

Denosumab voor de behandeling van Fibreuze Dysplasie/McCune-Albright syndroom in volwassenen (de DeFiD studie): een gerandomiseerde dubbel-geblindeerde placebo-gecontroleerde studie.

Gepubliceerd: 24-03-2023 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511090-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van de studie is te onderzoeken of 2 injecties met Denosumab a 3 maanden versus placebo de klinische, radiologische en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53469

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DeFiD

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Fibreuze Dysplasie/McCune Albright syndroom

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Dioraphte

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bot metabolisme, Denosumab, fibreuze dysplasie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van Dmab op pijn, bepaald met het verschil in maximale pijnscore na 6 maanden (2 injecties) door Brief Pain Inventory (BPI)

Secundaire uitkomstmaten

- Het effect van Dmab op gemiddelde pijnscores na 3 en 6 maanden van behandeling te evalueren (middels BPI) en in geval van open-labelbehandeling na 9 en 12 maanden
- Het aantal patiënten te evalueren met 50% vermindering van maximale pijn (BPI) na 3 maanden en na 6 maanden en in geval van open-labelbehandeling na 9 en 12 maanden
- Het effect van Dmab op de kwaliteit van leven te evalueren, beoordeeld met vragenlijsten (SF-36) bij baseline, 3 maanden en na 6 maanden en in geval van open-labelbehandeling na 9 en 12 maanden
- Het effect van Dmab op de gemiddelde wekelijkse pijn te evalueren, beoordeeld door middel van een pijndagboek met VAS-score
- Het effect van Dmab op de beoordeling van fysieke activiteit te onderzoeken (Health Assessment Questionnaire - Disability Index en screenshot van

stappenteller van activiteit gedurende de laatste week op smartphone), gemeten bij baseline, 3 maanden en 6 maanden, en in geval van open-labelbehandeling na 9 en 12 maanden

- De prevalentie van een mogelijke neuropathische component van de gerapporteerde pijn te evalueren door middel van de Pain Detect-vragenlijst bij baseline, na 3 en 6 maanden, en in geval van open-labelbehandeling na 9 en 12 maanden
- Onderzoeken van hoeveelheid en dosering analgetica gebruik bij baseline, 3 maanden en 6 maanden en in geval van open-labelbehandeling na 9 en 12 maanden
- Het effect van Dmab op ziekteactiviteit te beoordelen door middel van laboratorium bepalingen van botmarkers bij baseline, 3 maanden en 6 maanden, en in geval van open-labelbehandeling na 9 en 12 maanden
- Het effect van Dmab op de activiteit en de grootte van de laesies te beoordelen door middel van botscaans bij baseline en na 6 maanden, en in het geval van open-label behandeling na 12 maanden
- Het beoordelen van ziektekwantificering door middel van nucleaire beeldvorming voor en na de behandeling (Skeletal Burden Score (SBS))
- De botdichtheid en de aanwezigheid van wervelfracturen te beoordelen (Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) + Vertebral Fractures Assessment (VFA)) bij aanvang en na 12 maanden
- Mogelijke bijwerkingen in de vorm van atypische femurfracturen te beoordelen door het uitvoeren van een verlengde DXA na 12 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Fibreuze dysplasie is een zeldzame genetische aandoening veroorzaakt door een mutatie in het GNAS-gen, waarbij gezond bot wordt vervangen door fibreus weefsel in een bot (monostotische ziekte) of meerdere botten (polyostotische ziekte). FD laesies kunnen met endocriene aandoeningen of cafe-au-lait vlekken gepaard gaan in het McCune-Albright syndroom (MAS), en daardoor de ziekte FD/MAS genoemd wordt. FD laesies kunnen leiden tot pijn, breuken, misvormingen, verminderde mobiliteit en een verminderde kwaliteit van leven.

