

Een fase 3, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar orale RPC1063 als inductie en onderhoudstherapie voor matige tot ernstige colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 01-07-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

InductieperiodePrimair:Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 versus placebo voor het induceren van klinische remissie.Secundair: * Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 versus placebo op de inductie van klinische respons en* Aantonen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47446

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Receptos RPC01-3101

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische ontsteking van het slijmvlies van de dikke darm, inflammatoire darmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene International II Sarl (CIS II)

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colitis ulcerosa, Orale RPC1-63

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Definities:

Volledige Mayo-score: de som van de subscores voor rectale bloeding, voor ontlastingsfrequentie, voor algemene beoordeling door de arts en voor endoscopie. Elke subscore heeft een bereik van 0-3 punten en de volledige

Mayo-score heeft een bereik van 0-12 punten

9-punts Mayo-score: de som van de subscores voor rectale bloeding, ontlastingsfrequentie en endoscopie. De 9-punts Mayo-score heeft een bereik van 0-9 punten

Klinische remissie

Definitie 1: Volledige Mayo-score van ≤ 2 punten met geen enkele individuele subscore van >1 punt

Definitie 2: Subscore rectale bloeding = 0 en subscore ontlastingsfrequentie ≤ 1 en subscore endoscopie ≤ 1

Klinische respons

Definitie 1: Een reductie ten opzichte van baseline in totale Mayo-score van ≥ 3 punten en $\geq 30\%$, en een reductie ten opzichte van baseline in de subscore voor rectale bloeding van ≥ 1 punt of een absolute subscore voor rectale

bloeding van * 1 punt

Definitie 2: Een reductie ten opzichte van baseline in de 9-punts Mayo-score van * 2 punten en * 35%, en een reductie ten opzichte van baseline in de subscore voor rectale bloeding van * 1 punt of een absolute subscore voor rectale bloeding van * 1 punt

Blijvende remissie: Klinische remissie in week 10 en bij 52 weken bij alle patiënten die de onderhoudsfase zijn ingegaan.

Corticosteroïdevrije remissie: Klinische remissie bij 52 weken terwijl patiënt geen corticosteroïden neemt gedurende *12 weken

Endoscopische verbetering: Endoscopie-subscore van * 1 punt

Mucosale genezing: Endoscopie-subscore van * 1 punt en een Geboes-indexscore < 3,0

Histologische remissie: Geboes-indexscore < 3,0

Terugval van ziekte: is opgetreden wanneer aan alle van de volgende criteria is voldaan:

- * Een toename in CU-ziekteactiviteit gedefinieerd als toename in gedeeltelijke Mayo-score van * 2 punten in vergelijking met de gedeeltelijke Mayo-score in week 10, met een absolute gedeeltelijke Mayo-score van * 4 punten

- * Een endoscopie-subscore van * 2 punten

- * Uitsluiting van andere oorzaken of een toename in ziekteactiviteit niet gerelateerd aan CU (bijv. infecties of veranderingen in geneesmiddelen)

Inductieperiode, cohort 1 (werkzaamheid van RPC1063 vs. placebo):

Klinische remissie en klinische respons worden voor alle regio's met uitzondering van de VS berekend met definitie 1. Wegens regulatorische

doelstellingen wordt in de VS definitie 2 gebruikt voor de berekening van klinische remissie en klinische respons. Alle patiënten dragen bij aan elke berekening, ongeacht de regio van inschrijving.

Primair werkzaamheidseindpunt:

- * Het deel patiënten in klinische remissie in week 10

Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten:

- * Het deel patiënten met een klinische respons in week 10
- * Het deel patiënten met endoscopische verbetering in week 10
- * Het deel patiënten met mucosale genezing in week 10

Andere werkzaamheidseindpunten:

- * Verandering in Mayo-score vanaf baseline tot week 10
- * Het deel patiënten met histologische remissie in week 10
- * Het deel patiënten met een klinische respons, remissie of endoscopische verbetering in week 10 bij patiënten die eerder anti-TNF-therapie ontvingen
- * Verandering in SF-36 en EQ-5D vanaf baseline tot week 10
- * Gebruik van gezondheidszorgmogelijkheden in week 10
- * Werkproductiviteit in week 10

Inductieperiode, cohort 2

Cohort 2 is open-label; daarom wordt er geen formele analyse van de werkzaamheidseindpunten uitgevoerd. Alle hierboven vermelde werkzaamheidseindpunten worden samengevat en beschreven zonder hypothesetoetsing.

