

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase III-onderzoek ter vergelijking van norursodesoxycholinezuur-capsules met placebo bij de behandeling van primaire scleroserende cholangitis

Gepubliceerd: 06-02-2018 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510200-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: • De superioriteit aantonen van norursodesoxycholinezuur (norUDCA) ten opzichte van placebo bij de behandeling van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54551

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NUC-5/PSC

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Primaire Scleroserende Cholangitis (PSC)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dr. Falk Pharma GmbH

Overige ondersteuning: Pharmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: norUDCA, norURSO, PSC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Partiële normalisering van s-ALP tot $< 1,5 \times \text{ULN}$ en geen achteruitgang van het stadium van de ziekte ten opzichte van de baseline, zoals vastgesteld aan de hand van het Ludwig-stadium tijdens het bezoek in week 96.

Het primaire eindpunt bestaat uit twee criteria:

1) s-ALP-criterium: ja = indien $s\text{-ALP} < 1,5 \times \text{ULN}$ is in week 96 (partiële normalisering); nee = indien $s\text{-ALP} \geq 1,5 \times \text{ULN}$ is in week 96. Indien er geen waarde is in week 96, is het s-ALP-criterium *nee*.

2) Histologisch criterium: ja = geen achteruitgang van het Ludwig-stadium; nee = ander resultaat of indien in week 96 geen Ludwig-stadium beschikbaar is.

Het primaire eindpunt is:

- ja = indien beide criteria hierboven *ja* zijn;
- nee = ander resultaat.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt:

- Partiële normalisering van s-ALP tot $< 1,5 \times \text{ULN}$ en geen achteruitgang van het stadium van de ziekte ten opzichte van de baseline, zoals vastgesteld aan de hand van de gemodificeerde Nakanuma-score bij het bezoek in week 96 (afgeleid conform primaire werkzaamheidseindpunt)

Andere secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Ten opzichte van baseline een verandering in stijfheid van de lever $\leq 1,3$ kPa/jaar tijdens het bezoek van week 96 (Last Observation Carried Forward [LOCF]).
- Ten opzichte van baseline geen achteruitgang in ziektestadium volgens de Ludwig-stadiëring.
- Ten opzichte van baseline geen achteruitgang in ziektestadium volgens de gemodificeerde Nakanuma-score.
- Ten opzichte van baseline geen achteruitgang in ziektestadium volgens PSC-histoscore.
- Ten opzichte van baseline geen achteruitgang in ziektestadium volgens de Ishak-stadiëring.
- Verbetering in histologische gradiëring volgens Ishak met ten minste 1 punt.
- Partiële normalisering van s-ALP ($< 1,5 \times \text{ULN}$) tijdens het bezoek van week 96.
- Daling met ten minste 40% in s-ALP tussen baseline en het bezoek van week 96 (LOCF).
- Verloop van Enhanced Liver Fibrosis (ELF)-test.
- Geen verergering van leverhistologie, beoordeeld met morfometrische meting.
- Verloop van interleukine 8 tussen baseline en het bezoek van week 96 (LOCF).

- Hannover-score voor overleving bij PSC tijdens het bezoek van week 96 (LOCF)

ten opzichte van de Hannover-score bij baseline.

