

Behandling van chronische idiopatische hoest (CIC) and chronische hoest bij patiënten met idiopatische longfibrosis (IPF) met PA101

Gepubliceerd: 11-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De doelstellingen van het onderzoek zijn als volgt: * 1 Effectiviteit van de PA101 te inhaleren met behulp van eFlow (hoog rendement vernevelaar) voor de behandeling van chronische hoest. Verbeteringen in de chronische hoest zal worden beoordeeld...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Therapeutische en niet-therapeutische effecten (excl. toxiciteit)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42283

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Protocol PA101-CC-02

Aandoening

- Therapeutische en niet-therapeutische effecten (excl. toxiciteit)
- Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)
- Levensstijlaangelegenheden

Synoniemen aandoening

chronisch hoesten, idiopatische pulmonale fibrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PATARA PHARMA LLC

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische hoest, Chronische idiopatische hoest (CIC), Idiopatische pulmonale fibrose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verbeteringen in de chronische hoest zal worden beoordeeld door verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van:

- de gemiddelde overdag hoest telling zoals gemeten door Leicester Cough

Monitor (LCM)

- de kwaliteit van leven score, zoals gemeten door de Leicester Hoest

Questionnaire (LCQ) en King's Korte interstitiële longziekte Questionnaire

(K-BILD), inclusief veranderingen in de ernst van hoest gemeten door Visuele

Analoge Schaal (VAS)

- de longfunctietesten (PFT), en

- fractionele uitgeademde stikstofmonoxide (FeNo) zoals gemeten door NIOX Vero.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid van PA101 bij patiënten met chronische hoest.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoesten is de meest voorkomende klacht waarvoor patiënten een arts raadplegen en is de tweede meest voorkomende reden voor een algemeen medisch onderzoek.

Bovenste luchtweg infectie (URTI) of verkoudheid is veruit de meest voorkomende oorzaak van hoest, maar post-infectieuze hoest, onverklaarde chronische hoest en hoest als gevolg van longziekten zoals astma, chronische obstructieve longziekte (COPD), idiopathische longfibrose en longkanker komen ook vaak voor. Hoest bij kinderen jonger dan 14 jaar die langer dan 4 weken duurt, en bij adolescenten en volwassenen van 14 jaar en ouder die langer duurt dan 8 weken wordt beschouwd als een chronische hoest door het American College of Chest Physicians (ACCP).

Hoest wordt veroorzaakt door de activering van gemyeliniseerde hoestreceptoren en niet-gemyeliniseerde C-vezels, waarvan de cellichamen in de halsader en nodose ganglia bevinden. Uitgebreide C-vezels uiteinden zijn te vinden onder het epitheel van de luchtwegen, terwijl hoestreceptoren uiteinden in het slijmvlies tussen het epitheel en de gladde spieren zijn gelegen.

Mastcellen spelen een belangrijke rol bij hoest, wanneer door degranulatie de C-vezels worden aangezet tot vrijgave van Substantie P, histamine, serotonine, en proteases. Substance P is betrokken bij ontstekingen, vasodilatatie, en sensibilisatie van de zenuwen. Bronchoalveolaire lavage (BAL) bij patiënten met chronische hoest, geeft een verhoging in aantallen ontstekingscellen te zien en ook een verhoging in luchtwegontstekingen in vergelijking met controle groepen. Tevens worden verhoogde niveaus van mastcellen in BAL monsters gevonden in patiënten met chronische hoest.

Het identificeren van de onderliggende oorzaak is de belangrijkste stap in de succesvolle behandeling van chronische hoest. Indien echter geen oorzaak kan worden gevonden, of als de behandeling van de onderliggende etiologie geen verlichting geeft, moet de hoest symptomatisch worden behandeld. In de meeste gevallen zal antihooestmiddelen (antitussiva) een verlaging in hoest frequentie en ernst geven. Antihooestmiddel behandelingen variëren in werkingsmechanisme. Aspecifieke antihooestmiddelen zoals dextromethorfan en codeïne hebben een effect in de hersenstam om de hoestreflex te verminderen. Andere niet-specifieke antihooestmiddelen, zoals benzonatate, hebben een verdovend effect in de luchtwegen waardoor een vermindering van de hoestprikkel optreedt. Andere agentia beogen de omvang van luchtwegen secreties en daarmee de noodzaak te hoesten te verminderen. Deze laatste hoeststillende middelen worden ook gebruikt om bepaalde gemeenschappelijke onderliggende etiologie te behandelen en omvatten onder anderen antihistaminica, corticosteroïden, antibiotica, decongestiva en mastcel stabilisatoren.

