

Een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, placebogecontroleerd fase III klinisch onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van een 48 weken durende behandeling met gastroresistente fosfatidylcholine (LT-02) in vergelijking tot placebo in vergelijking tot mesalamine als onderhoudsbehandeling van remissie bij patiënten met colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 20-05-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primair:* Het aantonen van de superioriteit van een 48 weken durende behandeling met 3,2 g/dag fosfatidylcholine met vertraagde afgifte (LT-02) versus placebo als onderhoudsbehandeling van remissie bij patiënten met colitis ulcerosa (CU) Secundair:*...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42465

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PCG-4/UCR

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa, remissie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dr Falk Pharma GmbH

Overige ondersteuning: Dr. Falk Pharma GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Percentage patiënten zonder terugval en zonder behandelingsfalen na 48 weken behandeling. Terugval wordt gedefinieerd als een rectale bloedingsscore *1 en een score voor uiterlijk van het slijmvlies *2 zoals door de mDAI-score wordt beschreven. Behandelingsfalen wordt gedefinieerd als voortijdige terugtrekking, het ondervinden van een verergering van CU of behoefte aan een andere behandeling voor CU.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidsvariabelen voor de DB-fase:

* Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in de totale mDAI bij B6/EB,

* Percentage patiënten bij wie remissie blijft gehandhaafd, gedefinieerd als een mDAI-score *2 met geen subscore >1 bij bezoek B6/EB,

- * Aantal en percentage patiënten in elk niveau van verandering ten opzichte van de baseline in de stoelgangfrequentiesubscore van mDAI bij B2-B5 en B6/EB,
- * Aantal en percentage patiënten in elk niveau van verandering ten opzichte van de baseline in de mDAI-subscore voor rectale bloeding bij B2-B5 en B6/EB,
- * Aantal en percentage patiënten in elk niveau van verandering ten opzichte van de baseline in de mDAI-subscore voor beoordeling door de arts bij B2-B5 en B6/EB,
- * Tijd tot klinische terugval of stopzetting,
- * Aantal en percentage patiënten in elk niveau van verandering ten opzichte van de baseline in de mDAI-subscore voor uiterlijk van het slijmvlies bij B6/EB,
- * Totale mDAI en verandering in de klinische mDAI-scores in de loop van de DB-fase,
- * Percentage patiënten met endoscopische remissie gedefinieerd als mDAI-score voor het uiterlijk van het slijmvlies van *1,
- * Totale en verandering in de klinische activiteitenindex volgens Rachmilewitz (CAI) en de subscores in de loop van de DB-fase,
- * Aantal en percentage patiënten in elk niveau van verandering ten opzichte van de baseline in de CAI in de loop van de DB-fase,
- * Percentage patiënten in klinische remissie (CAI *4, met subscores voor stoelgangfrequentie en rectale bloeding van '0') in de loop van de DB-fase,
- * Endoscopische index (EI) en de verandering hierin in de loop van de DB-fase,
- * Percentage patiënten in endoscopische remissie (EI *3),
- * Percentage patiënten met endoscopische verbetering (afname *1 punt in EI) en endoscopische verslechtering (toename *1 punt in EI),

- * Aantal en percentage patiënten in elk niveau van verandering ten opzichte van de baseline in de EI in de loop van de DB-fase,
- * Histologische index (HI) en de verandering hierin in de loop van de DB-fase,
- * Percentage patiënten in de categorieën histologische remissie (HI * 1), lichte (HI=2), matige (HI=3) en ernstige (HI=4) activiteit bij het EB/Terugtrekkingsbezoek,
- * Percentage patiënten met een histologische verslechtering,
- * Aantal en percentage patiënten in elk niveau van verandering ten opzichte van de baseline in de HI in de loop van de DB-fase,
- * Tijd in het onderzoek,
- * Tijd tot klinische terugval,
- * Aantal ontlastingen per week,
- * Aantal bloederige ontlastingen per week,
- * Aantal dagen met urgentie per week,
- * Kwaliteit van leven van de patiënt,
- * Arbeidsproductiviteit en beperking van activiteiten (WPAI),
- * Aantal dagen in het ziekenhuis,
- * Algehele tevredenheid van de patiënt.