- Normalisering van s-ALP ($< \text{ULN}$) tijdens het bezoek van week 96.
- s-ALP bij elk onderzoeksbezoek (screening tot EOT DBE).
- Absolute en relatieve veranderingen (%) in s-ALP vanaf baseline tot elk bezoek tot EOT DB, en van EOT DB tot het laatste bezoek van de DBE-fase.
- Dominante stricturen.
- Noodzaak van behandeling van dominante stricturen (bijv. plaatsen van een stent of dilatatie).
- Gamma-glutamyltransferase (γ -GT), aspartaataminotransferase (AST), alanineaminotransferase (ALT), glutamaatdehydrogenase (GLDH) en bilirubinegehaltes in serum tijdens elk onderzoeksbezoek (screening tot het laatste bezoek van de DBE-fase).
- Absolute en relatieve veranderingen (%) in γ -GT, AST, ALT, GLDH en bilirubinegehaltes in serum vanaf baseline tot elk bezoek tot EOT DB, en van EOT DB tot het laatste bezoek van de DBE-fase.
- Absolute verandering in de score voor pruritus (gemeten met VAS) vanaf baseline tot EOT DB, en van EOT DB tot het laatste bezoek van de DBE-fase.
- Absolute verandering in de score voor vermoeidheid (gemeten met de aangepaste PBC-40-vragenlijst) vanaf baseline tot EOT DB, en van EOT DB tot het laatste bezoek van de DBE-fase.
- Een of meer klinische voorvallen (CCC, HCC, CRC, transplantatie, overlijden of cirrosegerelateerde voorvallen) op een bepaald moment tijdens de DB-fase.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire Scleroserende Cholangitis (PSC) is een langzaam progressieve chronische cholestatische leverziekte, mogelijk een auto-immuunziekte, maar uiteindelijk nog van onbekende etiologie. Het wordt gekenmerkt door een chronische inflammatoire en fibro-obliteratieve vernietiging van extra- en intrahepatische galwegen. PSC is een progressieve ziekte die wordt gekenmerkt door diffuse ontsteking, fibrose en stricturen van de intra - en/of extrahepatische galwegen met een verminderde biliaire secretie van mogelijk agressieve gal, welke uiteindelijk leidt tot biliaire cirrose bij bijna alle patiënten. Het gebrek aan effectieve medische behandeling voor PSC wordt weerspiegeld door de frequente behoefte aan een levertransplantatie, die momenteel de enigste levensverlengende therapeutische optie is. Daarnaast hebben de PSC-patiënten een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van cholangiocarcinoma en andere vormen van kanker. De prognose voor PSC-patiënten kan sterk variëren, maar is over het algemeen slecht, met een geschatte 10-jarige overleving van ongeveer 65%. Een op de doelgroep gebaseerde studie schatte 21.3 jaar als de gemiddelde tijd van diagnose tot aan levertransplantatie of aan lever gerelateerde sterfgevallen in het gehele cohort en 13.2 jaar in combinatie met transplantatie centra cohort. De meeste gevallen (ongeveer 70%) treden op in combinatie met de ontstekingsziekte van de darm (IBD, bijv., hoofdzakelijk met colitis ulcerosa). Tweemaal zoveel mannen als vrouwen worden getroffen, en PSC wordt het meest gediagnostiseerd in de leeftijd van 25 tot 40 jaar. PSC heeft een prevalentie van ongeveer 10/100.000 in Noord-Europese populaties. Bij de presentatie, zijn ongeveer 15-55% van de PSC patiënten asymptomatisch, maar patiënten lopen na verloop van tijd een verhoogd risico op het ontwikkelen van symptomen. In 60% van de gevallen ontwikkelen zich vermoeidheid, jeuk, geelzucht en buikpijn. Het biochemische kenmerk van PSC is een cholestase met een verhoogd serum alkalisch fosfatase (s-ALP). Verhogingen tussen 3 - 10 keer de bovengrens van de normaal waarde treden op in 95% van de gevallen. Alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaat-aminotransferase (AST) niveaus zijn meestal 2-3 maal hoger dan normaal. Patiënten met PSC hebben vaak schommelingen in bilirubine en s-ALP niveaus tijdens het verloop van de ziekte. Periodes van klinische en cholestatische terugval volgen periodes van klinische remissie met minder symptomen van cholestase op. Hoewel PSC een zeldzame ziekte is voorspelt het een aanzienlijke belasting van de gezondheidszorg: het treft jonge patiënten, er is geen effectieve medische therapie en PSC wordt geassocieerd met een hoog percentage complicaties. De lijst van medische therapieën die negatief getest zijn voor PSC is lang, bestaande uit azathioprine, ciclosporine, methotrexaat, infliximab en andere middelen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510200-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

- De superioriteit aantonen van norursodesoxycholinezuur (norUDCA) ten opzichte van placebo bij de behandeling van primaire scleroserende cholangitis (PSC) met betrekking tot de preventie van ziekteprogressie, beoordeeld aan de hand van de leverhistologie en partiële normalisering van serumgehalten van alkalische fosfatase (s-ALP) bij patiënten met PSC.

