

R2477-FOP-1623 (0456/0113)

Gepubliceerd: 04-07-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstelling: De primaire veiligheidsdoelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van REGN2477 bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). De primaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50623

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

R2477-FOP-1623 (0456/0113)

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP); "bindweefsel dat progressief wordt omgezet in bot"

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: The study sponsor as completed in section B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2, Fibrodysplasia ossificans progressiva, Gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek, REGN2477

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Analysesets ter bepaling van de werkzaamheid

- Analyseset voor bij baseline actieve HO (AHO): alle gerandomiseerde patiënten die bij baseline een actieve HO-laesie hadden; dit is op basis van de toegewezen behandeling (volgens randomisatie). Voor analyses van de verandering vanaf week 28 wordt week 28 als baseline genomen.
- Analyseset voor bij baseline actieve HO met klassieke ACVR1[R206H]-mutatie (AHOC): alle gerandomiseerde patiënten met de klassieke ACVR1[R206H]-mutatie met een actieve HO-laesie bij baseline; dit is op basis van de toegewezen behandeling (volgens randomisatie). Voor analyses van de verandering vanaf week 28 wordt week 28 als baseline genomen.
- Volledige analyseset (FAS): alle gerandomiseerde patiënten; dit is op basis van de toegewezen behandeling (volgens randomisatie).

Eindpunt(en) voor periode 1 (week 28)

Primair veiligheidseindpunt voor periode 1 (week 28):

Incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (treatment-emergent adverse events, TEAE's) tot en met het einde van periode 1 in week 28

Primaire werkzaamheidseindpunten voor periode 1 (week 28):

- Tijdgewogen gemiddelde procentuele verandering (gestandaardiseerde

oppervlakte onder de kromme [area under the curve, AUC]) ten opzichte van baseline in totale activiteit van de laesies aan de hand van ¹⁸F-NaF PET gedurende 28 weken (AHO)

- Procentuele verandering ten opzichte van baseline in het totale volume van individuele HO-laesies zoals beoordeeld aan de hand van CT in week 28 (AHO)

- Tijdgewogen gemiddelde procentuele verandering (gestandaardiseerde oppervlakte onder de kromme [area under the curve, AUC]) ten opzichte van baseline in totale activiteit van de laesies aan de hand van ¹⁸F NaF-PET gedurende 28 weken (AHOC)

- Procentuele verandering ten opzichte van baseline in het totale volume van individuele HO-laesies zoals beoordeeld aan de hand van CT in week 28 (AHOC)

Primair werkzaamheidseindpunt voor periode 2 (Week 56):

- Aantal nieuwe HO-laesies zoals beoordeeld met behulp van CT in de scan van week 56 ten opzichte van week 28 (bij patiënten die na de dubbelblinde periode zijn overgeschakeld van placebo op REGN2477) (AHO)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor periode 1 (week 28):

Belangrijkste secundaire eindpunten:

- * Tijdgewogen gemiddelde verandering (gestandaardiseerde AUC) ten opzichte van baseline in dagelijkse pijn als gevolg van FOP, zoals gemeten met behulp van de dagelijkse NRS gedurende 28 weken (AHO)

- * Tijdgewogen gemiddelde verandering (gestandaardiseerde AUC) ten opzichte van baseline in dagelijkse pijn als gevolg van FOP, zoals gemeten met behulp van de

dagelijkse NRS gedurende 28 weken (AHOC)

Andere secundaire eindpunten:

- * Procentuele verandering ten opzichte van baseline in SUVmax voor 18F NaF van individuele actieve HO-locatie(s) aan de hand van PET in week 8 (AHOC)

- * Procentuele verandering ten opzichte van baseline in SUVmax voor 18F NaF van individuele actieve HO-locatie(s) aan de hand van PET in week 8 (AHO)

- * Verandering ten opzichte van baseline in het aantal HO-laesies zoals beoordeeld aan de hand van 18F-NaF-PET in week 28 (AHOC)

- * Verandering ten opzichte van baseline in het aantal HO-laesies zoals beoordeeld aan de hand van 18F-NaF-PET in week 28 (AHO)

- * Verandering ten opzichte van baseline in het aantal HO-laesies zoals beoordeeld aan de hand van 18F-NaF-PET in week 28 (FAS)

- * Verandering ten opzichte van baseline in het aantal HO-laesies dat detecteerbaar is met behulp van CT in week 28 (AHOC)

