

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd werkzaamheids en veiligheidsonderzoek met cross-overopzet met PA101 bij patiënten met indolente systemische mastocytose

Gepubliceerd: 04-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primair: Het bepalen van het werkzaamheidsprofiel van PA101 dat via een hoogefficiënte vernevelaar (eFlow®, PARI) wordt toegediend, vergeleken met placebo na 6 weken van behandeling bij patiënten met indolente systemische mastocytose (ISM) die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41987

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dinatriumcromoglicaat studie bij ISM patiënten

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Indolente systemische mastocytose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Patara Pharma, LLC

Overige ondersteuning: Pharmaceutical company: Patara Pharmaceuticals LLC;U.S.A

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dinatriumcromoglicaat [cromolynnatrium]), indolente systemische mastocytose, Veiligheid en werkzaamheid, Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheidsanalyses zullen voor elk cohort apart worden uitgevoerd.

Primair:

- o Veranderingen ten opzichte van de baseline in totale symptoomscore aan de hand van de vragenlijst MAS Plus na 6 weken

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- o Veranderingen ten opzichte van de baseline in elk domein van orgaansystemen in de vragenlijst MAS Plus

- o Veranderingen ten opzichte van de baseline in elke symptoomscore in de vragenlijst MAS Plus

- o Veranderingen ten opzichte van de baseline in de score voor kwaliteit van leven in de vragenlijst MIQ

- o Veranderingen ten opzichte van de baseline in de score voor kwaliteit van leven in de vragenlijst SF-36

- o PGIC-score

- o Deel van patiënten dat noodmedicatie nodig had (d.w.z. gecontroleerde tegenover niet-gecontroleerde patiënten)

o Frequentie van noodmedicatiegebruik

o Verandering ten opzichte van de baseline in belasting van mestcellen (d.w.z. biomarkers in plasma en urine)

Farmacokinetische metingen:

Farmacokinetische metingen zullen voor elke cohort worden geschat.

* Maximumconcentratie (C_{max})

* Tijd tot maximumconcentratie (T_{max})

* Terminale eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$)

* Oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdkromme vanaf tijdstip 0 tot tijdstip van laatste meetbare geneesmiddelconcentratie (AUC_{0-t})

* Oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdkromme vanaf tijdstip 0 tot oneindig (AUC_{0-inf}).

Veiligheidsmetingen:

Veiligheidsanalyses zullen voor elk cohort apart worden uitgevoerd en gecombineerd.

* Bijwerkingen

* Veranderingen in vitale functies

* Veranderingen in 12-afleidingen-ECG

* Veranderingen in klinische laboratoriumtesten (d.w.z. hematologie, biochemie en urineanalyse)

Statistische metingen: Werkzaamheidsanalyses zullen voor elk cohort apart

worden uitgevoerd. Om te testen op significante verschillen tussen de behandelingen wat betreft de primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten, zal covariantieanalyse (ANCOVA) worden gebruikt met volgorde, behandeling (PA101 en placebo, of PA101 en Nalcrom) en periode als de vaste effecten, en patiënt genest binnen volgorde als een willekeurig effect, en de baselinescore als de covariabele. Op basis van het model zal het verschil tussen de behandelingen geschat worden, samen met de tweezijdige 95% betrouwbaarheidsintervallen.

FK-parameters en plasmaconcentraties van cromolynnatrium zullen voor elk cohort apart samengevat worden naar behandeling en gecombineerd worden. De samenvattende statistieken zullen gepresenteerd worden als het geometrisch gemiddelde, rekenkundig gemiddelde, rekenkundige standaarddeviatie, minimum, mediaan, maximum en n. Voor T_{max} zullen geen geometrische statistieken worden gepresenteerd. Voor cohort 2 zullen na logaritmische transformatie C_{max}- en AUC-waarden onderworpen worden aan een covariantieanalyse (ANCOVA) met volgorde, behandeling en periode als de vaste effecten en patiënt genest binnen volgorde als een willekeurig effect. Ter vergelijking zullen puntschattingen en 90% BI voor het verschil tussen PA101 en Nalcrom worden samengesteld met behulp van de residuele gemiddelde kwadratische fout, verkregen uit de ANCOVA. De punt- en intervalschattingen zullen daarna teruggetransformeerd worden om schattingen te geven van de verhouding van het geometrische kleinste kwadratengemiddelde en het overeenkomstige 90% BI.

