

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 2b dose-finding onderzoek met placebo en actieve controle naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van LOU064 bij de behandeling van chronische spontane urticaria bij volwassenen die onvoldoende baat hebben van H1-antihistaminica

Gepubliceerd: 22-07-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De primaire doelstelling van deze studie is om de dosis-respons relatie van LOU064 te karakteriseren met betrekking tot de verandering tov de UAS7 basislijn op week 4 waarbij LOU064 tweemaal daags wordt toegediend bij patienten met CSU.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Angio-oedeem en urticaria
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48501

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLOU064A2201

Aandoening

- Angio-oedeem en urticaria

Synoniemen aandoening

kwaddels, netelroos

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CSU, doseringsstudie, LOU064, urticaria

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire doelstelling van deze studie is om de dosis-respons relatie van LOU064 te karakteriseren met betrekking tot de verandering tov de UAS7 basislijn op week 4 waarbij LOU064 tweemaal daags wordt toegediend bij patiënten met CSU.

Secundaire uitkomstmaten

Evalueren van:

- de effectiviteit van LOU064 vergeleken met placebo rekeninghoudend met de verandering in baseline UAS7 op Week 12
- de effectiviteit van LOU064 vergeleken met placebo rekeninghoudend met de verandering in baseline UAS7 gedurende de tijd
- de effectiviteit van LOU064 vergeleken met placebo rekeninghoudend met het bereiken van complete klinische respons (UAS7= 0) gedurende de tijd
- de effectiviteit van LOU064 vergeleken met placebo rekeninghoudend met het bereiken van controle van de ziekte (UAS7* 6) gedurende de tijd

- het effect van LOU064 bij angioedema (AAS7) rekeninghoudend met het aantal weken met een AAS7= 0 respons tov baseline tot Week 12
- het effect van LOU064 ziekte-gerelateerde kwaliteit van leven rekeninghoudend met het bereiken van een DLQI score van 0 of 1 op Week 4 en Week 12
- het effect van LOU064 op CSU gerelateerde kwaliteit van leven rekeninghoudend met de verandering van baseline in DLQI op Week 4 en Week 12
- de farmacokinetiek (PK) van LOU064 oraal gedoseerd (PK sampling wordt uitgevoerd op Week 4 en Week 12)
- de veiligheid en verdraagbaarheid van LOU064 bij patiënten met CSU.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) wordt gedefinieerd als het spontaan optreden van kwaddels, angioedeem of beide, die langer dan 6 weken aanhouden. CSU gaat gepaard met veel jeuk en heeft veel invloed op het algemeen welbevinden van de patiënt.

Tweede generatie H1-antihistamines worden aanbevolen als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met CSU maar minder dan 40% van deze patiënten reageert voldoende. Het optitreren van de dosering van de 2e generatie antihistaminica wordt aanbevolen in de meeste CSU richtlijnen als 2e-lijnstherapie (Zuberbier et al 2018), echter de effectiviteit van deze opgetitreeerde dosis is nog niet voldoende onderzocht in klinisch studies. Optitreren wordt dus ook beschouwd als "off-label".

Omalizumab is een effectieve 3e-lijnstherapie voor CSU patiënten. Echter, slechts minder dan 50% van de patiënten die behandeld worden met omalizumab bereiken complete controle over hun symptomen en klachten (Kaplan et al 2016). Daarom is er een grote medische behoefte voor nieuwe opties om patiënten met CSU te behandelen.

Bruton's tyrosine kinase (BTK) is een cytoplasmatisch tyrosine kinase en lid van de TEC kinase familie. BTK komt tot expressie in de geselecteerde cellen van het immuunsysteem waaronder B cellen, macrophagen, mestcellen, /basophilen en trombocyten.

