

Een fase 1b/2a, open-label onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van EP-104IAR bij volwassenen met eosinofiele oesofagitis (RESOLVE)

Gepubliceerd: 26-07-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516689-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstellingen van het onderzoek zijn als volgt: • Het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid, RP2D(*s) en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56323

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek naar EP-104IAR bij volwassenen met eosinofiele oesofagitis

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Spijsverteringsstelselstoornis, Zwelling van de slokdarm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eupraxia Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Eupraxia Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eosinofiele oesofagitis, fluticasonpropionaat, intra-articulaire injecties, volwassenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

- Frequentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen

(treatment-emergent adverse events, TEAE*s)

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in klinische

laboratoriummetingen voor veiligheid in week 4 en 12

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in cortisolspiegels in

ochtendserum 24 uur na de dosis en in week 2, 4, 8, 12 en 24 en week 52 voor

deelnemers die een totale dosis van > 40 mg krijgen

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in vitale functies 1 en 24 uur

na de dosis en in week 2, 4, 8, 12 en resultaten van lichamelijk onderzoek in

week 2, 4, 8, 12

Farmacokinetiek:

- Plasmaconcentraties van FP, gemeten bij de uitgangswaarde (vóór toediening),

2 en 24 uur na toediening en in week 2, 4, 8, 12, 24 en week 36 en 52 voor

deelnemers die een totale dosis van > 40 mg krijgen

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

- Histologische respons in kaart gebracht over het oppervlak van de slokdarm als functie van nabijheid en grootte van de dosis, gemeten aan de hand van het hoogste aantal eosinofielen (peak eosinophil count, PEC) in week 4 en 12 en in week 36 voor deelnemers die een totale dosis van > 40 mg krijgen
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de score op de Straumann Dysphagia Index (SDI) patiëntgerapporteerde uitkomst (patient-reported outcome, PRO) in week 2, 4, 8, 12, 24 en in week 36 en 52 voor deelnemers die een totale dosis van > 40 mg krijgen
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in dysfagie gemeten op een Likert-schaal van 11 punten in week 2, 4, 8, 12, 24 en in week 36 en 52 voor deelnemers die een totale dosis van > 40 mg krijgen
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in odynofagie gemeten op een Likert-schaal van 11 punten in week 2, 4, 8, 12, 24 en in week 36 en 52 voor deelnemers die een totale dosis van > 40 mg krijgen
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de endoscopische referentiescore (EREFS) van EoO in week 4 en 12 en in week 36 voor deelnemers die een totale dosis van > 40 mg krijgen
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de score op het histologisch scoresysteem (EoE Histology Scoring System, EoEHSS) van EoO in week 4 en 12 en in week 36 en 52 voor deelnemers die een totale dosis van > 40

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eosinofiele oesofagitis (EoE) is een zeldzame, chronische, immuun gemedieerde ziekte die wordt gekenmerkt door ontsteking en de accumulatie van grote aantallen eosinofielen in het epitheel van de slokdarm.

Het onderzoeksgeneesmiddel (IMP), EP-104IAR (injecteerbare suspensie van langwerkend fluticasonpropionaat [FP]), wordt ontwikkeld om pijn en ontsteking te behandelen bij patiënten met de diagnose EoE. EP-104IAR is bedoeld om het geneesmiddel gestaag af te geven op de injectieplaats, waarbij de lokale concentraties op de plaats worden gehandhaafd en de systemische blootstelling aan FP wordt geminimaliseerd.