Voor veiligheidsanalyses zullen cohorten apart worden samengevat en gecombineerd. De incidentie van bijwerkingen zal tussen de behandelingsgroepen

vergeleken worden. Samenvattende tabellen en vermeldingen van individuele patiënten zullen voor alle veiligheidsmetingen gegeven worden, en de resultaten zullen per behandeling worden gepresenteerd. Beschrijvende statistieken zullen gebruikt worden om waar van toepassing de gegevens samen te vatten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mestcelactivatie syndromen (MCB) worden steeds belangrijker bij volwassenen en Kinderen . Mastocytose is een ziekte die wordt gekenmerkt door een pathologische toename van het aantal mestcellen in verschillende weefsels (huid, milt, lever, maagdarmkanaal en beenmerg). Er zijn momenteel geen curatieve therapieën voor mastocytose, en patiënten worden behandeld symptomatisch.

Geïnhaleerd cromolynnatrium wordt gebruikt als een anti-ontstekingsmiddel in het beheer van

allergisch astma bij volwassenen en pediatrische patiënten (dwz 2 jaar en ouder). Dit wordt regelmatig gegeven via orale inhalatie met een universele vernevelaar van dosis tot 20 mg vier keer per dag of als een inhalator (ie, droge poeder inhalator [DPI] en inhalator afgemeten dosis [MDI] , (hoewel op dit moment niet op de markt gebracht is) van dosis tot 20 mg viermaal daags.

Oral cromolyn natrium wordt momenteel gebruikt bij de behandeling van patiënten met mastocytose en voedsel intolerantie en vier keer per dag oraal toegediend in doseringen tot 200 mg.

Cromolynnatrium is getest met dosis tot 80 mg als een enkelvoudige orale inhalatie en tot

4 mg intraveneus bij gezonde patiënten.

Langdurige behandeling met cromolynnatrium toegediend via inhalatie, orale, intranasale en oculaire zijn gemeld als veilig en verdragen bij alle patiëntenpopulatie en leeftijdsgroepen waaronder pediatrische patiënten

Doel van het onderzoek

Primair:

Het bepalen van het werkzaamheidsprofiel van PA101 dat via een hoogefficiënte vernevelaar (eFlow®, PARI) wordt toegediend, vergeleken met placebo na 6 weken van behandeling bij patiënten met indolente systemische mastocytose (ISM) die symptomatisch zijn ondanks dat zij standaardbehandelingen volgen

Secundair:

Het vergelijken van het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van PA101 met dat van oraal cromolynnatrium dat in de handel is (open-labelcontrole)

Het beoordelen van de veiligheid, de verdraagbaarheid en het farmacokinetische (FK) profiel van PA101

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch fase 2-onderzoek met twee cohorten met 6-weekse behandeling en cross-over in twee perioden naar de werkzaamheid en veiligheid van PA101 bij 36 patiënten met ISM. Cohort 1 is gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. Cohort 2 is een open-labelvergelijking van PA101 met een product dat in de handel verkrijgbaar is (d.w.z. oraal cromolynnatrium [Nalcrom®]).

Na het screeningsbezoek (SB) doorlopen patiënten die voor deelname in aanmerking komen een aanlooperperiode van 14 dagen (± 2 dagen). Patiënten die ingeschreven worden in de aanlooperperiode moeten:

- * symptomen ervaren met een ernstigheidsscore van ten minste 4 gedurende ten minste 7 van de 14 dagen van de aanlooperperiode met ten minste één kwalificerend symptoom uit elk van ten minste twee orgaansystemen, ondanks het gebruik van H1- en H2-antihistamines en andere anti-mediatortherapie (niet goed onder controle gebracht), en

- * momenteel niet oraal cromolynnatrium gebruiken.

De symptoomscores voor het bepalen van de geschiktheid worden vastgesteld tijdens de aanlooperperiode van twee weken, gebruikmakend van een elektronisch dagboek (eDiary). Na de aanlooperperiode zal er een baselinebezoek worden afgelegd om de geschiktheid te bevestigen.

De orgaansystemen en de kwalificerende symptomen die vermeld staan op de aangepaste vragenlijst Mastocytosis Activity of Symptoms (MAS Plus), zijn: huid (pruritus, urticaria en rode huidvlekken), maag-darm (diarree en buikpijn), centraal zenuwstelsel (hoofdpijn en concentratieproblemen), skeletspierstelsel (botpijn) en algemeen (vermoeidheid).

