

Open-label, multicenter vervolgonderzoek naar de veiligheid en verdraagzaamheid van LOU064 op de lange termijn bij geschikte proefpersonen met chronische spontane urticaria die deel hebben genomen aan eerdere onderzoeken met LOU064

Gepubliceerd: 05-11-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit op de lange termijn van LOU064 bij patiënten met CSU die hebben deelgenomen aan eerdere onderzoeken met LOU064.

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Angio-oedeem en urticaria
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49297

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLOU064A2201E1

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, LOU064, urticaria

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van LOU064 bij patiënten met CSU die hebben deelgenomen aan eerdere onderzoeken met LOU064.

Secundaire uitkomstmaten

Het evalueren van de werkzaamheid op lange termijn van LOU064 bij patiënten met CSU die hebben deelgenomen aan eerdere onderzoeken met LOU064 met betrekking tot het behouden of het bereiken van gecontroleerde ziekte (gedefinieerd door een UAS7*6) na verloop van tijd.

Het evalueren van de werkzaamheid op lange termijn van LOU064 bij patiënten met CSU met CSU die deel hebben genomen aan eerdere onderzoeken met LOU064 met betrekking tot verandering ten opzichte van de baseline UAS7 score na verloop van tijd

Het evalueren van de werkzaamheid van LOU064 wanneer gegeven zonder

H1-antidistaminen in patiënten met CSU met betrekking tot verandering ten

opzichte van de baseline UAS7 score, met het bereiken van gecontroleerde ziekte (gedefinieerd als een UAS7*6), en het bereiken van een volledige respons (gedefinieerd als een UAS7=0) in week 4 van de behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) wordt gedefinieerd als het spontaan optreden van kwabbels, 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 deze 2e generatie antihistaminica wordt aanbevolen in de meeste CSU richtlijnen als 2e-lijnstherapie (Zuberbier et al 2018), echter de effectiviteit van deze opgetitreerde 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, 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 bepaalde cellen van het immuunsysteem waaronder B cellen, macrophagen, mestcellen, basophilen en trombocyten.

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

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit op de lange termijn van LOU064 bij patiënten met CSU die hebben deelgenomen aan eerdere

onderzoeken met LOU064.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, vervolgonderzoek met één onderzoeksarm bestaande voor patiënten met CSU die de CLOU064A2201 studie hebben afgerond. Deze studie bestaat uit 3 periodes:

- * Observatie periode: Patiënten die op week 16 van de CLOU064A2201 een UAS7 < 16 zullen de observatie periode in gaan zonder LOU064 van maximaal 12 weken. Bij een terugval (UAS7 hoger of gelijk aan 16) gedurende deze 12 weken zal de observatie periode voor deze patient stoppen en kan de patiënt starten met de behandel periode. Voor patiënten die gedurende de 12 weken observatie periode geen terugval krijgen, zal de studie eindigen.
- * Een behandelingsperiode. Patiënten worden behandeld met een dosering van 100 mg LOU064 gedurende 52 weken. Tot week 4 van deze behandelperiode is geen achtergrond medicatie (tweede generatie H1-antihistamines) toegestaan. Na week 4 mag de achtergrond medicatie weer gestart worden, als de arts dit wenselijk vindt.
- * Een opvolgperiode: Deze volgt na de behandelperiode en duurt minimaal 4 weken. Tijdens deze opvolgperiode vindt geen behandeling met LOU064 plaats. Patiënten die tijdens de week 52 visite van de behandelperiode een UAS7 < 6 hebben, zullen een verlenging van de opvolgperiode tot terugval (UAS7 hoger of gelijk aan 16) of tot week 16.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LOU064 capsules 50 mg

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 nauwkeuringe 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 vaker bezoeken. De visites duren langer dan normaal. Additionele 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)

- Voorafgaand aan studiehandelingen moet schriftelijke toestemming worden verkregen.
- Bereid en in staat om tweemaal daags een eDiary te completeren voor de duur van het onderzoek en de schema's voor de studiebezoeken te volgen.
- De proefpersonen die uit CLOU064A2201 komen, moeten de week 12 (einde van de behandelingsperiode) of de week 16 (einde van de follow-up periode) visite hebben voltooid en zullen worden toegewezen aan de behandelingsperiode of de

observatieperiode van CLOU064A2201E1 op basis van de UAS7-score (van de 7 dagen voorafgaand aan het respectievelijke bezoek) en wel als volgt:

a) De proefpersonen die in week 12 van CLOU064A2201 met een UAS7*16 doorgaan, worden toegewezen aan de behandelingsperiode (let op: proefpersonen met UAS7<16 in week 12 komen niet in aanmerking om door te gaan naar CLOU064A2201E1, maar moeten de vervolgperiode van CLOU064A2201 ingaan).

b) Proefpersonen die in week 16 van CLOU064A2201 met een UAS7*16 doorgaan, worden toegewezen aan de behandelperiode.

c) Proefpersonen die in week 16 van CLOU064A2201 met een UAS7<16 doorgaan, worden toegewezen aan de observatieperiode.

- De rollover criteria voor proefpersonen met CSU van andere, nog niet nader gespecificeerde studies met LOU064, zullen in de protocollen van deze studies worden gespecificeerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van andere onderzoeksgeneesmiddelen binnen 5 halfwaardetijden na inclusie, of binnen 30 dagen (voor kleine moleculen) vóór de inclusie of totdat het verwachte farmacodynamische (PD) effect is teruggekeerd naar de baseline (voor biologische geneesmiddelen), afhankelijk van wat het langst is; of langer indien vereist door de lokale regelgeving.

- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een van de onderzoeksmedicaties of de hulpstoffen of voor geneesmiddelen van vergelijkbare chemische klassen.

- Proefpersonen met een duidelijk definieerbare, overheersende of enige trigger van hun chronische urticaria (chronische induceerbare urticaria), inclusief urticaria factitia (symptomatische dermatografie), koud-, warmte-, zonne-, druk-, druk-, vertraagde druk-, aquagene, cholinergische-, of contacturticaria.

- Andere ziekten met symptomen van urticaria of angio-oedeem, met inbegrip van maar niet beperkt tot urticaria vasculitis, urticaria pigmentosa, erytheem multiforme, mastocytose, erfelijke urticaria, of verworven/door drugs veroorzaakte urticaria.

- Een andere huidziekte in verband met chronische jeuk die naar het oordeel van de onderzoekers van invloed kan zijn op de evaluaties en resultaten van de studie, bijvoorbeeld atopische dermatitis, stierpemphigoid, dermatitis herpetiformis, seniele pruritus of psoriasis.

- Voorgeschiedenis of huidige diagnose van ECG-afwijkingen die wijzen op een aanzienlijk veiligheidsrisico voor proefpersonen om aan het onderzoek deelnemen.

- Patiënten/proefpersonen die medicijnen gebruiken die volgens het protocol verboden zijn.

- Voorgeschiedenis van maligniteit van een orgaansysteem (anders dan gelokaliseerde basaalcelcarcinoom van de huid of baarmoederhalskanker in situ), al dan niet behandeld, in de afgelopen 5 jaar, ongeacht of er aanwijzingen zijn voor lokale herhaling of uitzaaiingen.

- Zwangere of zogende (lacterende) vrouwen

- Vrouwen met vruchtbaar potentieel, gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn om zwanger te worden, tenzij ze zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de dosering en gedurende 7 dagen na het stoppen van de studiemedicatie.
- Seksueel actieve mannen moeten een condoom gebruiken tijdens de geslachtsgemeenschap bij het innemen van drugs en gedurende 7 dagen na het stoppen van de studiemedicatie en mogen in deze periode geen kind krijgen. Een condoom is vereist voor alle seksueel actieve mannelijke deelnemers om te voorkomen dat ze een kind verwekken en om de bloedstelling van een studiebehandeling via zaadvocht aan hun partner te verhinderen. Bovendien mogen mannelijke deelnemers geen sperma doneren voor de hierboven vermelde periode.
- Een grote operatie binnen 8 weken voor de inclusie of een geplande operatie voor het einde van de behandelperiode.
- Voorgeschiedenis van levend verzwakt vaccin binnen 6 weken voor inclusie of de verplichting om deze vaccinaties te ontvangen op elk moment tijdens de behandeling met een studiemedicijn.
- Bewijzen van klinisch significante hart-, neurologische, psychiatrische, pulmonaire, nier-, lever-, endocriene, stofwisselings-, hematologische afwijkingen of maag- en darmstoornissen die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de deelnemer in gevaar zouden brengen, de interpretatie van de onderzoeksresultaten zouden bemoeilijken of op een andere manier de deelname van de deelnemer zouden verhinderen.
- Ongecontroleerde ziekten, zoals astma, of ontstekingsdarmziekten, waar exacerbaties gewoonlijk worden behandeld met orale of parenterale corticosteroïden.
- Hematologieparameters bij het laatste bezoek vóór dag 1 van de behandelingsperiode (ofwel laatste beschikbare waarde van CLOU064A2201 of meest recente waarde die tijdens de observatieperiode is genomen): Hemoglobine: < 10 g/dl; Bloedplaatjes: < 100 000/mm³; Witte bloedcellen: < 3 000/mm³; Neutrofielen: < 1 500/mm³;
- Aanzienlijk risico op bloedingen of stollingsstoornissen
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding, bijvoorbeeld in combinatie met het gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire medicatie (NSAID).
- Vereiste voor anti-plaatjes- of antistollingsmedicijnen (bijvoorbeeld warfarine, clopidogrel of nieuwe orale anticoagulant - NOAC) anders dan acetylsalicylzuur (tot 100 mg/d).
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van trombotische of trombo-embolische voorvallen, of een verhoogd risico op trombotische of trombo-embolische voorvallen
- Geschiedenis of huidige behandeling voor leverziekte met inbegrip van maar niet beperkt tot acute of chronische leverziekte, cirrose of lever falen of Aspartate Aminotransferase (AST)/Alanine Aminotransferase (ALT) niveaus van meer dan 1.5 x bovengrens van normaal (ULN) bij laatste bezoek vóór Dag 1 van de periode van de Behandeling (of laatste beschikbare waarde van CLOU064A2201 of recentste waarde die tijdens observational period wordt genomen)
- Geschiedenis van nierziekte of creatinineniveau boven 1,5x ULN bij het laatste bezoek voor dag 1 van de behandelingsperiode (of laatste beschikbare

waarde van CLOU064A2201 of meest recente waarde die tijdens observatieperiode wordt genomen).

- Bekende of vermoede voorgeschiedenis van een aanhoudende, chronische of terugkerende infectieziekte, met inbegrip van maar niet beperkt tot opportunistische infecties (bv. tuberculose, atypische mycobacteriosen, listeriose of aspergillose), HIV, hepatitis B/C

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Afgewezen	
Datum:	04-09-2020

Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2019-001074-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04109313
CCMO	NL71234.041.19