

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase-II-dosisbepalingsonderzoek, ter vergelijking van verschillende doses RhuDex-granulaat met placebo bij de behandeling van primaire biliaire cholangitis.

Gepubliceerd: 08-10-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair: • Beoordeling van de werkzaamheid van 3 doses RhuDex versus (vs) placebo voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC) bij patiënten met een onvoldoende respons op ursodeoxycholzuur (UDCA). Secundair: • Vaststelling van werkzame...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Galblaasaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55327

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RHUBY: RhuDex bij primaire biliaire cholangitis

Aandoening

- Galblaasaandoeningen

Synoniemen aandoening

cholangitis, ontsteking in galweg

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AML Clinical Services BV
Overige ondersteuning: dr. Falk Pharma GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cholangitis, Primaire biliaire cholangitis (PBC)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Relatieve verandering (%) in ALP van baseline tot eind van de behandeling (EOT).

Secundaire uitkomstmaten

- Gedeelte patiënten met minimaal 10%, 20% en 40% vermindering van ALP tussen baseline en EOT
- Gedeelte patiënten met normalisatie van ALP (< bovengrens van de normale waarde) bij minimaal een bezoek na baseline, tot EOT
- Gedeelte patiënten met gedeeltelijke normalisatie van ALP (< 1,5x de bovengrens van de normale waarde) bij minimaal een bezoek na baseline, tot EOT
- ALP bij ieder bezoek van het onderzoek (screening tot follow-up),
- Absolute en relatieve veranderingen (%) in ALP van baseline en ieder bezoek tot EOT en van EOT tot het follow-upbezoek
- Spiegel gamma-glutamyltransferase (γ-GT), AST, ALT en totaal en geconjugeerd bilirubine bij ieder bezoek van het onderzoek (screening tot follow-up)
- Absolute en relatieve veranderingen (%) in γ-GT, AST, ALT en totaal en geconjugeerd bilirubine vanaf de baseline en ieder bezoek tot EOT en van EOT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze dubbel-blinde, gerandomizeerde, multi-centrische, placebo-gecontroleerde, vergelijkende fase II studie zal een orale behandeling met 50, 100 of 200 mg/dag RhuDex granules vergelijken met placebo granules voor de behandeling van PBC.

Eerdere fase I studies evalueerde de veiligheid en de PK van verschillende vormen van RhuDex in gezonde vrijwilligers. Tot nu toe werd er een studie uitgevoerd in patiënten (indicatie RA). Men verwacht dat deze studies doeltreffendheids- en veiligheidsgegevens geeft over de RhuDex granules bij patiënten met PBC.

De geteste doses werden veilig bevonden en geven een systemische blootstelling (plasma concentratie) in de range van de in vitro doses met relevant farmacodynamische effecten. Het PK profiel van RhuDex is gekarakteriseerd door accumulatie in het hepatobiliair systeem dat zorgt voor een natuurlijk targeting voor PBC.

Doeltreffendheidsgegevens omvatten biochemische en symptomatische eindpunten. De geplande studie zou bijkomende informatie opleveren over een veilige en effectieve dosis tussen 25 tot 100 mg RhuDex BID toegediende in de mens. Een behandelingsduur van 12 weken wordt geacht voldoende te zijn om wijzigingen op te merken in surrogaat markers van de aandoening. Alle doeltreffende PBC behandelingen toonden een effect op ALP binnen 8 weken, bv.. UDCA, OCA, en bezafibraat. Daarom wordt er ook een mogelijke behandelingseffect van RhuDex verwacht binnen 12 weken.

De patiënten worden gedurende 4 weken na de laatste inname van het onderzoeksproduct opgevolgd, dewelke veel langer is dan 5 keer de halfwaardetijd van RhuDex (ongeveer 120 uren).

Omdat alle patiënten de standaardbehandeling met UDCA verder zetten, is er een placebo arm als controle wegens de regelgevende aanbevelingen om dosis-gerelateerde voordelen en bijwerkingen te evalueren in gerandomizeerde, dubbel-blinde, placebo- gecontroleerde studies.

