

Een multicenter, gerandomiseerd dubbel-blind, placebo-gecontroleerde fase 2a studie met parallelgroepen naar de orale toediening van IW-9179 eenmaal per dag voor 14 dagen bij patiënten met functionele dyspepsie

Gepubliceerd: 10-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De doelstellingen van deze studie zijn het bepalen van de veiligheid en doeltreffendheid van IW-9179 toegediend aan patiënten met functionele dyspepsie (FD), met of zonder gelijktijdig toegediende protonpompremmer (PPI).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36972

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ironwood Functionele Dyspepsie

Aandoening

- Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

buikpijn hoog in de buik, oncomfortabel vol gevoel na maaltijden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Functionele Dyspepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doeltreffendheidsbeoordelingen:

Beoordeling van ernst van symptomen na de maaltijd (PMSS)

Via de PDA zullen PMSS-beoordelingen verzameld worden tijdens de maaltijdoefeningstest in het studiecentrum bij de randomisatie- en de EOT-bezoeken. De beoordelingen zullen verzameld worden 15 minuten voor de maaltijd ($t = -15$ minuten), vlak voor het beginnen met eten van de maaltijd ($t = 0$ minuten) en dan na de maaltijd om de 15 minuten gedurende de daaropvolgende 4 uren, en dit op de volgende 7 symptomen, epigastrische pijn, epigastrisch brandend gevoel, epigastrisch opgeblazen gevoel, misselijkheid, oprispingen, brandend maagzuur en reflux. De patiënten zullen de ernst van deze symptomen rond de maaltijd een score geven op een schaal van 11 punten (0-10) NRS, waar 0 = geen en 10 = zeer ernstig.

Dagelijkse PSS-beoordeling

Er zullen via de PDA PSS-beoordelingen verzameld worden op elke dag van de voorbehandelingsperiode, de behandelingsperiode en de nabehandelingsperiode en dit op de volgende 11 symptomen: snelle verzadiging, postprandiale volheid, epigastrische pijn, epigastrisch brandend gevoel, epigastrisch opgeblazen gevoel, misselijkheid, oprispingen, brandend maagzuur, reflux, niet-epigastrische pijn en niet-epigastrisch opgeblazen gevoel. De patiënten zullen de ernst van deze symptomen (behalve de snelle verzadiging) een score geven op een schaal van 11 punten (0-10) NRS, waar 0 = geen en 10 = zeer ernstig. Snelle verzadiging zal beoordeeld worden op een ordinale schaal van 5 punten (geen, mild, matig, ernstig en zeer ernstig).

Beoordeling van wekelijkse verlichting van symptomen (SR)

Er zullen via de PDA wekelijkse SR-beoordelingen worden verzameld op dag 7 en dag 14 van de behandelingsperiode en op dag 21 tijdens de nabehandelingsperiode. De patiënten zullen een beoordeling geven van hun mate van verlichting van symptomen van dyspepsie, snelle verzadiging, postprandiale volheid, epigastrische pijn en epigastrisch brandend gevoel tijdens de voorafgaande week op een gewogen schaal van 7 punten (volledig verlicht, veel verlicht, een beetje verlicht, onveranderd, een beetje erger, veel erger en het ergste ooit).

Nepeane Dyspepsie Index

De patiënten zullen de vragenlijst van de Nepean Dyspepsia Index (NDI) invullen (Bijlage 2) tijdens de randomisatie- en de EOT-bezoeken.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamische (PF) beoordelingen:

Via de PDA zullen de patiënten dagelijks hun darmactiviteit beoordelen elke dag van de voorbehandelingsperiode, de behandelingsperiode en de nabehandelingsperiode. De patiënten zullen het aantal BM*s melden, de dag en het tijdstip van de BM, of de BM gepaard gaat met een gevoel van volledige lediging, de consistentie van de stoelgang op de BSFS en gebruik van laxermiddelen.

Veiligheidsevaluaties:

Registratie van bijwerkingen (AE), klinische laboratoriummetingen, vitale parameters en ecg*s.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Functionele dyspepsie (FD) is een veel voorkomende afwijking met een wereldwijd een hoge prevalentie. Er wordt door patiënten een of meer bezoeken gebracht aan een arts met klachten die niet of nauwelijks binnen een pathologie terug te brengen zijn. Deze ziekte veroorzaakt een duidelijke vermindering van kwaliteit van leven.

Uit gebreide informatie kan terug gevonden worden in de introductie van het

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van deze studie zijn het bepalen van de veiligheid en doeltreffendheid van IW-9179 toegediend aan patiënten met functionele dyspepsie (FD), met of zonder gelijktijdig toegediende protonpompremmer (PPI).