Recent is aangetoond dat inhibitie van BTK leidt tot inhibitiie van mestcellen en basofielenactivatie/degranulatie in vitro en tot gereduceerde afmeting van kwaddels in huidpriktesten bij patiënten die lijden aan IgE-gemedieerde allergien (Smiljkovic et al 2017; Regan et al 2017; Dispenza et al 2018). Kortom, BTK inhibittie is een veelbelovend therapeutisch concept voor de behandeling van chronische urticaria.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is om de dosis-respons relatie van LOU064 te karakteriseren met betrekking tot de verandering tov de UAS7 basislijn op week 4 waarbij LOU064 tweemaal daags wordt toegediend bij patiënten met CSU.

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijde fase 2b multicenter, gerrandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie.

De duur van de studie is 18 weken (2 weken screening, 12 weken behandeling; 4 weken follow-up).

Deze studie omvat de 7 volgende behandelingsarmen:

10 mg LOU064 eenmaal daags

35 mg LOU064 eenmaal daags

100 mg LOU064 eenmaal daags

10 mg LOU064 tweemaal daags

25 mg LOU064 tweemaal daags

100 mg LOU064 tweemaal daags

Placebo

Geschikte patiënten worden door toeval toegewezen aan de behandelingsarmen in de verhouding 1:1:1:1:1:1:1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LOU064 capsules (dosis sterktes: 10 mg; 25 mg; 50 mg; 50 mg) Placebo-capsules

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op een gedegen beoordeling van de veiligheidsinformatie die op dit moment beschikbaar is in de literatuur samen met de vaststelling van veiligheidsdata verkregen uit klinische en pre-klinische ervaring met LOU064, worden de volgende onderwerpen beschouwd als potentiële risico's voor LOU064 die nauwkeurige monitoring behoeven in voorgenomen studie: infecties, verminderde plaatjesfunctie, myomodulatie, risico's van cardiovasculaire oorsprong, drug-drug interacties en reproductieve toxiciteit. Voor details zie protocol sectie 4.3.

Patienten moeten het ziekenhuis 7 keer bezoeken. De visites duren langer dan normaal (tot 4 uur). Aadditionele procedures zijn bloedafnames, invullen van dagboek, ECG, invullen van vragenlijsten, urinalyse, PK bloedafname). Voor details zie tabel 8.1 in het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

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)

- Schriftelijke toestemming voorafgaand aan deelname onderzoek

- Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 18 jaar en ouder.
- CSU diagnose die minimaal 6 maanden geleden gesteld is
- Diagnose van CSU onvoldoende gecontroleerd door tweede generatie H1-antihistaminica op het moment van randomisatie zoals gedefinieerd in het volgende:
- De aanwezigheid van jeuk en netelroos gedurende * 6 opeenvolgende weken voorafgaand aan de screening, ondanks het gebruik van niet-sederende H1-antihistaminica volgens de lokale behandelingsrichtlijnen gedurende deze periode.
- UAS7 score (bereik 0-42) * 16 en HSS7 score (bereik 0-21) * 8 gedurende 7 dagen voor de randomisatie (dag 1).
- Bereid en in staat om een Urticaria Participant Daily eDiary (UPDDD) te voltooien voor de duur van de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Overgevoeligheid voor een van de studiebehandelingen
- Duidelijk omschreven, overheersende of enige trigger van hun chronische urticaria (chronische induceerbare urticaria)
- Andere ziekten met symptomen van urticaria of angio-oedeem
- Andere huidziekten die in verband gebracht kunnen worden met chronische jeuk die naar het oordeel van de onderzoeker van invloed kunnen zijn op de evaluaties en resultaten van de studie.
- Bekende of vermoede voorgeschiedenis van een aanhoudende, chronische of terugkerende infectieziekte met inbegrip van maar niet beperkt tot opportunistische infecties (bijvoorbeeld tuberculose, atypische mycobacteriose, listeriose of aspergillose), HIV, Hepatitis B/C.
- Zwangere of zogende (borstvoedende) vrouwen
- Vrouwen met vruchtbaarheidspotentieel die geen gebruik maken van zeer effectieve anticonceptiemethoden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-01-2020
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
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	EUCTR2018-000993-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03926611
CCMO	NL69155.041.19