

Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase III studie naar de werkzaamheid en verdraagbaarheid van een 48-weekse behandeling met twee verschillende doses budesonide bruistabletten versus placebo voor onderhoudstherapie van klinisch pathologische remissie bij volwassen patiënten met eosinofiele oesofagitis.

Gepubliceerd: 02-05-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primair: Beoordelen van de werkzaamheid van een 48-weken durende behandeling met 2 x 0,5 mg/dag of 2 x 1 mg/dag budesonide bruistabletten versus placebo voor onderhoudstherapie van klinisch pathologische remissie bij volwassen patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47207

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BUL2

Aandoening

- Maagdarmsstelselinfecties

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 zonder behandelingsfalen na 48 weken behandeling.

* Behandelingsfalen na 48 weken behandeling is *ja*, indien ten minste aan een

van de volgende criteria wordt voldaan op enig moment tijdens de DB

behandelingsfase:

- Klinisch recidief, d.w.z. dysfagie of pijn bij het slikken in de afgelopen 7

dagen (7-daagse recall periode, met een ernst van *4 punten op een 0*10 NRS

voor resp. dysfagie of pijn bij slikken, bevestigd door een ernst van *4 punten

op ten minste 1 dag in de daaropvolgende week op de resp. 0 10 NRS voor

dysfagie of pijn bij slikken (24-uurs recall periode).

- Histologisch recidief, d.w.z. piek van *48 eos/mm² hpf bij DB V6/EOT,

- Doormaken van een voedselimpactie waarvoor endoscopische interventie

noodzakelijk is,

- Noodzaak voor endoscopische dilatatie,
- Premature terugtrekking uit de studie om welke reden dan ook.

Secundaire uitkomstmaten

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

* Percentage patiënten met histologisch recidief, gedefinieerd als een piek van

*48 eos/mm² hpf in week , 48 DB

* Wijziging in de piek eos/mm² hpf vanaf DB V1 tot week 48 DB,

* Percentage patiënten met klinisch recidief met voedselimpactie waarvoor endoscopische interventie noodzakelijk was of waarvoor een endoscopische dilatatie nodig was tijdens de DB behandelingsfase.

* Percentage patiënten met een totaal wekelijkse Eosinophilic Esophagitis Activity Index (Eosinofiele Oesofagitis Activiteitsindex) * Patiënt-Reported Outcome (EEsAI-PRO) score van *20 in week 48,

Verdere exploratieve secundaire eindpunten (DB-fase [48 weken]):

* Percentage patiënten met histologische remissie, gedefinieerd als een piek van <16 eos/mm² hpf in week 48 DB,

* Beloop en wijziging vanaf DBV1 in totaal gemodificeerd EEsAI endoscopisch instrumentscore,

* Beloop en wijziging vanaf DB V1 in de "inflammatoire symptomen" subscore van de gemodificeerde EEsAI endoscopische instrumentscore,

* Beloop en wijziging vanaf DB V1 in de "fibrotische symptomen" subscore van de gemodificeerde EEsAI endoscopische instrumentscore,

* Percentage patiënten met geen of slechts lichte endoscopische bevindingen (algehele beoordeling endoscopist van EoE activiteit), in week 48 DB,

- * Beloop en wijziging vanaf DB V1 in eosinofiele bloedwaarden,
- * Beloop en wijziging vanaf DB V1 in de Physician's Global Assessment of EoE activity (0-10 NRS),
- * Beloop en wijziging vanaf DB V1 in de dysfagie 7-daagse recall periode in de week voorafgaand aan een bezoek,
- * Beloop en wijziging vanaf DB V1 in de pijn tijdens slikken beoordeling (0-10 NRS, 7-daagse recall periode) in de week voorafgaand aan een bezoek,
- * Percentage patiënten met een stijging van ≥ 3 punten vanaf DB V1 in de PatGA wat betreft de ernst van EoE symptomen (0-10 NRS) in de loop van de DB behandelingsfase,
- * Percentage patiënten met een PatGA wat betreft de ernst van EoE symptomen van ≥ 2 (0-10 NRS) in de loop van de DB behandelingsfase,
- * Beloop en wijziging vanaf DB V1 in PatGA wat betreft de ernst van EoE symptomen (0-10 NRS),
- * Percentage patiënten met een totale wekelijkse EEsAI-PRO score van ≥ 20 in het beloop van de DB behandelingsfase,
- * Percentage patiënten met achteruitgang van de totale wekelijkse EEsAI-PRO score van >20 punten in vergelijking met DB V1 gedurende ten minste 2 achtereenvolgende weken,
- * Beloop en wijziging vanaf DB V1 in de totale wekelijkse EEsAI-PRO score en de individuele componenten daarvan,
- * Beloop en wijziging vanaf DB V1 in de Adult EoE-QoL vragenlijst (EoE-QoL-A),
- * Beloop en wijziging vanaf DB V1 in de gemodificeerde Short Health Scale (modSHS),