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (Afbeelding S1, in het protocol). Ongeveer 80 patiënten zullen gerandomiseerd worden in een verhouding van 1:1, gebruik makend van centrale randomisatie naar een van twee behandelingsgroepen: 500 µg IW-9179 toegediend eenmaal daags (q.d.) of placebo (ongeveer 40 patiënten per groep).

De randomisatie van de behandelingsgroepen zal gelaagd worden volgens het feit of een patiënt al dan niet op het moment van het screeningsbezoek een PPI neemt, waarbij ongeveer 20 patiënten per behandelingsgroep geen PPI nemen en ongeveer 20 patiënten per behandelingsgroep een stabiele dosis PPI nemen op het moment van het screeningsbezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

innemen van studie medicatie,

Inschatting van belasting en risico

Hoewel er geen bewijs is dat functionele dyspepsie lange termijn morbiditeit of mortaliteit veroorzaakt, vermindert het aanzienlijk de kwaliteit van leven van de patiënt. Momenteel zijn er geen goedgekeurde behandelingen voor deze ziekte.

Deelname aan de studie vereist dat patiënten 5 bezoeken aan de studie site brengen en een telefoongesprek met de studie site voeren. Het "randomisatie bezoek" en het bezoek aan het eind van de behandeling zullen aanzienlijk langer duren dan de anderen bezoeken, vanwege de "maaltijd challenge test" en de daaropvolgende periode van 4 uur waarin symptomen verzameld worden. Sommige patiënten zullen een EGD procedure moeten ondergaan als ze ervoor kiezen om deel te nemen aan het onderzoek. Alle patiënten die beginnen aan de "voor behandeling periode" van het onderzoek, moeten dagelijks een elektronische dagboek bijhouden voor 14-17 dagen. Patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan de studie zullen na de randomisatie het elektronische dagboek dagelijks invullen voor de rest van de studie (ongeveer 22 dagen extra).

Tot op heden is er maar een klinische fase 1 studie uitgevoerd met IW-9179 bij

gezonde vrijwilligers. Bijwerkingen waren met name milde maag en darm klachten. Deze bijwerkingen kwamen evenveel voor bij behandeling met IW9179 als bij placebo, behalve diarree dat meer voorkwam bij behandeling met IW-9179.

Het is niet bekend of patiënten een verbetering van hun functionele dyspepsie symptomen ervaren met IW 9179. Echter, IW-9179 is ontworpen om zijn activiteit te richten op het bovenste deel van de dunne darm waar functionele dyspepsie symptomen beginnen. Eerdere onderzoeken in het laboratorium en bij proefdieren hebben aangetoond dat IW-9179 farmacologische activiteit heeft en kan mogelijk de symptomen van functionele dyspepsie bij mensen verlichten. IW-9179 kan mogelijk de belangrijkste symptomen van functionele dyspepsie verbeteren: tijdens het eten sneller een vol gevoel dan anders, na het eten een oncomfortabel gevoel van vol zijn, maagpijn, en maagzuur, maar een verbetering van deze functionele dyspepsie symptomen is niet gegarandeerd.

Contactpersonen

Publiek

Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Binney Street 301
Cambridge, MA 02142
US

Wetenschappelijk

Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Binney Street 301
Cambridge, MA 02142
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. De patiënt heeft een ICF ondertekend voordat enige studiegebonden procedure wordt uitgevoerd;
2. De patiënt is een man of een niet zwangere, niet zogende vrouw van 18 jaar of ouder op het moment van het screeningsbezoek;
3. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, die seksueel actief zijn, moeten akkoord gaan met het gebruik van een van de volgende anticonceptiemethoden vanaf het moment dat ze de ICF ondertekenen tot het EOS-bezoek:
 - a. hormonale anticonceptie (bijv. anticonceptiepil, anticonceptie-implantaat of injecteerbare hormonale anticonceptie)
 - b. spiraaltje
 - c. een barrièremethode (bijv. een condoom of portiokapje met zaaddodend(e)schuim/gel/film/crème/suppo)
 - d. heelkundige sterilisatie (bijv. bilaterale oöforectomie, hysterectomie of afbinding van de eileiders)
 - e. het onderhouden van een monogame relatie met een mannelijke partner die heelkundig werd gesteriliseerd door vasectomie;
4. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten een serumzwangerschapstest met negatieve resultaten hebben bij het screeningsbezoek en een negatief resultaat op een urinezwangerschapstest tijdens het randomisatiebezoek voordat de dosis wordt toegediend;
5. De patiënt voldoet aan de criteria van Rome III voor postprandiaal stresssyndroom (PDS), epigastrisch pijnsyndroom (EPS) of zowel PDS als EPS bij het screeningsbezoek; bovendien is er bij de patiënt geen bewijs van structurele aandoening (ook bij endoscopie van de bovenste darmen) die de symptomen kan verklaren;
6. De patiënt heeft een normaal EGD ofwel tijdens de screeningsperiode of binnen de 2 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek, zonder bewijs van structurele of organische aandoening die de gastroduodenale symptomen van de patiënt kunnen verklaren, zoals erosieve oesofagitis, atrofische gastritis, erosieve gastroduodenale letsels, hiatale hernia (indien de hiatale hernia < 2 cm is, komt de patiënt in aanmerking voor de studie), Barrett-slokdarm of dysplasie/neoplasie van de slokdarm, de maag of het duodenum.
Een EGD die voor het screeningsbezoek werd uitgevoerd, kan enkel aanvaard worden indien de patiënt geen belangrijke verandering ondervond in de frequentie, ernst of het type van epigastrische symptomen sinds het uitvoeren van de test. Indien de patiënt belangrijke veranderingen ondervond in de epigastrische symptomen, moet de EGD herhaald worden tijdens de screeningsperiode. Indien de EGD tijdens de screeningsperiode wordt uitgevoerd, moet dit minstens 7 dagen voor het starten van de voorbehandelingsperiode gebeurd zijn. Het is geen verplichting om biopsieën te nemen als onderdeel van de EGD-procedure, maar

