

Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, Fase II/III studie naar de werkzaamheid en verdraagbaarheid van behandeling met budesonide orale suspensie versus placebo bij kinderen en adolescenten met eosinofiele oesofagitis.

Gepubliceerd: 09-04-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De orale suspensie Budesonide is een nieuwe geneesmiddelformulering die speciaal ontwikkeld is voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis bij kinderen en adolescenten. Het doel van dit klinisch onderzoek is om te onderzoeken of Budesonide orale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50028

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BUU-5/EEA

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

eosinofiele oesofagitis, eosinofiele slokdarmontsteking

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dr. Falk Pharma GmbH

Overige ondersteuning: Dr. Falk Pharma GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adolescenten, EoE, Kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Percentage patiënten met een pathologische remissie en een klinische respons

in DB week 12 (LOCF), gedefinieerd als het voldoen aan beide volgende criteria:

- Histologische remissie, d.w.z. een piek van <16 eos/mm² HPF in DB week 12

(LOCF), EN

- Klinische respons, welke is gedefinieerd als:

Stratum I: leeftijd 2 tot en met 11 jaar bij DB B1:

een daling van $\geq 30\%$ van de totaalscore van PEES[®] versie 2.0: ouderrapport voor kinderen en tieners (leeftijd: 2-18) vanaf baseline tot DB week 12 (LOCF),

- Stratum II: leeftijd 12 tot <18 jaar bij DB B1:

een daling van $\geq 30\%$ van de totaalscore van PEES[®] versie 2.0: kinder- en tienerrapport (leeftijd: 8-18) vanaf baseline tot DB week 12 (LOCF).

Patiënten die een voedselimpactie hebben gehad waarvoor een endoscopische interventie is vereist, of patiënten die op een willekeurig moment tijdens de DB behandelingsfase een endoscopische dilatatie nodig hebben, of patiënten die voortijdig worden teruggetrokken vanwege het uitblijven van werkzaamheid na ten

minste 8 weken van de DB behandeling en die geen verandering of een verslechtering hebben laten zien van de algemene beoordelingsscore (ParGA/PatGA) t.o.v. de baseline bij hun laatste bezoek in de DB behandelingsfase (DB B4 EvB/terugtrekking DB), worden beoordeeld als 'falen van de behandeling' en voldoen daardoor per definitie niet aan het criterium van *pathologische remissie en klinische respons*. Deze patiënten kunnen alsnog met verum budesonide behandeld worden in de open label inductiefase.

Secundaire uitkomstmaten

Vooraf gerangschikte belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten (DB fase):

1. Percentage patiënten met een histologische remissie, gedefinieerd als een piek van <16 eos/mm² HPF in DB week 12 (LOCF),
2. Verandering van de piek van eos/mm² HPF vanaf de screening tot DB week 12 (LOCF),
3. Percentage patiënten met een klinisch-pathologische remissie die wordt gedefinieerd als:
 - o Histologische remissie , d.w.z. een piek van <16 eos/mm² HPF in DB week 12 (LOCF), en
 - o Klinische remissie (d.w.z. geen of slechts minimale problemen) gedefinieerd als een klinische respons (daling van $\geq 30\%$ van de totaalscore van PEESS® versie 2.0 vanaf de baseline tot DB week 12 [LOCF]) EN

Stratum I: leeftijd 2 tot en met 11 jaar bij DB B1:

PEESS® versie 2.0: ouderrapport voor kinderen en tieners (leeftijd: 2-18)

- ≤ 4 punten in elk subdomein GORZ/misselijkheid-braken/pijn, en
- ≤ 7 punten in het subdomein dysfagie,

of

- ≤ 5 punten van de totaalscore en ≥ 2 subdomeinen met een daling van ten minste 50% t.o.v. baseline

in DB week 12 (LOCF),

Stratum II: leeftijd 12 tot <18 jaar bij DB B1:

PEESS® versie 2.0: kinder- en tienerrapport (leeftijd: 8-18)

- ≤ 4 punten in elk subdomein GORZ/misselijkheid-braken/pijn, en
- ≤ 7 punten in het subdomein dysfagie,

of

- ≤ 5 punten van de totaalscore en ≥ 2 subdomeinen met een daling van ten minste 50% t.o.v. baseline

in DB week 12 (LOCF),

4. Percentage patiënten met een klinische remissie (d.w.z. geen of slechts minimale problemen) gedefinieerd zoals hierboven (het onderdeel klinische remissie van het eindpunt m.b.t. klinisch-pathologische remissie) in DB week 12 (LOCF),

5. Percentage patiënten met een klinische respons in DB week 12 (LOCF), gedefinieerd als

Stratum I: leeftijd 2 tot en met 11 jaar bij DB B1:

een daling van $\geq 30\%$ van de totaalscore van PEES® versie 2.0: ouderrapport voor kinderen en tieners (leeftijd: 2-18) vanaf baseline tot DB week 12 (LOCF),

Stratum II: leeftijd 12 tot <18 jaar bij DB B1:

een daling van $\geq 30\%$ van de totaalscore van PEES® versie 2.0: kinder- en tienerrapport (leeftijd: 8-18) vanaf baseline tot DB week 12 (LOCF)

6. In de subgroep van patiënten met ≥ 4 punten van de NRS voor dysfagie op de dag van het baselinebezoek (alleen patiënten van stratum II: leeftijd 12 tot <18 jaar bij DB B1), het percentage patiënten bij wie de symptomen van dysfagie zijn verdwenen (d.w.z. geen of slechts minimale problemen). Verdwijning van het symptoom dysfagie wordt gedefinieerd als een ernst van ≤ 2 punten op de NRS-schaal van 0 tot 10 punten (0-10) op elke dag in de week vóór DB week 12 (LOCF).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit recent onderzoek komt de aanwijzing naar voren dat het slikken van budesonide effectief is bij EoE, en het ziektebeeld in remissie kan brengen en mogelijk ook voor langere tijd in stand houden, terwijl de toxiciteit zoals die voorkomt bij langdurig gebruik van systemische corticosteroiden, zich mogelijk niet voordoet.