- * Tijd in DB-fase,
 - * Tijd tot recidief (klinisch of histologisch), met een voedselimpactie
waarvoor endoscopische interventie of een endoscopische dilatatie noodzakelijk was,
 - * Tijd tot behandelingsfalen,
 - * Tijd tot eerste optreden van klinisch recidief,
 - * Percentage patiënten met een voedselimpactie tijdens de DB behandelingsfase
waarvoor endoscopische interventie noodzakelijk was,
 - * Percentage patiënten waarbij endoscopische dilatatie nodig was tijdens de DB
behandelingsfase,
 - * Patiënt*s algehele tevredenheid aan het einde van de DB behandelingsfase,
 - * Beloop en wijziging vanaf DB V1 in oesofageale distensibiliteit (d.w.z.
minimale slokdarmdiameter bij 40 mmHg distensiedruk zoals gemeten door Endo
FLIP®),
 - * Beloop en wijziging vanaf DB V1 van potentiële biomarkers (bijv. eotaxin-3).
- OLE-fase (indien van toepassing en optioneel tot 96 weken):
- * Beloop en wijziging vanaf baseline van respectievelijk DB en OLE fase, in
bloed eosinofielentelling,
 - * Beloop en wijziging vanaf baseline van respectievelijk DB en OLE fase, in de
Physician*s Global Assessment of EoE activity (0-10 NRS),
 - * Beloop en wijziging vanaf baseline van respectievelijk DB en OLE fase, in de
dysfagia beoordeling (0 10 NRS, 7-dagen recallperiode) in de week voor een
bezoek,
 - * Beloop en wijziging vanaf baseline van respectievelijk DB en OLE fase, in de

pijn bij slikken beoordeling (0-10 NRS, 7-dagen recallperiode) in de week voor een bezoek,

- * Percentage patiënten met een klinisch recidief, endoscopische interventie of een endoscopische dilatatie die noodzakelijk was tijdens de OLE behandelingsfase,

- * Percentage patiënten met stijging van *3 punten vanaf baseline van respectievelijk DB en OLE fase, in de PatGA betreffende de ernst van EoE symptomen (0-10 NRS) in de loop van de OLE behandelingsfase,

- * Percentage patiënten met PatGA betreffende de ernst van EoE symptomen (0-10 NRS) van *2 punten (0-10 NRS) in de loop van de OLE behandelingsfase,

- * Beloop en wijziging vanaf baseline van respectievelijk DB en OLE fase, in de PatGA betreffende de ernst van EoE symptomen (0-10 NRS)),

- * Percentage patiënten met een totale wekelijkse EEsAI-PRO score van *20 in de loop van de OLE behandelingsfase,

- * Beloop en wijziging vanaf baseline van respectievelijk DB en OLE fase, in de totale wekelijkse EEsAI-PRO score en de individuele componenten daarvan,

- * Percentage patiënten met achteruitgang in de totaal wekelijkse EEsAI-PRO score van >20 punten vergeleken met baseline van respectievelijk DB en OLE fase,

- * Beloop en wijziging vanaf baseline van respectievelijk DB en OLE fase, in de volwassen EoE-QoL-A,

- * Beloop en wijziging vanaf baseline van respectievelijk DB en OLE fase, in de modSHS,

