

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van topische alicaforsen-klysma's bij patiënten met actieve, chronische, antibiotica-refractaire primaire idiopathische pouchitis

Gepubliceerd: 17-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling : Het vaststellen van het effect van alicaforsen-klysma's op endoscopische genezing en symptomen van pouchitis bij patiënten met actieve, antibiotica-refractaire pouchitis
Secundaire doelstellingen : 1. Het vaststellen in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46082

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACH UCP-301

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Maagdarmsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

ontsteking van de ileale pouch

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Atlantic Pharmaceuticals Ltd

Overige ondersteuning: Atlantic Pharmaceuticals Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alicaforsen, pouchitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Coprimaire eindpunten:

1. Het percentage proefpersonen met endoscopische remissie; gedefinieerd als het ontbreken van brokkeligheid en ulceratie, tot uiting komend in een score van < 1 (endoscopie-onderdeel van een gemodificeerde MAYO-score) in week 10.
Opmerking: het gebied binnen een afstand van 1 cm van het nietje of van de hechtdraad van de pouch wordt niet meegenomen in de endoscopische beoordeling.

2. Het percentage proefpersonen met een ontlastingsfrequentie die weergegeven wordt door een MAYO subscore van ≥ 1 op week 10.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. Percentage wijziging in ontlastingsfrequentie vanaf baseline ten opzichte van placebo; week 6 en week 10.
2. Wijziging in urgentiescore vanaf baseline ten opzichte van placebo; week 6
3. Wijzigingen in rectale bloedingsscore vanaf baseline ten opzichte van

placebo; week 6.

4. Percentage proefpersonen dat in zowel week 6 als week 10 een totale PDAI < 5 behaalt

5. Gemiddelde wijziging in CGQL vanaf baseline in week 6

6. Percentage proefpersonen dat in week 26 geen extra behandeling voor exacerbaties van pouchitis heeft gekregen vanaf de aanvang van het onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chirurgische behandeling van colitis ulcerosa omvat het volledig wegnemen van de dikke darm (proctocolectomie). Herstellende proctocolectomie met ileale pouch-anale anastomose (IPAA) is uitgegroeid tot een onderdeel van de standaard chirurgische behandeling van patiënten met colitis ulcerosa (UC, zweervorming en ontsteking van de dikke darm). Een IPAA is een chirurgische procedure waarbij een reservoir (pouch) gemaakt wordt van het laatste deel van de dunne darm. De pouch wordt vervolgens met de anus verbonden en dient als opslagplaats voor de ontlasting. Ondanks de vooruitgang in de medische therapie hebben ongeveer 30% van de patiënten met UC uiteindelijk een IPAA nodig. Pouchitis, een niet-specifieke ontsteking van de pouch, is de meest voorkomende chronische complicatie bij patiënten met IPAA die een aanzienlijke invloed heeft op de levenskwaliteit van de patiënten. Hoewel de meeste patiënten met pouchitis vooral tijdens de eerste stadia van de ziekte gunstig op antibiotica reageren, ontwikkelen sommige patiënten pouchitis die ongevoelig is voor regelmatige antibioticabehandeling, en zijn er dus alternatieve therapieën nodig. Er zijn momenteel geen erkende behandelingen voor pouchitis.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling : Het vaststellen van het effect van alicaforsen-klysma's op endoscopische genezing en symptomen van pouchitis bij patiënten met actieve, antibiotica-refractaire pouchitis

Secundaire doelstellingen : 1. Het vaststellen in hoeverre alicaforsen-klysma's de klinische symptomen van antibiotica-refractaire pouchitis kunnen verbeteren
2. Het vaststellen van het effect van alicaforsen-klysma's op gezondheidsgelateerde levenskwaliteit
3. Het evalueren van de duur van effect na beëindiging van de behandeling

Tertiaire en verkennende doelstellingen : 1. Het vaststellen van het effect van alicaforsen-klysma's op de afname van noodingrepen bij pouchitis 2. Het vaststellen van het effect van het alicaforsen-klysma op histologische ontsteking 3. Het vaststellen van het effect van het alicaforsen-klysma op de gezondheidsuitkomsten 4. Het vaststellen van de effecten van het alicaforsen-klysma op veranderingen in biologische markers, waaronder CRP, WBC en fecaal calprotectine

Veiligheidsdoelstellingen : Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van het alicaforsen-klysma bij patiënten met chronische of recidiverende acute antibiotica-refractaire pouchitis.

Farmacokinetische doelstellingen : Het bepalen van de systemische blootstelling van patiënten aan het onderzoeksproduct na enkelvoudige en herhaalde eenmaaldaagse doses alicaforsen.