indien dit is gebeurd, moeten de resultaten wel gecontroleerd worden;

7. De patiënt rapporteert een score van ergste postprandiale volheid van ≥ 3 op een numerieke scoreschaal (NRS) van 0 (geen) tot 10 (zeer ernstig) gedurende minstens 3 dagen tijdens elke week van de 14 kalenderdagen voor de start van de behandelingsperiode, en een gemiddelde dagscore voor postprandiale volheid van op zijn ergst $\geq 3,0$ tijdens de 14 kalenderdagen voor de start van de behandelingsperiode;

8. Patiënten die OFWEL:

a.geen PPI hebben genomen binnen de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek, OF
b.een PPI hebben genomen aan een stabiele dosis gedurende minstens 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek;

9.De patiënt volgt de instructies voor het invullen van de PDA op, zoals gemeten door het adequaat reageren op minstens 10 dagen van vragen gesteld door de PDA tijdens de 14 kalenderdagen voorafgaand aan de screeningsperiode. Een adequate reactie houdt in dat patiënt afdoende antwoordt op $\geq 80\%$ van de vragen van die dag;

10. De patiënt spreekt vloeiend Nederlands, Frans of Engels;

11. De patiënt stemt ermee in om voorlopig geen nieuwe, grote veranderingen in zijn of haar leven toe te passen (bijv. het opstarten van een nieuw programma voor gewichtsverlies of het wijzigen van het sportprogramma) na de ondertekening van de ICF en tot het EOS-bezoek. ;Zie pagina.34 - 36 van het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1.De patiënt voldoet aan een van de volgende criteria inzake gastro-oesofagale refluxaandoening (GERD):

a.meldt last te hebben van brandend maagzuur (een brandend gevoel in de borstkas) en/of reflux (het gevoel dat vloeistof of voedsel uit de maag terug naar boven komt in de mond of keel) tijdens meer dan 1 dag per week tijdens een van de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek, of

b.heeft last van brandend maagzuur en/of reflux op een gemiddelde van meer dan 2 dagen per week tijdens de 14 kalenderdagen voorafgaand aan de start van de behandelingsperiode;

2.De patiënt heeft een voorgeschiedenis van inflammatoire darmaandoening, chronische pancreatitis, bacteriële overgroei in de dunne darm, coeliakie, lactose-intolerantie, polycystische nieraandoening, interstitiële cystitis of scleroderma;

3.De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een organische of structurele aandoening die buikpijn of ongemak kan veroorzaken, zoals chronische cholecystitis, galkoliek, symptomatische galstenen, darmobstructie, inflammatoire aandoening van de onderbuik, endometriose, eierstokcyste of chronische prostatitis. OPMERKING: Patiënten die een definitieve (d.w.z. genezende) behandeling voor hun aandoening krijgen, komen in aanmerking, op voorwaarde dat de genezende behandeling plaatsvond minstens 1 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek en dat de patiënt gedurende minstens 1 jaar geen symptomen van de aandoening meer ondervond);

4.De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een belangrijke neurologische aandoening, zoals ziekte van Parkinson, multiple sclerose, beroerte of letsels van de ruggengraat;

5.De patiënt vertoont alarmsymptomen die vermoeden doen rijzen van organische gastro-

intestinale (GI) aandoening, zoals een onverklaarbare bloedarmoede, onverklaarbaar gewichtsverlies, GI-bloeding of dysfagie;

6.De patiënt lijdt aan diabetes mellitus;

7.De patiënt voldoet aan beide van de volgende criteria inzake gastroparese:

a. de patiënt heeft in het verleden een diagnose van gastroparese gehad, of de onderzoeker vermoedt dat de huidige symptomen in de buik door gastroparese worden veroorzaakt en

b.de patiënt heeft last van onverklaarbaar braken ≥ 2 keer gedurende de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek;