- * Tijd in OLE-fase,

- * Tijd tot klinisch recidief, met een voedselimpactie waarvoor endoscopische interventie of een endoscopische dilatatie noodzakelijk was
- * Patiënt*s algehele tevredenheid bij OLE V4/EOT en OLE V8/EOT respectievelijk,
- * Beloop en wijziging vanaf baseline van resp. DB en OLE fase, in potentiële biomarkers,
- * Percentage patiënten bij wie sprake is van een histologische relaps, gedefinieerd als een piek van ≥ 48 eos/mm² hpf, bij B4/Einde behandeling in de OLE-fase en B8/Einde behandeling in de OLE fase.
- * Verandering in de piek eos/mm² hpf ten opzichte van baseline en (indien beschikbaar) ten opzichte van baseline in de OLE-fase, respectievelijk van B4/Einde behandeling in de OLE-fase en B8/Einde behandeling in de OLE-fase.
- * Percentage patiënten bij wie sprake is van een histologische remissie, gedefinieerd als een piek van <16 eos/mm² hpf, bij B4/Einde behandeling in de OLE-fase en B8/Einde behandeling in de OLE fase.
- * Verloop en verandering ten opzichte van baseline in de DB-fase en (indien beschikbaar) ten opzichte van baseline in de OLE-fase, respectievelijk in de totale gemodificeerde EEsAI-score voor endoscopische instrumenten.
- * Verloop en verandering ten opzichte van baseline in de DB-fase en (indien beschikbaar) ten opzichte van baseline in de OLE-fase, respectievelijk in de totale subscore voor *tekenen van ontsteking* van de gemodificeerde EEsAI-score voor endoscopische instrumenten.
- * Verloop en verandering ten opzichte van baseline in de DB-fase en (indien beschikbaar) ten opzichte van baseline in de OLE-fase, respectievelijk in de subscore voor *fibrotische tekenen* van de gemodificeerde EEsAI-score voor

endoscopische instrumenten.

* Percentage patiënten met *geen* of slechts *milde* endoscopische bevindingen (algemene beoordeling van de EoE-activiteit door de endoscopist) bij B4/Einde behandeling in de OLE-fase en B8/Einde behandeling in de OLE-fase.

OLRI-fase:

* Percentage patiënten met verdwijnen van symptomen (d.w.z. geen of slechts minimale problemen) gedefinieerd als een ernst van *2 punten (0-10 NRS, 7-dagen recallperiode) voor dysfagie EN een ernst van *2 punten (0-10 NRS, 7-dagen recallperiode) voor pijn bij slikken in de week voor OLRI V1/EOT (LOCF),

* Percentage patiënten met geen of slechts minimale problemen met dysfagie gedefinieerd als een ernst van *2 punten (0-10 NRS, 7-dagen recallperiode) voor dysfagie in de week voor OLRI V1/EOT (LOCF),

* Percentage patiënten met totaal wekelijkse EEsAI-PRO score van *20 punten bij OLRI V1/EOT (LOCF),

* Percentage patiënten met klinische respons (daling van totaal wekelijkse EEsAI-PRO score van *20 punten) bij OLRI V1/EOT (LOCF) vergeleken met EOT/terugtrekking DB bezoek,

* Algehele tevredenheid patiënt (Patient*s Global Satisfaction) bij OLRI V1/EOT (LOCF).

OLI-fase:

* Percentage patiënten met klinisch-pathologische remissie bij OLI V4/EOT (LOCF),

* Percentage patiënten met histologische remissie, gedefinieerd als een piek

van <16 eos/mm² hpf bij OLI V4/EOT (LOCF),

* Verandering in de piek eos/mm² hpf vanaf OLI V1 tot OLI V4/EOT (LOCF),

* Percentage patiënten met verdwijnen van symptomen (d.w.z. geen of slechts minimale problemen) gedefinieerd als een ernst van *2 punten (0-10 NRS, 24-uur recallperiode) voor dysfagie EN een ernst van *2 punten (0-10 NRS, 24-uur recallperiode) voor pijn tijdens slikken op elke dag in de week voorafgaand aan OLI V4/EOT (LOCF),

* Beloop en wijziging vanaf OLI V1 in de Physician's Global Assessment of EoE activity (0-10 NRS),

* Percentage patiënten met PatGA wat betreft de ernst van EoE symptomen van *2 punten (0-10 NRS, 7-dagen recallperiode) in de loop van de OLI fase,