- * Verandering ten opzichte van baseline in het aantal HO-laesies dat detecteerbaar is met behulp van CT in week 28 (AHO)

- * Verandering ten opzichte van baseline in het aantal HO-laesies dat detecteerbaar is met behulp van CT in week 28 (FAS)

- * Tijdgewogen gemiddelde procentuele verandering (gestandaardiseerde AUC) ten opzichte van baseline in dagelijkse pijn als gevolg van FOP, zoals gemeten met behulp van de dagelijkse NRS gedurende 28 weken (FAS)

- * Tijdgewogen gemiddelde procentuele verandering (gestandaardiseerde AUC) ten opzichte van baseline in biomarkers van botvormingsniveaus in serum gedurende

28 weken, inclusief totaal procollageen-type 1-N-terminaal propeptide (P1NP),
botspecifieke alkalische fosfatase (BSAP) en totale alkalische fosfatase (tAP)
(FAS)

* Incidentie en ernst van TEAE's

Andere secundaire eindpunten met betrekking tot klinische farmacologie (periode
1, periode 2, periode 3)

* Concentratie totaal activine A in serum in de loop van de tijd

* PK-profiel van REGN2477, beoordeeld als concentraties van REGN2477 in serum
in de loop van de tijd

* Immunogeniciteit van REGN2477, als bepaald aan de hand van de incidentie,
titer en klinische invloed van tijdens de behandeling optredende ADA's tegen
REGN2477 in de loop van de tijd

Zie protocol voor de secundaire eindpunten voor periode 2 (week 56).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is een verwoestende, uiterst zeldzame, autosomaal dominante genetische ziekte waar op dit moment geen doeltreffende behandeling voor is. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het ACVR1-gen (ook wel ALK2 genoemd; Shore 2006). Preklinische gegevens die door Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) zijn verkregen, vormen een sterke motivering voor het onderzoeken van REGN2477, een antilichaam tegen activine A, ter behandeling van deze ziekte.

De ziekte FOP wordt gekenmerkt door een begin in de kinderjaren en levenslange episodische en progressieve heterotopie ossificatie (HO) in zachte weefsels, die kan leiden tot onbeweeglijkheid van gewrichten, skeletmisvorming en ernstige invaliditeit. Vroege sterfte komt veel voor, vaak tussen het veertigste en

vijftigste levensjaar, voornamelijk als gevolg van cardiorespiratoir falen door thoraxinsufficiëntiesyndroom. Opvlamming van de ziekte, door patiënten vaak gemeld als een acuut begin van pijnlijke of niet-pijnlijke zwelling van zachte weefsels, stijfheid van gewrichten of verlies van beweeglijkheid van gewrichten, is niet voorspelbaar, is variabel in ernst en duur (van dagen tot vele maanden) en leidt niet altijd tot HO (Pignolo 2016, Kaplan 2016). Pijn in verband met FOP-ziekteactiviteit kan ernstig zijn en zelfs refractair zijn voor opioïde analgetica. Heterotopie botvorming en invaliditeit kunnen zich sluipenderwijs ontwikkelen zonder acute opvlammingssymptomen (Pignolo 2016). Met botsintigrafie en de gevoeliger en specifiekere ¹⁸F-NaF-PET-methode worden multiële focale HO-laesies gemakkelijk gedetecteerd, waarbij een abnormaal hoge opname plaatsvindt van naar het bot geleide tracers in lichaamsgebieden waar patiënten met FOP melding maken van het ondervinden van opvlammingssymptomen, en in gebieden zonder symptomen (Fang 1986, Herford 2003, Trikha 2005, Tulchinsky 2007, Eekhoff 2016). Er zijn momenteel geen doeltreffende behandelingen voor het voorkomen of remmen van HO bij patiënten met FOP. Pogingen om het heterotopie bot bij patiënten met FOP operatief te verwijderen resulteren in agressievere episoden van HO en worden zelden ondernomen. Ziekteopvlammingen worden gewoonlijk behandeld met hoge doses glucocorticoiden of niet-steroidale ontstekingsremmers; er is echter niet aangetoond dat deze middelen het verloop van HO beïnvloeden. Regeneron heeft een muizenmodel voor FOP ontwikkeld waarin de vaakst voorkomende mutatievariant van ACVR1, ACVR1[R206H], die wordt gezien bij patiënten met FOP, conditioneel tot expressie wordt gebracht, en de belangrijkste kenmerken van de ziekte bij de mens opnieuw creëert. Dit diermodel vertoont heterotopie botvorming in zachte weefsels, spontaan of na weefselbeschadiging, en exacerbatie na chirurgische resectie van botlaesies. In dit model leidde blokkade van activine A door REGN2477 niet alleen tot preventie van het begin van HO indien profylactisch voorafgaand aan inductie van HO gegeven, maar ook tot stopzetting van de progressie van reeds bestaande HO indien gegeven als behandeling nadat HO was geïnduceerd (Hatsell 2015, zie de brochure voor de onderzoeker [investigator's brochure, IB]). Uit recente in vitro-onderzoeken is gebleken dat verschillende mutaties in de receptor ACVR1 zorgden voor BMP-signaaltransductie bij stimulatie met activine A (Hino 2015). Deze gegevens duiden erop dat REGN2477 mogelijk zorgt voor onderdrukking van HO bij patiënten met FOP met andere mutaties in ACVR1 dan ACVR1[R206H]. Samen suggereren deze resultaten dat REGN2477 een gunstige klinische invloed op HO bij patiënten met FOP kan bieden, ongeacht de onderliggende ACVR1-mutatie. Preklinische beeldvormingsgegevens ondersteunen het gebruik van zowel ¹⁸F-NaF-PET als CT om de progressie en behandeling van de ziekte te volgen.