8.De patiënt meldt < 3 BM*s te hebben per week tijdens de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek of een gemiddeld van < 3 dagen met BM*s per week tijdens de 14 kalenderdagen voorafgaand aan de behandelingsperiode;

9.De patiënt meldt dat de stoelgang los, papperig of waterig is (Bristol Schaal voor stoelgangvoorkomen, BSFS- score van 6 of 7) $> 25\%$ van de tijd tijdens de vier weken voorafgaan aan het screeningsbezoek, gedurende de 14 kalenderdagen voorafgaand aan de behandelingsperiode;

10.De patiënt meldt buikpijn of ongemak die vermindert met het produceren van stoelgang op 3 of meer dagen tijdens de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek;

11.De patiënt heeft een gemiddelde pijnscore in de onderbuik van $\geq 3,0$ op een schaal van 11 punten (0-10) NRS tijdens de 14 kalenderdagen voorafgaand aan de behandelingsperiode;

12.De patiënt test bij de screening positief op antiweefsel transglutaminase antilichamen (tTg IgA) of lage waarden van totaal IgA;

13.De patiënt heeft tijdens het screeningsbezoek een waarde van schildklierstimulerend hormoon (TSH) die buiten het normale ligt of wordt behandeld voor hypothyroïdisme waarbij de dosis schildklierhormoon nog niet gedurende minstens 6 weken stabiel is op het ogenblik van het screeningsbezoek;

14.De patiënt heeft een operatie ondergaan die aan een van de volgende criteria voldoet:

a.Operatie aan het GI-stelstel (waaronder maagbandje) behalve een appendectomie op eender welk moment voorafgaand aan het screeningsbezoek

b.Een appendectomie of cholecystectomie tijdens de 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek

c.Een niet-GI-gebonden operatie in de buik, onderbuik of retroperitoneale regio tijdens de 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek

d.Andere grote, niet-GI-gebonden operatie tijdens de 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek;

15.De patiënt heeft een voorgeschiedenis van kanker (verwijderde basaalcel- of squameus celcarcinoom van de huid is aanvaardbaar). Opmerking: patiënten met een voorgeschiedenis van kanker zijn toegelaten op voorwaarde dat de kanker in remissie is gedurende minstens 5 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek. Een complete remissie wordt bepaald als het verdwijnen van alle tekenen van kanker als reactie op de behandeling;

16.De patiënt heeft een voorgeschiedenis van actief alcoholisme of drugverslaving binnen de 12 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek;

17.De patiënt werd opgenomen voor een psychiatrische aandoening of heeft een zelfmoordpoging ondernomen tijdens de twee jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek;

18.De patiënt heeft ooit IW-9179 of een andere guanlyaat cyclase-C (GC-C) agonist gekregen, heeft een onderzoeksgeneesmiddel gekregen tijdens de 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek of is van plan om een ander onderzoeksgeneesmiddel te krijgen op gelijk welk tijdstip tijdens de studie;

19. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van klinisch significante overgevoeligheid of allergieën voor een van de bestanddelen die in het IMP (IW-9179 of placebo) verwerkt zitten;
20. De patiënt heeft een acute of chronische aandoening die, naar mening van de onderzoeker, de mogelijkheden van de patiënt om de studie te voltooien of eraan deel te nemen, zou beperken;
21. De patiënt vertoont een klinisch significante bevinding tijdens het lichamelijk onderzoek, het 12-afleidingen elektrocardiogram (ecg) of klinische laboratoriumtest na het ondertekenen van de ICF maar voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie. De onderzoeker zal bepalen of de betrokken bevinding klinisch significant is en een contra-indicatie vormt voor deelname aan de studie;
22. De patiënt heeft een body mass index (BMI) waarde $> 32,0 \text{ kg/m}^2$;
23. De patiënt is rechtstreeks of onrechtstreeks betrokken in het uitvoeren en beheren van deze studie als onderzoeker, deelonderzoeker, studiecoördinator, of ander lid van het studiepersoneel, of de patiënt is een familielid in de eerste graad, partner of familie die samenwoont met een van de hierboven vermelde personen die rechtstreeks of onrechtstreeks bij de studie betrokken zijn;
24. De patiënt heeft eerder de voorbehandelingsperiode in deze studie gestart;
25. De patiënt meldt dat hij of zij een verboden geneesmiddel heeft gebruikt tijdens de voorbehandelingsperiode en is niet bereid of in staat op zich aan de beperkingen te houden inzake verboden geneesmiddelen zoals bepaald in Bijlage 1. ; zie pagina 36 - 38 van het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2012
Aantal proefpersonen:	40

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: IW-9179

Generieke naam: IW-9179

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-11-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-11-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

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	EUCTR2012-002748-25-NL
CCMO	NL41549.072.12