* Beloop en wijziging vanaf OLI V1 in de PatGA wat betreft de ernst van EoE symptomen (0-10 NRS, 7-dagen recallperiode),

* Percentage patiënten met totaal wekelijkse EEsAI-PRO score van *20 bij OLI V4/EOT (LOCF),

* Beloop en wijziging vanaf baseline in de totale wekelijkse EEsAI-PRO score en de individuele componenten daarvan,

* Beloop en wijziging vanaf baseline in Tijd tot eten van normale maaltijd (afgelopen 7 dagen; EEsAI Further Item),

* Percentage patiënten met Patiënt's Response Assessment (PRA) van ten minste respectievelijk: *Een beetje verbeterd*, *Matig verbeterd*, of *Veel verbeterd* (op een 7-punts Likert schaal) vergeleken met OLI V1 in de loop van de OLI-fase, Beloop en wijziging vanaf OLI V1 in de volwassen EoE-QoL-A,

* Beloop en wijziging vanaf OLI V1 in de modSHS,

* Patiënt*s algehele tevredenheid bij OLI V4/EOT.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit recent onderzoek komt de aanwijzing naar voren dat het slikken van budesonide effectief is bij EoE, en het ziektebeeld in remissie kan brengen en mogelijk ook voor langere tijd in stand houden, terwijl de toxiciteit zoals die voorkomt bij langdurig gebruik van systemische corticosteroïden, zich mogelijk niet voordoet.

Doel van het onderzoek

Primair:

Beoordelen van de werkzaamheid van een 48-weken durende behandeling met 2 x 0,5 mg/dag of 2 x 1 mg/dag budesonide bruistabletten versus placebo voor onderhoudstherapie van klinisch pathologische remissie bij volwassen patiënten met 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.

Open-label herinductie en open-label uitbreidingsfase:

- * Onderzoek naar her-inductie van klinische respons bij patiënten met een klinisch of histologisch recidief of patiënten met een voedselimpactie waarvoor endoscopische interventie nodig was,
- * Onderzoek naar onderhoud van klinische remissie bij patiënten die de dubbelblinde fase zonder klinisch of histologisch recidief hebben afgerond.

Exploratief:

- * Biomarkers in EoE onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter, placebo-gecontroleerde, vergelijkende, bevestigende Fase III klinische trial met een 48-weekse dubbelblinde (DB) behandelingsperiode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De trial wordt uitgevoerd met drie behandelgroepen in de vorm van een parallelle groep vergelijking en dient ter vergelijking van ofwel 2 x 0,5 mg/dag of 2 x 1 mg/dag budesonide bruistabletten versus placebo voor onderhoud van remissie in EoE.

Inschatting van belasting en risico

lichamelijk onderzoek 3-9 keer
endoscopie van de slokdarm 2 keer
vragenlijsten gerelateerd aan klachten en ziektebeeld: 8 vragenlijsten, per
lijst wisselende frequentie
bloedonderzoek 12-21keer
urineonderzoek 9 -15 keer
oogonderzoek 4-6 keer

