

Een dubbel-blind, gerandomiseerd, fase III onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van CPP-1X/Sulindac vergeleken met CPP-1X, Sulindac als enkelvoudige middelen bij patiënten met familiale adenomateuze polyposis (FAP)

Gepubliceerd: 29-07-2013 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is om te bepalen of de combinatie van CPP-1X + sulindac superieur is aan beide behandelingen afzonderlijk, sulindac alleen of CPP-1X alleen, in de tijd tot het optreden van een eerste FAP-gerelateerde gebeurtenis...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44874

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CPP FAP-310

Aandoening

- Maagdarmselselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Familiaire Adenomateuze Polyposis, FAP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cancer Prevention Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Cancer Prevention Pharmaceuticals;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CPP-1X/Sulindac, FAP (Familiaire Adenomateuze Polyposis), Veiligheid en effectiviteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire effectiviteits eindpunt is het eerste optreden van een FAP-gerelateerd event in de patiënt.

Dit omvat:

- 1) FAP gerelateerde excisional ingreep betreffende de dikke darm, endeldarm, pouch, twaalfvingerige darm en / of
- 2) klinisch belangrijke gebeurtenissen waaronder progressie naar meer geavanceerde duodenale polyposis, kanker of de dood.

De tijdstippen van de evaluatie van dit eindpunt:

Deelnemers zullen worden beoordeeld op 3, 6, 12, 18, en 24 maanden. Endoscopie (bovenste en onderste GI) wordt uitgevoerd elke 6 maanden.

Patiënten die deelnemen aan het extensie gedeelte worden ook endoscopisch beoordeeld op maand 30, 36, 42 en 48.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire effectiviteit uitkomsten in deze studie zijn de volgende:

1. Om het potentieel effect modificatie eigenschappen te evalueren:

- a. Aanwezigheid of afwezigheid van een ODC polymorfisme
- b. De uitscheiding van 4 urine polyaminen (diacetylspermine, n1-acetylspermidine, n8-acetylspermidine en gedecarboxyleerd SAM)

Andere secundaire uitkomsten zullen de volgende omvatten

1. Veiligheid uitkomsten zullen worden beoordeeld door een samengevatte analyse van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen.
2. Farmacokinetische resultaten zullen worden beoordeeld door het evalueren van de populatie farmacokinetiek voor CPP-1X (eflornithine) en sulindac.
3. Evalueren van weefsel en dieet polyamine niveaus.
4. Patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven zal worden geëvalueerd met behulp van de HRQoL en patiënt.
5. Een pilot-evaluatie van een FAP-specifieke beoordeling, de tijd tot het eerste FAP-gerelateerde heilzame event, zal worden bestudeerd. Hierbij wordt de analyse van de endoscopische polyposis gegevens betrokken voor regressie van pre-colectomie colorectale polyposis, rectaal / pouch polyposis en regressie van duodenale polyposis.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP) is een erfelijke aandoening waarbij honderden poliepen in de dikke darm voorkomen. Deze poliepen ontstaan vaak al op jonge leeftijd. Het risico dat uit de poliepen kanker ontstaat, neemt toe met de leeftijd. Uiteindelijk zal vrijwel iedereen die FAP heeft dikkedarmkanker krijgen.

De huidige standaard behandeling bestaat uit preventieve verwijdering van de

dikke darm of van de dikke darm en endeldarm, gevolgd door proctoscopische interventie waarbij voor de rest van hun leven om de 6-12 maanden chirurgisch of endoscopisch de poliepen worden verwijderd.

