

Een gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, drieweg cross-over studie om de farmacokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid van een enkele 6 mg subcutane toediening van het voorgestelde biosimilar product LA-EP2006, Neulasta® VS en de EU Neulasta® bij gezonde proefpersonen te vergelijken

Gepubliceerd: 07-03-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van het onderzoek is om te vergelijken hoe snel en in hoeverre LA-EP2006, Neulasta®US en Neulasta®EU in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden na toediening als een onderhuidse injectie in de buik (dit wordt farmacokinetiek genoemd)....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45253

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PK bio-equivalentie, PD equivalentie van LA-EP2006, Neulasta US en EU

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

infectie, verminderd aantal witte bloedcellen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hexal AG

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbelblind, PD, PK, veiligheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire doel van deze studie is om PK-gelijkenis te tonen in termen van pegfilgrastim AUC_{0-inf}, AUC_{0-last} en C_{max}, evenals

PD gelijkenis gebaseerd op ANC AUEC_{0-laatste} en ANC E_{max} tussen:

- LA-EP2006 en Neulasta® US
- LA-EP2006 en Neulasta® EU
- Neulasta® US en Neulasta® EU

gevolgd door een enkele injectie van 6 mg subcutaan (s.c.) in gezonde mannelijke en vrouwelijke patiënten.

De primaire eindpunten van PK en PD worden getoetst als co-primaire eindpunten voor alle pairwise vergelijkingen tussen LA-EP2006, Neulasta® US en Neulasta® EU. De gelijkenis voor zowel PK als PD tussen de drie behandelingsgroepen wordt alleen statistisch aangetoond indien de 90%

CI's voor geometrische gemiddelde verhoudingen van alle co-primaire eindpunten

en voor alle pairwise vergelijkingen tussen LA-EP2006, Neulasta® US en Neulasta® EU bevinden zich binnen de vooraf gedefinieerde equivalentie marges van 0,8 tot 1,25.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van het onderzoek is om LA-EP2006 met Neulasta® VS, LA-EP2006 met Neulasta® EU en Neulasta® VS met Neulasta® EU na een eenmalige 6 mg s.c. injectie in gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te vergelijken qua beschrijvende statistieken voor PK (t_{max} en $t_{1/2}$) en PD (t_{max} , E) parameters en veiligheid, immunogeniteit en lokale tolerantie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LA-EP2006 is een middel dat wordt onderzocht als een mogelijke biosimilar van Neulasta® (het originele product). Een biosimilar is een middel dat soortgelijk is aan het origineel waarvan het patent is verlopen. Een biosimilar heeft als doel een vergelijkbare werking, veiligheid en kwaliteit te hebben als het originele product. Neulasta® is een middel geregistreerd voor behandeling van een tekort aan witte bloedcellen om infecties te voorkomen. Het wordt voornamelijk gebruikt bij patiënten met kanker om de bijwerkingen van chemotherapie te behandelen. Neulasta® is op de markt in de Verenigde Staten (VS) als Neulasta®US en in Europa als Neulasta®EU. Het is de bedoeling dat LA-EP2006 goedgekeurd wordt voor behandeling van hetzelfde soort tekort aan witte bloedcellen als Neulasta®US en Neulasta®EU.

De werkzame stof van zowel LA-EP2006, Neulasta®US als Neulasta®EU heet pegfilgrastim. Dit is een eiwit wat erg lijkt op het menselijke eiwit genaamd *granulocyten kolonie stimulerende factor* (ook wel G-CSF of filgrastim genoemd). G-CSF is van nature aanwezig in het menselijk lichaam. Daarom wordt pegfilgrastim ook wel een *biological* genoemd. Het verschil tussen het van nature voorkomende G-CSF en pegfilgrastim is dat aan pegfilgrastim een lange keten van moleculen (een polymeer, polyethyleen-glycol genaamd) is vastgemaakt. Hierdoor blijft het eiwit langer aanwezig in het lichaam, en hoeven patiënten minder vaak het middel te krijgen om hetzelfde effect te bereiken. LA-EP2006 is een nieuw pegfilgrastim dat erg lijkt op Neulasta®US en Neulasta®EU. Deze 3

