

Dubbel-blinde, dubbel-dummy, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, multicenter fase III studie naar het effect en tolerantie van een 8-weekse behandeling met 9 mg budesonide versus 3 g mesalazine versus placebo bij patiënten met lymfocyttaire colitis

Gepubliceerd: 05-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het effect onderzoeken van 9mg budesonide/dag en 3g mesalazine/dag op de inductie van remission in vergelijking met placebo bij lymfocyttaire colitis.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40316

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BUG-1/LMC

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Lymfocyttaire colitis, ontsteking dikke darm

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dr. Falk Pharma GmbH
Overige ondersteuning: Industry - Dr Falk Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Budeosonide, Lymfocyttaire colitis, Mesalazine, Placebo

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Mate van klinische remissie, gedefinieerd als een maximum van 21 ontlastingen, waarvan niet meer dan 6 waterig, in de laatste 7 dagen voor de visite op week 9 (LCOF).

Secundaire uitkomstmaten

Dubbel-blinde fase:

- Aantal (%) patienten met een maximum van 21 ontlastingen, waarvan niet meer dan 6 waterige ontlastingen in de laatste 7 dagen voor de visite op week 2, 4, 6 en 8.
- Aantal (%) patienten met een maximum van 21 ontlastingen in de laatste 7 dagen voor de visite op week 2, 4, 6 en 8 (LCOF)
- Aantal (%) patienten met een maximum van 6 waterige ontlastingen in de laatste 7 dagen voor de visite op week 2, 4, 6 en 8 (LCOF)
- Aantal (%) patienten met een baseline gemiddelde van > 3 ontlastingen / dag, die een gemiddelde van > 3 ontlastingen / dag hebben EN een reductie van tenminste 1 ontlasting vanaf baseline in de laatste 7 dagen voor de visite op week 2, 4, 6, 6 (LCOF), 8, en 8 (LCOF).

- Tijd tot het overgaan van symptomen gedefinieerd als de eerste van 7 opeenvolgende dagen met
 - * 3 ontlastingen / dag gemiddeld, of
 - * <1 waterige ontlasting / dag gemiddeld of
 - * ontlastingen / dag gemiddeld, waarvan <1 waterige ontlasting / dag gemiddeld
- Invloed op consistentie van ontlasting (waterig/zacht/vloeibaar)
- Invloed op buikpijn
- Invloed op het algemene welbevinden van de patient
- Gedeelte van patienten in histologische remissie op week 8 (LCOF) gedefinieerd als < 20 IELs/100 epitheliale cellen EN een reductie in ontsteking van de lamina propria
- Gedeelte van patienten met histologische verbetering op week 8 (LCOF) gedefinieerd als een reductie van meer dan 50% van het aantal IELs/100 epitheliale cellen in vergelijking met baseline en/of een reductie in ontsteking van de lamina propria.
- Gedeelte van patienten met histologische non-respons (geen signifiante verandering in aantal IELs, geen verandering in ontsteking van de lamina propria) op week 8 (LCOF)
- Verandering ten opzichte van baseline in histologische parameters
- Ernst van diarree
- Aantal dagen diarree (>3 ontlastingen/dag) per week
- Aantal dagen per week met waterige, zachte of harde, of harde consistentie van ontlasting, respectievelijk
- Gemiddelde frequentie van ontlasting/dag per week

- Kwaliteit van leven (dmv GIQLI, SHS)
- Algemene beoordeling van de arts (PGA)

Open-label fase:

- Aantal (%) primaire non-responders in klinische remissie, gedefinieerd als een maximum van 21 ontlastingen, waarvan niet meer dan 6 waterige ontlastingen in de laatste 7 dagen voor de visite op week 4 (LOCF) van de open-label fase
- Aantal (%) patienten met klinische relaps die klinische remissie ervaren, gedefinieerd als een maximum van 21 ontlastingen, waarvan niet meer dan 6 waterige ontlastingen in de laatste 7 dagen voor de visite op week 4 (LOCF) in de open-label fase
- Kwaliteit van leven (dmv GIQLI, SHS)

Telefonische follow-up fase:

- Aantal (%) van primaire responders die klinische remissie behouden op week 16, 24 en 24 (LOCF), met remissie gedefinieerd als een maximum van 21 ontlastingen, waarvan niet meer dan 6 waterige ontlastingen in de laatste 7 dagen voor de visite.
- Aantal (%) van primaire responders die een relaps ervaren op week 16, 24 en 24 (LOCF), gedefinieerd als het hebben van tenminste 28 ontlastingen in de laatste 7 dagen voor de visite, waarvan op zijn minst 20 waterig/zachte ontlasting.
- Tijd tot relaps
- Tijd tot mislukking (relaps, niet meer in remissie, of terugtrekking door

gebrek aan effectiviteit of bijwerkingen)