Onderhoudsperiode:

Klinische remissie en klinische respons worden voor alle regio's met uitzondering van de VS berekend met definitie 1. Wegens regulatorische doelstellingen wordt in de VS definitie 2 gebruikt voor de berekening van klinische remissie en klinische respons. Alle patiënten dragen bij aan elke berekening, ongeacht de regio van inschrijving.

Primair werkzaamheidseindpunt:

- Het deel patiënten in klinische remissie bij 52 weken

Veiligheid:

De incidentie, ernst en relatie met behandelingsgerelateerde bijwerkingen (TEAE's - treatment-emergent adverse events), ernstige bijwerkingen (SAE's - serious adverse events), TEAE's die leiden tot het stopzetten van de onderzoeksbehandeling, TEAE's van bijzonder belang en klinisch betekenisvolle veranderingen ten opzichte van baseline in klinische laboratoriumparameters, vitale functies, ECG's en lichamelijk onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten:

- * Het deel patiënten met een klinische respons bij 52 weken
- * Het deel patiënten met endoscopische verbetering bij 52 weken
- * Het deel patiënten in de onderhoudsperiode met duurzame klinische remissie
- * Het deel patiënten in klinische remissie bij 52 weken in de subgroep van patiënten die in remissie waren in week 10

- * Het deel patiënten met corticosteroïdevrije remissie
- * Het deel patiënten met mucosale genezing bij 52 weken

Andere werkzaamheidseindpunten:

- * Verandering in Mayo-score vanaf baseline (vlak voor opname in de onderhoudsperiode) tot 52 weken
- * Het deel patiënten met histologische remissie bij 52 weken
- * Het deel patiënten met klinische respons, remissie of endoscopische verbetering bij 52 weken bij patiënten die eerder anti-TNF-therapie kregen
- * Het deel patiënten in remissie dat niet aan corticosteroïden is bij 52 weken ongeacht welke tijdsduur
- * Verandering in SF-36 en EQ-5D vanaf onderhoudsbaseline (vlak voor overgang naar de onderhoudsperiode) tot 52 weken
- * Gebruik van gezondheidszorgmogelijkheden in week 30 en 42 en bij 52 weken
- * Werkproductiviteit in week 30 en bij 52 weken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

RPC1063 is een kleine moleculeverbinding die de sfingosine-1-fosfaat-1-receptor (S1P1R) en de S1P 5-receptor (S1P5R) krachtig activeert, hoewel meer selectief voor S1P1R dan S1P5R. In vitro vertoont RPC1063 weinig activiteit op de andere sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptoren, met een meer dan 20.000-voudige selectiviteit boven S1P 2R, 3R of 4R. De RPC1063-metabolieten, RP101075 en RP101442, vertonen een potentie- en selectiviteitsprofiel dat vergelijkbaar is aan dat van RPC1063. RPC1063 en metabolieten bleken ook selectief te zijn voor het binden aan S1P1R en S1P5R ten opzicht van een panel van 55 niet-target receptoren in vitro, verrijkt met G proteïne-gekoppelde receptoren.

RPC1063 is onderzocht in twee fase 1-onderzoeken (RPCS-001 en RPC01-102) bij gezonde vrijwilligers, waarbij het tweede onderzoek een grondig QT-onderzoek was dat heeft aangetoond dat RPC1063 in therapeutische (1 mg) en suprathérapeutische (2 mg) doses het QTc-interval niet verlengde. Een fase 2/3 gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek (RPC01-201, RADIANCE) bij patiënten met recidiverende Multiple Sclerose (RMS) loopt nog, waarbij positieve werkzaamheids- en veiligheidsresultaten zijn gerapporteerd over het 24 weken durende fase 2-gedeelte van het onderzoek in juni 2014. Het fase 3 deel van het onderzoek werft nog steeds deelnemers en zal naar verwachting voltooid zijn in 2017. De inductiefase van een fase 2-onderzoek bij volwassen patiënten met matige tot ernstige CU (RPC01-202) werd afgerond in oktober 2014. Bij de afsluiting van de inductiefase was het aandeel patiënten dat klinische respons en klinische remissie bereikte met RPC1063 1 mg groter dan met placebo en het verschil was zowel klinisch betekenisvol als statistisch significant. Bovendien waren ook alle secundaire eindpunten aan het einde van de inductiefase, inclusief klinische respons, verandering in Mayo-score, en mucosale verbetering op endoscopie, positief en statistisch significant voor de dosis RPC1063 1 mg. De onderhoudsfase van dit onderzoek wordt naar verwachting voltooid in 2015.

