

Een Pilot, Open-Label, Phase 2, Single-Center, Repeat Dose, Proof-of- Concept Safety naar Farmacodynamiek en Efficacy van Oraal Toegediende Dapansutrile Capsules bij Patie*nten met het syndroom van Schnitzler

Gepubliceerd: 16-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De doelen van deze clinical trial zijn als volgt: 1. Het onderzoeken van veiligheid, verdraagzaamheid en farmacokinetiek van dapansutrile capsules in patiënten met het syndroom van Schnitzler 2. Het onderzoeken van de klinische activiteit van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46617

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pilot studie naar gebruik van dapansutrile bij het syndroom van Schnitzler

Aandoening

- Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Syndroom van Schnitzler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Olatec Therapeutics LLC

Overige ondersteuning: Olatec Therapeutics LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Syndroom van Schnitzler

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire effectiviteitsuitkomst is de proportie Deelnemers met graad 0 of 1 symptomen van het syndroom van Schnitzler op de visite op dag 14.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire effectiviteit uitkomstmaten zijn:

- Foto*s van rug en andere delen van het lichaam waarop netelroos tijdens baseline aanwezig is.
- *Investigator Global Assessment of Disease Activity* score
- Uitkomsten dagboek (wordt dagelijks ingevuld)
- *Subject Global Assessment of Disease Activity* score
- *Subject Skin Assessment* score
- Temperatuur (oor)
- Tijd tot terugkeer van symptomen van het syndroom van Schnitzler, gedefinieerd als een score van graad 2 of hoger
- *Subject Global Evaluation of Treatment* score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het syndroom van Schnitzler is een zeldzame autoinflammatoire aandoening, gekarakteriseerd door chronische urticaria, botpijn, de aanwezigheid van een monoklonaal IgM antilichaam, en terugkerende koorts. Hoewel vele therapeutische opties in de literatuur zijn beschreven, namelijk: corticosteroïden, NSAIDs, colchicine, dapson, thalidomide, interferon- α , rituximab, immunoglobulines, en methotrexaat, blijft de behandeling van het syndroom van Schnitzler uitdagend. Patiënten zijn vaak afhankelijk van een hoge dosis corticosteroïden, met toxiciteit tot gevolg. Hoewel op de korte termijn vaak succesvol, zijn afweer onderdrukkende medicijnen over het algemeen niet effectief om lange-termijn remissie te bewerkstelligen. Hoewel de etiologie en pathofysiologie van het syndroom van Schnitzler onbegrepen blijft, suggereerde een case report van Pizzirani et al (2009) dat dysfunctie van het inflammasome en verwerking van IL-1 β bijdragen aan de onderliggende pathogenese. *Peripheral Blood Mononuclear Cells* (PBMCs) en monocytten van patiënten met het syndroom van Schnitzler produceren meer IL-1 β en IL-6 na LPS-stimulatie dan controle PBMCs (Ryan 2008, Pizzirani 2009, de Koning 2015). Omdat IL-1 β activiteit gemoduleerd wordt door IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra, welke de binding van IL-1 en IL-1 β aan IL-1R1 blokkeert), werd recombinant IL-1Ra, ofwel anakinra, onderzocht als therapie voor het syndroom van Schnitzler. Dit bleek met succes, binnen enkele uren nemen de urticaria af en binnen enkele dagen daalt het CRP en de leukocytose. Omdat er geen goedgekeurde behandelingen voor het syndroom van Schnitzler bestaan, wordt anakinra off-label gebruikt. De resultaten van deze proof-of-concept studie zullen ons inzicht geven in het potentiële gebruik van dapansutrile capsules als behandeling voor het syndroom van Schnitzler. De resultaten van deze studie zullen als handvaten dienen voor toekomstige klinische studies.