- Tijd tot teugtrekking
- Tijd in de studie

Veiligheid

- * Adverse Events (AEs),
- * Vitale tekenen (bloeddruk, hartslag) en gewicht
- * Hematologie, bloed chemie, urine analyse,
- * Serum cortisol,
- * Beoordeling van verdraagzaamheid door onderzoeker en patient.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lymfocytair colitis (LMC) is een vorm van microscopische colitis en wordt gekenmerkt door chronische of terugkerende niet-bloederige, waterige diarree, normale radiologische en endoscopische bevindingen en microscopische afwijkingen in het colon. Naast LMC behoort collagene colitis (COC) ook tot microscopische colitis. Beide ziekten kunnen zijn klinisch niet te onderscheiden van elkaar en verschillen alleen door specifieke histopathologische kenmerken van het mucosa van de dikke darm. Onlangs is in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie aangetoond dat 9mg Budesonide (Budenofalk® 3mg capsules)/dag een positief effect had in LMC in vergelijking met de placebo. Echter, deze veelbelovende resultaten dienen in een tweede studie te worden bevestigd. Momenteel is Budesonide het best gedocumenteerd voor behandeling bij COC; het verbetert zowel klinische symptomen als de kwaliteit van leven van de patient. Mesalazine is een veel gebruikte behandeling voor microscopische colitis, maar is nooit onderzocht in gerandomiseerd gecontroleerde studies. Voor mesalazine is een effect gemeld bij 50% van de patienten met COC.

Doel van het onderzoek

Het effect onderzoeken van 9mg budesonide/dag en 3g mesalazine/dag op de

inductie van remission in vergelijking met placebo bij lymfocyttaire colitis.

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een dubbel-blind, dubbel-dummy, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, parallel-groep, 3-arm, multicenter, 8-weeks inductie van remissie onderzoek, gevolgd door een 16-weekse opvolgingsperiode, en met een optionele 4-weekse open-label behandeling met budesonide voor non-responders in de dubbel-blinde periode of voor primaire responders die een relaps hebben gedurende de 16-weekse opvolgingsperiode. Het onderzoek zal uitgevoerd worden volgens een twee-fase groep-sequentieel aanpassing model met mogelijke sample size aanpassing na de geplande interim analyse.

Screening fase:

1-weekse screening periode voor randomisatie

Dubbel-blinde, gerandomiseerde inductie van remissie fase:

Patienten worden gerandomiseerd om een 8-weekse, dubbel-blinde, dubbel-dummy behandeling te ontvangen met:

Groep A: 9mg budesonide (1 x Budenofalk® 9 mg granules eenmaal daags en mesalazine placebo (2 x mesalazine placebo granules eenmaal daags)

Groep B: budesonide placebo (1 x budesonide placebo granules eenmaal daags) en 3 g mesalazine (2 x Salofalk® 1.5g granules eenmaal daags)

Groep C: budesonide placebo (1 x budesonide placebo granules eenmaal daags) en mesalazine placebo (2 x mesalazine placebo granules eenmaal daags)

Follow-up fase:

Patienten worden opgevolgd door middel van telefonische interviews tot 24 weken na randomisatie.

Open-label fase:

Non-responders tijdens of aan het einde van de dubbel-blinde fase, alsook responders die een relaps krijgen tijdens de follow-up fase, zullen een 4-weekse, open-label behandeling krijgen met:

9 mg budesonide (1 x Budenofalk® 9 mg granules eenmaal daags)

Onderzoeksproduct en/of interventie

8 weken behandeling met ofwel Budenofalk, Salofalk of placebo, eenmaal daags oraal ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Patienten die gerandomiseerd worden in de verum groepen van deze klinische studie zullen behandeld worden met bekende medicijnen, die beide aangetoond veilig en effectief zijn voor de behandeling van darmontstekingsziekten. Met de

bewezen effectiviteit van budesonide in CC en LC, en positieve resultaten voor mesalazine, wordt verwacht dat de beide medicijnen ook voor LMC effectief zullen zijn.

Een placebo arm in deze klinische trial is ethisch gerechtvaardigd aangezien het gebruik van een placebo groep passend is omdat er nog geen volledig geaccepteerde standaardbehandeling is voor LMC. Het risico voor de patient wordt geminimaliseerd door een toetsing van het behandelingsfalen tijdens elk bezoek. Deze toetsing van behandelingsfalen zorgt ervoor dat een mogelijke verslechtering van de ziekte zo vroeg mogelijk geïdentificeerd wordt. Een dergelijke patient wordt gezien als treatment failure en kan teruggetrokken worden uit de dubbel-blinde behandelingsfase en zal een open-label fase aangeboden worden met 9mg budesonide.