Het actieve ingrediënt in EP-104IAR, FP, is een synthetisch getrifluoreerd corticosteroïde met een krachtige ontstekingsremmende werking. Het heeft een hoge selectiviteit voor de glucocorticoïdreceptor en heeft weinig activiteit bij andere steroïdereceptoren. FP is meer lipofiel dan budesonide en triamcinolonacetonide (TCA) en heeft één van de hoogste affiniteiten voor de glucocorticoïdreceptor, en de laagste dissociatiesnelheid. In vitro-tests voor ontstekingsremmende activiteit hebben aangetoond dat FP krachtiger is dan andere corticosteroïden, zoals beclomethasondipropionaat, budesonide, TCA en mometasonfuroaat. Dierstudies naar systemische reacties op verschillende corticosteroïden hebben aangetoond dat FP minder krachtig of equipotent is in vergelijking met beclomethasondipropionaat, fluocinolonacetonide en betamethasonalcohol in zijn vermogen om thymusinvolutie, hypothalamus-hypofyse-bijnierasonderdrukking en/of bijnieratrofie op te wekken. De farmacologische activiteit, absorptie, distributie, metabolisme, uitscheiding en bijwerkingen van FDP zijn bekend wanneer het wordt toegediend als een product voor inhalatie.

Fluticasonpropionaat is momenteel goedgekeurd door de FDA, EMA, Health Canada en andere regelgevende instanties voor de behandeling van ontstekingseffecten die verband houden met astma, COPD, rhinitis en dermatologische aandoeningen.

EP-104IAR is momenteel ook in ontwikkeling om pijn te behandelen bij patiënten met de diagnose artrose (OA). Er loopt een klinische fase 2-studie om de veiligheid en werkzaamheid van een enkele dosis van 25 mg EP-104IAR bij patiënten met artrose van de knie te evalueren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516689-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstellingen van het onderzoek zijn als volgt:

- Het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid, RP2D(*s) en dosisschema(*s) van EP-104IAR
- Het bepalen van het farmacokinetische (FK) profiel van EP-104IAR

Een secundaire/verkenkende doelstelling is:

- Het beoordelen van de werkzaamheid van EP-104IAR met betrekking tot de ziekteactiviteit van eosinofiele oesofagitis (EoO) zoals gemeten aan symptomen, endoscopie en histologie

Onderzoeksopzet

EP-104IAR-102 is een fase 1b/2a-, open-label, multicentrisch, dosis-escalatieonderzoek opgezet om meerdere soorten resultaten te verkennen, waaronder klinische veiligheid, PK, endoscopische en histologische resultaten. Zowel endoscopische als histologische beoordelingen worden centraal bepaald. Volgens de planning worden er ongeveer 27 tot 33 volwassen deelnemers met een voorgeschiedenis van histologisch bevestigde EoO met actieve symptomen (gerapporteerd door patiënt) ingeschreven in het dosisescalatiedeel van dit onderzoek. Er worden nog eens 10-24 deelnemers ingeschreven in 1 of 2 cohorten voor dosisbevestiging met verdraagbare dosis(sen) om de aanbevolen RP2D(*s) te identificeren.

Bij de uitgangswaarde (bezoek 2), in week 4 (bezoek 5) en week 12 (bezoek 7) of bij vroegtijdige stopzetting (early discontinuation, ED) ondergaan alle deelnemers een oesofagogastrroduodenoscopie (OGD) met oesofageale bipten voor endoscopische en histologische beoordeling. Bovendien ondergaan de deelnemers die een totale dosis van > 40 mg krijgen in week 36 een OGD met slokdarmbipten. Voor dosisschema*s van 4-16 injecties worden er in totaal 16 bipten verkregen van 8 verschillende hoogtes langs de slokdarm op kwadrantachtige wijze. Het aantal bipten zal worden verhoogd tot 20 (op 10 hoogtes langs de slokdarm) voor dosisschema*s van 20 injecties. Deelnemers vullen bij bezoeken aan het ziekenhuis papieren vragenlijsten in om symptomen van dysfagie en odynofagie te beoordelen. De veiligheid wordt gedurende het hele onderzoek beoordeeld en er worden bloedmonsters afgenomen voor veiligheids- en FK-beoordelingen van EP-104IAR.

Dosis-escalatie (en de-escalatie):

Deelnemers krijgen een dosis in cohorten van elk 3 deelnemers. Het eerste cohort van 3 deelnemers krijgt submucosale injecties van 1 mg EP-104IAR op 4 verschillende locaties, wat een totale toegediende dosis van 4 mg EP-104IAR oplevert.