Verdere secundaire werkzaamheidsvariabelen voor de OLRI/OLE-fase:

- * Percentage patiënten dat eerder uit de DB-fase wordt teruggetrokken als gevolg van een gebrek aan werkzaamheid en die in week 12 (LOCF) van de OLRI-fase weer in klinische remissie zijn,
- * Aantal en percentage patiënten in elk niveau van verandering ten opzichte van de baseline (OLRI B1/OLE B1) in de mDAI-scores (1, 2 en 4) in de loop van de

OLRI/OLE-fase,

* CAI en de verandering hierin ten opzichte van de baseline (OLRI B1/OLE B1) in de loop van de OLRI/OLE-fase,

* Percentage patiënten in klinische remissie gedefinieerd als CAI *4 met '0' voor subscores voor 'ontlasting' en 'bloed in de ontlasting',

* Tijd in het onderzoek,

* Tijd tot klinische terugval of stopzetting,

* Kwaliteit van leven van de patiënt,

* WPAI,

* Aantal dagen in het ziekenhuis,

* Algehele tevredenheid van de patiënt.

Verdere secundaire werkzaamheidsvariabelen voor de OLI-fase:

* Percentage patiënten in diepe remissie (gedefinieerd als mDAI-score * 1 met een score van '0' punten voor rectale bloeding en stoelgangfrequentie en een afname van * 1 punt ten opzichte van de baseline in de score voor het uiterlijk van het slijmvlies) in week 12 (LOCF),

* Percentage patiënten in remissie (gedefinieerd als mDAI-score * 2 met geen score > 1) in week 12 (LOCF),

* Totale mDAI en de subscores hiervan en de veranderingen in de loop van de OLI-fase,

* Totale klinische activiteitenindex volgens Rachmilewitz (CAI) en de subscores en de veranderingen hierin in de loop van de OLI-fase,

* Percentage patiënten in remissie (gedefinieerd als CAI * 4 met een subscore van '0' voor stoelgangfrequentie en rectale bloeding) in de loop van de

OLI-fase,

- * Percentage patiënten met een klinische verbetering (CAI) gedefinieerd als een afname van * 3 punten in vergelijking met de baseline in de loop van de

OLI-fase,

- * Tijd tot eerste verdwijnen van klinische symptomen,

- * Aantal ontlastingen per week,

- * Aantal bloederige ontlastingen per week,

- * Aantal dagen met urgentie per week,

- * Percentage patiënten met genezing van het slijmvlies (gedefinieerd als een mDAI-score voor het uiterlijk van het slijmvlies van ** 1* in week 12 (LOCF) in verband met een afname van * 1 punt in vergelijking met de baseline (OLI B1]),

- * Percentage patiënten met verbeterde mDAI-score voor het uiterlijk van het slijmvlies in week 12 (LOCF),

- * Endoscopische index volgens Rachmilewitz (EI) in vergelijking met baseline in week 12 (LOCF),

- * HI in de loop van de OLI-fase,

- * Percentage patiënten met histologische remissie (HI * 1) in week 12 (LOCF),

- * Percentage patiënten met verbeterde HI in week 12 (LOCF),

- * Algehele beoordeling door de arts (Physician's Global Assessment [PGA]),

- * Kwaliteit van leven van de patiënt,

- * Arbeidsproductiviteit en beperking van activiteiten (WPAI),

- * Algehele tevredenheid van de patiënt.