De bijwerkingen zijn kenmerkend voor steroïdenmedicatie en kunnen optreden afhankelijk van de dosis, de behandelingsperiode, of de proefpersoon behandeling ondergaat of heet 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)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming,
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënt, 18 tot 75 jaar,
3. Bevestigde klinisch pathologische diagnose van EoE volgens de vastgestelde diagnosecriteria volgens Liacouras e.a. [J Allergy Clin Immunol. 2011;128(1):3-20]:
(A) Voorgeschiedenis van symptomen van slokdarmdysfunctie (op zijn minst een van de volgende: dysfagie, pijn bij slikken, voorbijgaande of van zelf verdwenen voedselimpactie, pijn op de borst, epigastrisch ongemak, braken/erurgitatie), en
(B) Voorgeschiedenis van maximum eosinofielen *15 in minstens 1 high power field (hpf; vergroting: 400x),
4. Klinisch pathologische remissie gedefinieerd als voldoende aan beide criteria bij EOT-bezoek van of de OLI-fase of BUL-2/EER-fase van de inductietest BUL 1/EEA:
(A) Histologische remissie, d.w.z. maximum van <16 eos/mm² hpf), EN (B) Resolutie van symptomen (d.w.z. geen of slechts minimale problemen) gedefinieerd als ernstig van *2 punten op een schaal van 0 tot 10-punten (0-10) numerieke ratingschaal (NRS) voor dysfagie EN met een ernst van *2 punten op 0-10 NRS voor pijn tijdens het slikken op elke dag van de week voorafgaand aan het EOT-bezoek,
5. Een gedocumenteerde test met protonpompremmer (PPI's) om PPI-responsieve slokdarm-eosinofilie uit te sluiten (PPI-REE; zie Uitsluitingscriteria DB),
6. Negatieve zwangerschapstest bij vrouwen die zwanger kunnen worden bij het baselinebezoek (DB V1),
7. Vrouwen die zwanger kunnen worden, gaan ermee akkoord om gedurende de volledige onderzoeksperiode een uiterst effectief middel voor geboortecontrole te gebruiken, dat wordt gedefinieerd door een laag faalpercentage (d.w.z. minder dan 1% per jaar) wanneer het constant en correct wordt gebruikt, zoals implantaten, injecties, gecombineerde orale contraceptieve methoden of bepaalde spiralen (IUD's), seksuele onthouding (werkelijke onthouding betekent niet hebben van heteroseksuele gemeenschap gedurende de volledige studiperiode wanneer dit in lijn is met de gebruikelijke levensstijl van de deelnemer) of een gesteriliseerde partner. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden, kunnen worden toegelaten als zij gesteriliseerd zijn (afbinden van eileiders of hysterectomie) of postmenopauzale vrouwen met minstens twee jaar lang geen spontane menstruatie. De onderzoeker is er verantwoordelijk voor te bepalen of de persoon de juiste geboortecontrole

gebruikt om mee te kunnen doen aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor DB-onderhoudsfase:

1. Klinische symptomen (d.w.z. zure oprisping en/of maagzuur) en/of endoscopische symptomen (minstens de Los Angeles slokdarmclassificatiegraad A) van reflux gastro-oesofagitis (GERD),
2. Voorgeschiedenis (binnen de laatste zes maanden vóór het baselinebezoek) van afwijkende resultaten in het geval van een optioneel uitgevoerde pH-controle van de distale slokdarm,
3. Patiënten met PPR-REE, gedefinieerd volgens Liacouras e.a. [J Allergy Clin Immunol. 2011;128(1):3-20], bij wie ^{*}(1) typische EoE-symptomen zijn aangetoond, (2) bij wie een GERD-diagnose is uitgesloten, en (3) bij wie een klinisch pathologische respons voor PPR's is vastgesteld. Een ^{*}klinisch pathologische respons voor PPI's wordt gedefinieerd met oorspronkelijke symptomen van slokdarmstoornissen, met duidelijke verbetering van de symptomen en maximum eos <15/hpf na 4-8 weken behandeling met PPI's. De PPR-dosering die ten minste vier weken wordt gebruikt, moet op zijn minst de standaarddosering volgens de toegestane SmPC van de respectievelijke PPR zijn (bijv. omeprazol 20 mg/dag, pantoprazol 40 mg/dag, esomeprazol 40 mg/dag, lansoprazol 30 mg/dag, of rabeprazol 20 mg/dag),
4. Achalasie, scleroderma slokdarm, of systemische sclerose,
5. Andere klinisch duidelijke oorzaken dan EoE voor slokdarm-eosinofilie (d.w.z. ziekte van Crohn, eosinofiniele gastro-enteritis, bindweefselziekte, vasculitis, hypereosinofilie-syndroom, 'graft-versus-host-disease', overgevoeligsreactie op medicijnen, infestatie door parasieten [in de laatste drie maanden voorafgaand aan het baselinebezoek]),
6. Alle gelijktijdige slokdarmaandoeningen en relevante maag- en darmaandoeningen (abdominale aandoeningen, inflammatoire darmaandoening, orofarynx- of slokdarm-, virale, of onbehandelde of onvoldoende behandelde schimmelinfecties (candida oesofagitis)),
7. Alle relevante systemische ziekten (bijv. AIDS, actieve tuberculose),
8. Wanneer een zorgvuldige medische controle niet kan worden gegarandeerd: cardiovasculaire ziekte, diabetes mellitus, osteoporose, actieve maagzweer, glaucoom, cataract of infectie.
9. ALT of ALP > 2,5x bovengrens van normaal (ULN) bij EOT van OLI-fase van BUL-2/EER of de inductietest BUL 1/EEA,
10. Levercirrose of portale hypertensie,
11. Serum cystatine C >1,21 mg/l (voor alle patiënten < 50 jaar), of serum cystatine C > 1,55 mg/l (voor alle patiënten > 50 jaar) bij EOT van OLI-fase van BUL-2/EER of de inductietest BUL 1/EEA,
12. Alle ernstige gelijktijdige cardiovasculaire, renale, endocriene, of psychiatrische aandoeningen, die volgens de onderzoeker invloed kunnen hebben op de therapietrouw van de patiënt of de interpretatie van de resultaten.
13. Voorgeschiedenis van kanker in de afgelopen vijf jaar, m.u.v. niet-metastaserende kanker, zoals basaalcelcarcinoom

