

Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase III trial naar de werkzaamheid en verdraagbaarheid van een 6-weekse behandeling met budesonide bruistabletten versus placebo ter inductie van klinisch pathologische remissie bij volwassen patiënten met actieve eosinofiele oesofagitis.

Gepubliceerd: 12-10-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair:* Beoordelen van de werkzaamheid van 2 x 1 mg/dag budesonide bruistabletten versus placebo voor de inductie van klinisch pathologische remissie bij volwassen patiënten met actieve eosinofiele oesofagitis (EoE). Secundair: * Onderzoeken van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42672

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EOS-1

Aandoening

- Maagdarmselinfecties

Synoniemen aandoening

ontsteking van de slokdarm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dr. Falk Pharma GmbH

Overige ondersteuning: Dr. Falk Pharma GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EoE, eosinofiel, oesofagitis, remissie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Aantal patiënten met klinisch pathologische remissie in week 6 (LOCF)

gedefinieerd als voldoen aan beide criteria:

- Histologische remissie, d.w.z. piek van <16 eos/mm² hpf in week 6 (LOCF), EN
- Verdwijning van symptomen (d.w.z. geen of slechts minimale problemen)

gedefinieerd als een ernst van ≤ 2 punten op een NRS schaal van 0-10 voor

dysfagie EN een ernst van ≤ 2 punten op NRS schaal van 0-10 voor pijn bij het

slikken op elke dag voorafgaand aan week 6 (LOCF).

Secundaire uitkomstmaten

A priori gestelde hoofd-secundaire eindpunten (DB-fase):

1. Percentage patiënten met histologische remissie, gedefinieerd als een piek van <16 eos/mm² hpf in week 6 (LOCF),
2. Wijziging in de piek eos/mm² hpf vanaf baseline tot week 6 (LOCF),
3. Percentage patiënten met verdwijning van symptomen (d.w.z. geen of slechts minimale problemen) gedefinieerd als een ernst van ≤ 2 punten op een NRS schaal

van 0-10 voor dysfagie EN een ernst van *2 punten op NRS schaal van 0-10 voor pijn bij het slikken op elke dag in de week voorafgaand aan week 6 (LOCF).

4. Percentage patiënten met totaal wekelijkse Eosinophilic Esophagitis Activity

Index (Eosinofiele Oesofagitis Activiteitsindex) * Patiënt-Reported Outcome

(EEsAI-PRO) score van *20 in week 6 (LOCF),

5. Percentage patiënten met een verbetering vanaf baseline tot week 6 (LOCF) in de wekelijkse Visual Dysphagia Question (VDQ) score,

6. Percentage patiënten met een verbetering vanaf baseline tot week 6 (LOCF) in de wekelijkse 'Avoidance, Modification, and Slow-eating (AMS) score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit recent onderzoek komt de aanwijzing naar voren dat het slikken van budesonide zeer effectief is bij acute EoE, terwijl toxiciteit odie voorkomt bij langdurige gebruik van systemische corticosteroiden, zich mogelijk niet voordoet.

Doel van het onderzoek

Primair:

- * Beoordelen van de werkzaamheid van 2 x 1 mg/dag budesonide bruistabletten versus placebo voor de inductie van klinisch pathologische remissie bij volwassen patiënten met actieve eosinofiele oesofagitis (EoE).

Secundair:

- * Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid in de vorm van bijwerkingen en laboratoriumparameters,
- * Beoordeling van de kwaliteit van leven van de patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter, placebo-gecontroleerde, vergelijkende, bevestigende Fase III klinische trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De trial wordt uitgevoerd met twee behandelgroepen in de vorm van een parallelle groep vergelijking en dient ter vergelijking van orale behandeling met 2 dd 1 mg budesonide bruistabletten versus placebo voor de behandeling van actieve EoE. De maximaal 6-weekse screeningsperiode wordt gevolgd door een 6-weekse dubbelblinde behandelperiode en een optionele 6-weekse open-label inductie (OLI) behandeling met 2 dd 1 mg budesonide bruistabletten bij patiënten die geschikt zijn voor OLI-behandeling (bijv. klinisch pathologische non-remissie patiënten), en een 4-weekse follow-up periode (als de patiënt niet doorgaat in het programma).

Inschatting van belasting en risico

lichamelijk onderzoek 3-6 x
endoscopie van de slokdarm 2-3x
vragenlijst gerelateerd aan klachten en ziektebeeld: 8 vragenlijsten, per lijst wisselend van 6-10 keer
bloedonderzoek 4-7x
urineonderzoek 5-8 x
in totaal 6-10 bezoeken.