Als patiënten bij het baselinebezoek van periode 1 voldoen aan alle geschiktheidscriteria, zullen zij op de eerste dag van de behandelingsperiode (baselinebezoek 1) in een verhouding van 2:1 willekeurig worden toegewezen aan een van twee behandelingscohorten (d.w.z. cohort 1 of 2) en in een verhouding van 1:1 aan een van twee behandelingsvolgordes, volgens het randomisatieschema in figuur 1. Elk behandelingscohort zal twee behandelingsperioden van elk 6 weken omvatten in een cross-overopzet van 2 perioden. In cohort 1 (n=24) zullen patiënten twee inhalatiebehandelingen (d.w.z. 40 mg PA101 en placebo PA101) driemaal daags (TID) ontvangen via eFlow gedurende elk zes weken op een dubbelblinde wijze met cross-over in twee perioden, met een wash-outperiode van 4 weken tussen de behandelingsperioden. In cohort 2 (n=12) zullen patiënten oraal cromolynnatrium (d.w.z. Nalcrom-capsule) 200 mg viermaal daags (QID) en geïnhaleerd 40 mg PA101 TID via eFlow ontvangen gedurende elk 6 weken op een open-labelwijze met cross-over in twee perioden, met een wash-outperiode van 4 weken tussen de behandelingsperioden

De patiënten zullen in de behandelingsperiode dezelfde dagelijkse dosis van H1- en H2-antihistamines als voorafgaand aan de randomisatie gebruiken, evenals dezelfde dagelijkse dosis van andere toegestane medicatie. H1-antihistamines (aanvullende doses van huidig gebruikte H1-antihistamines of een ander H1-antihistamine dat ten tijde van opname in het onderzoek niet werd gebruikt) zijn in de behandelingsperiode en naar oordeel van de onderzoeker toegestaan als noodmedicatie, indien de klinische symptomen met de toegewezen onderzoeksbehandeling niet onder controle worden gebracht. Gebruik van noodmedicatie zal in het casusformulier worden geregistreerd ten behoeve van vergelijking tussen behandelingsgroepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar een van de twee volgende behandelingscohorten met 2 behandelingsperioden in elk cohort: Cohort 1 (n=24): Dubbelblind > Behandeling 1: 40 mg PA101 TID, orale inhalatie via eFlow gedurende 6 weken > Behandeling 2: placebo PA101 TID, orale inhalatie via eFlow gedurende 6 weken Cohort 2 (n=12): open-label > Behandeling 1: Nalcrom® 200 mg QID, orale capsule gedurende 6 weken > Behandeling 2: 40 mg PA101 TID, orale inhalatie via eFlow gedurende 6 weken Geschikte patiënten in elk cohort zullen bij het baselinebezoek van periode 1 willekeurig toegewezen worden aan één van twee behandelingsvolgordes (zie figuur 1) in een verhouding van 1:1. Tussen twee behandelingsperioden in elk behandelingscohort zal een wash-outperiode van 28 ± 4 dagen zitten. Proefpersonen zullen de toegewezen geïnhaleerde onderzoeksbehandeling (PA101 en placebo PA101) driemaal daags ontvangen: 08:00 uur, 14:00 uur en 20:00 uur (± 1 uur). Patiënten zullen de orale onderzoeksbehandeling (Nalcrom capsule) viermaal daags ontvangen: 07:00 uur, 12:00 uur, 17:00 uur en 22:00 uur (± 1 uur). Tijdens bepaalde behandelingsbezoeken (d.w.z. V1, V3 en V5) zal een deelgroep van de patiënten (ongeveer 6 patiënten per cohort) de toegewezen ochtendbehandeling in de kliniek ontvangen en tot 6 uur in de kliniek blijven voor seriële FK-bloedafnames. Personen zal worden gevraagd om gedurende de aanlooperperiode, de behandelingsperioden en de wash-outperiode symptoomscores dagelijks bij te houden in een elektronische eDiary. De beoordelingen van de kwaliteit van leven zullen bij het baselinebezoek worden uitgevoerd en gedurende elke behandelingsperiode op van tevoren bepaalde behandelingsbezoeken in de kliniek.

Inschatting van belasting en risico

Het is mogelijk dat enkele van de onderwerpen in de vragenlijsten gevoelig of pijnlijk kunnen zijn. De onderzoeksartsen zullen ervoor zorgen dat overleg plaats vindt in een aparte ruimte en zullen er zoveel mogelijk voor zorgen om het de proefpersoon / ouder / verzorger zo ontspannen en comfortabel mogelijk te maken.

Wat is het mogelijk voordeel voor de proefpersonen?

Door deel te nemen aan dit onderzoek is er geen gegarandeerd voordeel voor de proefpersonen. Als de behandeling werkt kan het helpen om de ziekte te

verlichten. De onderzoeksarts zal de balans van risico's en voordelen beoordelen van voortzetting van de deelname aan het onderzoek. Zelfs als de proefpersonen niet persoonlijk profiteren van het onderzoek kan de verkregen informatie de ontwikkeling van betere behandelingen vergemakkelijken voor patiënten met Indolent Systemisch Mastocytosis .