14. Voorgeschiedenis van slokdarm chirurgie, wanneer dan ook, of van procedures voor dilatatie van de slokdarm binnen de afgelopen acht weken voorafgaand aan het baselinebezoek.
15. Bloeding in het bovenste gedeelte van de maag en darmen binnen acht weken voorafgaand aan het baselinebezoek,
16. Gelijktijdige behandeling met systemische of topicale therapieën, ongeacht om welke reden, die van invloed kan zijn op de beoordeling van primaire en secundaire eindpunten en die niet kan worden gestopt bij laatste baseline,
17. Gelijktijdige therapie gedurende meer dan 30 dagen/jaar met CYP3A4-remmers, die misschien van invloed zijn op leverbiotransformatie,
18. Gelijktijdige therapie gedurende meer dan 30 dagen/jaar of herhaald gebruik in de drie weken voorafgaand aan het baselinebezoek met CYP3A4-remmers, die van invloed kunnen zijn op leverbiotransformatie.
19. Gelijktijdige behandeling met ethinylestradiol met een dosering die hoger is dan 30 µg/dag,
20. Invoeren van dieetbeperkingen binnen vier weken voorafgaand aan het baselinebezoek of gedurende de behandeling,
21. Innemen van voedsel of dranken waarin grapefruit zit gedurende de behandeling met Investigational Medicinal Product (IMP),
22. Bekende intolerantie/overgevoeligheid wat betreft IMP,
23. Voorgeschiedenis van intolerantie/overgevoeligheid voor propofol (wanneer propofol wordt gebruikt voor de verdoving tijdens de endoscopie).
24. Niet bereid om een endoscopie met biopsie te ondergaan van het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal aan het einde van het behandelingsbezoek van de DB-fase,
25. Een gegronde twijfel over de medewerking van de patiënt,
26. Klinisch vermoeden van verslaving aan alcohol en drugs,
27. Bestaande of beoogde zwangerschap of borstvoeding,
28. Deelname aan een ander klinisch onderzoek in de afgelopen 30 dagen (of *5 terminale eliminatie halveringstijd van voorafgaande IMP, welke van de twee langer is), voorafgaand aan het DB V1-baselinebezoek (met de uitzondering van deelname aan de BUL-1/EEA-test of aan de OLI-fase van BUL-2/EER-trial), simultane deelname aan een andere klinische onderzoek, of voorafgaande deelname aan de BUL-2/EER-trial en heeft dubbelblinde IMP gekregen.

Inclusiecriteria voor de OLI-fase:

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming,
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënt, 18 tot 75 jaar,
3. Bevestigde klinisch pathologische diagnose van EoE volgens de vastgestelde diagnosecriteria volgens Liacouras e.a. [J Allergy Clin Immunol. 2011;128(1):3-20]:
(A) Voorgeschiedenis van symptomen van slokdarmstoornis (op zijn minst een van de volgende: voorbijgaande of van zelf verdwenen voedselimpactie, pijn op de borst, epigastrisch ongemak, overgeven/oprisping), en (B) Maximum eosinofielen *15 in minstens 1 hpf (vergroting: 400x) bij screeningprocedure of vorige endoscopie,
4. Actieve symptomatische en histologische EoE die aan de volgende criteria voldoet:
(A) Er komt minstens één van de volgende klinische symptomen van slokdarmstoornis voor:
- Dysfagie (moeilijk slikken) op minstens één dag in de afgelopen zeven dagen voorafgaand aan het OLI V1 met een ernst van *4 punten op een schaal van 0 (geen moeilijkheden bij het slikken) tot 10-punten (zeer ernstige moeilijkheden bij het slikken) NRS,