De bijwerkingen zijn kenmerkend voor steroïdenmedicatie en kunnen optreden afhankelijk van de dosis, behandelingsperiode, of de proefpersoon behandeling ondergaat of heeft ondergaan met andere cortisonenpreparaten, en de individuele gevoeligheid.

Contactpersonen

Publiek

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstrasse 5
Freiburg 79108
DE

Wetenschappelijk

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstrasse 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)

Inclusiecriteria:

1. Ondertekend geïnformeerd toestemmingsformulier,
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 tot 75 jaar,
3. Vastgestelde klinisch pathologische diagnose van EoE volgens vastgestelde diagnostische criteria volgens Liacouras et al. [J Allergy Clin Immunol. 2011;128(1):3-20]:
(A) Voorgeschiedenis van symptomen van oesofageale dysfunctie (ten minste één van de volgende: voorbijgaande of van zelf verdwenen voedselimpactie, pijn op de borst, epigastrisch ongemak, braken/regurgitatie), en
(B) Piek eosinofielen ≥ 15 in ten minste 1 high-power field (hpf; vergroting: 400x) bij de screeningsprocedure of een eerdere endoscopie,
4. Actieve symptomatische en histologische EoE voldoende aan de volgende criteria:
(A) Optreden van ten minste één van de klinische symptomen van oesofageale dysfunctie:
- Dysfagie (moeite met slikken) op ten minste één dag tijdens de laatste 7 dagen voorafgaand aan baseline met een ernst van ≥ 4 punten op een schaal van 0 (geen problemen met slikken) tot 10 (meest ernstige problemen met slikken) numerieke beoordelingsschaal (NRS), OF
- Pijn bij slikken op ten minste één dag tijdens de laatste 7 dagen voorafgaand aan baseline met een ernst van ≥ 4 punten op een schaal van 0 (geen pijn bij slikken) tot 10 (meest ernstige pijn bij slikken) NRS, en
(B) Piek eosinofielen $\geq 65/\text{mm}^2$ hpf in ten minste 1 hpf, van in totaal 6 hpf's afkomstig uit zes bipten bij de screeningsendoscopie; van het proximale, mid- en distale segment van de oesofagus elk twee,
5. Ten minste 4 punten in Patiënt's Global Assessment (PatGA) wat betreft de ernst van EoE symptomen (op basis van wekelijkse algehele beoordeling van alle symptomen van EoE) op een NRS van 0 (geen symptomen) tot 10 (meest ernstige symptomen) NRS bij het baselinebezoek,
6. Een gedocumenteerde proefbehandeling met protonpompremmers om PPI-responsieve

oesofageale eosinofilie uit te sluiten (PPI-REE; zie exclusiecriteria)

7. Negatieve zwangerschapstest bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd bij baselinebezoek,
8. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd stemmen er mee in tijdens de duur van het onderzoek een hoog-effectieve methode van anticonceptie te gebruiken, gedefinieerd als middelen met een laag faalrisico (d.w.z. minder dan 1% per jaar) bij constant en correct gebruik, zoals implantaten, prikpil, combinatie orale anticonceptie of sommige intra-uteriene hulpmiddelen (spiraal), onthouding van seksuele gemeenschap of een gesteriliseerde partner. Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen kunnen worden geïnccludeerd indien zij operatief zijn gesteriliseerd (tubaligatie of hysterectomie) of postmenopausaal zijn waarbij tenminste 2 jaar geen spontane menstruatie is opgetreden. De onderzoeker is verantwoordelijk voor het vaststellen of de deelnemer adequate anticonceptie gebruikt vóór deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