middelen worden gemaakt met behulp van bacteriën die een klein stukje menselijk DNA hebben gekregen dat ervoor zorgt dat de bacteriën het werkzame eiwit kunnen maken. LA-EP2006 is nog niet goedgekeurd als medicijn maar is al eerder aan mensen toegediend in andere onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om te vergelijken hoe snel en in hoeverre LA-EP2006, Neulasta®US en Neulasta®EU in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden na toediening als een onderhuidse injectie in de buik (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Tevens wordt het effect van de middelen op bepaalde soorten witte bloedcellen (dit wordt farmacodynamiek genoemd) en de mogelijke vorming van antistoffen tegen pegfilgrastim in uw lichaam onderzocht. Ten slotte wordt ook onderzocht hoe de middelen worden verdragen en hoe veilig ze zijn.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde dubbelgeblindeerde enkelvoudige dosering, drie behandelingen, zes sequentie crossover, PK / PD studie met drie behandelperiodes (Behandeling Periodes I, II en III) in 576 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers. De duur van de studie voor een individuele vrijwilliger zal ongeveer 25 weken (tot 5 weken screening gevolgd door ten minste 20 weken behandeling en evaluatie periodes). Doserende in behandelperiode I en II zal worden gevolgd door minstens 8 weken wash-out periode, met inbegrip van een evaluatie periode van 4 weken. Doserende in behandelperiode III zal worden gevolgd door slechts een evaluatie periode van 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit 3 periodes, gedurende welke de vrijwilliger LA-EP2006, Neulasta®US en Neulasta®EU krijgt toegediend. De vrijwilliger krijgt 1 enkele injectie van 6 mg LA-EP2006 opgelost in 0.6 mL oplossing in een periode, 1 enkele injectie van 6 mg Neulasta®US opgelost in 0.6 mL oplossing in een andere periode en 1 enkele injectie van 6 mg Neulasta®EU opgelost in 0.6 mL oplossing in nog weer een andere periode toegediend. De volgorde van de toediening (dat wil zeggen in welke volgorde de vrijwilliger LA-EP2006, Neulasta®US en Neulasta®EU krijgt) wordt door loting bepaald. De kans dat de vrijwilliger in één van de 6 verschillende groepen met de verschillende volgordes wordt ingedeeld is ongeveer 1:6.

Inschatting van belasting en risico

LA EP2006 is al eerder bestudeerd in een vergelijkbaar onderzoek. De bijwerkingen die het meeste werden waargenomen zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hieronder beschreven worden voor Neulasta® (US en EU). De vrijwilliger dient er rekening mee te houden dat tot nu toe onbekende

bijwerkingen en eventuele andere, nog onbekende bijwerkingen, kunnen optreden tijdens het onderzoek. In dat geval wordt de vrijwilliger geïnformeerd over alle nieuwe informatie die zijn/haar bereidheid tot het (blijven) meedoen aan dit onderzoek zou kunnen beïnvloeden. Echter, bij de in dit onderzoek te gebruiken dosering zijn ernstige bijwerkingen zeldzaam.

Neulasta® wordt nu 14 jaar gebruikt en is in meer dan 100 landen over de hele wereld geregistreerd als geneesmiddel. Hieronder volgt een overzicht van de meest bekende bijwerkingen van pegfilgrastim, gerapporteerd door patiënten die pegfilgrastim kregen om de bijwerkingen van chemotherapie te behandelen. Omdat in dit onderzoek alleen gezonde vrijwilligers meedoen en er maar 1 keer LA-EP2006, Neulasta®US en Neulasta®EU toegediend wordt, wordt de kans op optreden van deze bijwerkingen in dit onderzoek laag ingeschat.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

- Botpijn, pijn in het hele lichaam en pijn in gewrichten (pijnstilling wordt aangeboden als dit nodig is, na goedkeuring door de onderzoeksarts).
- Misselijkheid en hoofdpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 personen, maar bij meer dan 1 op de 100 personen):

- Pijn en roodheid op de injectieplaats.
- Spier- en botpijn
- Er kunnen veranderingen voorkomen in uw bloedbeeld, maar die worden gezien bij routinematig bloedonderzoek. Het aantal witte bloedcellen kan voor een korte tijd hoog worden. Het aantal bloedplaatjes kan dalen en dit kan resulteren in bloeduitstortingen.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 personen, maar bij meer dan 1 op de 1000 personen):