OF

- Pijn tijdens het slikken op ten minste één dag in de afgelopen zeven dagen voorafgaand aan het OLI V1 met een ernst van *4 punten op een schaal van 0 (geen pijn tijdens het slikken) tot 10-punten (zeer sterke pijn tijdens het slikken) NRS, en

(B) Maximum eosinofielen *49/mm² hpf in minstens 1 hpf (overeenkomend met *15 eos/hpf) op een totaal van 6 hpf's genomen uit zes proeven uit biopsie bij screening-endoscopie; elk twee van het proximale, middelste en distale deel van de slokdarm,

5. Minstens vier punten in PatGA - Patiënt 's Global Assessment betreffende de ernst van de EoE-symptomen (gebaseerd op de wekelijkse algemene beoordelingen, mede alle symptomen van EoE) op een schaal van 0 (geen symptomen) tot 10-punten (meest zware symptomen) NRS bij een OLI V1-bezoek,

6. Een gedocumenteerde test met protonenpompremmer (PPI's) om de PPI-responsieve slokdarm-eosinofilie uit te sluiten (PPI-REE; zie OLI-uitsluitingscriteria),

7. Negatieve zwangerschapstest bij vrouwen die zwanger kunnen worden bij OLI V1,

8. Vrouwen die zwanger kunnen worden, gaan ermee akkoord om gedurende de volledige onderzoeksperiode een uiterst effectief middel voor geboortecontrolte te gebruiken, dat wordt gedefinieerd door een laag faalpercentage (d.w.z. dan 1% per jaar) wanneer het constant en correct wordt gebruikt, zoals implantaten, injecties, gecombineerde orale contraceptieve methoden of bepaalde spiralen (IUD's), seksuele onthouding (werkelijke onthouding betekent niet hebben van heteroseksuele gemeenschap gedurende de volledige studieperiode wanneer dit in lijn is met de gebruikelijke levensstijl van de deelnemer) of een gesteriliseerde partner. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden, kunnen worden toegelaten als zij gesteriliseerd zijn (afbinden van eileiders of hysterectomie) of postmenopauzale vrouwen met minstens twee jaar lang geen spontane menstruatie. De onderzoeker is er verantwoordelijk voor te bepalen of de persoon de juiste geboortecontrolte gebruikt om mee te kunnen doen aan het onderzoek.

Exclusiecriteria voor de OLI-fase:

1. Klinische symptomen (d.w.z. zure oprisping en/of maagzuur) en endoscopische symptomen (minstens de Los Angeles slokdarmclassificatiegraad A) van GERD,

2. Voorgeschiedenis (binnen de laatste zes maanden voor het OLI V1) van afwijkende resultaten in het geval van een optioneel uitgevoerde pH-controle van de distale slokdarm,

3. Patiënten met PPR-REE, gedefinieerd volgens Liacouras e.a. [J Allergy Clin Immunol. 2011;128(1):3-20], bij wie *(1) typische EoE-symptomen zijn aangetoond, (2) bij wie een GERD-diagnose is uitgesloten, en (3) bij wie een klinisch pathologische respons voor PPR's is vastgesteld.* Een 'klinisch pathologische respons voor PPI's' wordt gedefinieerd als het hebben van originele symptomen van slokdarmstoornissen, met duidelijke verbetering van de symptomen en maximum eos <15/hpf na 4-8 weken behandeling met PPI's. De PPI-dosering die ten minste vier weken wordt gebruikt, moet op zijn minst de standaarddosering zijn volgens de toegestane SmPC van de respectievelijke PPR (bijv. omeprazol 20 mg/dag, pantoprazol 40 mg/dag, esomeprazol 40 mg/dag, lansoprazol 30 mg/dag, of rabeprazol 20 mg/dag),