Momenteel loopt het LUMINA-1-onderzoek, en alle patiënten hebben periode 1 (dubbelblinde, placebogecontroleerde periode) voltooid. De onderzoeksdatabase voor de analyse van periode 1 werd gesloten (19 nov 2019 voor klinische resultaten en 13 dec 2019 voor beeldvormingsresultaten). De resultaten van de primaire werkzaamheids- en veiligheidsanalyse voor periode 1, nadat volwassen patiënten 7 maandelijks infusies met REGN2477 of placebo hadden gekregen met

een follow-up van ten minste 28 weken, toonden aan dat REGN2477 de gemiddelde totale laesieactiviteit (aan de hand van 18F-NaF-PET) ten opzichte van baseline gedurende 28 weken met ongeveer 25% (LS-gemiddeld verschil) verminderde in vergelijking met placebo ($p=0,0741$; zie IB voor bijzonderheden). Dienovereenkomstig was er een afname van naar schatting 25% (LS-gemiddeld verschil) in botlaesievolume (zowel nieuwe als bestaande laesies) in vergelijking met placebo, zoals gemeten met behulp van CT ($p=0,373$). Deze resultaten werden voornamelijk aangedreven door duidelijke afnamen van bijna 90% in de incidentie van nieuwe laesies, ongeacht de beeldvormingsmodaliteit ($p<0,01$). Het percentage van de patiënten dat 1 of meer nieuwe HO-laesies ontwikkelde, zoals vastgesteld met behulp van PET, was lager in de REGN2477-behandelingsgroep (3 van de 20 patiënten [15%]), in vergelijking met placebo (11 van de 24 patiënten [45,8%]) tot en met week 28 (vooraf gespecificeerde $p=0,050$). Evenzo was het percentage van de patiënten dat nieuwe HO-laesies ontwikkelde, zoals vastgesteld met behulp van CT, opnieuw lager in de REGN2477-behandelingsgroep (3 van de 20 patiënten [15%]), in vergelijking met placebo (11 van de 24 patiënten [45,8%]) tot en met week 28 (post-hoc $p=0,050$). De identificatie van laesies als 'nieuw' versus 'bestaand' bij baseline werd gespecificeerd in het beeldvormingscharter. Samengenomen geven deze resultaten aan dat, hoewel REGN2477 een betrekkelijk bescheiden behandelingseffect op de afname van bestaande laesies heeft, er een groot effect was wat betreft het voorkomen van het optreden van nieuwe laesies.

Bovendien werd door de sponsor een analyse uitgevoerd ter vergelijking van aflezingen met gebruikmaking van lage dosis-CT alleen en PET/CT-aflezingen, van nieuwe HO-laesies uit het LUMINA-1-onderzoek. Aflezingen met gebruikmaking van lage dosis-CT alleen (d.w.z. in de afwezigheid van een PET-scan) werden uitgevoerd door 2 nieuwe, onafhankelijke blinde aflezers en een nieuwe geblindeerde beoordelaar. De beoordelingen van de aflezers en de beoordelaar werden in een apart systeem voor elektronische gegevensvastlegging ('electronic data capture', EDC) ingevoerd. De CT alleen-aflezingen en de laesiekwantificering werden uitgevoerd volgens dezelfde procedures als beschreven in het beeldvormingsbeoordelingscharter.