Profylactische verwijdering van de dikke darm en eventueel de endeldarm *geneest* de patiënten niet. FAP gerelateerde ziekte blijft een belangrijk probleem en leidt tot grote morbiditeit en mortaliteit. Chirurgisch ingrijpen is marginaal effectief en zijn er geen goedgekeurde farmacotherapeutische agenten. Het verlengen van de tijd tot klinische verslechtering (FAP-gerelateerde operatie, duodenale polyposis, kanker en overlijden) is belangrijk met betrekking tot de morbiditeit en mortaliteit van deze genetische ziekte. Het gebruik van een lage dosis sulindac en CPP-1X (eflornithine) kan de tijd tot het optreden van klinisch belangrijke FAP-gerelateerde events mogelijk verlengen. Hierdoor ontstaat een klinisch voordeel en wordt morbiditeit verlaagd.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om te bepalen of de combinatie van CPP-1X + sulindac superieur is aan beide behandelingen afzonderlijk, sulindac alleen of CPP-1X alleen, in de tijd tot het optreden van een eerste FAP-gerelateerde gebeurtenis in de patiënt.

Dit omvat: 1) FAP gerelateerde excisionale interventie waarbij de dikke darm, endeldarm, pouch, twaalfvingerige darm en / of 2) klinisch belangrijke gebeurtenissen zoals progressie naar meer geavanceerde duodenale polyposis, kanker of overlijden.

Onderzoeksopzet

Een dubbel-blind, gerandomiseerd onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen worden gerandomiseerd 1:1:1 aan een van drie behandelingsgroepen: 1) CPP-1X Plus Sulindac -drie (3) 250 mg CPP-1X tabletten plus een (1) 150 mg Sulindac tablet 2) CPP-1X Plus Sulindac-Placebo -drie (3) 250 mg CPP-1X tabletten plus een (1) Sulindac-Placebo tablet 3) CPP-1X-Placebo Plus Sulindac -drie (3) CPP-1X-Placebo tabletten plus een (1) 150 mg Sulindac tablet Dagelijkse orale dosering gedurende maximaal 48 maanden. 4 tabletten eenmaal daags per dag.

Inschatting van belasting en risico

De potentiële risico's in verband met deelname aan het onderzoek zijn de risico's en nadelen als genoemd voor de studie medicatie (oa Cardiale risico en Ototoxiciteit risico), Gastro-intestinale risico's en de risico's verbonden aan bloedafnames.

In verband met het risico op hartaandoeningen, zal bij alle patiënten op

baseline een evaluatie van de medische voorgeschiedenis evaluatie worden gedaan. Ook zal een ECG worden gemaakt ter evaluatie van het risico op hart-en vaatziekten. Alleen patiënten die aan de inclusie criteria voldoen zullen worden opgenomen in de studie. Cardiale risico-evaluatie tijdens de studie zal voor elke patiënt gebeuren door voortdurende bijwerking evaluaties en periodieke ECG evaluaties bij het begin, en na 3, 6, 12, 18 en 24 (einde van de behandeling) en voor deelnemers aan het extensie gedeelte ook op maand 30, 36, 42 en 48.

Wat betreft het Ototoxiciteit Risico zullen alle patiënten luchtgeleiding audiometrie ondergaan voor slechthorendheid als onderdeel van de screening en bij 12 en 24 maanden (einde van de behandeling) en voor patiënten die deelnemen aan het extensie gedeelte ook tijdens het maand 36 en 48 bezoek.

Een patiëntendagboek zal op de aanwezigheid van symptomen wijzen en de patiënt zal geïnstrueerd worden om contact op te nemen met de behandelend arts voor verdere evaluatie. Verder zal de patiënt een klinische beoordeling voor ototoxiciteit bijwerkingen/symptomen ondergaan door onderzoek van de verpleegkundige of een ander medisch gekwalificeerd persoon.

Gastro-intestinale Risico: Endoscopieën zullen worden gedaan door een ervaren studie teamlid. Ook patiënten dagboeken zal op de aanwezigheid van symptomen wijzen en zal de patiënt instrueren om contact op te nemen met de behandelend arts voor verdere beoordeling. Verder zal de patiënt een klinische beoordeling voor gastro-intestinale bijwerkingen/symptomen ondergaan door de onderzoeksverpleegkundige.

