

# De veiligheid en werkzaamheid van Methylene Blue MMX® tabletten met gemodificeerde afgifte, toegediend aan proefpersonen die screening- of surveillancecolonoscopie ondergaan

Gepubliceerd: 31-10-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Evaluatie van het histologisch aangetoonde adenoom- of carcinoomdetectiepercentage bij patiënten die een volledige colonoscopie ondergaan met en zonder mucosale contrastversterking, die wordt verkregen met 200 mg Methylene Blue MMX® tabletten. Het...

|                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                     |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                     |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmsstelselneoplasmata benigne |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek               |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON41630

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Werkzaamheid van Methylene Blue voor screening-of surveillancecolonoscopie

### Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata benigne

### Synoniemen aandoening

Poliep en adenoom detectie tijdens colonoscopie. Abnormale groei van detectie weefsel tijdens colonoscopie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Cosmo Technologies Ltd

**Overige ondersteuning:** Farmaceutical

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** screeningcolonoscopie, surveillancecolonoscopie, Veiligheid, Werkzaamheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: Het primaire eindpunt van dit onderzoek is het bepalen van de detectiewerkzaamheid van chromo-endoscopie die wordt uitgevoerd met 200 mg Methylene Blue MMX® 25 mg tabletten versus placebotabletten (endoscopie met wit licht) in termen van het percentage proefpersonen met ten minste één histologisch aangetoond adenoom of carcinoom.

Adenoom wordt gedefinieerd als de histologische Vienna-klasse 3 tot 4.2.

Histologisch aangetoond carcinoom wordt gedefinieerd als Vienna-klasse 4.3 tot 5b.

De Vienna-classificatie zal worden uitgevoerd door geblindeerde centrale laboratoriumpathologen die objectglaasjes zullen beoordelen die zijn geprepareerd uit een extra weefselsnede van elk in paraffine ingebed weefselmonster dat in het laboratorium van het lokale centrum werd bereid in overeenstemming met het histologie handleiding.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

De secundaire eindpunten zullen in alle onderzoeksgroepen worden geëvalueerd, dat wil zeggen 200 mg, 100 mg MMX en placebogroepen.

Secundaire eindpunten van dit onderzoek zijn de volgende:

- Vals-positief percentage tussen behandeling- en placebocontrole-armen; waarbij het percentage wordt gedefinieerd als het aantal patiënten zonder histologisch bevestigd adenoom of carcinoom in enige geëxciseerde laesies van de proefpersoon en waarbij de proefpersoon ten minste één excisie heeft ondergaan (zie 16.3)
- Aantal per proefpersoon gedetecteerde histologisch aangetoonde adenomen (Vienna-categorieën 3, 4.1 en 4.2) en carcinomen (Vienna-categorieën 4.3, 4.4, 5.a en 5.b).
- Aantal per patiënt gedetecteerde histologisch bewezen gekartelde laesies (traditionele gekartelde adenomen, sessiele gekartelde adenomen, hyperplastische poliepen, fibroblastische poliepen en gemengde poliepen);
- Bijwerkingen;
- Vitale lichaamsfuncties tijdens colonoscopie (systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk, hartslag en zuurstofverzadiging);
- Nier- en leverfunctietests (creatinine, ureum, AST, GGT, ALT en totaal bilirubine)

Verkennde eindpunten:

De verkennde eindpunten zullen in alle behandelingsgroepen worden

geëvalueerd.

De verkennende eindpunten in het onderzoek zijn:

- Aantal proefpersonen met ten minste één polypoïde laesie;
- Aantal gedetecteerde polypoïde laesies per proefpersoon;
- Aantal proefpersonen met ten minste één niet-polypoïde laesie;
- Aantal gedetecteerde niet-polypoïde laesies per proefpersoon;
- Aantal histologisch aangetoonde carcinen per proefpersoon (Vienna-categorieën 4.3, 4.4, 5.a en 5.b);
- Aantal proefpersonen met ten minste één histologisch aangetoonde gekartelde laesie;
- Aantal histologisch aangetoonde adenomen of carcinen die in het rechter colon zijn gedetecteerd per proefpersoon (d.w.z. caecum en colon ascendens);
- Aantal geëxciseerde of gebiopteerde polypoïde laesies die in het rechter colon zijn gedetecteerd per proefpersoon (d.w.z. caecum en colon ascendens);
- Aantal in het rechter colon gedetecteerde niet-polypoïde laesies per proefpersoon (d.w.z. caecum en colon ascendens);
- Aantal in het rechter colon (d.w.z. caecum en colon ascendens) gedetecteerde histologisch aangetoonde gekartelde laesies per proefpersoon (traditionele gekartelde adenomen, sessiele gekartelde adenomen, hyperplastische poliepen, fibroblastische poliepen en gemengde poliepen);
- Laesiegrootte (totaal aantal laesies < 5 mm, laesies \* 5 mm en < 10 mm en laesies \* 10 mm);
- Boston-darmpreparaatscore voor kwaliteit van darmreinigingspreparaat;

- Metingen van de prestatie van colonoscopie:

\* Tijd tot bereiken van het caecum

\* Terugtrekkingstijd vanuit het caecum tot de uitgang, exclusief

interventietijd indien dit nodig was

- Consensus tussen lokale en centrale aflezing van de endoscopievideo met

betrekking tot de noodzaak voor excisie van de geïdentificeerde laesies.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Het is algemeen aanvaard dat kanker screening vermindert het aantal sterfgevallen als gevolg van kanker .

Een vorm van kanker screening is colonoscopie . Dit betreft een arts invoegen van een camera via een buis in de dikke darm en zoekt abnormale groei of poliepen in de wand van de colon .

Darm poliepen zijn meestal niet kwaadaardig , maar ze moeten worden verwijderd zoals sommigen zal uiteindelijk veranderen in kanker , indien onbehandeld . Het doel van de colonoscopie is om alle poliepen dat een patiënt zijn.

Het wordt algemeen aanvaard dat de verwijdering van poliepen die tijdens colonoscopie vermindert de incidentie van kanker voor alle patiënten .

Methyleenblauwactieve MMX is een tablet met een blauwe kleurstof die de avond wordt genomen voordat een colonoscopie . De tabletten worden genomen, samen met de laxerende drank die wordt gebruikt om de dikke darm te wissen zodat de arts heeft een duidelijk beeld van de dikke darm wand tijdens de colonoscopie . Sommige poliepen zijn plat en niet goed te zien . De blauwe kleurstof in de tabletten wordt de dikke darm wand blauw tijdelijk . De blauwe vlek verschijnt normaal en abnormaal weefsel verschillend en verbetert het contrast tussen de twee . Dit verbetert het vermogen van de arts poliepen vinden en aangeven welk type ze zijn .

De wetenschappelijke rechtvaardiging voor dit onderzoek is dat methyleenblauwactieve MMX tabletten bieden een mogelijke manier om het aantal poliepen gevonden tijdens colonoscopie te verhogen , en om de incidentie van

darmkanker te verminderen als gevolg.

## **Doel van het onderzoek**

Evaluatie van het histologisch aangetoonde adenoom- of carcinoomdetectiepercentage bij patiënten die een volledige colonoscopie ondergaan met en zonder mucosale contrastversterking, die wordt verkregen met 200 mg Methylene Blue MMX® tabletten. Het ontbreken van mucosaal contrast, verkregen met placebotabletten komt overeen met een standaard colonoscopie-endoscopische procedure met wit licht - de huidige zorgstandaard.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd parallelgroeponderzoek