Natrium Cromolyne heeft een goed onderbouwde veiligheidsprofiel en kan naar verwachting een therapeutische rol in de behandeling van chronische hoest spelen. Dit wordt bewerkstelligd via de pleiotrope activiteiten waaronder direct remmend effect op sensorische C vezels en indirecte remmend effect op mastcel gemedieerde activiteiten. Natrium Cromolyne vermindert antigeen geïnduceerde mastcel degranulatie, waardoor de afgifte van mediators zoals histamine en leukotriënen (SRS-A) wordt geremd; vermindert de acute en

vertraagde luchtweg reacties na allergeenprovocatie; vermindert leukotriëne-D4 bronchoconstrictie reactie; remt tachykinine vrijlating; remt neutrofielen, eosinofielen en monocysten; en heeft een calcium antagonistisch effect.

Patara Pharma ontwikkelt een nieuwe inademing formulering van natrium cromolyne (PA101) geleverd via de eFlow® hoog rendement vernevelaar. PA101 is een nieuwe inhalatieoplossing waarvan osmolariteit en pH-waarde in een fysiologisch goed toelaatbare bereik ligt. PA101 is vrij van conserveringsmiddelen, kamertemperatuur-stabiele formulering geoptimaliseerd voor een betere verdraagbaarheid via orale inhalatie en langdurige chemische stabiliteit. De eFlow vernevelaar is een draagbare, stille, hoge efficiency vernevelaar met een snelle levering, dat een dosis kan leveren in minder dan 3 minuten. Het leveren van PA101 met de eFlow vernevelaar systeem behaalt hogere depositie in de longen en systemische niveaus van natrium cromolyne ten opzichte van huidige op de markt voorkomende formuleringen.

PA101 via eFlow® wordt onderzocht als eerstelijns onderhoudstherapie voor de behandeling van chronische hoest in verband met chronische idiopathische hoest, idiopathische longfibrose en longkanker.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van het onderzoek zijn als volgt:

*

1 Effectiviteit van de PA101 te inhaleren met behulp van eFlow (hoog rendement vernevelaar) voor de behandeling van chronische hoest.

Verbeteringen in de chronische hoest zal worden beoordeeld door verandering van de uitgangswaarde van:

- de gemiddelde overdag hoest telling zoals gemeten door 24-uurs hoest monitor (Leicester Cough Monitor (LCM))
- de kwaliteit van leven score, zoals gemeten door de Leicester Hoest Questionnaire (LCQ) en King's Korte ILD Vragenlijst (K-BILD), inclusief veranderingen in de ernst van hoest gemeten door Visuele Analoge Schaal (VAS)
- de longfunctietesten (PFT) alleen voor patiënten met IPF, en
- fractionele uitgeademde stikstofmonoxide (FeNo) zoals gemeten door NIOX Vero.

*

2 Om de veiligheid en verdraagbaarheid van PA101 bij patiënten met chronische hoest evalueren.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 2-periode crossover, 2-cohort, multicenter, Fase 2 studie in 48 patiënten met chronische hoest: 24 patiënten met idiopathische longfibrose (IPF, Cohort 1) en 24 patiënten met chronische idiopathische hoest (CIC, Cohort 2).

Het onderzoek zal bestaan **uit twee behandelperioden van 14 dagen, gescheiden door een wash-out periode van 14 dagen ($\pm$ 2 dagen) tussen behandelperiode 1 en 2. Het Screeningbezoek zal worden uitgevoerd binnen 14 dagen voorafgaand aan de Baseline Bezoek van periode 1. De twee behandelperioden zijn verder identiek behalve dat in periode 2 de patiënten naar de alternatieve behandeling van die ontvangen in periode 1 (volgens een 1:1 randomisatieschema) zullen worden overgezet.