Deze analyse ter vergelijking van de prestaties van PET/CT en lage dosis-CT alleen toonde aan dat er geen duidelijk verschil werd gedetecteerd in de prestaties van PET/CT- en CT-aflezingen ($p=0,75$). Met name herbevestigde de methodologie van CT alleen-aflezingen de REGN2477-behandelingseffecten op het aantal of het percentage van de patiënten met nieuwe laesies, het totale aantal nieuwe laesies en het volume van nieuwe laesies, die werden waargenomen met behulp van de primaire PET/CT-afleesmethodologie. Achtendertig nieuwe laesies werden geïdentificeerd aan de hand van de CT alleen-aflezingen en 30 nieuwe laesies werden geïdentificeerd aan de hand van de PET/CT-aflezingen. Slechts 1 laesie van de 38 nieuwe laesies die waren geïdentificeerd aan de hand van de CT alleen-aflezingen bevond zich in de REGN2477-groep, en 3 van de 30 nieuwe laesies die waren geïdentificeerd aan de hand van de PET/CT-aflezingen bevonden zich in deze groep.

Naast de gegevens die erop duiden dat activine A vooral dient om de biologische gebeurtenissen op gang te brengen die uiteindelijk resulteren in heterotopie botvorming, werd de incidentie van door de patiënt gemelde opvlammingen ook verlaagd met 50% (vooraf gespecificeerde $p=0,032$), terwijl de door de onderzoeker gemelde bijwerkingen van opvlammingen 10% waren voor REGN2477 en 42% voor placebo (post-hoc $p=0,039$). Een gunstige trend van verminderde dagelijkse gemiddelde pijn, zoals gemeten met een numerieke beoordelingsschaal ('numeric rating scale', NRS), werd waargenomen in de REGN2477-groepen, in vergelijking met placebo.

Deze gegevens hebben geleid tot de definitie van afzonderlijke onderzoekshypothesen voor de open-label behandelingsperiode (week 28 tot week 56; sectie 3.2) en de toevoeging van eindpunten die overeenkomen met deze hypothesen ter bevestiging van de werkzaamheid van REGN2477 bij het voorkomen van de vorming van nieuwe HO en het verminderen van opvlammingen (sectie 4.3).

Verdere bijzonderheden over klinische gegevens van REGN2477 en preklinische gegevens ter ondersteuning van de klinische ontwikkeling zijn te vinden in de IB.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire veiligheidsdoelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van REGN2477 bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).

De primaire werkzaamheidsdoelstelling van het onderzoek is het beoordelen van het effect van REGN2477 versus placebo op de verandering ten opzichte van baseline in heterotopie ossificatie (HO) bij patiënten met FOP, zoals bepaald aan de hand van ^{18}F -NaF-opname in HO-laesies door middel van positronemissietomografie (PET) en aan de hand van het totale volume van HO-laesies door middel van computertomografie (CT)

Secundaire doelstellingen:

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- Het vergelijken van het effect van REGN2477 versus placebo op pijn als gevolg van FOP, zoals gemeten aan de hand van de oppervlakte onder de kromme (area under the curve, AUC) voor pijn op basis van de dagelijkse scores op de numerieke waarderingsschaal (numeric rating scale, NRS)
- Het beoordelen van het effect van REGN2477 versus placebo op de verandering ten opzichte van baseline in HO, zoals bepaald aan de hand van het aantal nieuwe HO-laesies vastgesteld door middel van ^{18}F -NaF-PET of CT
- Het beoordelen van het effect van REGN2477 versus placebo op de verandering ten opzichte van baseline in de maximale gestandaardiseerde opname-activiteit (standardized uptake value maximum, SUVmax) voor ^{18}F -NaF van individuele actieve HO-locaties door middel van PET
- Het beoordelen van het effect van REGN2477, tussen week 28 en week 56, op het

aantal, de activiteit en het volume van HO-laesies die zijn vastgesteld door middel van 18F-NaF-PET of CT bij patiënten die in week 28 overschakelen van placebo op REGN2477, versus dezelfde patiënten tussen baseline en week 28