Dosis-escalatie (of de-escalatie) in volgende cohorten wordt bepaald door de

commissie veiligheidsbewaking (Safety Monitoring Committee, SMC) met behulp van een aanpassing van de traditionele oncologische 3+3-opzet. Dosis-escalatie (of de-escalatie) is toegestaan, zodat bij elke stap een van de volgende 2 assen kan worden verhoogd: het aantal injectielocaties; en de dosis geïnjecteerd per locatie. Beide assen kunnen in één escalatie worden gewijzigd, op voorwaarde dat slechts één as wordt verhoogd, bijvoorbeeld een hogere dosis per plaats op een lager aantal injectieplaatsen. De SMC bepaalt of elk van de dosis-escalatieschema's toegestaan zijn na beoordeling van de geleverde veiligheidsgegevens. De SMC kan als alternatief dosisesescalatie (of de-escalatie) aanbevelen naar een tussenliggende dosis die niet in tabel A wordt weergegeven. Voor een tussentijdse dosisesescalatie, bijv. naar 5 mg/locatie, zal de totale dosis niet hoger zijn dan wat zou worden bereikt met een toegestane dosisesescalatiestap, weergegeven in tabel A. De opdrachtgever selecteert het dosisschema voor het volgende cohort op basis van de bepaling van de SMC. Details van de mogelijke doseringsschema's worden weergegeven in tabel A.

Tabel A. Mogelijke dosisschema's en totale toegediende dosis

1				
mg/locatie	2,5 mg/locatie	4		
mg/locatie	6 mg/locatie			
Aantal injecties met EP-104IAR	Totale dosis	Totaal volume	Totale dosis	Totaal
volume	Totale dosis	Totaal volume	Totale dosis	Totaal volume
4 injectielocaties	4 mg	4 ml		
10 mg	4 ml	16 mg	4 ml	24
mg	4 ml			
8 injectielocaties	8 mg	8		
ml	20 mg	8 ml	32 mg	8
ml	48 mg	8 ml		
12 injectielocaties	12 mg	12 ml	30	
mg	12 ml	48 mg	12 ml	72
mg	12 ml			
16 injectielocaties	16 mg	16 ml	40	
mg	16 ml	64 mg	16 ml	96
mg	16 ml			
20 injectielocaties	20 mg	20 ml	50	
mg	20 ml	80 mg	20 ml	120
mg	20 ml			

Voor alle dosisniveaus bedraagt het toegediende volume per injectielocatie 1 ml; het EP-104IAR-poeder is samengesteld tot concentraties van 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 4 mg/ml of 6 mg/ml om aan de dosisvereisten te voldoen.

De maximale dosis EP-104IAR die per injectielocatie kan worden toegediend is 6 mg. De maximale totale dosis EP-104IAR die kan worden toegediend is 120 mg.

De beoordelingsperiode voor de dosisbeperkende toxiciteit (DLT) is 4 weken na

injectie. Na beoordeling van de gegevens na 4 weken voor elk cohort van 3 deelnemers, worden de onderstaande regels gevolgd:

- Als nul deelnemers een DLT (zie definities hieronder) vertonen, dan is dosis-escalatie toegestaan in het volgende cohort.
- Als 1 van de 3 deelnemers een systemische DLT vertoont of 1 van de 3 deelnemers een lokale DLT vertoont, dan krijgt een tweede cohort van 3 deelnemers hetzelfde dosisschema. Van de in totaal 6 deelnemers op deze dosis:
 - o Als er in totaal 1 (van de 6) systemische DLT was:
 - * Escalatie is toegestaan, bij afwezigheid van beperkingen van lokale DLT*s.
 - o Als er 2 (van de 6) of meer systemische DLT*s waren:
 - * Escalatie van de totale dosis is voltooid.
 - * Verdere cohorten kunnen andere doseringsstrategieën uit tabel A bestuderen of tussenliggende dosisniveau(s) aanbevolen door de SMC, bijv. 5 mg/locatie, niet weergegeven in tabel A, die een totale dosis hebben die lager is dan het huidige cohort.
 - * Bij afwezigheid van lokale DLT*s is er geen limiet voor de dosis per locatie (behalve zoals beschreven in tabel A).
 - o Als er in totaal 1 (van de 6) lokale DLT was:
 - * Escalatie is toegestaan, bij afwezigheid van beperkingen van systemische DLT*s.
 - o Als er 2 (van de 6) of meer lokale DLT*s waren:
 - * Escalatie van de dosis per locatie is voltooid.
 - * Verdere cohorten kunnen andere doseringsstrategieën uit tabel A bestuderen of tussenliggende dosisniveau(s) aanbevolen door de SMC, bijv. 5 mg/locatie, niet weergegeven in tabel A, die een dosis per locatie hebben die lager is dan het huidige cohort.
 - * Bij afwezigheid van systemische DLT*s is er geen limiet voor het aantal locaties (behalve zoals beschreven in tabel A).
 - Als 2 of meer (van de 3) deelnemers een systemische DLT vertonen:
 - o Escalatie van de totale dosis is voltooid.
 - o Verdere cohorten kunnen andere doseringsstrategieën uit tabel A bestuderen of tussenliggend(e) dosisniveau(s) aanbevolen door de SMC, bijv. 5 mg/locatie, niet weergegeven in tabel A, die een totale dosis hebben die lager is dan het huidige cohort.
 - o Bij afwezigheid van lokale DLT*s is er geen limiet voor de dosis per locatie (behalve zoals beschreven in tabel A).
 - Als 2 of meer (van 3) deelnemers een lokale DLT vertonen:
 - o Escalatie van de dosis per locatie is voltooid.
 - o Verdere cohorten kunnen andere doseringsstrategieën uit tabel A bestuderen of tussenliggende dosisniveau(s) aanbevolen door de SMC, bijv. 5 mg/locatie, niet weergegeven in tabel A, die een dosis per locatie hebben die lager is dan het huidige cohort.
 - o Bij afwezigheid van systemische DLT*s is er geen limiet voor het aantal locaties (behalve zoals beschreven in tabel A).

Wanneer dosis-escalatie is toegestaan:

- De beslissing (zonder enige beperkingen van het bovenstaande algoritme) om

ofwel het aantal centra ofwel de dosis per locatie te verhogen, kan worden genomen op basis van histologische, FK- en veiligheidsgegevens.

- Op geen enkel moment mag een dosisverhogingsstap een verhoging zijn ten opzichte van een eerder onderzocht cohort met meer dan 1 rij of kolom van de 2 ass

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij aanvang ondergaan deelnemers een bovenste EGD in combinatie met behandelingstoediening, waarbij deelnemers submucosale injecties van EP-104IAR ontvangen. Toediening van het IMP zal in de kliniek worden gegeven. Na toediening van de behandeling worden alle deelnemers minimaal 2 uur geobserveerd. De mogelijke doseringsschema's worden hieronder weergegeven. 1 mg/locatie 2,5 mg/locatie 4 mg/locatie 6 mg/locatie Aantal injecties met EP-104IAR Totale dosis Totaal volume Totale dosis Totaal volume Totale dosis Totaal volume Totale dosis Totaal volume 4 injectielocaties 4 mg 4 ml 10 mg 4 ml 16 mg 4 ml 24 mg 4 ml 8 injectielocaties 8 mg 8 ml 20 mg 8 ml 32 mg 8 ml 48 mg 8 ml 12 injectielocaties 12 mg 12 ml 30 mg 12 ml 48 mg 12 ml 72 mg 12 ml 16 injectielocaties 16 mg 16 ml 40 mg 16 ml 64 mg 16 ml 96 mg 16 ml 20 injectielocaties 20 mg 20 ml 50 mg 20 ml 80 mg 20 ml 120 mg 20 ml Er zijn geen dosisaanpassingen toegestaan buiten de beschreven doseringsschema's.