Doel van het onderzoek

De doelen van deze clinical trial zijn als volgt:

1. Het onderzoeken van veiligheid, verdraagzaamheid en farmacokinetiek van dapansutrile capsules in patiënten met het syndroom van Schnitzler
2. Het onderzoeken van de klinische activiteit van dapansutrile capsules, waaronder het veranderen van symptomen van het syndroom van Schnitzler, na het staken van anakinra
3. Het onderzoeken van farmacodynamiek en verandering in ontstekingsparameters na orale toediening van dapansutrile capsules, vanaf het staken van anakinra, en na het staken van alle medicatie

Onderzoeksopzet

Dit is een Pilot, Open-Label, Phase 2, Single-Center, Repeat Dose, Proof-of-Concept Safety naar Farmacodynamiek en Efficacy van Oraal Toegediende Dapansutrile Capsules bij Patiënten met het syndroom van Schnitzler welke onder controle is met anakinra. Ten minste 5, maar niet meer dan 10, patiënten zullen aan deze studie deelnemen.

Patiënten die gedurende 6 weken goed op anakinra (Kineret®) reageren zullen op dag 1 (screening/eerste visite) gescreend worden voor deelname aan deze studie. Wanneer patiënten daadwerkelijk in aanmerking komen voor deelname en informed consent is verkregen, zal de eerste dosis dapansutrile in een klinische setting (Radboudumc) worden toegediend. Dan zullen ook veiligheid- en effectiviteitsmetingen worden afgenomen. Deelnemers zullen gedurende 14 dagen tweemaal daags oraal dapansutrile innemen. Deelnemers zullen gedurende dag 1, dag 2, en dag 3, naast de dapansutrile, hun reguliere dosis anakinra blijven gebruiken om deze vervolgens te staken. Aan het einde van de 14 dagen dapansutrile zullen deelnemers alle medicatie stoppen tot de eerste symptomen van het syndroom van Schnitzler zich weer manifesteren. Deelnemers zullen dan contact zoeken met de onderzoekers en de kliniek (Radboudumc) bezoeken (Symptom Onset visit, of SOV) zodat de Investigator kan beslissen of de anakinra moet worden herstart. Daarnaast zullen deelnemers een bezoek brengen aan de kliniek op dag 5, 9, 14, 15, 16, 18, en 21 voor follow-up visites met daarnaast een telefonische afspraak op dag 42 (3 dagen) voor aanvullende follow-up. De dag 15 (1 dag), dag 16 (1 dag), en dag 18 (1 dag) bezoeken zullen alleen plaatsvinden wanneer de anakinra nog niet werd herstart.

Deelnemers krijgen de optie in Nijmegen te verblijven na de visite op dag 14 om zodoende gemakkelijk de follow-up visites van dag 15, 16, en 18 te volbrengen tot de symptomen van het syndroom van Schnitzler terugkeren. Een andere optie voor deze visites is een thuisbezoek van een studie verpleegkundige.

Metingen omtrent veiligheid zullen ieder bezoek worden afgenomen en deelnemers noteren frequentie en intensiteit van symptomen, inclusief lichaamstemperatuur, in een daarvoor bestemd dagboek. Veiligheid en verdraagzaamheid zullen middels monitoring van adverse events (AEs) geëvalueerd worden. Daarnaast zullen bevindingen bij lichamelijk onderzoek, de vitale parameters en laboratoriumuitslagen, inclusief ontstekingsparameters gemonitord worden.

Klinische activiteit wordt middels het dagboek, de *Global Assessment of Disease Activity* scorelijst en laboratorium- (inclusief ontstekingsparameters zoals CRP) en urineonderzoek worden geëvalueerd. Dagelijkse dagboeknotities zullen starten op dag 1 (screening/eerste visite) en doorgaan tot de Symptom Onset visit (SOV) of de visite op dag 21 (afhankelijk van welke zich als laatste voordoet).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dapansutrile capsules (100mg) zullen door de deelnemers zelf gedurende de 14 studiedagen oraal worden ingenomen. De eerste inname is op dag 1 (screening/eerste visite) en de laatste inname is op dag 14. De dosis bestaat uit vijf 100 mg dapansutrile capsules welke tweemaal daags, 12 uur uit elkaar, oraal worden ingenomen, resulterend in een totaal van 1 gram dapansutrile per dag. Als een deelnemer voor de visite op dag 14 een toename van symptomen ervaart, kan de Investigator beslissen de dosisfrequentie te verhogen tot een maximum van 2 gram per dag. Bij de bloedafnames zullen farmacokinetiek, klinische chemie,

en hematologie worden bepaald, evenals farmacodynamiek bepalingen in de urine. Deelnemers moeten een dagboek bijhouden, startend op dag 1 (screening/eerste visite) tot de Symptom Onset visit (SOV) of de visite op dag 21 (afhankelijk van welke zich als laatste voordoet).