Gebaseerd op de resultaten van deze studie, zal de optimale dosis met betrekking tot de klinische uitkomst verder geëvalueerd worden in een fase III confirmatieve studie.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Beoordeling van de werkzaamheid van 3 doses RhuDex versus (vs) placebo voor de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC) bij patiënten met een

onvoldoende respons op ursodeoxycholzuur (UDCA).

Secundair:

- Vaststelling van werkzame doses RhuDex voor de behandeling van PBC voor verdere evaluatie in fase III,
- Voor het onderzoeken van de veiligheid en tolerantie van RhuDex.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, vergelijkend, exploratief fase-II-dosisbepalingsonderzoek in meerdere centra. Het onderzoek wordt uitgevoerd met 4 behandelgroepen, in de vorm van een vergelijking van parallelle groepen en dient voor het vergelijken van een behandeling met 50, 100 of 200 mg/dag oraal, gastroresistent RhuDex-granulaat vs. oraal placebogranulaat voor de behandeling van PBC.

De screening- en randomisatieperiode van maximaal 4 weken wordt gevolgd door een dubbelblinde behandelperiode van 12 weken en een follow-upperiode van 4 weken.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in 2 behandelfases, volgens een adaptieve, groep-sequentiële opzet, met een geplande interimanalyse.

Dubbelblinde, gerandomiseerde (1:1:1:1) behandelfase:

De patiënten worden gerandomiseerd voor een dubbelblinde behandeling van 12 weken met:

Groep A: 25 mg RhuDex (31,75 mg RhuDex-cholinezout), tweemaal daags (BID)

1 zakje met een mix van 750 mg RhuDex-granulaat en 2250 mg placebo-granulaat

Groep B: 50 mg RhuDex (63,5 mg RhuDex-cholinezout) tweemaal daags (BID)

1 zakje met een mix van 1500 mg RhuDex-granulaat en 1500 mg placebo-granulaat

Groep C: 100 mg RhuDex (127 mg RhuDex-cholinezout) tweemaal daags (BID)

1 zakje met 3000 mg RhuDex-granulaat

Groep D: Placebogranulaat voor RhuDex. tweemaal daags (BID)

1 zakje met 3000 mg placebogranulaat

Follow-up-fase: Tot 4 weken na de individuele afronding van de behandeling door de patiënt.

De blinding komt tot stand door toediening van dezelfde hoeveelheid aan granulaat, zowel bij de dosis met alleen verum als bij de doses met placebo. Het placebogranulaat lijkt in grootte en uiterlijk op het verumgranulaat en het granulaat met placebo en met verum worden in dezelfde soort zakjes gedaan. Alle patiënten nemen nog steeds de dosis UDCA in die zij voor het onderzoek innamen, zonder veranderingen in het doseringsschema.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dubbelblinde, gerandomiseerde (1:1:1:1) behandelfase: De patiënten worden gerandomiseerd voor een dubbelblinde behandeling van 12 weken met: Groep A: 25 mg

RhuDex (31,75 mg RhuDex-cholinezout), tweemaal daags (BID) 1 zakje met een mix van 750 mg RhuDex-granulaat en 2250 mg placebo-granulaat Groep B: 50 mg RhuDex (63,5 mg RhuDex-cholinezout) tweemaal daags (BID) 1 zakje met een mix van 1500 mg RhuDex-granulaat en 1500 mg placebo-granulaat Groep C: 100 mg Rhudex (127 mg Rhudex-cholinezout) tweemaal daags (BID) 1 zakje met 3000 mg RhuDex-granulaat Groep D: Placebogranulaat voor RhuDex. tweemaal daags (BID) 1 zakje met 3000 mg placebogranulaat

Inschatting van belasting en risico

De behandeling met RhuDex kan leiden tot bijwerkingen of ongemakken.