Onderzoeksopzet

Een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met chronische, antibiotica-refractaire pouchitis

De patiënten doorlopen een screeningsperiode van * 3 weken waarin baselinegegevens worden verzameld en hun geschiktheid wordt beoordeeld. Bij het baselinebezoek (dag 1) krijgen geschikte patiënten via 1:1 randomisatie a) een klysma met 240 mg alicaforsen of b) een geschikte placebo toegewezen. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt tot en met week 6 eenmaal per nacht (bij het naar bed gaan) toegediend.

Volgend op Dag 1 bezoek, proefpersonen zullen op Week 3, 6, 10, 18 en 26 naar de kliniek terugkomen voor veiligheids- en werkzaamheidsbeoordelingen.

Een voorraad zal gemaakt worden voor proefpersonen die aan de geschikte criteria voldoen om alicaforsen te krijgen van de open label fase na het volbrengen van Week 26 van de dubbel blinde fase van de studie. In de open label fase, alicaforsen behandeling bestaat uit topische alicaforsen 240 mg klysma (in 60 ml) voor een 6 weken behandelingsperiode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen naar 1 van de 2 groepen gerandomiseerd worden. Klysma zal eenmaal per dag worden toegepast. Groep 1: Topical alicaforsen 240mg klysma (in 60 ml) voor de 6 weken durende behandelingsperiode Groep 2: Placebo klysma gedurende de 6-weekse behandeling periode

Inschatting van belasting en risico

De studie omvat de toediening van de studie geneesmiddel eenmaal per avond (bij

het naar bed gaan) gedurende 6 weken. Zoals bij alle geneesmiddelen, kan de patiënten bijwerkingen ervaren, hoewel Alicaforsen is in het algemeen veilig en goed verdraagbaar.

De regelmatige bijwerkingen die niet-ernstige zijn, zijn buikpijn, virale gastro-enteritis, verergerde colitis ulcerosa, misselijkheid, vermoeidheid, verkoudheid, sinusitis, bovenste luchtweginfectie, pijn in de gewrichten, hoofdpijn.

Zeldzame bijwerkingen zijn milde tot matige proctalgie (rectale pijn) en milde jeuk. Longontsteking en anemie werden geobserveerd maar longontsteking werd gedacht mogelijk gerelateerd te zijn aan het onderzoeksgeneesmiddel en het is niet bekend of de anemie gerelateerd is.

Lichte lokale irritatie geassocieerd met het gebruik van het klysma kan worden ervaren.

Allergiesymptomen kunnen niet uitgesloten worden.

Zeldzame risico's endoscopie en biopsie omvatten: perforatie of een scheur door de pouch, bloeding aan de biopsieplaats.

Patiënten moeten de symptomen en de bevestiging van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel dagelijks in een dagboek melden en vragenlijsten invullen.

Blood, urine en ontlasting monsters zullen worden genomen. Wat ongemak kan ontstaan uit deze tests.

Maar patiënten die het onderzoeksgeneesmiddel gebruiken kunnen een verbetering van de ziekte ervaren.

Contactpersonen

Publiek

Atlantic Pharmaceuticals Ltd

Rose & Crown Walk, 12
Saffron Walden, Essex CB10 1JH
GB

Wetenschappelijk

Atlantic Pharmaceuticals Ltd

Rose & Crown Walk, 12
Saffron Walden, Essex CB10 1JH
GB

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)

DUBBEL BLINDE FASE INCLUSIE CRITERIA:

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten *18 jaar die een IPAA voor colitis ulcerosa hebben ondergaan
3. Voorgeschiedenis van pouchitis
Gedocumenteerde aanwijzingen voor actieve pouchitis, op basis van endoscopie, symptomen en histopathologie, zoals onderstaand:
4. Endoscopische score * 2 op het endoscopische onderdeel van een gemodificeerde MAYO-score (waarbij * 2 wordt gescoord op brokkeligheid)
Opmerking: het gebied binnen een afstand van 1 cm van het nietje of van de hechtdraad van de pouch wordt beschouwd als onbeoordeelbaar
5. Symptomatische aandoening (ontlastingsfrequentie); de patiënten moeten een hogere ontlastingsfrequentie hebben dan wat als 'normaal' wordt beschouwd na de IPAA-operatie (*baseline*). De ontlastingsfrequentie moet een absolute waarde hebben van * 6 stoelgangen per dag en moet * 3 stoelgangen boven *baseline* na IPAA liggen.
Opmerking: de ontlastingsfrequentie is een 7-daags gemiddelde, afgerond naar het dichtstbij liggende hele getal. Voor het berekenen van het gemiddelde wordt gebruikgemaakt van de gegevens van de 7 meest recente dagen.
6. Histologie: aanwijzingen voor ziekte (score * 2 op PDAI)
7. Totale PDAI-score > 7
8. Moet chronische antibiotica-refractaire pouchitis hebben
Chronische antibiotica-refractaire pouchitis is gedefinieerd als het actief blijven van de aandoening ondanks een antibioticumkuur van ten minste 2 achtereenvolgende weken. Het antibioticagebruik hoeft niet actueel te zijn of binnen een vastgesteld tijdsinterval te hebben plaatsgehad. Vier weken voor het randomisatiebezoek moet er worden gestopt met antibiotica. Dit is effectief 2 weken voor het screeningsbezoek. De antibioticumkuur moet minimaal bestaan uit 1 g ciprofloxacin per dag of 15 * 20 mg metronidazol per kg per dag. Op het moment van randomisatie moeten de proefpersonen gedurende ten minste 4 weken