Algemene Safety Evaluation zal gedurende het onderzoek continu plaatsvinden vanaf de start van de behandeling tot 30 dagen na stopzetting van de behandeling. Ernstige bijwerkingen zullen worden gevolgd totdat deze zijn opgelost of terug zijn op de baseline situatie, ook als dit langer duurt dan 30 dagen na het stoppen van de behandeling of einde van de studie.

Contactpersonen

Publiek

Cancer Prevention Pharmaceuticals Inc.

1760 E. River Road Suite 250
Tucson AZ 85718
US

Wetenschappelijk

Cancer Prevention Pharmaceuticals Inc.

1760 E. River Road Suite 250
Tucson AZ 85718
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)

Patiënten (mannelijk en vrouwelijk),* 18 jaar

1. Diagnose van fenotypische klassieke FAP met de betrokkenheid van de twaalfvingerige darm en / of colon / rectum / pouch bij de ziekte.
 - a. Genotype: APC-mutatie (met of zonder familiegeschiedenis) vereist
 - b. Klassieke FAP Fenotype: 100-en tot 1.000-en colorectale adenomateuze poliepen, verschijnen meestal in de tienerjaren
2. UGI endoscopie / LGI endoscopie (proctoscopie / colonoscopie) uitgevoerd binnen 30 dagen voor randomisatie.
3. Patiënten met een intact colon / rectum en profylactische chirurgie wordt beschouwd als een stratificatie plaats.
4. Rectaal / pouch polyposis als stratificatie plaats als volgt:
 - 4.a Minstens drie jaar geleden dat colectomie met IRA / proctocolectomie met pouch is uitgevoerd, en polyposis aangetoond zoals gedefinieerd door fase 1, 2, 3, van het voorgestelde InSiGHT 2011 Staging System (protocol Appendix B) en samengevat als volgt:
Stadium 1: 10-25 poliepen, alle <5 mm
Stadium 2: 10-25 poliepen, tenminste een > 1 cm
Stadium 3:> 25 poliepen geschikt voor volledige verwijdering, of een onvolledig verwijderd platte poliep, of enig eerder bewijs van hooggradige dysplasie, zelfs als volledig verwijderd. [Opmerking: Alleen voor stagerings doeleinden.]
 - 4.b Voor alle patienten, iedere rectale / pouch poliep > 5 mm moet worden verwijderd op "baseline".
5. Duodenale polyposis als stratificatie plaats; een of meer van de volgende:
 - 5.a Huidige Spigelman Fase 3 of 4. (Zie protocol Appendix A voor Modified Spigelman Score

en classificatie tabel).

5.b Voorafgaande chirurgische endoscopische ingreep in de afgelopen zes maanden voor Spigelman stadium 3 of 4 die naar een lager stadium kunnen zijn gegaan, Spigelman 1 of 2.

6. Hematopoietische Status (binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie):

- a) Geen significante hematologische afwijkingen
- b) ten minste 3000 WBC / mm³
- c) Aantal trombocyten minstens 100.000 / mm³
- d) Hemoglobine ten minste 10,0 g / dL
- e) Geen voorgeschiedenis van klinische coagulopathie

7. Lever Status (binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie):

- a) Bilirubine niet hoger dan 1,5 maal ULN
- b) AST en ALT niet hoger dan 1,5 maal de ULN
- c) Alkalische fosfatase niet hoger dan 1,5 maal ULN

8. Nier Status (binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie):

- a) creatinine niet groter is dan 1,5 maal de ULN

9. Gehoor:

- a) geen klinisch significant gehoorverlies, gedefinieerd in paragraaf 6.2, nummer 9.

10. Indien vrouw, niet zwanger of borstvoeding gevend.

11. Negatieve zwangerschapstest indien vrouw van vruchtbare leeftijd. Vruchtbare patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken. Bevestiging van postmenopauzale status, tenzij chirurgisch steriel.