Doel van het onderzoek

Inductieperiode

Primair:

Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 versus placebo voor het induceren van klinische remissie.

Secundair:

- * Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 versus placebo op de inductie van klinische respons en
- * Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 versus placebo op het bereiken van endoscopische verbetering
- * Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 versus placebo op het bereiken van histologische remissie
- * Aantonen van de veiligheid en verdraagzaamheid van RPC1063-inductietherapie

Onderhoudsperiode

Primair:

Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 als onderhoudstherapie versus placebo voor klinische remissie

Secundair:

- * Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 versus placebo voor het behoud van klinische respons,
- * Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 versus placebo op het bereiken van

endoscopische verbetering en klinische remissie bij patiënten in remissie bij het ingaan van de onderhoudsperiode en voor het handhaven van een duurzame remissie

* Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 versus placebo op duurzaamheid van klinische remissie

* Aantonen van de werkzaamheid van RPC1063 versus placebo op het handhaven van klinische remissie bij patiënten die remissie bereikten tijdens inductietherapie

Onderzoeksopzet

Een fase 3, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek

Inductieperiode:

Cohort 1: Op dag 1 worden patiënten willekeurig en in een verhouding van 2:1 toegewezen aan:

RPC1063: orale inname, te beginnen met een dosistitratierégime van 7 dagen van 0,25 mg/dag RPC1063 op dag 1 tot 4 en 0,5 mg/dag RPC1063 op dag 5 tot 7, gevolgd door 1 mg eenmaal daags (een enkele capsule van 1,0 mg vanaf dag 8) x 9 weken, of

overeenkomstig placebo: orale inname (een enkele capsule) eenmaal daags x 10 weken met overeenkomstige dosistitratie op dag 1 tot 7

Cohort 2: Alle patiënten nemen RPC1063 oraal in, te beginnen met een dosistitratierégime van 7 dagen van 0,25 mg/dag RPC1063 op dag 1 tot 4 en 0,5 mg/dag RPC1063 op dag 5 tot 7, gevolgd door 1 mg eenmaal daags (een enkele capsule van 1,0 mg vanaf dag 8) x 9 weken.

Onderhoudsperiode:

Op dag 1 worden patiënten met een klinische respons op RPC1063 tijdens de inductieperiode willekeurig en in een verhouding van 1:1 toegewezen aan:

* RPC1063 orale inname (een enkele capsule van 1,0 mg) eenmaal daags x 42 weken of

* overeenkomstig placebo orale inname (een enkele capsule) eenmaal daags x 42 weken

Patiënten met een respons op placebo tijdens de inductieperiode blijven placebo ontvangen; orale inname eenmaal daags x 42 weken. Patiënten die terugval van de ziekte hebben ervaren tijdens de onderhoudsperiode, krijgen de optie om zich in te schrijven voor een open-label verlengingsonderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit 2 perioden: inductie en onderhoud. Patiënten worden in het onderzoek ingeschreven in 2 aparte cohorten voor de inductieperiode en die patiënten met een klinische respons aan het einde van de inductieperiode gaan door naar de onderhoudsperiode. Patiënten die aan dit onderzoek deelnemen, kunnen ook in aanmerking