- Allergie-achtige reacties, waaronder roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende verheven huidgebieden.
- Reacties op de plaats van injectie.
- Sikkelcelcrisis in patiënten met sikkelcel anemie.
- Een verhoging in verschillende laboratorium markers zoals urinezuur, leverenzymen, lactaat dehydrogenase en alkalische fosfatase.
- Ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie (zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezet gezicht).
- Miltvergroting of miltruptideur. Sommige gevallen van miltruptideur waren fataal.
- Ernstige ademhalingsproblemen ook wel Acute Respiratoire Distress Syndroom (ARDS).
- Sweetssyndroom (paars gekleurde, gezwollen, pijnlijke afwijkingen aan de ledematen en soms het gezicht en de nek-hals met koorts) is voorgevallen, maar andere factoren kunnen een rol spelen.
- Cutane vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid).
- Nierbeschadiging (glomerulonefritis).

- Capillair Lek Syndroom; het onderzoeksmiddel kan het lekken van vloeistof vanuit de bloedvaten naar lichaamswefsel veroorzaken. Dit wordt ook wel *Capillair Lek Syndroom genoemd*.

Overgeven, misselijkheid, keelpijn, zich heet voelen, vermoeidheid, hartkloppingen, oorpijn, tandpijn, opvliegers, roodheid van het ooglid en neusverkoudheid zijn ook gezien in andere onderzoeken. In patiënten met borstkanker zijn de volgende bijwerkingen waargenomen: overgeven, misselijkheid, ontsteking van het mondslijmvlies, bloedarmoede, verminderde eetlust, buikpijn, haaruitval, vermoeidheid, spierpijn, gewrichtspijn, koorts, lichaamsszwakte, leukopenie (een daling in het aantal witte bloedcellen), trombocytopenie (een daling van het aantal bloedplaatjes), hoesten, pijn in de ledematen, botpijn en hoofdpijn.

Het moet benadrukt worden dat de meest voorkomende bijwerkingen nog aanwezig kunnen zijn of kunnen optreden op de dag dat de vrijwilliger het klinisch onderzoekscentrum verlaat.

LA-EP2006 en Neulasta® (US en EU) zijn zogenaamde *biologicals*; gelet op de eigenschappen van dit soort stoffen is er een kans op de vorming van antistoffen tegen filgrastim, pegfilgrastim of PEG, of opgewekte overgevoeligheid. Deze kans is erg klein, omdat de vorming van antistoffen tegen peg(filgrastim) plaatsvindt in slechts 3% van de gevallen. Bovendien is er geen wetenschappelijk bewijs dat er in het lichaam antistoffen worden gevormd die de werking van het onderzoeksmiddel tegengaan. Echter, dit betekent theoretisch gezien dat, indien de vrijwilliger in de toekomst met filgrastim of pegfilgrastim zou moeten worden behandeld, het middel niet of minder goed werkt, en/of dat u een overgevoeligheidsreactie kunt krijgen. Deze kans is echter erg klein.

Filgrastim en pegfilgrastim worden al meer dan 10 jaar gebruikt voor klinische toepassingen. Op basis van de huidige kennis, is er geen reden om aan te nemen dat de toediening van pegfilgrastim of een soortgelijk middel eventuele toekomstig gebruik van deze middelen zou kunnen belemmeren.

Contactpersonen

Publiek

Hexal AG

Industriestrasse 25
Holzkirchen 83607
DE

Wetenschappelijk

Hexal AG

Industriestrasse 25
Holzkirchen 83607
DE

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)

- gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers
- leeftijd 18 - 55 jaar, inclusief
- BMI 19.0 - 30.0 kg/m², inclusief
- gewicht $\geq$ 60 kg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, cancer of HIV/AIDS. Indien gedurende de 60 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende de 12 weken voor start van dit onderzoek bloed is gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-04-2017
Aantal proefpersonen:	136
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neulasta EU
Generieke naam:	pegfilgrastim
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neulasta US
Generieke naam:	pegfilgrastim
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-003549-27-NL
CCMO	NL60723.056.17