Secundair:

- De veiligheid en verdraagbaarheid (ongewenste voorvallen, laboratoriumparameters) van norUDCA bestuderen;
- De kwaliteit van leven beoordelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, multicentrisch, placebogecontroleerd, vergelijkend fase III onderzoek. Het onderzoek wordt uitgevoerd met twee behandelingsgroepen in de vorm van een vergelijking van parallelle groepen en dient om orale behandeling met hetzij 1.500 mg/dag norursodesoxycholinezuur-capsules, hetzij placebocapsules te vergelijken voor de behandeling van primaire scleroserende cholangitis.

Dubbelblinde (DB), gerandomiseerde (2:1) behandelingsfase:

Patiënten worden gerandomiseerd voor het krijgen van een 96 weken durende, dubbelblinde behandeling met:

groep A: norursodesoxycholinezuur eenmaal daags (OD)

week 1 + 2: 2x250 mg capsules = 500 mg OD

week 3 + 4: 4x250 mg capsules = 1.000 mg OD

week 5-96: 6x250 mg capsules = 1.500 mg OD

groep B: placebocapsules voor norursodesoxycholinezuur OD

week 1 + 2: 2x placebocapsules

week 3 + 4: 4x placebocapsules

week 5-96: 6x placebocapsules

Blindering wordt verkregen door de toepassing van capsules die er voor elke patiënt identiek uitzien (verum en/of placebo).

Dubbelblinde verlengfase (DBE-fase): week 96 tot week 192.

Patiënten krijgen dezelfde dubbelblinde behandeling als in de DB-fase met:

groep A: norursodesoxycholinezuur 1.500 mg OD

6x250 mg capsules

groep B: placebocapsules voor norursodesoxycholinezuur OD

6xplacebo capsules

Open-label extensiefase (OLE fase): week 192 tot en met week 288.

Alle patiënten krijgen verum (norursodesoxycholinezuur 1500 mg OD, 6x250 mg capsules)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eén groep ontvangt eenmaal daags 1500 mg norursodesoxycholinezuur (= 6 capsules) en de andere groep ontvangt eenmaal daags een placebo (=6 capsules). OLE fase: Alle patiënten krijgen norursodesoxycholinezuur 1500 mg OD, 6x250 mg capsules

Inschatting van belasting en risico

NorUDCA is bedoeld voor de behandeling van PSC. Bij patiënten met PSC is er een hoge incidentie van cholangiocarcinoma en een verhoogd risico op het ontwikkelen van darmkanker en er is nog geen bewijs van een succesvolle medische therapie in het vertragen van de progressie van de ziekte. NorUDCA heeft aangetoond dat de biochemische en histologische functies in een muismodel met scleroserende cholangitis aanzienlijk verbeteren zonder toxische effecten. De No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) voor chronische toxiciteit bij ratten na behandeling met norUDCA gedurende 26 weken was 300 mg/kg/dag; de NOAEL in minivarkens na behandeling met norUDCA gedurende 39 weken was 2000 mg/kg/dag (voor details zie onderzoekersdossier). Behandeling van ratten gedurende 90 dagen met de combinatie van norUDCA en UDCA bij een medicatie verhouding van 2:1 en 1:1 (wat het verwachte bereik van de medicatie verhoudingen in deze klinische studie is) werd goed getolereerd met een NOAEL van 750 norUDCA mg/kg/dag (+ 375 of 750 UDCA mg/kg/dag respectievelijk). Gezien de geplande dosis die gebruikt gaat worden, lijkt er een voldoende veiligheidsmarge te zijn voor toediening van de compound aan patiënten met actieve PSC in een fase III trial. Bovendien wijzen de resultaten van twee fase I klinische trials (NOC-1/BIO, NOC-2/BIO) en een fase II klinische trial (NOC-3/PSC) op een voordelige baten/risico-verhouding.