- Het beoordelen van het effect van REGN2477 versus placebo op de verandering ten opzichte van baseline in biochemische markers voor botvorming
- Het karakteriseren van de concentratie totaal activine A bij baseline en in de loop van de tijd na de eerste dosis onderzoeksmiddel
- Het karakteriseren van het profiel van de concentratie uitgezet tegen de tijd (farmacokinetiek, PK) van REGN2477 bij patiënten met FOP
- Het beoordelen van de immunogeniciteit van REGN2477

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek met 2 perioden dat is opgezet ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en effecten op heterotopie botvorming van herhaalde doses van 10 mg/kg REGN2477 om de 4 weken (q4w) intraveneus (i.v.) toegediend bij volwassen patiënten met FOP. Wereldwijd kunnen maximaal 40 patiënten met FOP-ziekteactiviteit in meerdere centra worden ingeschreven om ongeveer 24 of meer patiënten met de klassieke type I activine A-receptor met een R206H-mutatie (ACVR1[R206H]) en actieve HO bij baseline te hebben, zoals bepaald met behulp van 18F-NaF-PET/CT.

Dit onderzoek bestaat uit een screenings-/baselineperiode (dag -28 tot dag -1), 2 behandelingsperioden en een follow upbehandelingsperiode. De 3 behandelingsperioden zijn:

- Periode 1: een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde behandelingsperiode van 6 maanden
- Periode 2: een open-label REGN2477-behandelingsperiode van 6 maanden
- Periode 3: een follow-upbehandelingsperiode met REGN2477 die wordt voortgezet tot de patiënten het bezoek in week 76 hebben voltooid en alle gegevens zijn verzameld en gevalideerd tot en met het tijdstip waarop de patiënt die het laatst in het onderzoek is gerandomiseerd het bezoek in week 28 voltooit (periode 1) en de sponsor de resultaten van de primaire analyses van de veiligheid en werkzaamheid ter beschikking heeft.

Bij patiënten die voldoen aan de criteria van de aanvankelijke geschiktheidsscreening zullen baselineprocedures worden uitgevoerd.

In verband met de noodtoestand voor de volksgezondheid met betrekking tot de COVID-19-pandemie, kan het zijn dat de continuïteit van de uitvoering van het klinische onderzoek en het toezicht daarop vereisen dat er tijdelijke of alternatieve werkwijzen worden geïmplementeerd. Voorbeelden van alternatieve werkwijzen zijn onder meer, maar zijn niet beperkt tot, een van de volgende: telefonisch contact, virtuele bezoeken, telemedicijnbezoeken, onlinebijeenkomsten, niet-invasieve hulpmiddelen voor controle op afstand, gebruik van plaatselijke ziekenhuis- of laboratoriumlocaties, en bezoeken aan huis door vakkundig personeel. Alle tijdelijke werkwijzen die worden gebruikt,

alsook afwijkingen van de geplande onderzoeksprocedures in reactie op COVID-19, moeten worden gedocumenteerd als zijnde gerelateerd aan COVID-19 en blijven alleen van kracht voor de duur van de noodtoestand voor de volksgezondheid en/of totdat de COVID-19-pandemie beheersbaar wordt geacht en niet langer de uitvoering van onderzoeken op afzonderlijke locaties verstoort.

Tijdens periode 1 worden patiënten gerandomiseerd tussen het krijgen van REGN2477 in een dosering van 10 mg/kg of een overeenkomende placebo, q4w i.v. toegediend tot en met week 24, voor in totaal 7 doses. De randomisatie zal worden gestratificeerd naar geslacht, naar klassieke ACVR1[R206H]-mutatie/andere ACVR1-mutaties en naar de aanwezigheid/afwezigheid van actieve HO-laesies bij baseline, zoals bepaald door middel van 18F-NaF-PET/CT. De index-HO-laesie die bij baseline is vastgesteld en nieuwe HO-laesies zullen worden beoordeeld aan de hand van eindpuntmaten bij beeldvormend onderzoek waaronder de bepaling van 18F NaF door middel van PET van het gehele lichaam en een CT-scan met een lage dosis van het gehele lichaam in week 8 (dag 57 $\pm$ 7 dagen) en week 28 (dag 197 $\pm$ 7 dagen). Er zullen serummonsters worden afgenomen voor de bepaling van de concentraties REGN2477 en antigeneesmiddelantilichamen (anti-drug antibodies, ADA's).

