

SAMENVATTING VOOR LEKEN
PROTOCOL VOOR KLINISCH ONDERZOEK
ACH UCP-301
EudraCT-nummer 2013-002952-34
IND-nummer 64,905

Wie heeft het onderzoek gefinancierd?

Atlantic Pharmaceuticals Ltd, Atlantic House, 10 Rose & Crown Walk, Saffron Walden, Essex, CB10 1JH, Verenigd Koninkrijk.

Telefoon: +44 (0)1799 619 413

Email: info@atlantichc.com

Website: www.atlantic.com

Titel van dit fase 3-onderzoek:

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van topisch alicaforsen-klysmas bij proefpersonen met actieve, chronische, antibioticarefractaire, primaire idiopathische pouchitis.

- Een fase 3-onderzoek is een onderzoek waarbij bij een groot aantal patiënten een nieuwe behandeling wordt getest.
- In dit onderzoek vergeleken onderzoekers het testgeneesmiddel (alicaforsen-klysmas) met placebo (klysmavloeistof die er identiek uit ziet, maar geen geneesmiddel bevat).
- Het randomiseren van patiënten, d.w.z. het willekeurig (per toeval) indelen in behandelingsgroepen van gelijke grootte, helpt om de verschillen tussen de groepen te verkleinen. Dit maakt de vergelijking tussen de groepen eerlijker.
- Dit onderzoek was ook 'dubbelblind'. Dat betekent dat noch de patiënten, noch de artsen wisten wie welke behandeling kreeg. Dit werd gedaan om te garanderen dat de onderzoeksresultaten op geen enkele manier beïnvloed werden.

Er was ook een optionele vervolgfase met open-label-toegang beschikbaar voor patiënten in dit onderzoek (behalve voor patiënten in Frankrijk – de nationale regelgevende instantie heeft dit deel van het onderzoek afgewezen).

Alicaforsen-klysmas is een experimenteel product dat bedoeld is voor gebruik bij darmontstekingsziekten. Dit onderzoek was gericht op pouchitis.

Als opdrachtgever van dit onderzoek vinden wij van Atlantic Pharmaceuticals Ltd. het belangrijk om de resultaten met u te delen. Toen het onderzoek eindigde, stelden we een wetenschappelijk rapport met alle gegevens op.

Dit is een korte samenvatting van dat rapport.

Algemene informatie over het klinische onderzoek:

Hartelijk bedankt voor uw deelname aan het klinische onderzoek naar het geneesmiddel alicaforsen-klysmas.

Het onderzoek vond plaats in België, Canada, Zwitserland, Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk, Ierland, Israël, Italië, Nederland en de Verenigde Staten.

138 volwassen vrijwilligers (patiënten) in 42 klinische centra namen deel aan de dubbelblinde fase van het onderzoek, van wie er 65 kozen voor deelname aan de vervolgfase met open-label-toegang.

Toen u het onderzoek beëindigde, waren andere patiënten er misschien net mee begonnen. Het gehele onderzoek, waaronder de optionele vervolgfase met open-label-toegang, duurde iets meer dan 3 jaar. De eerste patiënt werd in februari 2016 gerekruteerd en de laatste patiënt was in oktober 2018 klaar met de dubbelblinde fase. De laatste patiënt van de fase met open-label-toegang voltooide het onderzoek in maart 2019.

Het voornaamste doel van het onderzoek was te onderzoeken hoe goed alicaforsen-klysma was in het genezen van het ontstekingsgebied in de darm die de 'pouch' wordt genoemd, en hoe goed het werkte bij het verminderen van het aantal toiletbezoeken (stoelgangfrequentie) van patiënten.

De patiënten werden gerandomiseerd naar het krijgen van alicaforsen-klysma of placebo-klysma gedurende een periode van 6 weken, en doorliepen daarna een opvolgperiode van 20 weken.

Tijdens het dubbelblinde deel van het onderzoek diende elke patiënt zichzelf gedurende 42 dagen (6 weken) eenmaal daags een 240 mg alicaforsen-klysma/placebo-klysma toe. De patiënten vulden gezondheidsvragenlijsten in en er werden ook bloedmonsters afgenomen om de concentraties van alicaforsen te testen.

De patiënten werden in week 1 telefonisch benaderd om de naleving en veiligheid te beoordelen.

Ze gingen in week 3, 6 en 10 naar het onderzoekscentrum voor bespreking van medicaties, beoordeling van klinische symptomen van pouchitis en de gezondheidsstatus, registratie van eventuele bijwerkingen en het invullen van veiligheidsbeoordelingen conform het protocol.

Bij deze bezoeken werd ook de Pouchitis Disease Activity Index (PDAI, index van pouchitis-ziekteactiviteit) beoordeeld.

In week 18 en 26 werden opvolgbezoeken gepland.

Na week 26 konden de patiënten ervoor kiezen om toegang te krijgen tot open-label alicaforsen-klysma (behalve patiënten in Frankrijk – de nationale regelgevende instantie heeft dit deel van het onderzoek afgewezen). 65 van de 138 patiënten kozen hiervoor.