Inschatting van belasting en risico

Omdat er geen goedgekeurde behandelingen voor het syndroom van Schnitzler bestaan, wordt anakinra off-label gebruikt. Het klinisch effect van anakinra is vaak snel zichtbaar. Binnen enkele uren na toediening nemen de urticaria af en binnen enkele dagen daalt het CRP en de leukocytose. De korte halfwaardetijd van anakinra (4 tot 6 uur) maakt dat patiënten dagelijks injecties moeten zetten welke als pijnlijk worden ervaren en soms leiden tot lokale irritatie. De studiemedicatie, dapansutrile capsules, wordt klinisch ontwikkelt voor de behandeling van het syndroom van Schnitzler en zou de bijkomende inflammatie kunnen remmen.

De belasting en risico's voor deelname aan deze studie worden als volgt samengevat:

- De tijd welke nodig is voor visites en het invullen van het dagboek
- Het afhouden of uitstellen van standaardtherapie
- Inname van 10 capsules per dag (tot 20 capsules wanneer de dosis wordt verhoogd)
- Het ondergaan van studie-gerelateerde onderzoeken zoals bloedafname, lichamelijk onderzoek, en afnemen van vitale parameters
- Potentiele bijwerkingen van het studiemedicijn (diarree, rugpijn, migraine, contactdermatitis, eczeem, hoofdpijn, of een allergische reactie)
- Potentieel ongemak ten gevolge van de evaluaties (met name bloedafname)
- Potentiele toename van de symptomen van het syndroom van Schnitzler

Contactpersonen

Publiek

Olatec Therapeutics LLC

Fifth Avenue Suite 25D 800
New York, NY 10065
US

Wetenschappelijk

Olatec Therapeutics LLC

Fifth Avenue Suite 25D 800
New York, NY 10065
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)

- 1) Mannelijke en vrouwelijke deelnemers van 18 jaar of ouder
- 2) Gediagnosticeerd met het syndroom van Schnitzler
- 3) Syndroom van Schnitzler welke goed onder controle is met Anakinra voor ten minste 6 weken voorafgaand aan de screening/eerste visite
- 4) Een score van 0 wat betreft syndroom van Schnitzler symptomen bij de screening/eerste visite
- 5) Medisch welbevinden dat volgens de Investigator acceptabel is voor deelname aan deze studie (met name op cardiovasculair, renaal en hepatisch gebied).
6. Wilsbekwaam en in staat om *informed consent* te geven. Tevens voldoende bekwaam om, in de ogen van de onderzoeker, de benodigdheden voor deelname te begrijpen en zich te houden aan studievoorwaarden, bijvoorbeeld omtrent het gebruik van nevenmedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Zwangerschap, een actieve zwangerschapswens of het geven van borstvoeding
- 2) Syndroom van Schnitzler welke niet goed onder controle is met Anakinra voor ten minste 6 weken voorafgaand aan de screening/eerste visite
- 3) Gebruik van, voor deze studie, niet toegestane medicatie/therapieën zoals immuuntherapieën of corticosteroïden
- 4) Actieve infectie binnen 3 dagen voor de screening/eerste visite

- 5) Medische voorgeschiedenis van of seropositief voor hiv, Hepatitis B of HbsAg, of antilichamen tegen Hepatitis C Virus (HCV)
- 6) Andere bijkomende somatische of psychiatrische comorbiditeit, inclusief alcoholabuis, welke volgens de Investigator een veilige/goede deelname zouden kunnen belemmeren
- 7) Deelname aan een andere trial en/of het gebruik van onderzoeksproducten/medicijnen binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening/eerste visite
- 8) Deelname aan andere, door Olatec Therapeutics LLC gesponsorde, studies, met name studie OLT1177-01, studie OLT1177-02, studie OLT1177-03, studie OLT1177-04 of studie OLT1177-05

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-05-2018
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a
Generieke naam:	dapansutrile

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2017-003282-98-NL
CCMO	NL64155.091.17