Inschatting van belasting en risico

Risico's verbonden aan EP-104IAR:

Het hoofdbestanddeel van onderzoeksmedicatie is fluticasonpropionaat (FP). FP is een type geneesmiddel dat een corticosteroïde wordt genoemd. Deelnemers die allergisch zijn voor corticosteroïden, of voor een van de ingrediënten in onderzoeksmedicatie, kunnen niet deelnemen aan dit onderzoek.

De ingrediënten van studiemedicatie (fluticasonpropionaat en polyvinylalcohol) worden al lange tijd bij mensen individueel gebruikt. In combinatie zijn deze middelen alleen gebruikt als EP-104IAR en geïnjecteerd bij ongeveer 183 mensen met artrose in de knie. De meest gemelde bijwerkingen in de vorige studie waren verkoudheid, griep, buikgriep, hoofdpijn en artralgie (pijn in een gewricht). Er werden geen ernstige risico's met betrekking tot EP-104IAR geïdentificeerd. EP-104IAR wordt ook getest in een ander lopend onderzoek bij 300 deelnemers met artrose in de knie. Als er nieuwe informatie uit dit onderzoek beschikbaar komt terwijl u deelneemt aan dit onderzoek, zal de onderzoeks arts u hierover informeren.

Wanneer FP via de neus of door inademing wordt ingenomen, zijn bijwerkingen gemeld zoals een schorre stem, schimmel in de mond (orale candidiasis), astma, long- en sinus-ontsteking, keelpijn, hoesten, bronchitis en hoofdpijn. Als u lage schildklierhormoonspiegels (hypothyreoïdie) of een leverziekte (cirrose) heeft, kunt u meer bijwerkingen krijgen van FP.

Aangezien EP-104IAR een corticosteroïd bevat, kan het risico's vergelijkbaar zijn met andere corticosteroïdgeneesmiddelen. Niet alle patiënten zullen bijwerkingen krijgen van corticosteroïden. Hoe vaak een bijwerking optreedt, verschilt van persoon tot persoon en hangt af van de dosis, het type corticosteroïde, hoe het wordt ingenomen en de duur van de behandeling. Sommige bijwerkingen zijn ernstiger dan andere. Aangezien EP-104IAR slechts bij een klein aantal mensen is gebruikt, is het niet bekend hoe waarschijnlijk of onwaarschijnlijk het is dat u een of meer van deze bijwerkingen krijgt.

Het gebruik van corticosteroïden samen met andere medicijnen kan leiden tot geneesmiddel-geneesmiddelinteracties (DDI's). DDI's treden op wanneer het nemen van 2 (of meer) geneesmiddelen samen resulteert in mogelijke veranderingen in de effecten (zowel goed als slecht) van 1 of beide geneesmiddelen en kan mogelijk bepaalde bijwerkingen veroorzaken. Bij het gebruik van corticosteroïden kunt u interacties hebben met andere medicijnen. U moet zich bewust zijn van de interacties van het geneesmiddel dat u gebruikt.

- Het gebruik van medicijnen die sterke CYP3A4-remmers zijn (bijv. Ritonavir, atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromycine) wordt niet aanbevolen omdat verhoogde systemische bijwerkingen (wat bijwerkingen die het hele lichaam beïnvloeden betekent) van corticosteroïden kunnen optreden.
- Vaccins zijn producten die het immuunsysteem van een persoon trainen om een bepaalde ziekte te bestrijden waarmee het nog niet eerder in contact is gekomen door de infectieuze bacteriën of virussen na te bootsen die de ziekte veroorzaken. Vaccins zijn ontworpen om ziekte te voorkomen, in plaats van een ziekte te behandelen als je hem eenmaal hebt opgelopen. Corticosteroïden kunnen voorkomen dat het immuunsysteem van uw lichaam correct reageert op het vaccin. Corticosteroïden kunnen de weerstand van uw lichaam verlagen en het vaccin werkt mogelijk niet zo goed, of u krijgt mogelijk de ziekte die het vaccin zou moeten voorkomen.