Elke behandelingsperiode zal bestaan **uit een Baseline bezoek (Visite 1: Dag -1), gevolgd door 14 behandeldagen. Tijdens deze 14 dagen zullen de patiënten 4 keer naar de kliniek komen (Visite 2: Dag 1, Visite 3: Dag 7, Visite 4: Dag 14 en Visite 5: Dag 15) voor de voltooiing van de studie behandelingen. Visites 3, 4 en 5 duren ongeveer 2-4 uur. Een lid van het onderzoeksteam kan het bezoek bij baseline (bezoek 1, dag -1) en dag 14 (bezoek 4) mogelijk bij de patiënt thuis uitvoeren. Deze optie hangt af van het beleid van het ziekenhuis, de personeelbezetting en het oordeel van de onderzoeker. De verschillende bepalingen worden hieronder per visite opgesomd:

BASELINE VISITE (Visite 1: Dag -1)

De dag na de visite (of na voltooiing van de wash-out periode), zullen de patiënten worden voorzien van een 24-uurs hoest-monitor om als nulmeting te dienen.

Visite 2: Dag 1

Aflesen van 24 uurs hoest-monitor, beoordeling van medische voorgeschiedenis, inclusie/exclusie criteria, co-medicatie, bijwerkingen, vitale functies, en ECG. Training gebruik van vernevelaar. Kwaliteit van leven vragenlijsten (VAS en Leicester Hoest Questionnaire [LCQ]) en beoordeling fractionele uitgeademde stikstofmonoxide (FeNo) met NIOX Vero®.

Alleen tijdens 2de behandelingsperiode zal bloed en urine monsters voor klinische veiligheid laboratoriumtests worden verzameld.

Daarnaast is het voor patiënten in de IPF cohort een longfunctieonderzoek (spirometrie) en King's Korte ILD vragenlijst [K-BILD].

Op dit bezoek in de eerste behandelingsperiode zal de patiënt worden gerandomiseerd. In beide behandelingsperioden zal de studie medicatie worden meegeven voor een driemaal daags inname thuis

Vitale functies en ECG worden uitgevoerd pre-dosis en 30 minuten na inname.

Voor IPF-patiënten, zal tevens longfunctieonderzoek pre-dosis worden afgenomen.

Visite 3: Dag 7

De volgende bepalingen/beoordelingen worden uitgevoerd: vitale functies, ECG, VAS, LCQ, K-BILD (alleen IPF cohort), FeNo, bijwerkingen (adverse event).

Tevens zal een 24 uurs hoest monitor worden aangesloten.

Vitale functies en ECG worden uitgevoerd pre-dosis en 30 minuten na inname.

Visite 4: Dag 14

24 uur hoest monitor zal worden aangesloten. Bijwerkingen en medicatie inname wordt beoordeeld.

Visite 5: Dag 15

De volgende evaluaties worden uitgevoerd: bloed en urine monsters voor de klinische veiligheid laboratoriumtests (behandelperiode 2 alleen), vitale functies, ECG, VAS, LCQ, K-BILD (alleen IPF cohort), longfunctieonderzoek (alleen IPF cohort), FeNo, aflezen 24 hoest monitor, medicatie en bijwerkingen beoordeling.

Vitale functies en ECG worden uitgevoerd 30 minuten na inname en een Longfunctieonderzoek (IPF cohort) 60 minuten na inname.

Telefonisch contact

Zeven dagen (+/- 2 dagen) na de laatste behandeling zal een telefonische contact worden opgenomen om naar bijwerkingen te vragen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen twee perioden van behandeling zijn van ieder 14 dagen, onderbroken door 14 dagen zonder behandeling. De twee behandel perioden zullen hetzelfde zijn, behalve dat in behandel periode 2 patiënten zullen overstappen naar de alternatieve behandeling van dat wat men gekregen heeft in Behandel periode 1 (volgens een 1: 1 randomiseringsschema) Tijdens iedere behandel periode moeten patiënten de studiemedicatie zelf toedienen (40 mg PA101 of placebo PA101 via een eFlow vernevelaar), drie keer per dag (dat wil zeggen, 08:00 +/- 1 uur, 14:00 +/- 1 uur en 20:00 +/- 1 uur) gedurende 14 opeenvolgende dagen van elke behandel periode.

Inschatting van belasting en risico

ONGEMAK

Een studie deelnemer kan tijdens deze studie procedures/metingen ondergaan, waaraan zij gewoonlijk niet aan zou zijn blootgesteld; sommige van deze procedures kan door een studie deelnemers als ongemakkelijk worden ervaren. De studie deelnemer zal het ziekenhuis/kliniek vaker bezoeken dan tijdens normale routine zorg. De verwachtingen en verantwoordelijkheden voor studie deelname zijn duidelijk weergegeven in de patiënten informatiebrief zodat studie deelnemers (en of hun verzorgers) kunnen overwegen of deze extra inzet die nodig is voor studie deelname kan worden voldaan. Als voor een studie deelnemer het aantal bezoeken teveel wordt, kan op ieder gewenst moment de studie deelname worden beëindigd.

