

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, fase II doseringsonderzoek, waarbij verschillende doseringen van norucholinezuur-tabletten worden vergeleken met placebo*s in de behandeling van primaire biliaire cholangitis bij patiënten met een ontoereikende reactie op ursodeoxycholinezuur

Gepubliceerd: 16-05-2022 Laatste bijgewerkt: 24-05-2024

Het primaire doel van de studie is het beoordelen van de werkzaamheid van twee doses norucholzuur vs. placebo voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC) bij patiënten met onvoldoende respons op ursodeoxycholzuur (UDCA).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53827

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NUT-2/PBC

Aandoening

- Galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische ontsteking van de kleine galwegen in de lever, PBC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dr. Falk Pharma GmbH

Overige ondersteuning: Dr. Falk Pharma GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: norucholinezuur, PBC, ursodeoxycholinezuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gemiddelde relatieve verandering (%) in ALP tussen het baselinebezoek en het EvB-bezoek (laatste observatie vooruit geprojecteerd (Last Observation Carried Forward, LOCF)).

Secundaire uitkomstmaten

- Percentages patiënten met ten minste 10%, ten minste 20% en ten minste 40% vermindering in ALP tussen baseline en EvB (LOCF),
- Percentage patiënten met normalisatie van ALP ($< \text{ULN}$) bij elk bezoek tijdens de behandelingsfase,
- Percentage patiënten met bilirubinespiegels $< 0,6 \times \text{ULN}$ bij elk bezoek tijdens de behandelingsfase,
- Percentage patiënten met gedeeltelijke normalisatie van ALP ($< 1,5 \times \text{ULN}$) bij elk bezoek tijdens de behandelingsfase,

- ALP bij elk onderzoeksbezoek (screening tot follow-up),
- Absolute en relatieve veranderingen (%) van ALP van baseline tot elk bezoek tot EvB (LOCF), en van EvB tot het follow-upbezoek,
- Gamma-glutamyltransferase (γ -GT), AST, ALT, albumine, bloedplaatjestelling en totale en geconjugeerde bilirubinespiegels bij elk onderzoeksbezoek (screening tot follow-up),
- Absolute en relatieve veranderingen (%) in γ -GT, AST, ALT, albumine, aantal bloedplaatjes en totale en geconjugeerde bilirubineniveaus vanaf de baseline tot elk bezoek tot EvB (LOCF) en vanaf EvB tot het follow-upbezoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De geplande studie zal naar verwachting gegevens over de werkzaamheid en veiligheid opleveren van NCA-tabletten bij patiënten met PBC. De studie zou aanvullende informatie moeten opleveren over een veilige en effectieve dosis van 1000 mg en 1500 mg tabletten eenmaal daags toegediend aan mensen. Een behandelingsduur van 12 weken wordt voldoende geacht om veranderingen in surrogaatmarkers van de ziekte te detecteren. Alle effectieve PBC-behandelingen hebben binnen 8 weken een effect op ALP aangetoond, b.v. UDCA, OCA en bezafibraat. Daarom wordt verwacht dat ook binnen 12 weken een mogelijk behandelingseffect door NCA zal worden waargenomen. zie ook paragraaf 1.4 van het protocol.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is het beoordelen van de werkzaamheid van twee doses norucholzuur vs. placebo voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC) bij patiënten met onvoldoende respons op ursodeoxycholzuur (UDCA).

Onderzoeksopzet

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase II doseringsonderzoek, waarbij verschillende doseringen van norucholinezuur-tabletten worden

vergeleken met placebo.

De screenings periode voor het onderzoek duurt maximaal 6 weken. 90 geschikte PBC patiënten worden gerandomiseerd naar norucholzuur of placebo. De behandelingsduur is 12 weken gevolgd door een 4 weken durende follow-up periode.