4. Achalasie, scleroderma slokdarm, of systemische sclerositis,

5. Andere klinisch duidelijke oorzaken dan EoE voor slokdarm-eosinofilie (d.w.z. ziekte van Crohn, eosinofiniele gastro-enteritis, bindweefselziekte, vasculitis, hypereosinofilie-syndroom, 'graft-versus-host-disease', overgevoelighedsreactie op medicijnen, infestatie door parasieten [in de laatste drie maanden voorafgaand aan het screeningbezoek]),

6. Alle gelijktijdige slokdarmaandoeningen en relevante maag- en darmaandoeningen

- (abdominale aandoeningen, inflammatoire darmaandoening, orofarynx- of slokdarm-, virale, of schimmelinfecties (candida oesafagitis]),
7. Alle relevante systemische ziekten (bijv. AIDS, actieve tuberculose),
 8. Wanneer een zorgvuldige medische controle niet kan worden gegarandeerd: cardiovasculaire ziekte, diabetes mellitus, osteoporose, actieve maagzweer, glaucoom, cataract of infectie.
 9. ALT of ALP >2,5x ULN bij het screeningbezoek,
 10. Levercirrose of portale hypertensie,
 11. Serum cystatine C >1,21 mg/l (voor alle patiënten < 50 jaar), of serum cystatine C > 1,55 mg/l (voor alle patiënten ≥ 50 jaar) bij het screeningbezoek,
 12. Alle ernstige gelijktijdige cardiovasculaire, renale, endocriene, of psychiatrische aandoeningen, die volgens de onderzoeker een invloed kunnen hebben op de geschiktheid van de patiënt of de interpretatie van de resultaten.
 13. Voorgeschiedenis van kanker in de afgelopen vijf jaar, m.u.v. niet-metastaserende kankers, zoals basaalcelcarcinoom.
 14. Voorgeschiedenis van slokdarm chirurgie, wanneer dan ook, of van procedures voor dilatatie van de slokdarm binnen de afgelopen acht weken voorafgaand aan het screeningbezoek.
 15. Bloeding in het bovenste gedeelte van de maag en darmen binnen de acht weken voorafgaand aan het screeningbezoek,
 16. Gelijktijdige, of binnen vier weken voorafgaand aan het screeningbezoek, behandeling met systemische therapieën, ongeacht voor welke reden, die de beoordeling van primaire en secundaire eindpunten kan beïnvloeden.
 17. Gelijktijdige, of binnen twee weken voorafgaand aan het screeningbezoek, behandeling met topicale therapieën, ongeacht voor welke reden, die de beoordeling van primaire en secundaire eindpunten kan beïnvloeden.
 18. Gelijktijdige behandeling gedurende meer dan 3 dagen of herhaald gebruik in de drie weken voorafgaand aan het screeningbezoek met CYP3A4-remmers of CYP3A4-opwekkers, die van invloed kunnen zijn op leverbiotransformatie.
 19. Gelijktijdige behandeling met ethinylestradiol in een dosering die hoger is dan 30 µg/dag,
 20. Invoeren van dieetbeperkingen binnen vier weken voorafgaand aan het screeningbezoek of gedurende de behandeling,
 21. Innemen van voedsel of dranken waarin grapefruit zit gedurende de behandeling met IMP,
 22. Bekende intolerantie/overgevoeligheid wat betreft IMP,
 23. Voorgeschiedenis van intolerantie/overgevoeligheid voor propofol (wanneer propofol wordt gebruikt voor de verdoving tijdens de endoscopie).
 24. Niet bereid om een endoscopie met biopsie te ondergaan van het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal aan het einde van het screeningbezoek en OLI V4/EOT,
 25. Een gegronde twijfel over de medewerking van de patiënt,
 26. Klinisch vermoeden van verslaving aan alcohol en drugs,
 27. Bestaande of beoogde zwangerschap of borstvoeding,
 28. Deelname aan een ander klinisch onderzoek in de afgelopen 30 dagen (of *5 terminale eliminatie halveringstijd van voorafgaande IMP, welke van de twee langer is), voorafgaand aan het screeningbezoek, simultane deelname aan een ander klinisch onderzoek, of voorafgaande deelname aan het BUL-2/EER-onderzoek en heeft IMP gekregen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-09-2016
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:	02-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2014-001485-99-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02493335
CCMO	NL56616.041.16