Om de veiligheid te waarborgen zullen individuele patiënten onder nauwgezet medisch toezicht staan en zal de veiligheid van iedere dosis onderzoeksmiddel door de onderzoeker en de medisch toezichthouder van Regeneron worden beoordeeld alvorens de daaropvolgende herhalingsdosis wordt toegediend. Bij de veiligheidsbeoordeling die door de onderzoeker en de medisch toezichthouder van Regeneron wordt uitgevoerd voorafgaand aan infusies met het onderzoeksmiddel tijdens bezoek 2, 5, 6 en 7 (periode 1) en bezoek 11, 12, 13 en 14 (periode 2) zal onder andere evaluatie plaatsvinden van resultaten van laboratorium-onderzoeken (hematologisch onderzoek, biochemisch bloed-onderzoek en urine-onderzoek) die in het kader van deze bezoeken worden verzameld. Bij de overige onderzoeksbezoeken kan wel een beoordeling plaatsvinden van de resultaten van hematologisch onderzoek, biochemisch bloed-onderzoek en urine-onderzoek die volgens planning bij de betreffende bezoeken zullen worden uitgevoerd, maar dit is niet vereist voorafgaand aan de infusie met het onderzoeksmiddel. Het besluit om de resultaten van deze onderzoeken, die worden verwerkt in het centrale laboratorium voor het onderzoek, niet af te wachten, dient per geval te worden genomen, als de klinische toestand van de patiënt, het profiel van ongewenste voorvallen en de beoordeling van vitale functies, ECG's en resultaten van eerdere laboratoriumtests uitwijzen dat de patiënt de volgende dosis onderzoeksmiddel toegediend kan krijgen. Voor de onderzoeksbezoeken na week 56 (periode 3) zal per geval worden besloten of er behoefte is aan een veiligheidsbeoordeling door de onderzoeker en de medische monitor van Regeneron. Daarnaast zal de onafhankelijke toezichtscommissie (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) regelmatig toezicht houden op de ongeblindeerde veiligheidsgegevens. Indien er een belangrijk probleem met de verdraagbaarheid wordt geconstateerd of bij zorgen over de veiligheid kan de dosis worden aangepast of de behandeling met onderzoeksmiddel worden gestaakt.

Alle patiënten die de dubbelblinde behandeling van periode 1 voltooien, krijgen in periode 2 open-label REGN2477, q4w i.v. toegediend in een dosis van 10 mg/kg tot en met week 52, voor in totaal 7 doses. Bij patiënten die eerder met de placebo zijn behandeld zullen de beoordelingen in week 28 (dag 197) worden beschouwd als baseline vóór het begin van de behandeling, wat betreft de analyse van de veiligheid en werkzaamheid van deze onderzoeksperiode. Er zullen serummonsters worden afgenomen voor de bepaling van de concentraties REGN2477 en ADA*s.

De index-HO-laesie die bij baseline is vastgesteld en nieuwe HO-laesies zullen worden beoordeeld aan de hand van eindpuntmaten bij beeldvormend onderzoek waaronder de bepaling van 18F-NaF door middel van PET van het gehele lichaam en een CT-scan met een lage dosis van het gehele lichaam in week 56 (dag 393 [$\pm$ 7 dagen]), en in week 76 (dag 533 [$\pm$ 7 dagen]).

In verband met de noodtoestand voor de volksgezondheid met betrekking tot de COVID-19-pandemie kunnen onderzoekers het beeldvormingsonderzoek van onderzoeksbezoek 18 (week 56) uitvoeren met gebruikmaking van alleen lage dosis-CT-scans van het gehele lichaam. Beoordeling van beeldvormingseindpunten zonder de PET-scan kan worden geïmplementeerd ter matiging van het oponthoud in het verkrijgen van beelden als gevolg van de ontoegankelijkheid van PET/CT-beeldvormingscentra en/of het niet beschikbaar zijn van de 18F-NaF-tracer. Bovendien is de timing voor onderzoeksbezoek 18 (week 56) flexibel, zolang eventuele veranderingen maar worden gedocumenteerd. Deze lage dosis-CT-scan kan worden uitgevoerd door getraind personeel op de onderzoekslocatie of op andere klinische locaties met toegang tot een geschikte CT-scanner, of met gebruikmaking van een mobiele geschikte CT-scanner in een gezondheidszorgsetting van de plaatselijke gemeenschap dicht bij de patiënt, of bij een bezoek aan huis, afhankelijk van wat eerder is overeengekomen en van goedkeuring van de onderzoeker en de medisch directeur van Regeneron.

