

Gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelplacebo, placebo-gecontroleerde, fase III klinische studie naar de werkzaamheid en veiligheid van een aanvullende behandeling van 12 weken met LT-02 (maagsapresistent fosfatidylcholine-granulaat) versus placebo bij patiënten met colitis ulcerosa die ongevoelig zijn voor de standaardbehandeling met mesalazine.

Gepubliceerd: 14-04-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair: • Het aantonen van de superioriteit van een aanvullende behandeling van 12 weken met 3,2 g/dag maagsapresistent fosfatidylcholine-granulaat (LT-02) in ten minste één van de twee verschillende doseringsschema's versus placebo LT-02 voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42292

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PCG-2/UCA

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dr. Falk Pharma

Overige ondersteuning: Dr. Falk Pharma GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, mesalamine-refractaire, Phosphatidylcholine, remissie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage patiënten in diepe remissie (gedefinieerd als mDAI Score ≤ 1 met een score van '0' punten voor rectale bloedingen en ontlastingsfrequentie, en ≥ 1 punt daling ten opzichte van baseline van de score van het uiterlijk van darmslijmvlies) in week 12 (LOCF).

Secundaire uitkomstmaten

Dubbelblinde (12 weken) en optionele open-label (12-weeken) fase:

- Percentage patiënten in remissie (gedefinieerd als mDAI Score ≤ 2 zonder score > 1) in week 12 (LOCF);
- Percentage patiënten met klinische verbetering van mDAI gedefinieerd als een daling van ≥ 3 punten versus totale score bij baseline in week 12 (LOCF);
- Totaal mDAI en de deelscores en veranderingen hiervan in de loop van het onderzoek;

- Totaal Klinische activiteit index volgens Rachmilewitz (CAI), de deelscores en veranderingen hiervan in de loop van het onderzoek;
- Percentage patiënten met klinische remissie (gedefinieerd als mDAI Score ≤ 4 met deelscores voor ontlastingsfrequentie en rectale bloedingen '0') in de loop van het onderzoek;
- Percentage patiënten met klinische verbetering (CAI) gedefinieerd als een daling van ≥ 3 punten ten opzichte van baseline in de loop van het onderzoek;
- Tijden tot de eerste verdwijning van klinische symptomen;
- Aantal keren ontlasting per week;
- Aantal keren bloederige ontlasting per week;
- Aantal dagen met aandrang per week;
- Percentage patiënten met genezing van het darmslijmvlies (gedefinieerd als mDAI score voor het uiterlijk van het darmslijmvlies van ≤ 1 in week 12 (LOCF), leidend tot een daling van ≥ 1 punt ten opzichte van baseline).
- Percentage patiënten met een verbeterde mDAI score voor het uiterlijk van het darmslijmvlies in week 12 (LOCF);
- Endoscopische index volgens Rachmilewitz (EI) vergeleken met baseline in week 12 (LOCF);
- HI in de loop van het onderzoek;
- Percentage patiënten met histologische remissie (HI ≤ 1) in week 12 (LOCF);
- Percentage patiënten met verbeterde HI in week 12 (LOCF);
- Algehele beoordeling door arts (ABA);
- Levenskwaliteit patiënten;

- Werkproductiviteit en belemmering van dagelijkse activiteiten (WPBA);
- Algehele tevredenheid patiënt.

Open-label fase (alleen):

- Percentage patiënten in diepe remissie in week 12 (LOCF) van OL fase.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een verstoorde mucosale barriere wordt gezien als de initierende factor voor UC. Als gevolg hiervan kunnen colon bacterien zorgen voor ontstekingen. In gezonde vrijwilligers wordt de mucosale barriere beschermt door een oppervlakte laag die voor een groot deel bestaat uit een hydrofobe laag. Deze laag bestaat uit een gehydrateerde polymere gel met >10%eiwitten, koolhydraten en lipiden. Fosfolipiden vormen een continue laag aan de lumenale zijde van de muceuze gel, in de muceuze gel vormen ze liposoom-achtige aggregaten, en vormen een monolayer aan de oppervlakte van de mucus cellen. De fosfolipiden spelen een belangrijke rol in de barriere eigenschappen van het onderliggende weefsel.