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Dosisregime** De proefpersonen zullen willekeurig in drie groepen worden ingedeeld in een verhouding van 2:2:1: Groep Een zal een orale dosis van 200 mg Methylene Blue MMX® 25 mg tabletten ontvangen: 3 Methylene Blue MMX® 25 mg tabletten (75 mg) na de eerste 2 liter darmpreparaat, 3 Methylene Blue MMX® 25 mg tabletten (75 mg) na een totaal van 3 liter darmpreparaat en, tenslotte, 2 Methylene Blue MMX® 25 mg tabletten (50 mg) nadat een totaal van 4 liter darmpreparaat is ingenomen. Groep Twee zal een orale dosis van overeenkomende placebotabletten ontvangen: 3 tabletten na de eerste 2 liter darmpreparaat, 3 tabletten na in totaal 3 liter darmpreparaat en, tenslotte, 2 tabletten nadat in totaal 4 liter darmpreparaat is ingenomen. Groep Drie zal alleen worden opgenomen voor maskeringsdoeleinden om de blinderingsbias tussen placebo en Methylene Blue MMX® 200 mg groepen voor de onderzoeker en proefpersoon te verminderen. Deze maskeringsgroep zonder invloed zal worden behandeld met 100 mg Methylene Blue MMX® 25 mg tabletten: 1 tablet (25 mg) Methylene Blue MMX® 25 mg tabletten en twee placebotabletten na de eerste 2 liter darmpreparaat, nog eens 2 tabletten (50 mg) Methylene Blue MMX® 25 mg tabletten en één placebotablet na in totaal 3 liter darmpreparaat en, tenslotte, 1 tablet (25 mg) Methylene Blue MMX® 25 mg tablet en één placebotablet nadat in totaal 4 liter darmpreparaat is ingenomen. Onderzoeksgeneesmiddelenproducten zullen als individuele klinische voorraden (een blisterverpakking) met het aangegeven aantal Methylene Blue MMX® 25 mg tabletten of overeenkomende placebotabletten en de standaard hoeveelheid darmpreparaatoplossing worden verstrekt. De individuele klinische voorraden zullen bij randomisatie worden verstrekt door een personeelid van het onderzoekscentrum en deze zal elke patiënt instructies geven voor het voorbereiden voor de colonoscopie en het innemen van het onderzoeksgeneesmiddel.

## **Inschatting van belasting en risico**

Potentiële risico's van een enkelvoudige orale dosis toedieningen van methyleenblauwactieve MMX® aan patiënten zullen naar verwachting beperkt

blijven tot bekende bijwerkingen van methyleenblauw als gemeld voor het op de markt beschikbare producten . Methyleenblauw MMX ® in de fase 1 en 2 studies werd goed verdragen en de bijwerkingen worden verwacht niet te overtreffen in de frequentie van de bijwerkingen eerder gemeld in de veiligheid, de biologische beschikbaarheid en de studies naar de werkzaamheid van methyleenblauw . Zie de onderzoekers Drug Brochure voor een overzicht van de beschikbare gegevens . Methyleenblauwactieve wordt niet verwacht dat het risicoprofiel van colonoscopie veranderen en inderdaad kan het risico lager als hoger afbakening van de laesies wordt verwacht .

Verwachte ongewenste effecten van methyleenblauw zijn misselijkheid, braken , diarree , buikpijn en praecordial pijn, duizeligheid , hoofdpijn , overvloedig zweten , mentale verwarring en de vorming van methemoglobine . In enkele gevallen , episodes van koorts , hemolytische anemie , irritatie van de blaas en de bloeddruk veranderingen voorgedaan . Blauwgroene verkleuring van de urine , feces , huid en sclera wordt geregistreerd , maar is een volledig omkeerbaar effect . Patiënten met glucose6phosphate deficiëntie en NADPH reductase deficiëntie is bekend dat ze een bijzonder risico op bijwerkingen en zijn uitgesloten van de studie

## Contactpersonen

### Publiek

Cosmo Technologies Ltd

42/43 Amiens Street  
Dublin 1  
IE

### Wetenschappelijk

Cosmo Technologies Ltd

42/43 Amiens Street  
Dublin 1  
IE

## 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)

- \* Mannen of vrouwen, tussen 50 en 75 jaar oud.
- \* Een vrouw is geschikt om deel te nemen aan de studie mits zij:  
Of niet zwanger kan worden, inclusief pre-menopausaal met gedocumenteerde hysterectomie, of dubbele oophorectomie (medisch rapport geverificeerd), of post-menopausaal is,  
of van vruchtbare leeftijd is, maar een negatieve serum zwangerschapstest heeft tijdens de screening en een negatieve urine zwangerschapstest alvorens inname van studiemedicatie, en zich of onthoudt van geslachtsgemeenschap, of gebruikt maakt van adequate anti-conceptie methoden (oa. spiraaltje (IUD), hormonale anticonceptiva, chirurgische sterilisatie) tijdens het verloop van de studie tot en met het follow up bezoek.
- \* Poliklinische patiënten geplande screening- of surveillancecolonoscopie voor poliepen of colorectale kanker ondergaan
- \* In staat zijn de volledige aard en het doel van het onderzoek te begrijpen, inclusief mogelijke risico's en bijwerkingen.
- \* In staat zijn mee te werken met de onderzoeker en te voldoen aan de vereisten van het gehele onderzoek.
- \* Getekende toestemming na ontvangst van informatie voorafgaand aan opname in het onderzoek.
- \* Patienten die psychiatrische medicatie innemen, die mogelijk een interactie met methyleen blauw kunnen hebben, mogen niet geïnccludeerd worden als zij niet 2 weken voor inclusie gestopt zijn met de medicatie. Prozac mag niet genomen worden tot 5 weken voor inclusie.
- \* Patienten zullen geïnccludeerd worden in overeenstemming met de goedkeuring van de commissie die gaat over de landelijke screening.
- \* Patienten zullen geïnccludeerd worden in overeenstemming met de goedkeuring van de commissie die gaat over de landelijke screening.

#### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Patiënten met een hoog risico op colorectale kanker, bijv. colitis ulcerosa.
- \* Zwangerschap of het geven van borstvoeding.
- \* Eerdere medische voorgeschiedenis van, of vermoedelijke overgevoeligheid voor het Methylene Blue en/of bestanddelen van de formulering.
- \* Eerdere medische voorgeschiedenis van, of vermoedelijke overgevoeligheid voor, het darmreinigingspreparaat op PEG-basis en/of bestanddelen van de darmreinigingsformulering.
- \* Eerdere medische voorgeschiedenis van maagdarmon obstructie of -perforatie, toxisch megacolon, ingrijpende colonresectie, ernstige diverticulitis, hartfalen (Klasse III of IV), ernstige cardiovasculaire ziekte, colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.
- \* ALT, AST, GGT, bilirubine, creatinine of ureum hoger dan 2,5 x de bovenlimiet van het normale referentie waarde, op basis van lokale laboratoriumonderzoeken.
- \* De aanwezigheid van ernstige cardiovasculaire ziekte, inclusief zeer grote abdominale aorta-aneurysmen (met name wanneer zij symptomatisch zijn), patiënten die onmiddellijk postoperatief zijn en patiënten die recent een myocardinfarct (binnen 3 weken), longembolie hebben gehad of die op dit moment hemodynamisch instabiel zijn.
- \* De aanwezigheid van leverziekte met coagulopathie.
- \* Een voorgeschiedenis van anemie (eerder geregistreerde hemoglobine van minder dan 10 mg/dl) gedurende de laatste 30 dagen voorafgaand aan opname in het onderzoek.
- \* Bekende of vermoedelijke deficiëntie van glucose-6-fosfaat dehydrogenase.
- \* Bekende of vermoedelijke deficiëntie van NADPH-reductase.
- \* Behandeling binnen 5 weken voorafgaand aan randomisatie met Fluoxetine (Prozac).
- \* Gelijktijdige behandeling of eerdere behandeling binnen 2 weken met elk van de verboden psychiatrische geneesmiddelen die interactie kunnen geven met Methylene Blue zoals vermeld onder Verboden geneesmiddelen; Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI), Serotonine-norepineferineheropnameremmers (SNRI\*s), vermelde tricyclische antidepressiva of monoamine-oxidase A-remmers.
- \* Huidige opname in een andere klinische studie of eerdere opname in een klinische studie in de afgelopen 30 dagen.
- \* Andere medische aandoening waardoor naar de mening van de onderzoekers de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of de procedures gevaarlijk zouden kunnen zijn voor de proefpersoon.
- \* Mannen en vrouwen tussen de 50 en 75 jaar oud, die de uitnodiging om deel te nemen in het nationale bevolkingsonderzoek dikkedarmkanker hebben aanvaard.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |

|           |             |
|-----------|-------------|
| Blinding: | Dubbelblind |
| Controle: | Placebo     |
| Doel:     | Diagnostiek |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 19-06-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 272                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                     |
|-----------------|---------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel        |
| Merknaam:       | Methylene Blue MMX® |
| Generieke naam: | Niet van toepassing |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 31-10-2013         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-03-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 03-04-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-09-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |

Datum: 03-10-2016  
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                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2012-003983-32-NL |
| CCMO     | NL45956.018.13         |