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 mucoze gel, in de mucoze 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 positieve 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 48 weken durende behandeling met 3,2 g/dag fosfatidylcholine met vertraagde afgifte (LT-02) versus placebo als onderhoudsbehandeling van remissie bij patiënten met colitis ulcerosa (CU)

Secundair:

- * Het bestuderen van veiligheid en verdraagbaarheid in de vorm van ongewenste voorvallen (AE's) en laboratoriumparameters,
- * Het beoordelen van de kwaliteit van leven van patiënten.

Open-label deelonderzoek:

- * Om de remissie van CU opnieuw te induceren en/of te onderhouden bij patiënten die voortijdig zijn gestopt als gevolg van een gebrek aan werkzaamheid of die de dubbelblinde fase voltooiden en nog steeds in remissie zijn.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, dubbel-dummy, gerandomiseerd, placebo- en

actief gecontroleerd, vergelijkend, 48 weken durend, bevestigend fase III klinisch onderzoek in meerdere centra. Het onderzoek wordt in de vorm van een vergelijking van drie parallelle groepen uitgevoerd en dient voornamelijk om de orale dagelijkse behandeling met 3,2 g fosfatidylcholine met vertraagde afgifte (LT-02) granulaat versus placebo te vergelijken als onderhoudsbehandeling van remissie bij patiënten met CU. De derde groep, d.w.z. mesalamine, dient als een interne controle voor de gevoeligheid van de test en wordt alleen op een verkennende wijze vergeleken met placebo en LT-02. Dit onderzoek heeft een optionele tussentijdse analyse nadat ongeveer de eerste 200 achtereenvolgend ingeschreven patiënten (volledige analyseset [full analysis set, FAS]) hun primaire eindpunt hebben bereikt, d.w.z. week 48 hebben bereikt of voortijdig zijn gestopt. De beslissing om de tussentijdse analyse uit te voeren, hangt uitsluitend af van de rekrutering. Het onderzoek wordt uitgevoerd volgens een groepsequentieel en adaptief 2-stapsontwerp met mogelijke aanpassing van de steekproefgrootte en selectie van behandelingsgroep.

In het begin van de onderzoeksregistratie mogen alleen patiënten worden ingeschreven die tijdens de dubbelblinde (DB) of open-label (OL) fase van het onderzoek PCG-2/UCA (EudraCT No. 2012 003702; acroniem: PROTECT-1) in remissie zijn gebracht. Wanneer de inschrijving bij onderzoek PCG-2/UCA eenmaal is voltooid, mogen patiënten die door OL-inductiebehandeling (OLI) met LT-02 in remissie zijn gebracht, bij het onderzoek worden ingeschreven. Deze patiënten worden geworven volgens de belangrijkste in- en exclusiecriteria van onderzoek PCG-2/UCA. Op deze wijze wordt ervoor gezorgd dat de patiëntengroep in principe dezelfde zal zijn, d.w.z. patiënten die niet voldoende reageren op een voldoende dosis mesalamine.

Screeningsfase vóór de open-label inductie (OLI) (alleen beschikbaar als de werving voor onderzoek PCG-2 is voltooid):

Gedurende 7 tot 10 dagen vóór OLI B1 wordt de afwezigheid van respons op een standaardbehandeling met * 2,4 g/d mesalamine (of therapeutisch equivalent) bevestigd. De patiënten moeten gedurende de screeningsperiode dagelijks een dagboek invullen terwijl ze doorgaan met de huidige orale (en indien van toepassing ook rectale) behandeling met mesalamine met een stabiele dosis van * 2,4 g/d mesalamine (of therapeutisch equivalent).

OLI-behandelingsfase (alleen beschikbaar als de werving voor onderzoek PCG-2 is voltooid):

12 weken bijkomende OLI-behandeling met tweemaal daags BID 1,6 g LT-02 bij onderliggende orale behandeling met mesalamine.

Screeningsfase vóór de onderhoudsfase (bij patiënten die van onderzoek PCG-2 of OLI-fase zijn overgegaan):

Tot 10 dagen vóór de baseline.