BIJWERKINGEN

De belangrijkste ethische kwestie in deze studie zijn de mogelijke ongewenste bijwerkingen. Volledige lijst met bekende bijwerkingen wordt in de patiënten informatiebrief uitgelegd; studie deelnemers kunnen te allen tijde deze bespreken met de onderzoeker. Studiemedicatie dosering is van dien aard dat het optreden van mogelijk ongewenste bijwerkingen waarschijnlijk minimaal zullen zijn.

Deelnemende centra zullen alle voorzorgsmaatregelen nemen om de veiligheid van studie deelnemers te waarborgen. Studie deelnemers (en of hun verzorgers)

krijgen een telefoonnummer om het deelnemende centrum te bereiken, zowel tijdens normale uren als buiten kantooruren.

Identificatie van voorheen onbekende GEZONDHEIDSPROBLEMEN/ZIEKTEN

Er is altijd de mogelijkheid dat studie procedures/metingen een tot dan toe onbekende ziekte aan het licht kan brengen (bijvoorbeeld abnormale bloed laboratoriumresultaten). Alle deelnemers zal worden gevraagd in te stemmen dat hun huisarts zal worden geïnformeerd over hun studie deelname. Als een abnormale testresultaat is gevonden en als er een reden tot bezorgdheid bestaat, zal zowel de studie deelnemer als de huisarts hierover worden geïnformeerd. De studie deelnemer zal worden verwezen naar de huisarts voor verder advies.

Deze studie werd ontworpen volgens de ICH-GCP en met de nodige aandacht aan mogelijke ethische dilemma's. Er wordt niet verwacht dat er belangrijke ethische kwesties nu zullen ontstaan**.

Contactpersonen

Publiek

PATARA PHARMA LLC

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

Wetenschappelijk

PATARA PHARMA LLC

El Camino Real, Suite 460 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)

Patienten met idiopatische longfibrose (IPF, Cohort 1)

1. mannelijk en vrouwelijk patiënten in de leeftijdsgroep 40-79 jaar (inclusief)
 2. Diagnose idiopatische pulmonale fibrose bij algemene instemming van een multidisciplinair team gebaseerd op de aanwezigheid van een zekere of mogelijke gebruikelijke interstitiele longontsteking (UIP) op een hoge resolutie CT scan en bij afwezigheid van een andere diagnose, waaronder longziekten geassocieerd met omgeving of werk blootstelling, bindweefselziekte en medicijn gerelateerde aandoeningen
 3. Chronische hoest voor tenminste 8 weken, niet reagerend op bestaande behandelingen
 4. Hoesten overdag met een hevigheid van meer dan 40 mm op een visuele analoge schaal tijdens het screeningsbezoek
 5. gemiddeld aantal keer hoesten overdag van tenminste 15 hoesten per uur gemeten door een objectieve hoest meetapparatuur tijdens het screeningsbezoek
 6. koolstof monoxide uitwisselingsvermogen gecorrigeerd voor hemoglobine (TLCOc) van meer dan 25% van voorspelde waarde binnen 12 maanden voorafgaand aan screeningsbezoek en een geforceerde vitale capaciteit (FVC) van meer dan 50% van voorspelde waarde binnen een maand voorafgaand aan screeningsbezoek
 7. Bereidwilligheid en vermogen om een schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven;
- Patienten met chronische idiopatische hoest (CIC, Cohort 2)

1. mannelijk en vrouwelijk patiënten in de leeftijdsgroep 18-75 jaar (inclusief)
2. chronische hoest aanwezig voor tenminste 8 weken
3. Diagnose van chronische idiopatische hoest (CIC) dat niet reageert op gerichte behandeling van de onderliggende oorzaken (bijvoorbeeld post-nasale drip, astmatische/niet-astmatische eosinofiele bronchitis en gastro-oesofageale refluxziekte)
4. Hoesten overdag met een hevigheid van meer dan 40 mm op een visuele analoge schaal tijdens het screeningsbezoek
5. gemiddeld aantal keer hoesten overdag van tenminste 15 hoesten per uur gemeten door een objectieve hoest meetapparatuur tijdens het screeningsbezoek
6. Bereidwilligheid en vermogen om een schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten met longlongfibrose (IPF, Cohort 1)