Diagnoseprocedures en onderzoeken die in deze klinische studie worden gebruikt zijn meestal routine of niet-invasieve procedures. Alleen tijdens screening en beide bezoeken aan het einde van behandeling, worden lever biopten genomen voor een histologische beoordeling. De histologische gradering zal dienen om het bewijs te verhogen van de studie en om de prognostische waarde te bevestigen van de andere efficacy eindpunten die zijn gebaseerd op niet-invasieve technieken zoals leverstijfheid, gemeten door elastography of een afname in s-ALP. Een potentieel risico met leverbiopsie lijkt daarom gerechtvaardigd met betrekking tot de toegenomen significantie van de primaire efficacy eindpunten van de studie.

De duur van een behandeling van 2 x 96 weken werd gekozen om de lange termijn effecten van norUDCA behandeling te onderzoeken op de eindpunten van de werkzaamheid en veiligheid variabelen. Regelmatige controlebezoeken en een

verhoogde bezoeksfrequentie aan het begin van de eerste fase van de behandeling zullen dienen om eventuele ongewenste effecten zo vroeg mogelijk op te sporen.

Tot op heden is geen standaard therapie beschikbaar. UDCA is off-label gebruikt, maar werd geassocieerd met een hoge mate van Serious Adverse Events en heeft geen verbetering gegeven in levensverwachting wanneer het gebruikt werd met een hoge dosis. Daarom lijkt het gerechtvaardigd om in deze klinische studie een placebo arm te gebruiken. Bovendien zullen patiënten die al UDCA krijgen deze mogen continueren.

Om eventuele andere potentiële additieve adverse effecten van begeleidende UDCA en norUDCA behandeling zo vroeg mogelijk op te sporen, zal de studiebehandeling beginnen met een lage dosis norUDCA (500 mg éénmaal daags) die gedurende enkele weken zal worden opgehoogd tot vanaf week 5 de volledige dosis van 1500 mg éénmaal daags is bereikt. Bovendien zal er tijdens de eerste 2 maanden van de eerste behandelingsfase een verhoogde bezoeksfrequentie zijn van elke 2 weken. Gelijktijdige behandeling met UDCA zal worden beperkt tot een maximale dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht/dag. En zal er een Data en Safety Monitoring Board (DSMB) worden aangesteld.

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. Mannen of Vrouwen
3. Geverifieerde PSC
4. Lever biopsie beschikbaar
8. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en sexueel actief zijn moeten zolang het onderzoek duurt een uiterst doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken

Voor open-label extensiefase (OLE):

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming
2. DBE-fase afgerond bij Bezoek 22

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van andere, gelijktijdige leverziekten
4. Secundaire oorzaken van scleroserende cholangitis
11. Totaal bilirubine > 4,0 mg/dl (> 68 µmol/l) bij de screening of baseline
13. Eventuele bekende relevante infectieuze ziekte (bijv. AIDS)
14. Abnormale nierfunctie
15. Thyroïdstimulerend hormoon (TSH) > ULN bij de screening (verhoogde waarden [4,2-10 µU/mL] zijn geoorloofd indien fT4 binnen de normale waarden is)
17. Een actieve maligne ziekte
18. Bekende intolerantie/overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel, of geneesmiddelen met een vergelijkbare chemische structuur of een vergelijkbaar farmacologisch profiel
19. Gerede twijfel over de medewerking van de patiënt
20. Bestaande of geplande zwangerschap of borstvoeding
21. Deelname aan een ander klinisch onderzoek in de laatste 30 dagen vóór het screeningbezoek

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-05-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	norursodesoxycholzuur of Norcholzuur

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-03-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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
CTIS	CTIS2023-510200-42-00
EudraCT	EUCTR2016-003367-19-NL
CCMO	NL64449.018.18