Dubbelblinde (DB), dubbel-dummy, gerandomiseerde behandeling voor onderhoud van remissie:

Patiënten die bij het bezoek aan het einde van de behandeling (EB) van onderzoek PCG-2/UCA, of later bij OLI B4, in remissie van CU zijn, krijgen de gelegenheid met dit onderhoudsonderzoek door te gaan. De resultaten van het EB-bezoek van het PCG-2/UCA-onderzoek of OLI B4 worden als de baseline-waarden van dit onderhoudsonderzoek beschouwd.

De patiënten worden in een verhouding van 2:1:1 gerandomiseerd om een 48 weken durende dubbelblinde, dubbeldummy behandeling te krijgen met ofwel:
Groep A: 1,6 g LT-02 tweemaal daags (BID) EN driemaal daags mesalamineplacebogranulaat (TID),
Groep B: BID LT-02-placebo EN TID mesalamineplacebogranulaat, of
Groep C: BID LT-02-placebo EN TID 500 mg mesalaminegranulaat.
Randomisatie wordt per criterium voor diepe remissie van de patiënt gestratificeerd, d.w.z. gemodificeerde Disease Activity Index (mDAI)-score *1 met '0' punten voor rectale bloedingen en frequentie van stoelgang bij de baseline ("ja" vs "nee").

Open-label (OL) deelonderzoek (PCG-5/OLT):

Open-label herinductiefase (OLRI): Patiënten die als gevolg van een gebrek aan werkzaamheid voortijdig met de DB-fase stopten, krijgen de gelegenheid van een OL-herinductiebehandeling met BID 1,6 g LT-02 voor maximaal 12 weken.

Open-label verlengingsfase (OLE): Patiënten die de DB-fase voltooien zonder een terugval te ondervinden, en die patiënten die een klinische respons bereiken in de OLRI-fase, kunnen een OLE-behandeling ontvangen met BID LT-02 tot maximaal 48 weken (gerekend vanaf het begin van de OL-behandeling).

Opvolgingsfase:

Patiënten worden 4 weken lang na hun laatste behandelingsbezoek in de DB- of OL-fase (respectievelijk OLI, OLRI of OLE) opgevolgd, als ze niet doorgaan in het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LT-02 (maagsapresistent granulaat dat 0,8 g fosfatidylcholine [FC] per zakje bevat) als aanvullende behandeling op een standaarddosis van > 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 2x), 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 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

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming,
2. Man of vrouw, 18 tot 70 jaar oud,
3. Historisch bevestigde diagnose van CU door middel van endoscopie en histologie,
4. Patiënten die:
 - (a) in diepe remissie zijn, gedefinieerd als mDAI-score *1 met '0' punten voor rectale bloedingen en frequentie van stoelgang, OF
 - (b) in remissie zijn met een mDAI-score *2 met geen subscore >1,bij het bezoek voor EB/terugtrekking uit de DB- of OL-fase van het acute fase III-onderzoek PCG 2/UCA of in een later stadium na OL-inductie met LT-02,
5. Negatieve zwangerschapstest bij het baselinebezoek voor vrouwen die zwanger kunnen worden,

6. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten gedurende het hele onderzoek een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken, gedefinieerd als met een zeer laag percentage falen (d.w.z. minder dan 1% per jaar) als het constant en op juiste wijze wordt gebruikt, zoals implantaten, injecteerbare middelen, gecombineerd oraal anticonceptiemiddel of een spiraaltje, seksuele onthouding, of een gevasectomeerde partner. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden, kunnen worden opgenomen als ze chirurgisch steriel zijn (afgebonden eileiders of een hysterectomie) of postmenopauzaal zijn met ten minste 1 jaar geen spontane menstruatie. De onderzoeker is verantwoordelijk voor het bepalen of de proefpersoon voldoende anticonceptie gebruikt om aan het onderzoek deel te nemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ziekte van Crohn, niet-classificeerbare colitis, ischemische colitis, stralingscolitis, microscopische colitis (d.w.z. collagene colitis en lymfocyttaire colitis), colitis met divertikelaandoeningen,
2. Toxische megacolon of fulminante colitis,
3. Darmresectie,
4. Malabsorptiesyndromen,
5. Coeliakie,
6. Bloedende aambeien,
7. Andere inflammatoire of bloedingsstoornissen van de darm en ingewanden, of ziekten die diarree of gastro-intestinaal bloeden kunnen veroorzaken,
8. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van ischemische hartziekte, myocardinfarct, perifere arterieel vaatlijden, ischemische beroerte of transiënte ischemische aanval,
9. Elke ernstige gelijktijdige renale, endocriene of psychiatrische aandoening, die naar mening van de onderzoeker invloed kan hebben op de therapietrouw van de patiënt of de interpretatie van de resultaten,
10. Elke relevante bekende systemische aandoening (zoals aids, actieve tbc),
11. Ernstige comorbiditeit die de levensverwachting aanzienlijk vermindert,
12. Voorgeschiedenis van kanker in de afgelopen vijf jaar,
13. Abnormale leverfunctie (ALT of AP >2,5 x bovengrens van normaal [upper limit of normal, ULN] bij het screeningsbezoek), levercirrose,
14. Abnormale nierfunctie (serumcystatine C >1,21 mg/l [voor alle patiënten < 50 jaar oud], of serumcystatine C >1,55 mg/l [voor alle patiënten ≥ 50 jaar oud] bij het screeningsbezoek,
15. Ofwel HbA1c ≥6,5% (≥48 mmol/mol) bij het baselinebezoek, OF HbA1c ≥5,6% (38 mmol/mol) EN nuchtere bloedglucose ≥100 mg/dl (≥5,6 mmol/l) bij het baselinebezoek,
16. Patiënten met bekende overgevoeligheid voor soja,
17. Bekende intolerantie/overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel (IMP: LT-02 of mesalamine),
18. Behandeling met steroïden (oraal, inhalatie of intraveneus [IV]), cyclosporine of tacrolimus in de laatste 4 weken voorafgaand aan randomisatie,
19. Behandeling met methotrexaat in de laatste 6 weken voorafgaand aan randomisatie,
20. Behandeling met TNF-alfa-antagonisten, azathioprine, 6-mercaptopurine of anti-integrinetherapie in de laatste 8 weken voorafgaand aan randomisatie,

21. Behandeling met formuleringen met rectale mesalamine of corticosteroïden in de laatste 2 weken voorafgaand aan randomisatie,
22. Behandeling met andere experimentele geneesmiddelen in de laatste 12 weken voorafgaand aan randomisatie behalve LT-02,
23. Gelijktijdige behandeling met coumarines (zoals fenprocoumon),
24. Niet bereid endoscopie met biopsie te ondergaan bij het bezoek aan het einde van de behandeling (EB)/bij terugtrekking uit dit onderzoek,
25. Klinisch vermoeden van verslaving aan alcohol of drugs,
26. Bestaande of geplande zwangerschap of het geven van borstvoeding,
27. Proefpersonen van wie de onderzoeker denkt dat ze waarschijnlijk niet de vereisten, instructies en onderzoeksgelateerde beperkingen van het protocol zullen opvolgen; zoals door weigerachtige houding, onvermogen voor de opvolgingsbezoeken terug te komen en onwaarschijnlijkheid om het onderzoek te voltooien,
28. Deelname aan een ander klinisch onderzoek in de laatste 30 dagen voorafgaand aan het baselinebezoek (met uitzondering van het fase III-onderzoek PCG-2/UCA), gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek of eerdere deelname aan dit onderzoek waarbij het IMP werd toegediend.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Lechitine
Generieke naam:	Phosphatidylcholine granules
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mesalazine
Generieke naam:	Mesalamine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Afgewezen	
Datum:	01-06-2015
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2013-001205-84-NL
CCMO	NL52721.091.15