De onderzoeksarts zal alternatieve behandelingsopties bespreken met de proefpersoon / ouders / verzorgers voor toekomstige zorg van de proefpersoon.

Contactpersonen

Publiek

Patara Pharma, LLC

Suite 460, El Camino Real 11455
San Diego, California 92130
US

Wetenschappelijk

Patara Pharma, LLC

Suite 460, El Camino Real 11455
San Diego, California 92130
US

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)

Inclusiecriteria:

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten in de leeftijd van 18 tot en met 75 jaar
2. Diagnose van indolente systemische mastocytose (ISM) volgens de WHO-criteria en het consensusvoorstel (2001)
3. Ervaren van ten minste één kwalificerend symptoom in ten minste twee orgaansystemen gedurende de 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek, ondanks het gebruik van H1- en/of H2-antihistamines en/of andere anti-mediatortherapie
4. Ervaren van symptomen met een ernstigheidsscore van ten minste 4 gedurende ten minste 7 van de 14 dagen van de aanlooperperiode met ten minste één kwalificerend symptoom uit elk van ten minste twee orgaansystemen, ondanks het gebruik van H1- en/of H2-antihistamines en/of andere anti-mediatortherapie
5. Bereid en in staat om gedurende het onderzoek dagelijks een eDiary-apparaat te gebruiken
6. Ten minste 5 eDiary-rapporten ingevuld gedurende elk van twee achtereenvolgende weken van de aanlooperperiode, voorafgaand aan randomisatie (maximaal aantal mogelijke wekelijkse rapporten = 7 per week)
7. Patiënten moeten digitaal de licentieovereenkomst in de eDiary-software accepteren
8. Bereidheid en vermogen om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven alvorens enige onderzoeksprocedures worden uitgevoerd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

1. Gevorderde systemische mastocytose (d.w.z. agressieve systemische mastocytose [ASM], mestcelleukemie [MCL] of systemische mastocytose met een geassocieerde klonale hematologische niet-mestcellijnzijde [SM-AHNMD])
2. Huidige of recente voorgeschiedenis van klinisch significante cardiovasculaire, hematologische, renale, neurologische, hepatische, endocriene, psychiatrische, maligne of overige ziekten waardoor de patiënt risico zou kunnen lopen of waardoor de kwaliteit van de onderzoeksgegevens verstoord kunnen worden, naar oordeel van de onderzoeker
3. Gebruik van oraal cromolynnatrium binnen 6 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek
4. Voorgeschiedenis van behandeling met systemische corticosteroïden binnen 6 weken, of immunosuppressiva of anti-IgE monoklonale antilichamen (bv. omalizumab) binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek
5. Voorgeschiedenis van anafylaxie waarvoor systemische behandeling noodzakelijk was (d.w.z. corticosteroïden of epinefrine) binnen 12 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek
6. Een infectie van de bovenste of onderste luchtwegen binnen 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek

7. Voorgeschiedenis van maligniteit binnen de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van basocellulair carcinoom of cervixcarcinoom in situ
8. Grote chirurgische ingreep binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek
9. Voorgeschiedenis van bovenmatig gebruik of misbruik van alcohol (d.w.z. meer dan 3 eenheden per dag of meer dan 21 eenheden per week) binnen 12 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek
10. Voorgeschiedenis van misbruik van legale drugs of gebruik van illegale drugs of stoffen binnen 12 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek
11. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of indien zij kinderen kunnen krijgen niet bereid zijn om gedurende het onderzoek aanvaardbare anticonceptiemiddelen te gebruiken of seksuele onthouding in acht te nemen; vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten één betrouwbaar anticonceptiemiddel gebruiken (d.w.z. Pearl-index van minder dan 1%)
12. Deelname aan enig ander geneesmiddelenonderzoek binnen 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek
13. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid of intolerantie voor vernevelde medicatie of cromolynnatrium
14. Patiënten onder bewaking, onder beheer of opgenomen in een instelling op bevel van de overheid of gerechtelijke instanties
15. Patiënten die een zodanige relatie hebben dat zij afhankelijk zijn van de onderzoeker, het onderzoekspersoneel of de sponsor

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-07-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	eFlow® vernevelaar
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PA101
Generieke naam:	Cromolyn natrium /Cromoglicinezuur

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2015

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

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	EUCTR2014-004113-85-NL
CCMO	NL51277.094.14