komen voor deelname aan een optioneel open-label verlengingsonderzoek. Inductieperiode: De inductieperiode duurt 10 weken en bestaat uit 2 cohorten: > Cohort 1: Ongeveer 495 patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding 2:1 en krijgen dan dubbelblind eenmaal daags 1 mg of RPC1063 of placebo, gestratificeerd op corticosteroïdegebruik bij screening (ja of nee) en eerder anti-TNF-gebruik (ja of nee) > Cohort 2: Ongeveer 405 patiënten krijgen eenmaal daags open-label 1 mg RPC1063 De geschiktheid van patiënten voor de inductieperiode wordt bepaald tijdens een 5 weken durende screeningsperiode. Het onderzoek vindt plaats bij zowel patiënten die anti-TNF-therapie hebben gekregen als patiënten die deze niet hebben gekregen. Het deel patiënten dat eerder anti-TNF-therapie heeft gekregen, wordt beperkt tot > 30%, in zowel cohort 1 als 2. Alle patiënten starten de behandeling met RPC1063 via een 7 daags dosistitratieregime met 0,25 mg RPC1063 of overeenkomstig placebo (overeenkomstig placebo alleen voor cohort 1) op dag 1 tot 4 en 0,5 mg RPC1063 eenmaal daags of overeenkomstig placebo op dag 5 tot 7. Vanaf dag 8 krijgen patiënten het definitieve dosisniveau (1 mg eenmaal daags of overeenkomstig placebo) gedurende 9 weken. Patiënten uit beide cohorten van wie is vastgesteld dat ze een klinische respons vertoonden aan het einde van de inductieperiode, kunnen de onderhoudsperiode ingaan, terwijl patiënten zonder klinische respons kunnen deelnemen aan een optioneel open-label verlengingsonderzoek (zie hieronder). Onderhoudsperiode: Er wordt verwacht dat ten minste 400 patiënten met 1 mg RPC1063 die de inductieperiode voltooien (zowel cohort 1 als cohort 2), in week 10 na de inductiebehandeling met RPC1063 een klinische respons vertonen en in aanmerking komen voor de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderhoudsperiode. Patiënten met klinische respons na de behandeling met 1 mg RPC1063 worden in een verhouding 1:1 opnieuw gerandomiseerd om ofwel 1 mg RPC1063 of overeenkomstig placebo te ontvangen. Patiënten gerandomiseerd naar placebo in cohort 1, die een klinische respons vertonen in de inductieperiode, blijven dubbelblind placebo ontvangen in de onderhoudsperiode. Patiënten gerandomiseerd naar RPC1063 in de onderhoudsperiode worden gestratificeerd naar klinische remissiestatus in week 10 (ja of nee) en naar gebruik van corticosteroïden in week 10 (ja of nee). Patiënten worden beoordeeld op ziekteactiviteit/werkzaamheid in week 42 van de onderhoudsperiode (52 weken behandeling). Optioneel open-label verlengingsonderzoek: Patiënten die de inductieperiode voltooien en non-responders zijn in week 10, en zij die de onderhoudsperiode voltooien of een terugval in de ziekte ervaren tijdens de onderhoudsperiode, krijgen de optie om in te stappen in een open-label verlengingsonderzoek (ingediend onder NL54683.029.15).

Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerkingen werden beschouwd als gerelateerd, waarschijnlijk gerelateerd of mogelijk gerelateerd aan het onderzoeksmiddel. Al deze gebeurtenissen waren mild tot matig van ernst. Er hebben zich geen ernstige bijwerkingen voorgedaan.

Vaak (frequent) vastgesteld bij zowel patiënten met CU als Multiple Sclerose (MS) * komt naar verwachting voor bij minstens 1 op 100 personen maar bij minder dan 10 op 100 personen (* 1% tot < 10%):

* Verhoogd niveau van alanine-aminotransferase (een leverenzym dat kan wijzen op het bestaan van andere medische problemen): 6 patiënten

* Verhoogd niveau van aspartaataminotransferase (ook een leverenzym dat kan wijzen op het bestaan van andere medische problemen): 4 patiënten

- * Orthostatische hypotensie (lage bloeddruk): 4 patiënten
- * Slapeloosheid (moeite met inslapen en/of in slaap blijven): 4 patiënten
- Zelden (zeldzaam) * komt naar verwachting voor bij minstens 1 op 1000 personen maar bij minder dan 10 op 1000 personen (* 0,1% tot < 1%):
- * Gewichtsverlies: 2 patiënten
- * Loslating van het glasvocht (de gelei in het oog trekt weg van het netvlies. Symptomen kunnen omvatten het plots ontstaan van floaters (een beeld als van vliegende insecten), heldere lichtflitsen en een wazig gezichtsvermogen): 2 patiënten
- * Misselijkheid (zich ziek voelen): 2 patiënten
- * Rugpijn: 2 patiënten
- * Astma (pijnlijke en gezwollen, gevoelige luchtwegen): 2 patiënten
- * Verhoogde gamma-glutamyltransferase (een enzym dat kan wijzen op een storing van de lever en de gal): 2 patiënten