Fosfatidyl choline (PC) is de dominante fosfolipide in de intestinale mucuslaag. In vitro en in vivo blijkt dat PC actief wordt uitgescheiden door ileum cellen, gestimuleerd door galzouten. De absorptie van galzouten zorgt ervoor dat PC zich vast zet op de mucus wand van het ileum. PC wordt dan door darm activiteit verplaatst van cecum richting rectum.

Er is een significant lagere concentratie PC aanwezig in de ileum- en colon mucus van patiënten met UC vergeleken met patiënten met Crohn en vergeleken met gezonde mensen.

De verlaagde concentratie PC in UC patiënten en de anti-ontstekende en beschermende eigenschappen van PC leiden tot de hypothese van een potentieel klinische activiteit van exogeen PC in UC.

Een PC preparaat is ontwikkeld van soja lecithine (LT-02). In een fase II studie is de hypothese getest en lijkt er een positief reactie in patiënten met UC te zijn. Deze fase III studie gaat het verder onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Het aantonen van de superioriteit van een aanvullende behandeling van 12

weken met 3,2 g/dag maagsapresistent fosfatidylcholine-granulaat (LT-02) in ten minste één van de twee verschillende doseringsschema's versus placebo LT-02 voor remissie-inductie bij patiënten met colitis ulcerosa (CU) die ongevoelig zijn voor de standaardbehandeling met mesalazine.

Secundair:

- Onderzoeken van veiligheid en verdraaglijkheid in de vorm van ongewenste voorvallen (AE's) en laboratoriumwaarden;
- Vergelijken van twee verschillende doseringsschema's van LT-02;
- Beoordelen van de levenskwaliteit van patiënten.

Open-label deelonderzoek:

- Remissie-inductie van CU bij patiënten die in Week 12 niet in remissie zijn of bij patiënten die zich ≥ 8 weken na randomisatie voortijdig uit het onderzoek teruggetrokken hebben.

door gebrek aan werkzaamheid zonder een klinische respons te vertonen.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, dubbelplacebo, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, multicenter, vergelijkende, confirmatieve, fase III klinische studie met een duur van 12 weken. De studie zal worden uitgevoerd met drie armen in de vorm van een parallelgroep-vergelijking en zal dienen voor het vergelijken van een orale dagelijkse aanvullende behandeling met 3,2 g fosfatidylcholine (LT-02, maagsapresistent granulaat) in twee verschillende doseringsschema's versus placebo (LT-02 Placebo, maagsapresistente granulaat) ten behoeve van remissie-inductie bij CU-patiënten die ongevoelig zijn voor de standaardbehandeling met mesalazine. De studie zal worden uitgevoerd volgens een 2-fase groepssequentiële adaptieve onderzoeksopzet met een potentiële aanpassing van de steekproefomvang en selectie van behandelingsarmen na de geplande tussentijdse analyse.

Screeningsfase:

7 tot 10 dagen voorafgaand aan baseline, zal de non-respons op een standaardbehandeling met $\geq 2,4$ g/d mesalazine (of therapeutische equivalent) worden bevestigd. Patiënten zullen tijdens de screeningsperiode een dagelijks dagboek invullen terwijl ze de huidige orale (en indien van toepassing ook rectale) behandeling met mesalazine op een stabiele dosis van $\geq 2,4$ g/dag (of therapeutische equivalent) voortzetten.