Doel van het onderzoek

De orale suspensie Budesonide is een nieuwe geneesmiddelformulering die speciaal ontwikkeld is voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis bij kinderen en adolescenten. Het doel van dit klinisch onderzoek is om te onderzoeken of Budesonide orale suspensie effectief is om de terugdringing van een actieve EoE bij kinderen en adolescenten op gang te brengen. Zie ook protocol paragraaf 2.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter, placebo-gecontroleerde, vergelijkende fase II/III klinische studie bij kinderen en adolescenten met EoE in de leeftijd van ≥ 2 tot <18 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie wordt uitgevoerd met drie behandelgroepen in de vorm van een vergelijking met een parallelle groep en dient hoofdzakelijk om op dubbelblinde wijze een 12 weken durende orale behandeling met verschillende dagelijkse doses budesonide voor het behandelen van

actieve EoE te vergelijken met een placebo. De maximaal 4 weken durende screeningsperiode wordt gevolgd door een dubbelblinde (DB) behandelingsperiode van 12 weken, een optionele open-label inductiebehandeling (OLI) van 12 weken voor hiervoor in aanmerking komende patiënten, een optionele open-label extensiefase (OLE) van 24 weken waarin hiervoor in aanmerking komende patiënten worden behandeld met budesonide orale suspensie, een afbouwfase van 3 weken en een follow-upperiode van 4 weken na het laatste bezoek aan het einde van de behandeling van de patiënt. De onderzoeksbehandelingen (onderzoeksgeneesmiddel en/of placebo) worden tweemaal daags oraal toegediend gedurende de betreffende behandelingsfase, eenmaal 's ochtends na het ontbijt en eenmaal 's avonds na de maaltijd (met uitzondering van de OLE-fase, waarin de dosering eenmaal of tweemaal daags wordt gegeven op basis van de beslissing van de onderzoeker, en met uitzondering van de afbouwfase met slechts één dosis per dag).

Inschatting van belasting en risico

lichamelijk onderzoek 4 keer, inclusief beoordeling pubertale status en het meten van de hoofdomvang (bij kinderen tot 5 jaar)
endoscopie van de slokdarm met biopsieën 2-3 keer; onder diepe sedatie (vanaf 10 jaar) of narcose (t/m 9 jaar)
vragenlijsten gerelateerd aan klachten en ziektebeeld: 4 vragenlijsten, per lijst wisselende frequentie
bijhouden dagboek; dagelijks in screenings, OLI en DB fase
bloedonderzoek 6-12 keer
urineonderzoek 11 keer

De bijwerkingen zijn kenmerkend voor steroïdenmedicatie en kunnen optreden afhankelijk van de dosis, de behandelperiode, of de proefpersoon behandeling ondergaat of heeft ondergaan met andere cortisonenpreparaten, en de individuele gevoeligheid.

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

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria voor de DB behandelingsfase:

1. Ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier door ouder/ouders of wettelijke vertegenwoordiger, en instemming/toestemming van de patiënt overeenkomstig de plaatselijke wetgeving,
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten in de leeftijd van ≥ 2 tot < 18 jaar bij baseline,
3. Bevestigde klinisch-pathologische diagnose van EoE volgens vastgestelde diagnosecriteria
4. Klinisch en histologisch actieve EoE
5. Negatieve zwangerschapstest bij vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor de DB behandelingsfase:

1. Erosieve gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ), gedefinieerd op basis van endoscopische verschijnselen (minimaal graad A van de Los Angeles Classification of Oesophagitis),
2. Achalasie, sclerodermie van de slokdarm of systemische sclerose,

3. Andere klinisch evidente oorzaken dan EoE voor oesofageale eosinofilie (d.w.z. ziekte van Crohn, eosinofiele gastro-enteritis, bindweefselziekte, vasculitis, hypereosinofiel syndroom, graft-versus-hostziekte, overgevoeligheidsreactie op geneesmiddelen, parasitaire infestatie [in de laatste 3 maanden vóór het screeningsbezoek),
4. Een gelijktijdig optredende oesofageale aandoening en een relevante gastro-intestinale aandoening (coeliakie, inflammatoire darmziekte, orofaryngeale of oesofageale bacteriële, virale, of onbehandelde of onvoldoende behandelde schimmelinfectie [candidaoesofagitis]),
5. Bekende relevante infectieziekten (bijv. symptomen van aids-ziekten ('aids-defining disease'), actieve tuberculose, hepatitis B of hepatitis C),
6. Diabetes mellitus,
7. Indien zorgvuldige medische controle niet is gegarandeerd: hart- en vaataandoening, hypertensie, osteoporose, maagzweer, glaucoom, cataract, of infectie,
8. Voorgeschiedenis van kanker (met uitzondering van niet-metastatische kanker, bijv. basaalioom en/of spinalioom, beide lokale aandoeningen) in de afgelopen vijf jaar,
9. Een voorgeschiedenis van oesofagus-chirurgie op enig moment of van oesofageale dilatatieprocedures in de laatste 4 weken vóór de screeningsendoscopie, of de noodzaak van een onmiddellijke endoscopische interventie vanwege een strictuur,
10. Een bloeding hoog in het maag-darmkanaal in de 8 weken vóór de screeningsendoscopie,
11. Bestaande of geplande zwangerschap of het geven van borstvoeding,

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2020
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jorveza
Generieke naam:	Budesonide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2017-003737-29-NL
CCMO	NL68447.078.19