Mogelijke bijwerkingen van corticosteroïden in het lichaam buiten de slokdarm: Er kan een tijdelijke verhoging van de bloedsuikerspiegel optreden die diabetes kan veroorzaken of verergeren. Voor mensen met hoge bloeddruk kan er tijdelijk een verhoogde bloeddruk zijn. Injectie van een corticosteroïd gaat soms gepaard met een blozende reactie van het gezicht en het bovenlichaam, glaucoom (verhoogde druk in de ogen), cataractvorming (troebeling van de lens van een of beide ogen), vochtretentie waardoor de benen gezwollen zijn, stemmingswisselingen en slapeloosheid.

Zelden zijn injecties met corticosteroïden in verband gebracht met een tijdelijk gevoel van gevoelloosheid en zwakte in de ledematen. Ook zijn injecties met corticosteroïden zelden in verband gebracht met aandoeningen die het vermogen van het lichaam beperken om infecties te bestrijden of om te gaan met stressvolle situaties (bijv. tijdens een operatie of ziekte), die een lage bloeddruk, veranderingen in gewicht en vetophopingen of een allergische reactie

veroorzaken. Deze zeldzame gebeurtenissen kunnen mogelijk levensbedreigend zijn.

Mogelijke bijwerkingen van geïnjecteerde corticosteroïden specifiek voor de slokdarm zijn momenteel niet bekend.

Risico's verbonden aan studieprocedures/tests:

Afname van bloedmonsters

- Pijn, blauwe plekken en/of bloedingen op de plaats waar de naald in uw ader komt.
- Sommige mensen voelen zich licht in het hoofd of vallen flauw.
- In zeldzame gevallen kan bloedafname leiden tot zwelling en/of infectie van de ader.

Zwangerschapstest

Zwangerschapstesten kunnen een zwangerschap vinden waarvan u niet op de hoogte was.

HIV-test

Bij hiv-tests kunnen hiv-infecties worden gevonden waarvan u niet op de hoogte was.

Urineonderzoek

Urinetests kunnen een infectie of bewijs van een onderliggende gezondheidstoestand vinden waarvan u niet op de hoogte was.

ACTH-stimulatietest

Bijwerkingen treden meestal op binnen 30 minuten na de ACTH-injectie en omvatten:

- Pijn, blauwe plekken en/of bloedingen op de plaats waar de naald uw spier of ader binnendringt.
- Misselijkheid, braken, angst, zweten, duizeligheid, snelle of onregelmatige hartslag en blozen in het gezicht.
- Jeukende huid, roodheid en zwelling en/of infectie op de injectieplaats.
- Licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, hoofdpijn, ernstige duizeligheid, wazig zien, huiduitslag, ernstige zwelling van gezicht, lippen, tong of andere delen van het lichaam, moeite met ademen en onregelmatige hartslag (zeldzaam)
- Allergische reacties (zelden)

Esophagogastroduodenoscopie (EGD)

- Keelpijn (vaak).
- Aanhoudende bloeding na biopsie (indien genomen) (minder vaak).
- Bijwerkingen zoals slaperigheid na sedativa of pijnstillers (minder vaak) of aspiratiepneumonie, een infectie van de longen (zeer zeldzaam).
- Perforatie (een gaatje) van de slokdarmspier (zeldzaam). Een operatie kan nodig zijn als er een perforatie optreedt (zeldzaam).

EP-104IAR injectie

Er kunnen lichte bloedingen, infectie en perforatie (een gaatje) van de

slokdarmspier optreden die verband houden met de injecties.

Slokdarmbiopsie

- Aanhoudende bloeding na biopsie of poliepverwijdering (indien genomen) kan optreden.
- Bij elk van de 3 bezoeken worden maximaal 16 monsters genomen.
- Biopsieresultaten kunnen een kanker van de slokdarm identificeren waarvan u niets afwist.