1. Huidige of recente geschiedenis van klinisch significante medische conditie,

laboratoriumafwijking, of een ziekte die de patiënt in gevaar zou kunnen brengen of die de kwaliteit van de studie gegevens nadelig kunnen beïnvloeden, zoals bepaald door de onderzoeker

2. Ernstige hartvaatziekten (bijvoorbeeld hartaanval binnen 6 maanden of onstabiele Angina binnen 1 maand voorafgaand aan screeningsbezoek
 3. Bovenste of onderste luchtweginfectie binnen 4 weken voorafgaand aan screeningsbezoek
 4. Acute verergering van IPF binnen 3 maanden voorafgaand aan screeningsbezoek
 5. Langdurige dagelijks zuurstof behandeling (van meer dan 10 uren per dag)
 6. Aanwezigheid van pulmonale arteriële hypertensie met een beperking van de activiteit
 7. Geschiedenis van maligniteit van enig orgaansysteem, behandeld en onbehandeld in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van gelokaliseerde basale cel carcinoom en cervicale carcinoom in situ
 8. Huidige of recente geschiedenis (in de afgelopen 12 maanden) van overmatig alcohol gebruik/misbruik
 9. Huidige of recente geschiedenis (in de afgelopen 12 maanden) van misbruik van legale drugs of het gebruik van illegale drugs of substanties
 10. Deelname aan een studie met een andere onderzoeksmedicatie binnen 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek
 11. Gebruik van een van de volgende medicaties 2 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek: Prednison, verdovende antihoeftmiddelen, baclofen, gabapentine, inhalatiecorticosteroiden, benzonatate, dextromethorfan, carbetapentaan, H1 antihistaminica, leukotriëne modificeerders, en natrium cromolyne
 12. Zwangere of borstvoedende vrouwen, of vrouwen in vruchtbare leeftijd niet bereid tot het aanvaarden gedurende de studie van geboortebepierking of onthouding (bijvoorbeeld, onthouding, gecombineerde barrière en zaaddodende pasta, of hormonale behandeling)
 13. Bekende overgevoeligheid of onverdraagzaamheid van natrium cromolyne; Patiënten met chronische idiopatische hoest (CIC, Cohort 2)
1. Huidige of recente geschiedenis van klinische relevante medische condities, afwijkende laboratorium resultaten, of aan een aandoening, waarvan de behandelaar een gevaar voor de patiënt voorziet of die de kwaliteit van de studie gegevens kunnen ondermijnen.
 2. Bovenste of onderste luchtweginfectie binnen 4 weken voorafgaand aan screeningsbezoek
 3. Geschiedenis van maligniteit van enig orgaansysteem, behandeld en onbehandeld in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van gelokaliseerde basale cel carcinoom en cervicale carcinoom in situ
 4. Huidige of recente geschiedenis (in de afgelopen 12 maanden) van overmatig alcohol gebruik/misbruik
 5. Huidige of recente geschiedenis (in de afgelopen 12 maanden) van misbruik van legale drugs of het gebruik van illegale drugs of substanties
 6. Deelname aan een studie met een andere onderzoeksmedicatie binnen 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek
 7. Gebruik van een van de volgende medicaties 2 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek: Prednison, verdovende antihoeftmiddelen, baclofen, gabapentine, inhalatiecorticosteroiden, benzonatate, dextromethorfan, carbetapentaan, H1 antihistaminica, leukotriëne modificeerders, en natrium cromolyne
 8. Zwangere of borstvoedende vrouwen, of vrouwen in vruchtbare leeftijd niet bereid tot het aanvaarden gedurende de studie van geboortebepierking of onthouding (bijvoorbeeld, onthouding, gecombineerde barrière en zaaddodende pasta, of hormonale behandeling)

9. Bekende overgevoeligheid of onverdraagzaamheid voor natrium cromolyne

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-02-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	natrium cromolyne
Generieke naam:	dinatrium cromoglycaat [DSCG]
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo
Generieke naam:	Placebo

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2014-004025-40-NL
CCMO	NL51278.075.14