extreme CT en/of bot biopt substudies) komen in totaal 7 keer naar het ziekenhuis gedurende 2 jaar. Voor patienten die deelnemen aan de PK/BTM substudie komen er nog 3 visites bij; in totaal 10 verspreidt over 2 jaar.

Voor de bijwerkingen van denosumab en risedronaat verwijst ik u naar vraag E9.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4800DH
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4800DH
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)

4.1.1

- Glucocorticoïd initiërende subpopulatie (patiënten die starten met glucocorticoïden):

Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar die binnen 3 maanden voor screening $\geq 7,5$ mg prednison per dag krijgen en waarbij wordt verwacht dat ze behandeld worden met glucocorticoïden voor tenminste 6 maanden, OF;

- Glucocorticoïd continuerende subpopulatie (patiënten die doorgaan met glucocorticoïden):
Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar die ≥ 3 maanden voor screening $\geq 7,5$ mg prednison per dag krijgen en waarbij wordt verwacht dat ze behandeld worden met glucocorticoïden voor tenminste 6 maanden.

4.1.2 Glucocorticoïd continuerende patiënten ≥ 50 jaar moeten een BMD waarde hebben gelijkwaardig aan een T-score ≤ -2.0 bij de lumbale wervelkolom, de totale heup, of de femurhals; of een BMD waarde gelijkwaardig aan een T-score ≤ -1.0 bij de lumbale wervelkolom, de totale heup, of de femurhals en met een geschiedenis van osteoporotische fractuur.

4.1.3 Geschiedenis van osteoporotische fractuur bij mannen en vrouwen < 50 jaar op dag van screening in zowel de glucocorticoïd initierende als in de glucocorticoïd continuerende subpopulatie.

4.1.4 Ambulant;

4.1.5 Tenminste twee lumbale wervels van L1 tot L4 en een heup evalueerbaar middels een DXA scan (duplicatie scans vereist);

4.1.6. Patiënten tekenen de patiënteninformatie voordat enige specifieke studie procedure wordt gestart.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

4.2.1 Eerder gebruik van andere medicatie voor de behandeling van osteoporose of bot actieve behandeling met de volgende richtlijnen: a) oraal bisfosfonaat gebruik 1) > 3 maanden cumulatief gebruik van orale bisfosfonaten gedurende de afgelopen 2 jaar OF 2) > 1 maand in het afgelopen jaar OF 3) elk gebruik in de 3 maanden voorafgaand aan de screening b) gebruik van i.v. bisfosfonaten, fluoride of strontium voor de behandeling van osteoporose gedurende de laatste 5 jaar c) gebruik van parathyroïed hormoon (PTH) of derivaten daarvan gedurende het laatste jaar d) elk gebruik van denosumab in het verleden

4.2.2 Toediening van een van de volgende behandelingen binnen 3 maanden voor screening:

elke selective oestrogeen receptor modulator (SERM), tibolone, anabole steroïden of testosteron, systemische hormoon therapie, calcitonine, andere bot activerende medicijnen incl. anti-epileptica (excl. Benzodiazepines) en heparine, chronische systemische ketoconazol, androgenen, ACTH, cinacalcet, aluminium, lithium, protease remmers, GRH-agonisten;

4.2.3 < 4 weken voor screening gestart met een van de volgende ****biologic agents****: anti alpha 4 integrine antilichaam (bv. natalizumab), anti CD4/CD8 T-cells (bv, alefacept), anti IL-12/IL-23 (bv, ustekinumab), CTLA4 inhibitor (eg, abatacept), IL1 receptor antagonist (eg, anakinra), IL6 inhibitor (eg, tocilizumab, monoklonaal antilichaam tegen CD20 (bv, rituximab), TNF antagonist (bv, adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept, infliximab)

4.2.4 Toediening van >1 ****biologic agent**** voor de behandeling van onderliggende inflammatoire ziekte

4.2.5 Actieve infectie of geschiedenis van een infectie als volgt beschreven: elke actieve infectie waarvoor systemische anti-ontstekingsmiddelen voor worden gegeven < 4 weken voor screening, een ernstige infectie waarvoor ziekenhuis opname nodig is of IV anti-ontstekingsmiddelen voor worden gegeven binnen 8 weken voor screening, herhaalde of chronische infecties of andere actieve infecties die, naar de mening van de onderzoeksarts, invloed hebben op de veiligheid van de patiënt.

4.2.6 Geschiedenis van hyper/hypo (para) thyroidie (stabiel op antithyroid (vervangings) therapie is toegestaan), ziekte van Addison, ostemalacie, osteonecrose van de kaak, recent tanden getrokken of andere operatie aan de tanden/kaak in de voorafgaande 6 maanden, invasieve geplande tandartsbehandeling in de komende 2 jaar, geschiedenis van de ziekte van Paget, andere bot ziekten die het botmetabolisme kunnen aantasten;

4.2.7 Abnormale labwaarden (centraal lab) mbt vitamine D deficiëntie, hypercalcemie, verhoogde transaminases, verhoogd totaal bilirubine zoals beschreven in het protocol amendement 2 op pagina 30.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 03-10-2013
Aantal proefpersonen: 14
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Actonel
Generieke naam: Risedronaat
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Prolia
Generieke naam: Denosumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-02-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 17-07-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 10-09-2012
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2010-024393-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01575873
CCMO	NL39265.029.12