een actieve vorm van de ziekte hebben gehad.;OPEN LABEL FASE INCLUSIE CRITERIA

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming
2. Eerdere deelname aan Week 26 van de dubbel-blinde fase
3. Aangetoonde therapietrouw met eerder alicaforsen/blinde behandeling
4. Huidig bewijs van actieve ziekte gebaseerd op klinische symptomen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

DUBBEL BLINDE FASE EXCLUSIE CRITERIA:

1. Het ontbreken van doeltreffende anticonceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen niet deelnemen tenzij ze gesteriliseerd zijn of een geschikte anticonceptiemethode gebruiken.

De volgende anticonceptiemethoden zijn acceptabel: hormonen (bijv. oraal, injectie, transdermale pleister, implantaat, cervixring), barrièremiddelen (bijv. condoom of pessarium met zaaddodend middel), IUS of IUD. Indien vrouwelijke patiënten hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken, moeten deze gedurende 6 weken in gebruik zijn voordat de eerste dosis onderzoeksproduct wordt toegediend. Mannelijke sterilisatie wordt beschouwd als acceptabele anticonceptievorm indien de desbetreffende vasectomieresultaten (afwezigheid van sperma) worden voorgelegd. Seksuele onthouding is acceptabel indien het de anticonceptievorm is die wordt gebruikt binnen de levensstijl waaraan de patiënt normaal gesproken de voorkeur geeft; periodieke onthouding (bijv. kalendermethode, ovulatiemethode, symptothermale methode, post-ovulatiemethode) en terugtrekking zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden.

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd en vrouwelijke patiënten die noch een sterilisatieoperatie hebben ondergaan noch postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als: gedurende één jaar geen menses hebben gehad of een FSH-waarde > 40 IU/l hebben), moeten gedurende het onderzoek en in de 30 dagen erna een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken.

2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

3. Voorgeschiedenis van allergie of ongewenste reactie op oligonucleotiden waaronder alicaforsen, hydroxymethylcellulose, methyl of propylparabenen.

Stabiele gelijktijdig gebruikte medicatie voor pouchitis is toegestaan. Veranderingen in het gebruik van medicatie voor pouchitis en hoge doses orale steroïden zijn niet toegestaan. Het is met name belangrijk dat de medicatie stabiel blijft tot en met de meting van het primaire eindpunt in week 10. Hieronder worden de criteria beschreven die zouden leiden tot uitsluiting van patiënten van het onderzoek:

4. Dosiswijzigingen van sterke pijnstillers, zoals opioïdebevattende middelen, binnen de 4 weken na het screeningsbezoek

5. Voorgeschiedenis van regelmatig NSAID-gebruik

6. Orale middelen met 5-aminosalicylaat (5 ASA); uitgezonderd proefpersonen die binnen 4 weken voor het screeningsbezoek zijn gestopt met doses oraal 5-ASA of bij wie de doses zijn gewijzigd.

7. Oraal budesonide $> 6,0$ mg/dag is niet toegestaan; uitgezonderd proefpersonen die gedurende < 6 weken voor het screeningsbezoek budesonide hebben gekregen of die bij wie

de doses budesonide binnen 4 weken voor het screeningsbezoek zijn gewijzigd.

8. Orale stereoïden anders dan budesonide; uitgezonderd proefpersonen die een dagelijkse dosis van meer dan 15 mg prednisolon of een gelijksoortig middel gebruiken, die gedurende < 6 weken voor het screeningsbezoek orale stereoïden hebben gekregen of bij wie de dosis binnen 4 weken voor het screeningsbezoek is gewijzigd.

9. Het gebruik van rectaal toegediende middelen is niet toegestaan; hiermee moet worden gestopt bij het screeningsbezoek.