De 3 behandelingsgroepen zijn:

- Groep A. De mensen in deze groep krijgen eenmaal per dag 1500 mg norUDCA: 3 norUDCA-tabletten van elk 500 mg.
- Groep B. De mensen in deze groep krijgen eenmaal per dag 1000 mg norUDCA: 2 norUDCA-tabletten van elk 500 mg en 1 placebotablet.
- Groep C. De mensen in deze groep krijgen eenmaal per dag 3 placebotabletten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Groep A. De mensen in deze groep krijgen eenmaal per dag 1500 mg norUDCA: 3 norUDCA-tabletten van elk 500 mg.
- Groep B. De mensen in deze groep krijgen eenmaal per dag 1000 mg norUDCA: 2 norUDCA-tabletten van elk 500 mg en 1 placebotablet.
- Groep C. De mensen in deze groep krijgen eenmaal per dag 3 placebotabletten.

Inschatting van belasting en risico

lichamelijk onderzoek 7x
gewicht, lengte 7x
echografie bovenbuik 2x
ecg 3x
bloed- en urineonderzoek 7x
pruritus en vermoeidheid VAS 5x
PBC-40 vragenlijst 2x

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 patiënten ≥ 18 en ≤ 74 jaar bij de screening,
3. PBC geverifieerd door ten minste 2 van de volgende 3 criteria bij de screening:
 - Chronische cholestatische ziekte met een duur van ten minste 12 maanden,
 - Positieve anti-mitochondriale antilichaamtiter (AMA) of, indien AMA-negatief of bij lage titer ($< 1:80$), aanwezigheid van PBC-specifieke antilichamen (anti-GP210 en/of anti-SP100 en/of antilichamen tegen de belangrijkste M2-componenten [PDC-E2, 2-oxo-glutaarzuurdehydrogenasecomplex]),
 - Leverbiopsie beschikbaar voor beoordeling en compatibel met de diagnose van niet-cirrotische PBC,
4. Behandeling met ursodeoxycholzuur (UDCA) gedurende ten minste 12 maanden (met een stabiele dosis gedurende ≥ 3 maanden) voorafgaand aan de screening,
5. Serum alkalinefosfatase (ALP)-niveaus tussen 1,5x en 10x de bovengrens van normaal (ULN) bij de screening,
6. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten instemmen met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode gedurende de gehele duur van het onderzoek en gedurende 4 weken na de laatste dosis onderzoeksbehandeling, gedefinieerd als de methoden die leiden tot een laag faalpercentage (d.w.z. minder dan 1% per jaar) bij consequent en correct gebruik zoals implantaten, injecteerbare middelen, gecombineerde orale anticonceptiemethoden, sommige spiraaltjes (IUD), seksuele onthouding of een partner die een vasectomie heeft ondergaan. Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen (chirurgisch steriel [bijv. hysterectomie,

bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie] of postmenopauzaal met ten minste twee jaar zonder spontane menstruatie) kunnen worden opgenomen. De onderzoeker is verantwoordelijk voor het bepalen of de patiënt adequate anticonceptie heeft voor deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

1. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van andere relevante gelijktijdige leverziekten, waaronder (lijst niet volledig):

- Positieve hepatitis B- of C-serologie: hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg+), antilichamen tegen hepatitis B-kernantigeen (anti-HBc+), antilichamen tegen hepatitis C-virus (anti-HCV+) bij screening.

Let op: Patiënten met alleen anti-HBc+ en negatief hepatitis B-virus desoxyribonucleïnezuur evenals patiënten met alleen anti-HCV+ en negatief HCV-ribonucleïnezuur kunnen worden opgenomen.