Tot de vaak voorkomende bijwerkingen (bij 1 op de 10 mensen of meer) behoren:

- hoofdpijn
- wazig zien
- diarree, frequente ontlasting, overgeven, misselijkheid
- verkoudheid (nasofaryngitis)
- verminderde eetlust
- duizeligheid
- hoesten
- opvliegers

De volgende bijwerkingen komen ook voor, maar niet vaak:

- snelle hartslag (hartkloppingen)
- irritatie en roodheid van het vlies dat het oog bedekt (conjunctivitis), droge ogen, problemen met zien
- pijn in de bovenbuik, buikpijn, constipatie, dyspepsie (pijn en ongemak in de bovenbuik), gasvorming/maagklachten, pijnlijke lippen
- pijn of druk op de borst, griepachtige verschijnselen, vermoeidheid
- ontsteking van de maag en darmen (virale gastro-enteritis), herpes van de mond, infecties van de hogere luchtwegen, gordelroos (herpes zoster)
- verhoogde alanineaminotransferase (leverwaarde), abnormale hartactiviteit (verlengd gecorrigeerd QT-interval op het electrocardiogram), verhoogde leverenzymwaarden, abnormale waarden bij de leverfunctietest
- hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie)
- pijn van het spier-skeletstelsel
- slaperigheid (somnolentie)
- ademhalingsproblemen (dyspneu), pijn in de keel/in het bovenste gedeelte van de hals (faryngolaryngeale pijn)
- verhoogde transpiratie (hyperhidrose)
- blozen, aderontsteking (flebitis)

RhuDex kan ook bijwerkingen veroorzaken die tot nu toe onbekend zijn.

Tests

De onderzoeksgelateerde tests kunnen risico*s met zich meebrengen of leiden tot ongemakken:

- Bloedafname: Dit kan leiden tot ongemak, blauwe plekken of, ongebruikelijk, bloedstolsels in de ader(en) op de plaats waar de naald erin wordt gestoken. In

zeldzame gevallen kan veneuze ontsteking (tromboflebitis) of zenuwletsel optreden.

Bij elk bezoek wordt ongeveer 30 ml bloed afgenomen. In totaal wordt tijdens het gehele onderzoek ongeveer 150 ml bloed afgenomen. Deze hoeveelheid zou bij volwassenen geen problemen moeten opleveren. Ter vergelijking: bij een bloedbank wordt in één keer 500 ml bloed afgenomen.

- Elektrocardiogram (ECG): U wordt verzocht om plat op een tafel te gaan liggen, waarna diverse elektrodepads (vergelijkbaar met stickers) op het lichaam worden geplakt, die tijdelijke roodheid of jeuken kunnen veroorzaken.

- Echografie: Bij deze test wordt een gelachtig glijmiddel gebruikt om de overdracht van geluidsgolven te versterken. Dit onderzoek is niet-invasief (dit betekent dat de arts hiervoor niet in uw huid hoeft de snijden of via een lichaamsopening het onderzoek uitvoert) en er zijn geen relevante gekende risico's voor u, behalve dat er een lichte druk wordt uitgeoefend. Informeer uw arts als u weet dat u mogelijk allergisch bent voor het contactmiddel (als u over deze informatie beschikt).

- Fibroscan (alleen indien beschikbaar in uw onderzoekscentrum): Deze technologie lijkt op een echografie-apparaat. Dit onderzoek is niet-invasief (dit betekent dat de arts hiervoor niet in uw huid hoeft de snijden of via een lichaamsopening het onderzoek uitvoert) en er zijn geen relevante gekende risico's voor u, behalve dat er een lichte druk wordt uitgeoefend. Informeer uw arts als u weet dat u mogelijk allergisch bent voor het contactmiddel (als u over deze informatie beschikt).

Contactpersonen

Publiek

AML Clinical Services BV

Tempelzicht 8
3210 - Linden (Vlaams-Brabant) 3210
NL

Wetenschappelijk

AML Clinical Services BV

Tempelzicht 8
3210 - Linden (Vlaams-Brabant) 3210
NL

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)

De patiënt moet in staat zijn om de informatie over het onderzoek te begrijpen en heeft het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekend.