12. Afwezigheid van bloed in de ontlasting; rood bloed op toiletpapier alleen is acceptabel.

13. Geen discrete maag-of darmzweren groter dan 5 mm binnen het afgelopen jaar uitgezonderd *Helicobacter pylori*-gerelateerde maagzweer behandeld met antibiotica.

14. Geen invasieve maligniteit in de afgelopen 5 jaar, behalve operatief verwijderde niet-melanome huidkanker, papilschildklierkanker, of voorstadia van baarmoederhalskanker dysplasie.

15. Geen andere belangrijke medische of psychiatrische problemen die deelname aan het onderzoek zou uitsluiten of van invloed zijn op het vermogen om geïnformeerde toestemming te geven.

16. Gebruik van 81-100 mg aspirine per dag of maximaal 700 mg aspirine per week komen in aanmerking.

17. Geen gelijktijdige warfarine, fluconazol, lithium, Pradaxa ® of andere directe trombine-remmers, Plavix ®, cyclosporine, andere NSAID's (zoals ibuprofen, aspirine, diflunisal), diuretica (furosemide en thiaziden), DMSO, methotrexaat, probenecide, propoxyphene hydrochloride, Tylenol ® (paracetamol) preparaten die aspirine of cytotoxische chemotherapie drugs.

18. Bereidheid om af te zien van gelijktijdig gebruik van supplementen met die omega-3 vetzuren, corticosteroïden, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen of andere FAP gerichte therapie bevatten.

19. In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en de protocol vereisten te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Eerdere bekkenbestraling.
2. Patiënten die orale corticosteroïden gebruiken binnen 30 dagen voor inclusie.
3. Behandeling met andere onderzoeks middelen in de voorafgaande 4 weken.
4. Gebruik van andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijvoorbeeld ibuprofen) meer dan 4 dagen per maand in de voorafgaande 6 weken.
5. Regelmatig gebruik van aspirine meer dan 700 mg per week.
6. Behandeling met andere FAP gerichte medicamenteuze therapie (inclusief sulindac of celecoxib, visolie) binnen de 12 weken voorafgaand aan inclusie onderzoek.
7. Overgevoeligheid voor cyclo-oxygenase-2-remmers, sulfonamiden, NSAID's of salicylaten; NSAID-gerelateerde symptomen van gastritis.
8. Patiënten mogen geen risicofactoren voor hart- en vaatziekten hebben, gedefinieerd als:
 - * Ongecontroleerde hoge bloeddruk (systolische bloeddruk > 150 mm Hg;
 - * Instabiele angina pectoris;
 - * Geschiedenis van gedocumenteerd myocardiinfarct of cerebrovasculair accident;
 - * New York Heart Association klasse III of IV hartfalen (zie bijlage C);
 - * Bekend ongecontroleerde hyperlipidemie gedefinieerd als het LDL-C * 190 mg / dl of triglyceriden * 500 mg / dL.
9. Patiënten met ernstig gehoorverlies komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek, zoals hieronder gedefinieerd.
 - * Gehoorverlies die het dagelijks leven beïnvloedt en /of waarvoor een gehoorapparaat nodig is.
10. Colon / rectum / pouch met hooggradige dysplasie of kanker op biopsie of een grote poliep (> 1 cm) die niet in aanmerking komt voor volledige verwijdering.
11. Duodenale kanker op biopsie.
12. Intra-abdominale desmoid ziekte, stadium III of IV (staging criteria in protocol Bijlage D)
13. Onvermogen om geïnformeerde toestemming te geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 27-01-2014
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: eflornithine
Generieke naam: -
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: sulindac
Generieke naam: -
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 28-08-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2014
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2017
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

Ander register

EudraCT

CCMO

ID

01483144

EUCTR2012-000427-41-NL

NL45085.018.13

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 25-11-2019

Datum eerste publicatie onderzoek

20-11-2019