Bovendien is maculadegeneratie, wat vaak wordt gediagnosticeerd bij patiënten met MS als onderdeel van hun ziekte, alleen in combinatie met MS vastgesteld (3 patiënten). Maculadegeneratie kan, wanneer het ernstig is, uw vermogen aantasten om voorwerpen duidelijk te zien. Er zijn geen ernstige gevallen gemeld bij deze patiënten.

Zoals bij alle nieuwe geneesmiddelen kunnen er ook bijwerkingen en ongemakken zijn die nog niet bekend zijn, waaronder het verslechteren van de CU of zelfs overlijden.

Bijwerkingen van procedures en beoordelingen

De volgende bijwerkingen van de procedures/beoordelingen kunnen voorkomen tijdens de deelname aan het onderzoek:

Bloedafname: Tijdens dit onderzoek wordt bloed afgenomen om er een reeks testen op te doen. Dit kan ongemakken veroorzaken, pijn, blauwe plekken, zwelling, vorming van bloedstolsel, en zeer zelden een infectie op de plek waar de naald de huid heeft doorpikt. Patiënten kunnen tevens duizeligheid, misselijkheid of flauwvallen ervaren tijdens de bloedafname.

Om het aantal prikken in bloedvaten te verminderen, kan een katheter worden ingebracht in de ader van een arm van de patiënt. Deze blijft zitten tot na de voltooiing van het verzamelen van de farmacokinetische monsters. Als een katheter wordt gebruikt, kan dit ongemak, roodheid of blauwe plekken rond de inbrenghaas veroorzaken. In zeldzame gevallen kan de inbrenghaas geïnfecteerd raken.

Tuberculose-huidtest: De test kan een milde vorm van jeuk of ongemak op de injectieplaats veroorzaken.

Elektrocardiogram (ECG): De pleisters die het onderzoekspersoneel op uw borst en andere lichaamsdelen plakt om het hart te monitoren, kunnen de huid irriteren en jeuk en roodheid veroorzaken. Het onderzoekspersoneel moet mogelijk lichaamshaar afscheren zodat de pleisters op de huid kunnen worden geplakt. Het scheren kan irritatie veroorzaken (afhankelijk van de hulpmiddelen en de gebruikte zeep); ook kan een plaatselijke allergische reactie plaatsvinden. Wanneer de kleverige pleisters worden verwijderd, kan dat een

paar seconden prikken. De test zelf is pijnloos.

Longfunctietesten: Dit kan ervoor zorgen dat de patiënt een licht gevoel in het hoofd krijgt. Na de eerste test wordt een geneesmiddel gebruikt voor het openen van de kleine luchtwegen in de longen (bronchodilatator) en daarna wordt de test herhaald om te controleren op veranderingen. Bijwerkingen zijn zeldzaam en kortdurend en omvatten hoesten, beven en een versnelde hartslag.

Optische coherentie-tomografie (OCT): Tijdens het OCT-onderzoek kan de patiënt enig ongemak ervaren gerelateerd aan verwijde pupillen.

Colonoscopie of sigmoïdoscopie met colonbiopsie: De onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel voert een procedure uit om binnenin het colon te kijken om een monster van het colonweefsel af te nemen. In zeldzame gevallen kan dit problemen geven, zoals een bloeding. Bijwerkingen door de verdoving of anesthesie die wordt toegediend tijdens de procedure zijn ook mogelijk.

Röntgenfoto van de borstkas: De röntgenfoto van de borstkas bij de screening stelt het lichaam bloot aan straling.

Risico op het krijgen van placebo in plaats van het actieve geneesmiddel tijdens het onderzoek: Sommige mensen in dit onderzoek krijgen een placebo in plaats van het onderzoeksmiddel. Placebo nemen is hetzelfde als niets nemen voor de CU, en de CU kan verslechteren.