- Primaire scleroserende cholangitis,
- Ziekte van Wilson,
- Hemochromatose,
- Duidelijke auto-immune hepatitis of overlapsyndroom,
- Niet-alcoholische steatohepatitis (NASH),
- Alcoholische steatohepatitis (ASH),
- Cholangiocarcinoom,
- Geneesmiddelgeïnduceerde leverziekte,
- Vermoedelijke of bewezen leverkanker,

2. Behandeling met een van de volgende geneesmiddelen in de laatste 4 weken voorafgaand aan de screening: glucocorticosteroïden, azathioprine of andere immunosuppressiva (bijv. cyclofosfamide, ciclosporine, methotrexaat, tacrolimus, 6*mercaptopurine, colchicine), pentoxifylline, biologicals (bijv. antitumornecrosefactortherapie*),

OPMERKING: Behandeling met dermale, inhalatie- of nasale topische glucocorticosteroïden gedurende maximaal 10 dagen in de laatste 4 weken voorafgaand aan de screening of zoals gepland gelijktijdige behandeling gedurende maximaal 10 dagen/4 weken is toegestaan.

3. Behandeling met farnesoïde X-receptoragonisten in de laatste 8 weken voorafgaand aan screening,

4. Beginnen met behandeling met fibraten in de laatste 8 weken voorafgaand aan screening,

5. Levercirrose. LET OP: Patiënten met gecompenseerde cirrose en een Child-Pugh-score < 8 mogen deelnemen,

6. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van hepatische decompensatie (bijv. varicesbloeding, internationale genormaliseerde ratio [INR] > 1,3), hepatische encefalopathie of slecht gecontroleerde ascites (serumalbumine minder dan 3,2 g/dl),

7. Totaal bilirubine > 2x ULN bij het screeningsbezoek, tenzij als gevolg van het syndroom van Gilbert,
8. Aspartaataminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) > 5x ULN bij het screeningsbezoek,
9. Een bekende relevante infectieziekte (bijv. actieve tuberculose, verworven immunodeficiëntiesyndroom [acquired immunodeficiency syndrome, AIDS]-definiërende ziekten),
10. Abnormale nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid geschat op basis van cystatine C < 30 ml/min) bij het screeningsbezoek,
11. Schildklierstimulerend hormoon (TSH) > ULN bij de screening (verhoogde niveaus [4,2-10 µE/ml] zijn acceptabel als fT4 wordt gemeten en binnen het normale bereik valt),
12. Huidige voorgeschiedenis van significant alcoholgebruik (> 30 g/d bij mannen, > 20 g/d bij vrouwen gemiddeld) gedurende een periode van meer dan 3 opeenvolgende maanden binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening,
13. Onvermogen om het alcoholgebruik betrouwbaar te kwantificeren zoals beoordeeld door de onderzoeker,
14. Een ziekte of medische aandoening die onstabiel is of de veiligheid van de patiënt of zijn/haar naleving in het onderzoek in gevaar kan brengen of de interpreteerbaarheid van de onderzoeksresultaten kan verstoren,
15. Eerdere of gelijktijdige kanker, met uitzondering van cervixcarcinoom in situ, behandeld basaalcelcarcinoom, of kanker die genezend behandeld is < 3 jaar vóór de screening,
16. Bekende intolerantie/overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel (Investigational Medicinal Product, IMP) of de hulpstoffen ervan, of voor geneesmiddelen met een vergelijkbare chemische structuur of een farmacologisch profiel,
17. Gegronde twijfel over de medewerking van de patiënt, bv. vanwege verslaving aan alcohol of drugs,
18. Bestaande of beoogde zwangerschap of borstvoeding,
19. Deelname aan een ander klinisch onderzoek en ontvangst van onderzoeksgeneesmiddel (IMP) in de afgelopen 30 dagen of ≤ 5 terminale eliminatiehalfwaardetijden van eerder IMP, afhankelijk van wat langer is, voorafgaand aan het screeningsbezoek, gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek of eerdere deelname aan dit onderzoek en ontvangst van IMP,
20. Afhankelijkheid (als medewerker of familielid) van de opdrachtgever of onderzoeker,
21. Verbintenis aan een instelling op grond van een bevel dat door de gerechtelijke of de administratieve autoriteiten is afgegeven,
22. Wettelijke onbekwaamheid of beperkte wettelijke bevoegdheid.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-11-2022
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	norucholinezuur

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2024
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

EudraCT

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2021-001431-56-NL

NL79915.018.22

www.clinicaltrialsregister.eu