Contactpersonen

Publiek

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5
Freiburg 79108
DE

Wetenschappelijk

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5
Freiburg 79108
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

7 - Dubbel-blinde, dubbel-dummy, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, multicente ... 1-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Getekend informed consent
2. Man of vrouw * 18 * 90 jaar
3. Geschiedenis van niet-bloederige, waterige diarree gedurende ten minste 12 weken voor de randomisatie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde lymfocyttaire colitis, of geschiedenis van een klinische terugval van meer dan 1 week voor de randomisatie bij patiënten met eerder gediagnosticeerde lymfocyttaire colitis
4. Tenminste 28x ontlasting in de afgelopen 7 dagen voor baseline visit, hetgeen tenminste 20 waterige/zachte ontlasting(en) betreft
5. Colonscopie (of proctosigmoidscopie) ondergaan in de laatste 12 weken voor baseline visit
6. Histologische bevestiging van de diagnose lymfocyttaire colitis:
 - a) > 20 intra-epitheliale lymfocyten (IELs) / 100 epitheelcellen
 - b. tekenen van ontsteking van de lamina propria
 - c. Normale (dwz <10 µm) sub-epitheliale collageenlaag op goed georiënteerd secties
7. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de enterische duur zeer effectieve anticonceptie methode gebruiken, welke gedefinieerd zijn met een kleine kans op ongewenste zwangerschappen (dwz minder dan 1% per jaar) als het op een gecontroleerde en constante manier gebruikt wordt, zoals implantaten, injecties, gecombineerde orale conceptie, onthouding of vasectomie van de partner. De onderzoeker is verantwoordelijk voor de bepaling of de proefpersoon adequate anticonceptie gebruikt om deel te nemen aan de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van infectieuze diarree (dwz pathogene bacteriën in de ontlasting of rectale biopsies)
2. Diarree als gevolg van de aanwezigheid van andere symptomatische organische ziekte(n) van het maagdarmkanaal of endoscopische-histologische bevindingen (dwz collagene colitis, colitis ulcerosa, ischemische colitis, straling colitis, ziekte van Crohn, tumoren, poliepen > 2 cm)
3. Coeliakie (bloedonderzoek en/of oesophagogastroduodenoscopie met histologisch onderzoek moet worden uitgevoerd)
4. Verdinking van medicijn-geïnduceerde lymfocyttaire colitis,
5. Geschiedenis van significante darm resectie
6. Geschiedenis van radiotherapie in buik-of bekkengebied,
7. Post-diverticulitis stenose,
8. Bekende erfelijke problemen betreffende galactose-of fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrose-isomaltase insufficiëntie, Lapp lactase deficiëntie, of aangeboren lactase-deficiëntie,

9. Geschiedenis van kanker in de afgelopen vijf jaar
10. Ernstige comorbiditeit wat de levensverwachting aanzienlijk verminderd
11. Abnormale leverfunctie (ALT of ALP > 2,5x de bovengrens van normaal [ULN]), levercirrose of portale hypertensie,
12. Abnormale nierfunctie (Cystatin C > ULN),
13. Lokale darminfectie,
14. Bekend vastgesteld cataract,
15. Hemorragische diathese,
16. Actieve maagzweer,
17. Astma, diabetes mellitus, infectie, osteoporose, glaucoom, tuberculose, of hypertensie als zorgvuldig medisch toezicht is niet gewaarborgd,
18. Een ernstige cardiovasculaire, nier, endocriene of psychiatrische stoornis,
19. Bekend met intolerantie / overgevoeligheid voor medicijnen of drugs van vergelijkbare chemische structuur of farmacologisch profiel
20. Behandeling met diarree remmers (bijvoorbeeld loperamide) , Boswellia serrata -extract , cholestyramine of andere remmers in de laatste 14 dagen voor baseline visit
- 21 . Behandeling met immunomodulatoren (bv. azathioprine , 6 - mercaptopurine , thioguanine of methotrexaat) binnen 3 maanden voor baseline visit
22. Behandeling met budesonide , mesalazine , steroïden , of orale antibiotica 4 weken voor baseline visit
- 23 . Behandeling met ketoconazol of andere CYP3A -remmers in de laatste 3 weken voor baseline visit
- 24 . Twijfel over de medewerking van de patient , bijvoorbeeld als gevolg van verslaving aan alcohol of drugs ,
- 25 . Bestaande of voorgenomen zwangerschap of borstvoeding ,
- 26 . Deelname aan een andere klinische studie in de laatste 30 dagen, gelijktijdige deelname in een andere klinische studie , of een eerdere deelname aan deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 30-05-2014
Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Budenofalk
Generieke naam: Budesonide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Salofalk
Generieke naam: mesalazine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 05-05-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2016
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	EUCTR2008-005994-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01209208
CCMO	NL46785.029.14