Er is een risico op verlies van vertrouwelijkheid van de persoonlijke informatie die in dit onderzoek wordt gebruikt. De verzamelde gegevens kunnen niet worden teruggeleid naar de patiënt.

Gevaar voor het ongeboren kind

Voor vrouwen:

Momenteel kennen wij nog niet alle gevolgen van het onderzoeksmiddel voor ongeboren baby's, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Indien de patiënt zwanger is of zwanger zou kunnen worden, dan kan de behandeling met het onderzoeksmiddel leiden tot nieuwe, eerder onbekende bijwerkingen die we momenteel nog niet kennen en dat kan risico's inhouden voor de patiënt of de ongeboren baby. Daarom worden vrouwen, die niet chirurgisch zijn gesteriliseerd en kinderen kunnen krijgen, gevraagd om een zwangerschapstest te ondergaan aan het begin van het onderzoek en bij ieder onderzoeksbezoek. Patiënten moeten een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken voordat ze starten met het onderzoeksmiddel en terwijl ze deelnemen aan het onderzoek.

Elke behandeling met een nieuwe stof kan leiden tot het optreden van nieuwe, eerder onbekende bijwerkingen/ongewenste voorvallen, die op dit moment onvoorzien zijn.

We weten niet of het onderzoeksmiddel van invloed is op sperma of zaad, dus patiënten mogen geen kind verwekken tijdens dit onderzoek of tot 30 dagen na de behandeling. Als de patiënt niet gevasectomiseerd is en de partner zwanger kan worden, moet de patiënt doeltreffende, betrouwbare anticonceptiemethoden gebruiken tijdens het onderzoek en tot 30 dagen erna.

Positieve fase 2-resultaten over remissie-aantallen tijdens de inductieperiode van protocol RPC01-202 suggereren dat RPC1063 het potentieel heeft om een klinisch-betekenisvolle aanvulling te zijn op het therapeutische instrumentarium voor de behandeling van matige tot ernstige CU.

Contactpersonen

Publiek

Celgene International II Sarl (CIS II)

Rue du Pre-Jorat 14
Couvets 2108
CH

Wetenschappelijk

Celgene International II Sarl (CIS II)

Rue du Pre-Jorat 14
Couvets 2108
CH

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. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 tot en met 75 jaar (bij screening)

2. Een diagnose van CU gesteld minstens 3 maanden voor de eerste toediening van het onderzoeksmiddel. De diagnose moet worden bevestigd door klinisch en endoscopisch bewijs en ondersteund worden door een histopathologisch rapport (opmerking: endoscopie en histopathologie kan bij screening worden uitgevoerd als er geen eerder verslag beschikbaar is)

3. Bewijs van uitbreiding van CU * 15 cm vanaf de rand van de anus, bepaald door endoscopie bij baseline (flexibele sigmoidoscopie of colonoscopie)

4. Actieve CU zoals gedefinieerd met een Mayo-score van 6 tot en met 12, met een endoscopie-subscore van * 2, een subscore voor rectale bloeding van * 1 en een score voor ontlastingsfrequentie van * 1

5. Op dit moment onder behandeling met minstens één van de volgende therapieën die tijdens de inductie moeten worden voortgezet:

* orale aminosalicylaten in een therapeutische dosis voor hun ziekte (bijv. mesalamine, sulfasalazine, olsalazine of balsalazide), met een stabiele dosis die minstens 3 weken vóór de endoscopie bij screening is bereikt

* prednison (doses * 20 mg per dag) of equivalent in een stabiele dosis gedurende minstens 2 weken voorafgaand aan screening endoscopie.

* budesonide MMX-therapie in een stabiele dosis gedurende minstens 2 weken voorafgaand aan screening endoscopie.

6. Hebben colonoscopie of sigmoidoscopie ondergaan (of zijn bereid colonoscopie te ondergaan tijdens screening)

- binnen de afgelopen twee jaar, voor het screenen op dysplasie (tenzij anders aanbevolen door de lokale en nationale richtlijnen) als de patiënt linkszijdige colitis van > 12 jaar duur of totaal / uitgebreide colitis van > 8 jaar tijd heeft gehad.