1. Klinische tekenen (d.w.z. zuurregurgitatie en/of zuurbranden) en endoscopische symptomen (ten minste Los Angeles Classification of Esophagitis Graad A) van gastroesofageale refluxziekte (GERD),
2. Voorgeschiedenis (binnen de laatste 6 maanden voor het baselinebezoek) van afwijkende resultaten in geval van een optioneel verrichte pH meting van de distale oesofagus.
3. Patiënten met PPI-REE, gedefinieerd volgens Liacouras et al. [J Allergy Clin Immunol. 2011;128(1):3-20], als * (1) een typisch EoE beeld, (2) GERD diagnostisch uitgesloten en (3) een klinisch pathologische respons op PPI's.* Een 'klinisch pathologische respons op PPI's' wordt gedefinieerd als het hebben van originele symptomen van oesofagusdysfunctie, met een opmerkelijke verbetering van de symptomen en piek eos <15 hpf na 4-8 weken behandeling met PPI's. De PPI-dosis die gebruikt wordt gedurende minstens 4 weken dient ten minste de standaarddosis te zijn volgens de goedgekeurde SmPC van de respectievelijke PPI (bijv. omeprazol 20 mg/dag, pantoprazol 40 mg/dag, esomeprazol 40 mg/dag, lansoprazol 30 mg/dag of rabeprazol 20 mg/dag),
4. Achalasie, sclerodermie van de oesofagus of systemische sclerose,
5. Andere klinisch evidente oorzaken dan EoE voor oesofageale eosinofilie (d.w.z. ziekte van Crohn, eosinofiele gastro-enteritis, bindweefselziekte, vasculitis, hypereosinofiele syndroom, graft-versus-host disease, geneesmiddelovergevoeligheidsreactie, parasitaire infestatie [in de laatste 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek]),
6. Elke gelijktijdige oesofageale ziekte en relevante gastro-intestinale ziekte (coeliakie, inflammatoire darmziekte, orofaryngeale of oesofageale bacteriële, virale of schimmelinfectie [candida oesofagitis]),
7. Elke relevante systemische aandoening (bijv. AIDS, actieve tuberculose),
8. Indien zorgvuldige medische controle niet gewaarborgd is: cardiovasculaire aandoening, diabetes mellitus, osteoporose, actief ulcus pepticum, glaucoom, cataract of infectie,
9. ALT of ALP >2,5 x bovengrens van normaal (ULN) bij het screeningsbezoek,
10. Levercirrose of portale hypertensie,
11. Serum Cystatine C >1,21 mg/l (voor alle patiënten *50 jaar oud), of serum Cystatine C

- >1,55 mg/l (voor alle patiënten >50 jaar oud) bij het screeningsbezoek,
12. Elke ernstige gelijktijdige cardiovasculaire, renale, endocriene of psychiatrische stoornis, die naar de mening van de onderzoeker invloed zou kunnen hebben op de therapietrouw van de patiënt of interpretatie van de uitslagen,
13. Voorgeschiedenis van kanker in de afgelopen 5 jaar,
14. Voorgeschiedenis van oesofaguschirurgie op enig moment of van oesofageale dilatatieprocedures in de laatste 8 weken voor het screeningsbezoek,
15. Hoge gastro-intestinale bloeding binnen 8 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek,
16. Gelijktijdige of binnen de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek, behandeling met systemische therapieën om welke reden dan ook, die effect kan hebben op de beoordeling van primaire of secundaire eindpunten, d.w.z. systemische glucocorticoïden, biologicals of immuunsuppressiva.
17. Gelijktijdige of binnen de 2 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek, behandeling met topicale therapieën om welke reden dan ook, die effect kan hebben op de beoordeling van primaire of secundaire eindpunten.
18. Gelijktijdige therapie gedurende dan 3 dagen of herhaaldelijk gebruik in de 3 weken voorafgaand aan screeningsbezoek met CYP3A4 remmers, die hepatische biotransformatie kunnen beïnvloeden; zeer krachtige (cobicistat, HIV-proteaseremmers geboost met ritonavir, ketoconazol, ritonavir, voriconazol), krachtige (boceprevir, clarithromycine, itraconazol, saquinavir, telaprevir, telithromycine), of matige (aprepitant, conivaptan, diltiazem, erythromycine, fluconazol, nefazodon, posaconazol, verapamil),
19. Gelijktijdige therapie gedurende dan 3 dagen of herhaaldelijk gebruik in de 3 weken voorafgaand aan screeningsbezoek met CYP3A4-induceerders, die hepatische biotransformatie kunnen beïnvloeden; zeer krachtig (carbamazepine, fenytoïne, rifampicine), matig (Sint-janskruid),
20. Gelijktijdige behandeling met ethinyloestradiol in een dosis van meer dan 30 µg/dag,
21. Het instellen van dieetbeperkingen binnen 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek of tijdens behandeling,
22. Inname van grapefruit-bevattend voedsel of dranken tijdens de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel (Investigational Medicinal Product-IMP),
23. Bekende intolerantie/overgevoeligheid voor het IMP,
24. Voorgeschiedenis van intolerantie/overgevoeligheid voor propofol (als propofol gebruikt wordt als sedatie tijdens endoscopie), soja of soja-olie, verzadigde triglyceriden, lecithine, ei of ei producten.
25. Niet bereid zijn een hogere endoscopie met biopsie te ondergaan bij het screeningsbezoek,
26. Goed gefundeerde twijfel aan de medewerking van de patiënt,
27. Klinische verdenking op verslaving aan alcohol of drugs.
28. Bestaande of beoogde zwangerschap of borstvoeding
29. Deelname aan een andere klinische trial binnen de laatste 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek, simultane deelname aan een andere klinische trial of eerdere deelname aan de BUL 1/EEA trial en IMP hebben ontvangen.

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:	18-04-2016
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Budenofalk
Generieke naam:	budesonide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-09-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2014-001484-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02434029
CCMO	NL54155.041.15