Video-opname tijdens de EGD-procedure

- Er wordt geen ongemak/risico verwacht van de video-opname.
- Videobeelden worden geïdentificeerd aan de hand van het onderzoeks-identificatienummer. Er bestaat een kans dat de videobeelden u per ongeluk identificeren. Dit is echter niet de verwachting.

Contactpersonen

Publiek

Eupraxia Pharmaceuticals Inc.

2067 Cadboro Bay Road 201
Victoria V8R 5G4
CA

Wetenschappelijk

Eupraxia Pharmaceuticals Inc.

2067 Cadboro Bay Road 201
Victoria V8R 5G4
CA

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

11 - Een fase 1b/2a, open-label onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, farmacok ... 1-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Volwassenen van 18 tot en met 75 jaar oud
2. Symptomatische EoO gedefinieerd als:
 - a. SDI ≥ 5 bij screening en nulmeting
 - b. Bevestigde historische diagnose van EoO met PEC > 15 /hpf
3. Voor vruchtbare vrouwen: een negatieve zwangerschapstest (bij de nulmeting) en bereid om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tussen de nulmeting en het einde van het onderzoek
4. Bereid en in staat zich te houden aan onderzoeksgerelateerde procedures en bezoekschema
5. Bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke gelijktijdige slokdarmziekte en relevante GI-ziekte waaronder, maar niet beperkt tot, eosinofiele gastritis of enteritis (gedefinieerd door klinisch-pathologische kenmerken), erosieve oesofagitis Los Angeles graad C of hoger, Barrett-oesofagus, eerdere slokdarmoperatie, coeliakie, inflammatoire darmziekte of enige aandoening of voorgeschiedenis van ziekte of afwijkende laboratoriumwaarde die naar het oordeel van de onderzoeker de onderzoeksprocedures kan verstoren, evenals het kunnen voltooien van onderzoeksprocedures.
Opmerking: Deelnemers met incidentele gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)-zonder ernstige (Los Angeles graad C of hoger) endoscopische erosieve refluxoesofagitis zijn toegestaan
 2. Aanwezigheid van een orale of oesofageale mucosale infectie van welke aard dan ook (bacterieel, viraal of schimmel)
 3. Elke orofaryngeale of tandheelkundige aandoening die normaal eten verhindert
 4. Bekende ernstige oesofageale motiliteitsstoornissen anders dan EoO
 5. Contra-indicatie voor of factoren die het risico in verband met OGD of slokdarmbiopsie aanzienlijk verhogen, of vernauwing van de slokdarm die OGD uitsluit met een standaardendoscoop van 9-10 mm, vernauwing die dilatatie vereist binnen de 8 weken voorafgaand aan de screening, of de noodzaak van dilatatie voorafgaand aan OGD bij de nulmeting
- Een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een aandoening waarvoor het gebruik van corticosteroïden gecontra-indiceerd is (bijv. insuline-afhankelijke diabetes mellitus, syndroom van Cushing, ziekte van Addison, cortisol-gerelateerde endocrinopathie, enz.). Personen met gecontroleerde

insuline-onafhankelijke diabetes zijn toegestaan.

6. Bekende actieve of rustige systemische schimmel-, bacteriële (inclusief tuberculose), virale (inclusief humaan immunodeficiëntie virus [hiv], hepatitis B-virus [HBV] of hepatitis C-virus [HCV]) of parasitaire infecties, of oculaire herpes simplex. Of een infectie die intraveneuze [IV] antibiotica vereist binnen 4 weken vóór de uitgangswaarde, of orale antibiotica binnen 2 weken vóór de uitgangswaarde

7. Bekende overgevoeligheid, of intolerantie voor corticosteroïden, of voor één van de ingrediënten in het onderzoeksgeneesmiddel, waaronder carboxymethylcellulose, hyaluronzuur en polysorbaat 80, of voor de ingrediënten in Synacthen (gebruikt in de ACTH-stimulatietest)