- in de afgelopen 5 jaar, te screenen op poliepen als de patiënt leeftijd > 45 jaar.

7. Indien recent is gestopt met de inname van aminosalicylaten of corticosteroïden, moet dit zijn gebeurd minstens 2 weken voorafgaand aan de endoscopie voor de baseline Mayo-score

8. Vrouwelijke patiënten die vruchtbaar zijn:

Moeten akkoord gaan met het gebruiken van effectieve anticonceptiemiddelen tijdens het onderzoek tot na de dag-75 veiligheid follow-up visite. Effectieve anticonceptiemiddelen hebben (alleen of in combinatie) een faal-ratio in de Pearl index van minder dan 1% per jaar indien consistent en correct gebruikt. Goedgekeurde anticonceptiemethoden voor dit onderzoek zijn:

-Gecombineerde hormonale (oestrogeen en progestageen bevattende) anticonceptie. Dit mag oraal, intravaginaal of transdermaal zijn.

-Enkel progestageen bevattende anticonceptie geassocieerd met de remming van de ovulatie. Dit kan oraal, injecteerbaar of implanteerbaar zijn.

-Gebruik van een spiraaltje.

-Gebruik van een spiraaltje die hormonen uitscheid.

-Bilaterale afsluiting van de eileider.

-Gesteriliseerde partner.

-Sexuele onthouding.;Mannelijke patiënten:

Dienen een latex condoom te gebruiken bij sexueel contact met vruchtbare vrouwen tijdens het onderzoek tot na de dag-75 veiligheid follow-up visite.;Alle patiënten:

Gedeeltelijke onthouding (kalender, symptomatisch, post-ovulatie methoden), terugtrekken (coitus interruptus), enkel spermiciden en lactationele amenorroe zijn geen acceptabele anticonceptie methoden.

Vrouwelijk condoom en mannelijk condoom dienen niet tegelijkertijd gebruikt te worden.

9. Dient een schriftelijke toestemming voor deelname aan het onderzoek te geven en in staat te zijn om het schema met protocolbeoordelingen na te leven.

10. Patiënten moeten documentatie hebben van een positieve Varicella zoster-virus (VZV), immunoglobuline G (IgG)-antilichaamstatus of volledige VZV-inenting minstens 30 dagen vóór randomisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingen in verband met algemene gezondheid:

1. Ernstige uitgebreide colitis, zoals aangetoond door:

* het oordeel van de arts dat de patiënt waarschijnlijk een colectomie of ileostomie zal moeten ondergaan binnen de 12 weken vanaf baseline;

* huidig of recent (binnen 3 maanden) bewijs van snel uitbreidende colitis, toxische megacolon of darmperforatie.

2. Diagnose van ziekte van Crohn, onbepaalde colitis, of de aanwezigheid/voorgeschiedenis van een fistel consistent met de ziekte van Crohn, microscopische colitis, bestralingscolitis of ischemische colitis

3. Een ontlastingsonderzoek hebben dat positief is voor pathogenen (ova en parasieten, bacteriën) of positieve test voor toxineproducerende *Clostridium difficile* (*C. difficile*) bij screening. PCR (polymerase kettingreactie) onderzoek van de ontlasting voor *C. difficile* kan worden gebruikt om valse positieven te sluiten. Als positief, patiënten mogen worden behandeld en opnieuw getest. Documentatie van een negatief testresultaat voor pathogenen [ova en parasieten, bacteriën] is vereist binnen 60 dagen na Dag 1.

4. Zwangerschap, borstvoeding of positief serum voor *-humaan choriongonadotropine (*-hCG), gemeten bij screening

5. Klinisch relevante lever- of longziekte, neurologische, oftalmologische, endocriene, psychiatrische of andere belangrijke systemische ziekte die de uitvoering van het protocol of de interpretatie van het onderzoek moeilijk maakt of die een risico voor de patiënt zou opleveren bij deelname aan dit onderzoek

6. Klinisch relevante cardiovasculaire aandoeningen, inclusief voorgeschiedenis of aanwezigheid van:

* recent (binnen de afgelopen 6 maanden) optreden van myocardinfarct, onstabiele angina, beroerte, TIA (Transient Ischemic Attack - voorbijgaande ischemische aanval), gedecompenseerd hartfalen dat ziekenhuisopname vereist, hartfalen van klasse III/IV, sick sinus-syndroom of ernstige onbehandelde slaapapneu;