10. Behandeling met immunosuppressiva (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat, cyclosporine); uitgezonderd patiënten die gedurende < 12 weken voor het screeningsbezoek zijn behandeld of bij wie de doses binnen 8 weken voor het screeningsbezoek zijn gewijzigd.

11. Biologicals: Behandeling met anti-tumornecrosefactor (anti-TNF) en/of vedolizumab; niet toegestaan binnen 8 weken voor het screeningsbezoek.

12. Eerder gebruik van alicaforsen is toegestaan; de behandeling moet minstens 12 weken voor het screeningsbezoek zijn afgerond (Proefpersonen die eerder met alicaforsen zijn behandeld, kunnen niet bijdragen aan de primaire werkzaamheidsanalyse).

13. Het gebruik van alle andere middelen tegen pouchitis, waaronder experimentele middelen, moet minstens 8 weken voor het screeningsbezoek zijn gestaakt, of gedurende een periode die equivalent is aan 5 halfwaardetijden (t^*) van het middel (de langste periode van de twee).

Het is acceptabel om patiënten te rekruteren die stabiele doses oraal 5-ASA, orale stereoïden (een lagere dosis dan hierboven vermeld) en immunosuppressiva blijven gebruiken.

Het is acceptabel om patiënten te rekruteren die 4 weken voor het screeningsbezoek een behandeling met oraal 5-ASA of orale stereoïden hebben afgerond of die 8 weken voor het screeningsbezoek een behandeling met immunosuppressiva hebben afgerond.

Opmerking: gedurende het onderzoek moet het gebruik van pijnstillers zo stabiel mogelijk blijven. De voorkeurspijnstiller is paracetamol.

Opmerking: behandeling met VSL3 is toegestaan mits deze in de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek stabiel wordt gehouden en mits deze gedurende het onderzoek in een stabiele dosis wordt voortgezet

Ook uitgesloten zijn patiënten met:

14. Anastomotische strictuur

15. Niet in staat om endoscopische beoordeling te ondergaan

16. Fecale incontinentie als gevolg van een gestoorde anussfincterfunctie

17. Infecties met cytomegalovirus of Clostridium difficile

18. Fecestransplantatie binnen 12 weken na screening

19. Intestinale malabsorptie

20. Pancreasmaldigestie

21. Vermoeden van irritable pouch syndrome

22. Cuffitis (ontsteking van de anale mucosa). Patiënten die actieve antibiotica-refractaire pouchitis als belangrijkste aandoening hebben, maar ook cuffitis hebben, kunnen worden ingeschreven voor het onderzoek

23. Ziekte van Crohn in de pouch, gedefinieerd als:

a) complexe perianale of pouch fistel en/of

b) uitgebreide pre-pouch ileitis met diepe ulceratie.

24. Patiënten met een voorgeschiedenis van neoplastische aandoeningen, met uitzondering van basaalcelcarcinoom of niet-gemetastaseerd squameuzecelcarcinoom van de huid

25. Patiënten die in de 2 weken voorafgaand aan dag 1 flacons met nasogastrische/naso-

enterische voeding, een elementair dieet of volledige parenterale voeding hebben gekregen
26. Proefpersonen die eerder een klinisch significante en/of persisterende hematologische, renale, hepatische, metabolische, psychiatrische, CZS, pulmonaire of cardiovasculaire aandoening hebben gehad die naar het oordeel van de onderzoeker opname in het onderzoek zou uitsluiten.

27. Patiënten van wie de laboratoriumuitslagen bij de screening klinisch significant zijn

28. Patiënten die mogelijk niet gedurende het volledige onderzoek beschikbaar zijn, die zich waarschijnlijk niet aan het protocol zullen houden of die naar het oordeel van de onderzoeker niet geschikt zijn vanwege een andere reden, bijvoorbeeld omdat ze niet in staat zijn om een klysma-product binnen te houden.

29. Bekkensepsis moet worden uitgesloten als differentiële diagnose binnen 12 maanden voor randomisatie.;OPEN LABEL FASE EXCLUSIE CRITERIA

1. Het ontbreken van doeltreffende anticonceptie

2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

3. Voorgeschiedenis van allergie of ongewenste reactie op hydroxymethylcellulose, methyl of propylparaben.

4. Huidig gebruik van onderzoeksproducten

5. Proefpersonen met enige labwaarden die als klinisch significant beschouwd worden

6. Proefpersonen die onbeschikbaar zijn tijdens de behandelingsperiode, mogelijks niet therapietrouw zijn, of die door de onderzoeker voor welke reden ook niet geschikt zijn.

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:	28-06-2016
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	07-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2013-002952-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02525523
CCMO	NL55296.000.15