Dubbelblinde, dubbelplacebo, gerandomiseerde (1:1:1) behandelingsfase:

Patiënten die in aanmerking komen zullen worden gerandomiseerd voor het ontvangen van een dubbelblinde, dubbelplacebo aanvullende behandeling op een stabiele dosis van orale mesalazine $\geq 2,4$ g/d (of therapeutische equivalent) met:

Groep A: 0,8 g FC in LT-02 viermaal daags (QID) met aanvullende placebo-zakjes die met de ochtend- en avonddosis ingenomen worden

Groep B: 1,6 g FC in LT-02 tweemaal daags (BID) met placebozakjes die ingenomen worden in doses tijdens lunchtijd en in de namiddag

Groep C: LT-02 placebo QID

Randomisatie zal worden gestratificeerd door voorbehandeling met 5-ASA van de patiënt, d.w.z.

' $\geq 2,4$ g/d mesalazine (of therapeutische equivalent) gedurende ≥ 6 weken voorafgaand aan baseline?* ('ja' vs 'nee').

Behandelingsschema:

Onderzoeksarm Ochtend Lunchtijd Namiddag Avond

(2 zakjes) (1 zakje) (1 zakje) (2 zakjes)

Groep A 0,8 g FC Placebo 0,8 g FC 0,8 g FC 0,8 g FC Placebo

Groep B 0,8 g FC 0,8 g FC Placebo Placebo 0,8 g FC 0,8 g FC

Groep C Placebo Placebo Placebo Placebo Placebo Placebo

N.b.: Een zakje LT-02 bevat maagsapresistent granulaat met 0,8 g FC, een zakje LT-02 Placebo bevat

maagsapresistent granulaat zonder FC.

De dosis, formulering en het innameschema van oraal toegediende mesalazine die gebruikt wordt gedurende de 6 weken voorafgaand aan baseline moeten gedurende de volledige behandelingsfase stabiel gehouden worden.

Follow-up fase:

Alle patiënten die het onderzoek voltooien en in remissie gaan, zullen de optie hebben

om deel te nemen aan een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie naar behoud van remissie

voor behandeling met LT-02 of placebo gedurende maximaal 48-weeken (code klinische studie: PCG-4/UCR EudraCT nr.: 2013-001205-84). Alle andere patiënten die het onderzoek voltooien en die niet in remissie zijn of die voortijdig ≥ 8 weken na randomisatie uit het onderzoek teruggetrokken zijn door gebrek aan werkzaamheid en zonder klinische verbetering van de "modified Disease Activity Index (MDAI)", gedefinieerd als een totale daling van > 1 punt in de som van de deelscores 1, 2 en 4 ten opzichte van baseline in mDAI bij het end-of-treatment(EOT)-/terugtrekkingsbezoek, zullen de optie hebben om deel te nemen aan een open-label remissie-inductie deelonderzoek naar behandeling met LT-02 (PCG-5/OLT). Anders zullen patiënten na het EOT-/terugtrekkingsbezoek een follow-up periode van 4 weken doorlopen.

Open-label (OL) deelonderzoek:

Tijdens het OL-deelonderzoek (PCG-5/OLT) zullen patiënten een open-label, ongecontroleerde behandeling van 12 weken ontvangen met 1,6 g FC in LT-02 BID als aanvullende behandeling op een stabiele dosis mesalazine van $\geq 2,4$ g/dag (of therapeutische equivalent).

Onderzoeksproduct en/of interventie

LT-02 (maagsapresistent granulaat dat 0,8 g fosfatidylcholine [FC] per zakje bevat) als aanvullende behandeling op een standaarddosis van $\geq 2,4$ g/d mesalazine (of een therapeutische equivalent)

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de studie komen de volgende handelingen aan bod: zwangerschaps test (indien nodig), lichamelijk onderzoek (alle visites), endoscopie inclusief biops afname (maximaal 3x), vragenlijsten (alle bezoeken), dagboek bijhouden (alle bezoeken), bloedafnames (alle bezoeken), inleveren ontlasting (alle bezoeken) en vragen beantwoorden over bijvoorbeeld medische voorgeschiedenis en medicijn gebruik (alle bezoeken).