* verlengd Fridericia's gecorrigeerd QT-interval (QTcF; QTcF > 450 msec voor mannen, > 470 msec voor vrouwen) of een bijkomend risico op QT-interval verlenging (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, aangeboren lang-QT-syndroom);

* hartslag in rust < 55 bpm bij afname van de vitale functies als onderdeel van een lichamelijk onderzoek bij screening

7. Voorgeschiedenis van diabetes mellitus type 1 of ongecontroleerde diabetes mellitus type 2 met geglycosyleerd Hb (HbA1c) > 9%, of diabetespatiënten met significante comorbide aandoeningen zoals retinopathie of nefropathie

8. Voorgeschiedenis van uveïtis [in het afgelopen jaar) of macula-oedeem.
9. Bekende actieve bacteriële, virale, of mycobacteriële infectie of schimmelinfectie of andere infectie (waaronder tuberculose [TB] of atypische mycobacteriële ziekte [maar exclusief schimmelinfectie van de nagelbedden, lichte infectie van bovenste luchtwegen en lichte huidinfectie]) of een belangrijke episode van infectie waarvoor ziekenhuisopname of behandeling met intraveneuze antibiotica binnen 30 dagen vóór screening of orale antibiotica binnen 14 dagen vóór screening noodzakelijk was
10. Voorgeschiedenis van kanker, inclusief vaste tumoren en hematologische maligniteiten (behalve basaalcel- en in situ plaveiselcelcarcinomen van de huid of baarmoederhals die zijn weggesneden en verdwenen) of mucosale dysplasie in de colon
11. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik binnen 1 jaar voorafgaand aan randomisatie; Medicijnen gerelateerde exclusies; 12. Geschiedenis van de behandeling met een biologisch middel binnen 8 weken of 5 eliminatiehalfwaardetijden van deze vertegenwoordiger vooraf (indien dat minder is) randomisatie
13. Voorgeschiedenis van behandeling met een biologisch middel binnen 5 eliminatiehalfwaardetijden van dat middel voorafgaand aan randomisatie; 14. Voorgeschiedenis van behandeling met lokale rectale 5 - aminosalicylzuur rectale of topische steroïden binnen 2 weken na screening endoscopie of anti - motiliteit medicijnen (zoals difenoxylaate / atropine) tijdens Screening
15. Toediening van een levend vaccin of levend verzwakt vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie
16. Geplande gelijktijdige behandeling met immunosuppressieve middelen (bv , azathioprine (AZA) , 6-mercaptopurine (6 - MP) of methotrexaat) na randomisatie . Patiënten die AZA , 6 - MP , of methotrexaat ontvangen bij Screening moeten de behandeling met deze middelen voorafgaand aan de randomisatie stopzetten.
17. Behandeling met klasse Ia of klasse III anti-aritmische middelen of behandeling met twee of meer middelen in combinatie waarvan bekend is dat het de PR interval verlengt.
18. Patiënten die primaire non - responders op 2 of meer biologische middelen waren goedgekeurd voor de behandeling van UC (bijvoorbeeld anti - TNF middelen of vedolizumab)
19. Serumcreatinine ** 1.4 mg/dL voor vrouwen of * 1.6 mg/dL voor mannen
20. Aantasting van de leverfunctie of aanhoudende verhoging van aspartaataminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) * 2 maal de bovenlimiet van normaal (ULN) of direct bilirubine * 1,5 maal ULN
21. Aantal bloedplaatjes * 100,000/μL
22. Hemoglobine * 8.5 g/dL
23. Neutrofielen * 1500 /μL
24. Absoluut aantal witte bloedcellen * 3500 /μL
25. Absoluut aantal lymfocyten * 800/μL
26. ECG met een klinisch significante afwijking
27. Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) of geforceerde vitale capaciteit (FVC) < 70% van de voorspelde waarden bij screening

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:	04-08-2016
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ozanimod
Generieke naam:	RPC1063

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2020
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	ID
EudraCT	EUCTR2015-000319-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02435992
CCMO	NL53430.029.15