2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van ≥ 18 en < 75 jaar

3. PBC is vastgesteld op grond van minimaal 2 van de volgende 3 criteria (conform de praktijkrichtlijnen van de European Association for the Study of the Liver [2017]):

- chronische cholestatische ziekte (verhoogde serumalkalinefosfatase [ALP]-spiegel) gedurende minimaal 6 maanden

- positieve anti-mitochondriale antilichaamtiter of aanwezigheid van PBC-specifieke antilichamen

- leverbiopsie die overeenkomt met de diagnose niet-cirrotische PBC

4. behandeling met UDCA gedurende minimaal 6 maanden (met een stabiele dosis gedurende ≥ 3 maanden van minimaal 12 mg/kg/dag) voorafgaand aan de baseline en er zijn dosismwijzigingen voorzien tijdens de deelname aan het onderzoek

5. Onvoldoende response op de behandeling met UDCA gedefiniëerd als serum-ALP-spiegels tussen 1,5x à 10x de bovenste normale limiet (ULN) bij screening

6. Vrouwen die zwanger kunnen raken stemmen in met het gebruik van een zeer effectieve methode van anticonceptie, gedurende de volledige duur van het onderzoek en gedurende de laatste 4 weken na de laatste dosering van het onderzoeksgeneesmiddel, gedefiniëerd als anticonceptiemethodes met het laagste falingspercentage (ofwel minder dan 1% per jaar) bij continu en correct gebruik, zoals implanteerbare of injecteerbare anticonceptiemiddelen, gecombineerde orale anticonceptiemiddelen, sommige vormen van intra-uteriene hulpmiddelen, seksuele onthouding of een gesteriliseerde partner. Vrouwen die niet zwanger kunnen raken (chirurgisch steriel [bijv. hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöphorectomie] of postmenopausaal, met minimaal 2 jaar zonder spontane menstruaties) kunnen deelnemen aan het onderzoek. Het ligt

in de verantwoordelijkheid van de onderzoeker om te bepalen of de patiënt gebruik maakt van een voldoende betrouwbare methode van anticonceptie voor deelname aan het klinische onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis of aanwezigheid van andere relevante, concomitante leveraandoeningen, waaronder:

- positieve hepatitis B- of C-serologie: hepatitis B-oppervlakteantigeen, antilichamen tegen hepatitis B-kernantigeen (anti-HBc+), antilichamen tegen hepatitis C-virus (anti-HCV+)

Opmerking: Patiënten met alleen anti-HBc+ en een negatieve uitslag voor hepatitis B-virus-DNA en patiënten met alleen anti-HCV+ en een negatieve uitslag voor hepatitis C-virus-RNA mogen wel deelnemen.

- primaire scleroserende cholangitis
- ziekte van Wilson
- hemochromatose
- huidige histologisch en serologisch aantoonbare klinische diagnose van concomitante auto-immunhepatitis die behandeling behoeft
- non-alcoholische steatohepatitis
- alcoholische steatohepatitis
- cholangiocarcinoom
- door geneesmiddelen veroorzaakte leveraandoening
- verdenking op of aangetoonde leverkanker

2. Behandeling met een van de volgende geneesmiddelen gedurende de laatste 4 weken voorafgaand aan de screening: iedere vorm van glucocorticosteroiden, azathioprine of andere immunosuppressiva (bijv. cyclofosfamide, cyclosporine, methotrexaat, tacrolimus, 6-mercaptopurine, colchicine) of pentoxifylline

Opmerking: Behandeling met dermale, inhalatieve of nasale topische glucocorticosteroiden gedurende maximaal 10 dagen binnen de 4 weken voorafgaand aan de screening of als geplande concomitante behandeling voor maximaal 10 dagen/4 weken is toegestaan.