Contactpersonen

Publiek

Dr. Falk Pharma

leinenweberstr 5
Freiburg 79108
DE

Wetenschappelijk

Dr. Falk Pharma

leinenweberstr 5
Freiburg 79108
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)

1. Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming;
2. Man of vrouw, 18-70 jaar oud;
3. Vastgestelde diagnose van CU, op basis van de klinische geschiedenis, met uitsluiting van infectieuze oorzaken en kenmerkende endoscopische en histologische bevindingen,
4. Actieve CU met een omvang van de ziekte van ≥ 15 cm (patiënten met alleen proctitis moeten worden uitgesloten), bevestigd door endoscopie en histologie. Bij de endoscopie tijdens screening moet fotografisch bewijs van actieve CU op basis van het uiterlijk van het darmslijmvlies worden verkregen.
5. Bij screening, tenminste 1 punt op elk van de vier deelscores van de "modified Disease Activity Index (mDAI) voor CU;
6. Mesalazine (5-ASA)-ongevoelige ziekte gedefinieerd als een totale mDAI-score van ≥ 4 en ≤ 10 met ≤ 2 punten vermindering van de som van de mDAI deelscores 1,2 en 4 bij baseline versus screening ondanks:
 - a) Continue behandeling met orale 5-ASA $\geq 2,4$ g/d (of therapeutische equivalent) gedurende ten minste de laatste 6 weken voorafgaand aan baseline, of ondanks
 - b) Combinatiebehandeling met orale 5-ASA $\geq 2,4$ g/d (of therapeutische equivalent) en een rectaal 5-ASA preparaat (in een geregistreerde dosis voorbehandeling van een acute episode van CU) gedurende ten minste 10-14 dagen voorafgaand aan screening
7. Calprotectine in ontlasting ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ bij screening, OF calprotectine in ontlasting ≥ 100 $\mu\text{g/g}$ en <250 $\mu\text{g/g}$ en histologische index (HI) score > 1 (minimaal lichte activiteit) bij screening;
8. Negatieve zwangerschapstest bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd bij baseline;
9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de gehele duur van het onderzoek een zeer effectieve methode van anticonceptie gebruiken, gedefinieerd als anticonceptiemethoden die resulteren in een laag misluktingspercentage (d.w.z. minder dan 1% per jaar) indien trouw en correct gebruikt, zoals een implantaat, de prikpil, gecombineerde orale anticonceptiemethode of een spiraaltje. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden kunnen in het onderzoek worden opgenomen indien ze operatief gesteriliseerd zijn (afsluiten van de eileiders of hysterectomie) of post-menopausaal zijn met ten minste 1 jaar zonder spontane menstruatie. De onderzoeker is verantwoordelijk voor het bepalen of de proefpersoon geschikte anticonceptie gebruikt om aan de studie deel te kunnen nemen.

Inclusiecriteria voor open-label deelonderzoek:

De volgende inclusiecriteria zijn alleen van toepassing op het open-label deelonderzoek:

1. Patiënten die niet in diepe remissie van CU zijn (gedefinieerd als een mDAI score ≤ 1 met '0' punten voor rectale bloedingen en ontlastingsfrequentie en ≥ 1 punt daling vanaf baseline voor de score van het uiterlijk van het darmslijmvlies) of niet in remissie van CU zijn (Gedefinieerd als mDAI score ≤ 2 , zonder score > 1 in week 12), of patiënten die ≥ 8 weken na randomisatie uit het onderzoek teruggetrokken zijn wegens gebrek aan werkzaamheid en geen klinische verbetering vertonen in mDAI, gedefinieerd als een totale daling van > 1 punt in de som van de deelscores 1, 2, en 4 ten opzichte van baseline op mDAI bij het EOT-/terugtrekkingsbezoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ziekte van Crohn, onbepaalde colitis, ischemische colitis, radiatiecolitis, microscopische colitis (d.w.z. collagene colitis en lymfocyttaire colitis), colitis die verband houdt met divertikelaandoeningen;
2. Toxische megacolon of fulminante colitis;
3. Colectomie;
4. Tekenen van infectieuze colitis (bijv. pathogene bacteriën of Clostridium difficile toxine in de kweek van de ontlasting bij screening);
5. Malabsorptiesyndroom;
6. Coeliakie;
7. Bloedende aambeien;
8. Andersoortige ontstekingen of bloedingen van de dikke darm of andere delen van de darmen, of ziekten die diarree of gastro-intestinale bloedingen kunnen veroorzaken.
9. Geschiedenis of de aanwezigheid van ischemische hartziekte, myocardinfarct, perifere arteriële ziekte, herseninfarct of TIA.
10. Ernstige gelijktijdige nierziekte, endocriene ziekte of psychiatrische aandoening, die naar het oordeel van de onderzoeker invloed kan hebben op de therapietrouw van de patiënt of de interpretatie van de resultaten;
11. Mogelijke relevante bekende systemische auto-immuunziekten (bijv. AIDS, actieve tuberculose);
12. Ernstige co-morbiditeit die de levensverwachting aanzienlijk verlaagt;
13. Geschiedenis van kanker in de afgelopen vijf jaar;
14. Abnormale leverfunctie (ALT of AP > 2,5 x bovengrens van normaal (ULN) bij het screeningsbezoek, of levercirrose;
15. Abnormale nierfunctie (Cystatine C > ULN) bij het screeningsbezoek.
16. Abnormale HbA1c bij het screeningsbezoek;
17. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor soja;
18. Bekende intolerantie/overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel (IMP);
19. Behandeling met oraal of intraveneus toegediende steroïden (oraal, intraveneus of inhalatiesteroïden [IV]), cyclosporine of tacrolimus gedurende de laatste 4 weken voorafgaand aan randomisatie;
20. Behandeling met methotrexaat gedurende de laatste 6 weken voorafgaand aan randomisatie;
21. Behandeling met TNF-alfaremmers, azathioprine, 6-mercaptopurine, of anti-integrines gedurende de laatste 8 weken voorafgaand aan randomisatie;
22. behandeling door middel van rectaal toegediende corticosteroïden gedurende de laatste 2 weken voorafgaand aan randomisatie;
23. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel gedurende de laatste 12 weken voorafgaand aan randomisatie;
24. Gelijktijdige behandeling met coumarines (bijv. fenprocoumon);
25. Onwil om een endoscopie met afname van een biopsie te ondergaan tijdens schending en het EOT-/terugtrekkingsbezoek (van de dubbelblinde of open-label fase);
26. Klinisch vermoeden van verslaving aan alcohol of drugs;
27. Bestaande of voorgenomen zwangerschap of borstvoeding;

28. Proefpersonen die naar mening van de onderzoeker zich waarschijnlijk niet aan de protocolvereisten, instructies en aan het onderzoek gerelateerde beperkingen zullen houden, bijv.: weigerachtige houding, niet in staat om terug te keren voor de follow-up bezoeken, en onwaarschijnlijkheid dat het onderzoek voltooid wordt;

29. Deelname aan een andere klinische onderzoeken in de laatste 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek, gelijktijdige deelname aan een andere klinisch onderzoek, of eerdere deelname aan dit onderzoek waarbij reeds behandeling met IMP plaatsgevonden heeft.

Te hoge of te lage laboratoriumwaarden die tot exclusie leiden, kunnen opnieuw verzameld worden als door PI en/of de Drug Safety Manager van de sponsor bepaald wordt dat deze waarden niet klinisch significant zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2014
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LT-02
Generieke naam:	Gastro resistente fosfatidylcholine granules
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mesalazine

Generieke naam: Mesalazine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2012-003702-27-NL
CCMO	NL48120.091.14