Een hogere ziektelast is gecorreleerd met meer pijn en een slechtere kwaliteit van leven. Er is geen curatieve therapie voor FD en de huidige symptomatische behandelingen hebben geen effect op pijn, functionele parameters, lesionale grootte en activiteit op beeldvorming of ziekte progressie laten zien.

Denosumab, een RANKL-inhibitor, is een mogelijke behandeling van FD en gaf veelbelovende resultaten in muismodellen en in observationele studies naar het off-label gebruik van Denosumab bij patiënten met FD/MAS. Een dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie is nu noodzakelijk om het positieve effect van denosumab te bevestigen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511090-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van de studie is te onderzoeken of 2 injecties met Denosumab a 3 maanden versus placebo de klinische, radiologische en biochemische manifestaties van FD laesies kan verbeteren.

Onderzoeksopzet

dubbelblind, placebo-gecontroleerd interventie onderzoek gedurende 6 maanden gevolgd door een open-label onderzoek gedurende 6 maanden

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen gerandomiseerd worden voor behandeling met subcutane injecties met Denosumab 120 mg of placebo op baseline en na 3 maanden op een geblindeerde manier. Na 6 maanden, na 2 injecties, zullen patiënten met een pijnscore <4 het onderzoek verlaten om de studiemedicatie te staken en verder te gaan met de gebruikelijke zorg, terwijl patiënten met een pijnscore ≥ 4 of groei van de lesies op beeldvorming Denosumab 120 mg krijgen aangeboden na 6 en 9 maanden in een open-label studiefase.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de patiënt zal minimaal zijn, bestaande uit het voltooien van de onderzoeksprocedures op vastgestelde tijdstippen en het deelnemen aan een placebogecontroleerd onderzoek. Bloedafname, lichamelijk onderzoek en vragenlijsten vereisen betrokkenheid, maar ze zijn al opgenomen in de standaardzorg in ons centrum, en een gecombineerde Na18F-PET-CT-scan zal ook worden uitgevoerd bij baseline, na 6 maanden en aan het einde van de studie. Er bestaan **risico's voor AE's en voor een rebound-fenomeen na stopzetting van Dmab, hoewel de risico's worden geminimaliseerd door tandheelkundige screening en nauwkeurige observatie tijdens de studiefase en de huidige standaard van zorg na stopzetting van Dmab.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patienten met FD diagnose met symptomen en gesloten groeischijven (>18 jaren)
- Pijn op de locatie van de FD laesies, niet verbeterd op adequate pijnmedicatie en zonder mechanische component bijv. (dreigende) fractuur
- Maximale of gemiddelde pijn score op VAS ≥ 4
- Verhoogde lesionale botactiviteit, gedefinieerd als verhoogde bot turnover markers (ALP, P1NP or CTX) of verhoogde activiteit op Na[18F]-PET/CT of bot scintigrafie in minimaal een laesie
- Normale waarden van calcium, PTH en vitamine D (suppletie is toegestaan)
- Behandelde hypofosfatemie (gedefinieerd als >0.7 tijdens twee metingen)
- Goede mondhygiene (laaste tandarts bezoek maximaal 12 maanden geleden)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve zwangerschap wens, zwangerschap of borstvoeding
- Pijn niet gerelateerd aan FD
- Ongecontroleerd endocriene aandoening
- Onbehandeld vitamine D deficientie, hypocalcemie of hypofosfatemie
- Behandeling met bisfosfonaten of Denosumab < 6 maanden voor inclusie
- Voorheen bijwerkingen bij Denosumab behandeling
- Onvermogen om aan studievereisten te voldoen
- Slechte, onbehandelde dentale hygiene zonder wens voor behandeling
- Behandeling met andere medicijnen die het skelet kunnen beïnvloeden zoals hogere doseringen van corticosteroiden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 13-06-2023
Aantal proefpersonen: 82
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Xgeva
Generieke naam: Denosumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-03-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-06-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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
CTIS	CTIS2024-511090-30-00
EudraCT	EUCTR2022-002611-29-NL
CCMO	NL82050.058.22