3. Behandeling met farnesoïde X-receptoragonisten en/of biologische geneesmiddelen (bijv. anti-TNF- α)-therapie) binnen de laatste 8 weken voorafgaand aan de screening

4. Behandeling met fibraten, tenzij in een stabiele dosis binnen de laatste 8 weken voorafgaand aan de screening en geen te verwachten wijzigingen in het doseringsregime gedurende de deelname aan het klinische onderzoek

5. Aantoonbare levercirrose op basis van een erkende diagnostische methode (bijv. histologie, fibrose-4-[FIB-4]-score > 4,03, fibroscan $\geq$ 16,9 kPa)

6. Geschiedenis van of aanwezigheid van hepatische decompensatie (bijv. hepatische encefalopathie als gevolg van varicesbloedingen of slecht gecontroleerde ascites)

7. Serumalbumine van minder dan 3,2 g/dl bij screening

8. Totale bilirubine > 2x bovengrens van het normale bereik bij screening
9. Aspartaataminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) > 5x bovengrens van het normale bereik bij het screeningbezoek
10. Geschiedenis van beroerten of ziekten van de kransvaten
11. Geschiedenis van plotseling overlijden of overlijden als gevolg van cardiovasculaire aandoeningen bij verwanten in de eerste graad, nog voor de leeftijd van 50
12. Geschiedenis of familiegeschiedenis van erfelijke bloedstollingsstoornissen
13. Bekende, relevante infectieziekten (bijv. actieve tuberculose, verworven immunodeficiëntiesyndroomdefiniërende aandoeningen)
14. Abnormale nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid op basis van cystatine C < 60 ml/min.) bij screeningbezoek
15. Schildklierstimulerend hormoon > bovengrens van het normale bereik (verhoogde waarden [4,2-10 µU/ml] zijn aanvaardbaar, mits het gemeten vrije thyroxine 4 [T4] binnen het normbereik valt)
16. Recente geschiedenis van aanzienlijke alcoholconsumptie (gemiddeld > 30 g/dag bij mannen en > 20 g/dag bij vrouwen) gedurende een periode van meer dan 3 maanden achteraan, binnen een 1 jaar voor de screening
17. Niet in staat zijn om de eigen alcoholconsumptie betrouwbaar te bepalen, op basis van inschatting van de onderzoeker
18. Alle ziekten of medische aandoeningen die de veiligheid van de patiënt in gevaar kunnen brengen, haar/zijn therapietrouw negatief zou kunnen beïnvloeden of die van invloed kunnen zijn op de resultaten van het onderzoek
19. Eerdere of gelijktijdige infectie met HIV
20. Vroegere of huidige kanker, afgezien van cervicaal carcinoma in situ, behandeld basaalcelcarcinoom of iedere andere vorm van curatief behandelde kanker < 3 jaar voor toelating tot het onderzoek
21. Bekende intolerantie/overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel of de bestanddelen ervan, dan wel tegen geneesmiddelen met een vergelijkbare chemische structuur of een vergelijkbaar farmacologisch profiel
22. Goed onderbouwde twijfels ten aanzien van de medewerking van de patiënt, bijvoorbeeld op grond van verslaving aan alcohol, drugs of geneesmiddelen
23. Bestaande of beoogde zwangerschap of borstvoeding
24. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met toediening van een onderzoeksgeneesmiddel in de afgelopen 30 dagen of ≤ 5 halfwaardetijden van het vroegere onderzoeksgeneesmiddel, al naar gelang welke periode langer is, voorafgaand aan het screeningbezoek, gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek of vroegere deelname aan dit onderzoek met ontvangst van het onderzoeksgeneesmiddel
25. Afhankelijkheid (als werknemer of familielid) van de sponsor/opdrachtgever of de onderzoeker
26. Verplichtingen ten aanzien van een instelling op grond van een gerechtelijk bevel of overheidsbevel
27. Handelingsonbekwaamheid of beperkte handelingsonbekwaamheid

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	21-06-2021
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rhudex
Generieke naam:	Rhudex

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2020-001961-34-NL
CCMO	NL74708.056.20
Ander register	see J

Resultaten

Einddatum onderzoek: 08-03-2023

Datum resultaten gemeld: 24-11-2023

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

17-11-2023