Beslissingen over aanpassing van de dosis bij individuele patiënten zullen per geval worden genomen zoals in het protocol beschreven is. Beslissingen over onderzoeksbrede aanpassing van de dosis zullen door de sponsor worden genomen op aanbeveling van de IDMC na beoordeling van de IDMC van de op dat moment beschikbare gegevens betreffende de veiligheid, PK en de volledige gegevens omtrent activine A (*target engagement*: interactie met het doeleiwit).

Tijdens de follow-upbehandelingsperiode met REGN2477 (periode 3), van week 56 tot het einde van het onderzoek, zullen procedures met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid worden uitgevoerd, en er zullen serummonsters worden afgenomen voor de bepaling van de concentraties REGN2477 en ADA*s. Elke patiënt zal REGN2477 blijven krijgen, op voorwaarde dat er geen veiligheidssignalen worden vastgesteld tijdens de continue monitoring van het onderzoek door de onderzoeker, medische monitor en IDMC. Daarnaast zullen alle patiënten gedurende deze periode anticonceptie moeten gebruiken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

REGN2477 10 mg/kg, q4w i.v. toegediend of REGN2477 overeenkomende placebo, q4w i.v. toegediend

Inschatting van belasting en risico

Zie bijlage C van het informatieblad voor patiënten voor een overzicht van de bijwerkingen en mogelijke risico's van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown NY 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown NY 10591
US

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. Man of vrouw van 18 tot 60 jaar oud bij screening
2. Klinische diagnose van FOP (op basis van bevindingen van een aangeboren misvorming van de grote tenen, episodische zwelling van zachte weefsels en/of progressieve HO)
3. Bevestiging van FOP-diagnose met documentatie van een ACVR1-mutatie.
4. FOP-ziekteactiviteit binnen 1 jaar vóór het screeningsbezoek.
FOP-ziekteactiviteit wordt gedefinieerd als pijn, zwelling, stijfheid en andere tekenen en symptomen van FOP-opvlammingen; of verslechtering van de gewrichtsfunctie, of radiografische progressie van HO*s (toename van afmeting of aantal HO-laesies) die al dan niet verband houden met episoden van opvlamming.
5. Bereid en in staat zijn PET- en CT-beeldvormingsprocedures en andere procedures te ondergaan, zoals gedefinieerd in dit onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een significante bijkomende ziekte of een voorgeschiedenis van significante ziekte zoals hart-, nier-, reumatologische, neurologische, psychiatrische, endocriene, metabole of lymfatische ziekte, die, naar de mening van de onderzoeker, de interpretatie van de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of waardoor de patiënt extra risico zou lopen wanneer hij/zij aan het onderzoek zou deelnemen
2. Gebruik van bisfosfonaat binnen 1 jaar vóór screening
3. Gelijktijdige deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek, of een niet-interventioneel onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van radiografisch onderzoek of invasieve ingrepen (bijvoorbeeld bloed- of weefselafname). Deelname aan het FOP Connection Registry of andere onderzoeken waarbij patiënten vragenlijsten invullen is wel toegestaan.
4. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
5. Mannen, en vrouwen die een kind kunnen krijgen, die niet bereid zijn zeer doeltreffende anticonceptie toe te passen
6. Patiënten die gelijktijdig trombocyten-aggregatieremmers (bijvoorbeeld clopidogrel) of anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine, heparine, factor Xa-remmers of trombine-remmers) hebben gebruikt in de afgelopen 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden van het experimentele geneesmiddel, afhankelijk van welke periode het langst is. Een lage dosis (*100 mg/dag) acetylsalicylzuur (aspirine) is aanvaardbaar.
7. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige, niet-traumatische bloedingen waarvoor transfusie of ziekenhuis-opname nodig is vanwege hemodynamische complicaties.

8. Patiënten met een bekende, al langer bestaande medische voorgeschiedenis van hemorragische diathese (bijvoorbeeld hemofilie A, tekort aan Von-Willebrand-factor, trombocytenaantal $\leq 20 \times 10^9 /l$).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-04-2018
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Garetosmab
Generieke naam:	REGN2477

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2020
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2016-005035-33-NL

NL60850.029.17