8. Gebruik van systemische corticosteroïden binnen 60 dagen voorafgaand aan de nulmeting, of doorgeslikte topische corticosteroïden binnen 60 dagen voorafgaand aan de nulmeting, of verlengd gebruik van hoogpotente dermale topische corticosteroïden binnen 60 dagen voorafgaand aan de nulmeting

09. Gebruik van nieuwe geïnhaleerde of intranasale corticosteroïden binnen 60 dagen voorafgaand aan de nulmeting, of een verandering in de dosis van geïnhaleerde of intranasale corticosteroïden binnen 60 dagen voorafgaand aan de nulmeting (een tijdelijke dosismwijziging die ≤ 14 dagen duurt is toegestaan)

10. Beginnen met een eliminatiedieet of elementair dieet binnen 30 dagen voorafgaand aan de nulmeting (dieettherapie moet gedurende het hele onderzoek stabiel blijven)

11. Gebruik van biologische immunomodulatoren in de 90 dagen voorafgaand aan de nulmeting

12. Gebruik van immunosuppressiva of krachtige cytochroom P450 3A4-remmers in de 90 dagen voorafgaand aan de nulmeting

13. Initiatie, stopzetting of wijziging van het doseringsschema van PPI*s voor een aandoening zoals GERD of allergische rhinitis binnen 4 weken voorafgaand aan de nulmeting. Doses moeten gedurende het hele onderzoek stabiel blijven

14. Cortisolspiegel in serum in de ochtend $\leq 5 \mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L) bij het screeningsbezoek

15. Gebruik van een ander onderzoeksproduct binnen 30 dagen voorafgaand aan de nulmeting, of een experimenteel biomedicijn binnen 90 dagen voorafgaand aan de nulmeting, of huidige/geplande deelname aan een ander interventioneel onderzoek tijdens dit onderzoek

16. Eerdere deelname aan dit onderzoek waarbij onderzoeksbehandeling gekregen is

17. Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn om tijdens het onderzoek zwanger te worden

18. De volgende laboratoriumwaarden:

a. Verhoogde alanineaminotransferase (ALT) en/of aspartaataminotransferase (AST) $> 3\times$ bovengrens van normaal (BGN) (Upper Limit of Normal, ULN), bilirubine, alkalische fosfatase (AF) en/of gamma-glutamyltransferase (GGT) $> 2\times$ BGN of creatinine $> 1,5\times$ BGN

b. Verhoogde protrombinetijd of internationale genormaliseerde ratio $> 1,5\times$ BGN.

c. Hemoglobine A1c (HbA1c)-waarde van $\geq 8,0\%$ (64 mmol/mol). Let op: personen met insuline-afhankelijkheid, of personen met niet-insuline-afhankelijke slecht gereguleerde diabetes worden uitgesloten.

19. Maligniteiten of een voorgeschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan de screening, met uitzondering van adequaat behandeld of volledig verwijderd niet-gemetastaseerd basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom van de huid of cervixcarcinoom in situ
20. Voorgeschiedenis van door de patiënt gemeld alcohol- of drugsmisbruik binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening
21. Niet bereid zijn om tijdens het onderzoek door het protocol verboden medicijnen niet te gebruiken
22. Elke andere reden, waaronder een ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening(en) of afwijkende laboratoriumwaarde, die, naar het oordeel van de onderzoeker, waarschijnlijk de risico-batenverhouding van de deelnemer ongunstig kan veranderen, de onderzoeksresultaten kan verstoren of het voor de deelnemer moeilijk kan maken om zich volledig aan de onderzoeksvereisten te houden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 26-06-2023

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: EP-104IAR

Generieke naam: EP-104IAR

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2023

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: 17-02-2023

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: 26-03-2023

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: 31-03-2023
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: 14-06-2023
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: 14-07-2023
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: 10-10-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-10-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-07-2024
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	ID
CTIS	CTIS2024-516689-13-00
EudraCT	EUCTR2022-001992-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05608681
CCMO	NL81772.018.22