Wederom diende elke patiënt zichzelf gedurende 42 dagen (6 weken) eenmaal daags een 240 mg alicaforsen-klysma toe.

De beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid werden geregistreerd door de onderzoeksartsen voor het onderzoek.

Waarom werd dit onderzoek verricht?

Dit onderzoek werd gedaan om patiënten met pouchitis te helpen. Pouchitis is een ziekte die pijn en ongemak (ontsteking) in de pouch veroorzaakt.

Patiënten met een pouch hebben een operatie ondergaan waarbij hun hele dikke darm is weggenomen, waarna een stuk van de dunne darm is gebruikt om een vervangende dikke darm te maken (ileo-pouch-anale anastomose (IPAA)).

Pouchitis is een ziekte die zich op verschillende manieren kan uiten. Sommige patiënten hebben chronische actieve ziekte, terwijl sommige patiënten onregelmatige aanvallen van de actieve ziekte hebben. Sommige patiënten reageren op antibiotica, anderen op andere geneesmiddelen, en weer anderen reageren op geen enkele behandeling.

Er is momenteel geen goedgekeurd geneesmiddel specifiek voor pouchitis.

Welke patiënten werden in dit onderzoek opgenomen?

In dit onderzoek werden 138 volwassen mannen en vrouwen opgenomen die een operatie aan de dikke darm (IPAA) hadden ondergaan en eerder pouchitis met actieve ziekte hadden gehad.

Van de 138 patiënten waren er 58 vrouw en 80 man, allen in de leeftijd van 19 tot 70 jaar.

Om aan het onderzoek te beginnen moesten patiënten actieve pouchitis hebben, op basis van klinische beoordelingen zoals endoscopische ontsteking en door de patiënt gemelde darmsymptomen.

De patiënten moesten ook 2 weken stoppen met alle antibiotica voordat ze met het onderzoek begonnen.

Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Het onderzoek behaalde niet de primaire doelen:

1. Er waren geen statistisch significante verbeteringen in endoscopische genezing, of klinische symptomen of indicatoren van gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven bij patiënten met actieve antibioticarefractaire pouchitis na behandeling met alicaforsen-klysma eenmaal daags gedurende 6 weken vergeleken met placebo-klysma.
Deze uitkomst werd niet verwacht door de onderzoekers.
2. Er werd echter een lichte trend gezien in het voordeel van alicaforsen bij de verbetering van de stoelgangfrequentie van patiënten.
3. De concentraties van alicaforsen in het bloed (farmacokinetiek) op dag 1 (baseline) en dag 42 (week 6) gaven aan dat de blootstelling van het hele lichaam aan alicaforsen minimaal is wanneer het als klysma wordt toegediend.
Deze uitkomst werd verwacht, aangezien het bekend is dat alicaforsen weinig door het lichaam wordt opgenomen wanneer het als klysma wordt gegeven.
4. De 6 weken durende behandeling met alicaforsen-klysma werd over het algemeen goed verdragen: de meeste bijwerkingen waren licht tot matig in hevigheid en niet ernstig, en hielden volgens de onderzoeker geen verband met het onderzoeksgeneesmiddel.
5. Er waren tijdens het hele onderzoek 8 ernstige bijwerkingen. Geen daarvan bleek met het geneesmiddel verband te houden.
6. Alle bijwerkingen, waaronder de enkele die ernstig waren, verdwenen snel en zonder aanhoudende symptomen.
7. Er waren weinig afwijkingen in laboratoriumtesten en klinisch betekenisvolle veranderingen in de vitale functies.

Deze vier veiligheidsuitkomsten werden verwacht, aangezien het al bekend is dat alicaforsen een relatief veilig geneesmiddel is.

Van welke bijwerkingen hadden patiënten last?

Meer dan 10% van de patiënten in de placebogroep had last van buikpijn.

Meer dan 5%, maar minder dan 10% van de patiënten in de placebogroep had last van:

- anorectaal ongemak (ongemak in het gebied net binnen de anus)
- verergering van pouchitis
- diarree (vloeibare ontlasting)

Meer dan 5%, maar minder dan 10% van de patiënten in de alicaforsen-groep had last van:

- nasofaryngitis (verkoudheid)
- verergering van pouchitis

Andere bijwerkingen werden door minder dan 5% van beide groepen ervaren.

Wat gaat er nu gebeuren?

Atlantic Pharmaceuticals Ltd. heeft uitgebreid advies ingewonnen bij toonaangevende professionals op medisch en regelgevingsgebied, en de endoscopische gegevens van het onderzoek zijn onlangs opnieuw geanalyseerd met nieuwe wetenschappelijke methoden.

Hieruit kwamen enkele positieve resultaten naar voren en we zijn van plan om met de regelgevende instanties te praten over een route naar officiële goedkeuring van alicaforsen voor gebruik bij pouchitis.

Mocht u vragen hebben, neem dan contact op met de arts of het onderzoekspersoneel op uw onderzoekslocatie.

Er zal ook een samenvatting van de wetenschappelijke resultaten gepubliceerd worden op de officiële webportalen www.clinicaltrials.gov en www.ema.europa.eu