

Een gerandomiseerd, cross-over, farmacokinetisch en farmacodynamisch onderzoek ter bepaling van de veiligheid en werkzaamheid van cysteamine-bitartraatcapsules met verlengde afgifte (RP103) in vergelijking met Cystagon® bij patiënten met nefropathische cystinose

Gepubliceerd: 22-07-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

De doelstelling van dit proefonderzoek is beoordeling van zowel de PK en de PD als de veiligheid en verdraagbaarheid van RP103 in vergelijking met Cystagon® bij patiënten met nefropathische cystinose. De resultaten van dit fase-3 onderzoek zullen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metabolismestoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34074

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RP103-03

Aandoening

- Metabolismestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Nefropathische cystinose; stofwisselingsstoornis waarbij het transport van cystine uit de lysosomen abnormaal is

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Raptor Pharmaceuticals Europe BV
Overige ondersteuning: door de opdrachtgever

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cross-over onderzoek, Cystagon®, Cysteamine-bitartraat (INN: mercaptamine-bitartraat) capsules met verlengde afgifte, Gerandomiseerd, Nefropathische cystinose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantonen dat patiënten die tijdens de steady-state-fase om de 6 uur (Q6H) met Cystagon® worden behandeld, een vergelijkbare depletie van de cystinespiegels in de witte bloedcellen kunnen handhaven na behandeld te zijn met RP103 om de twaalf uur (Q12h).

Secundaire uitkomstmaten

Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van RP103.

Beoordeling van de steady-state farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van RP103 in vergelijking met Cystagon®.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cysteamine-bitartraat is momenteel commercieel verkrijgbaar voor de behandeling van nefropathische cystinose onder de handelsnaam Cystagon® en is verkrijgbaar voor toediening via de mond als capsules voor onmiddellijke afgifte, 50 mg of 150 mg, met een doseringsinterval van Q6H. Uit voorafgaande onderzoeken bij gezonde vrijwilligers waarbij een formule met verlengde afgifte werd gebruikt,

is gebleken dat een ex-tempore bereid cysteamineproduct met enterische coating (d.w.z. EC-Cystagon, Cystagon®-capsules met enterische coating) een gemiddelde maximale concentratie (C_{max}) en oppervlak onder de curve (AUC) heeft die vergelijkbaar zijn met die van Cystagon®. In vergelijking met de onderzoeksperiode met Cystagon® waarin een dosering Q6H vereist was, werd EC-Cystagon slechts Q12h ingenomen, waardoor het probleem van de onderbreking van de slaap met een doseringsschema van Q6H wordt opgeheven terwijl er nog steeds een toereikende vermindering van de cystinespiegels in de witte bloedcellen in stand wordt gehouden. Raptor Pharmaceuticals (Raptor) werkt aan de ontwikkeling van cysteamine-bitartraatcapsules met verlengde afgifte (RP103), 75 mg en 25 mg. Cysteamine-bitartraatcapsules met verlengde afgifte (RP103) zijn parels met een enterische coating die nader ingekapseld zijn en om de 12 uur (Q12h) toegediend dienen te worden.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van dit proefonderzoek is beoordeling van zowel de PK en de PD als de veiligheid en verdraagbaarheid van RP103 in vergelijking met Cystagon® bij patiënten met nefropathische cystinose. De resultaten van dit fase-3 onderzoek zullen worden gebruikt om de registratieaanvraag voor deze nieuwe cysteamine-bitartraatformule te ondersteunen.

Primaire doelstelling: aantonen dat patiënten die een stabiele behandeling met Cystagon® Q6H krijgen, in plaats daarvan een behandeling met RP103 Q12h kunnen krijgen en een vergelijkbare depletie van de cystinespiegels in de witte bloedcellen (WBD) handhaven na een Q12h-behandeling met RP103.

Secundaire doelstellingen: beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van RP103; en beoordeling van de steady-state farmacokinetiek en farmacodynamiek van RP103 in vergelijking met Cystagon®.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, cross-over, poliklinisch onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van Cystagon® in vergelijking met RP103 bij pediatrische en volwassen patiënten met nefropathische cystinose.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een gerandomiseerd, cross-over behandelonderzoek. Aan het einde van de aanlooperperiode en vóór het begin van periode 1 worden patiënten die in aanmerking komen gerandomiseerd om aanvankelijk ofwel Cystagon® of RP103 te krijgen. In periode 2 krijgen de patiënten de tegenovergestelde behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan het onderzoek gedurende 10-11 weken, met inbegrip van maximaal 20

onderzoeksbezoeken; bloedafname (in totaal 125,5 tot 127,5 ml bloed) voor klinisch laboratoriumonderzoek en PK/PD-analysen, ECG-onderzoeken, lichamelijke onderzoeken, vitale functies, invullen van een thuis bij te houden geneesmiddelendagboek, invullen van vragenlijsten over kwaliteit van leven en behandeling met Cystagon® en RP103.

Contactpersonen

Publiek

Raptor Pharmaceuticals Europe BV

Naritaweg 165 - Telestone 8
1043 BW Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Raptor Pharmaceuticals Europe BV

Naritaweg 165 - Telestone 8
1043 BW Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Mannelijke of vrouwelijke patiënt met een gedocumenteerde diagnose van nefropathische cystinose.

De patiënt dient behandeld te worden met een stabiele dosis Cystagon® die voldoende is om de cystinespiegel in de witte bloedcellen (WBC) van de patiënt op $\leq 1,0$ nmol/half-cystine/mg proteïne te handhaven.

De patiënt moet in staat zijn de gewoonlijk toegediende Cystagon®-capsule intact in te slikken.

In de afgelopen 6 maanden mag er geen klinisch significante wijziging zijn in vergelijking met normaal in de leverfunctietests [d.w.z. 1,5 maal de normale bovengrens voor ALT en AST en/of 1,5 maal de normale bovengrens voor totale bilirubine] en de nierfunctie [d.w.z. geschatte GFR (gecorrigeerd voor het lichaamsoppervlak)] ten tijde van de screening zoals vastgesteld door de onderzoeker.

De patiënt moet een geschatte GFR (gecorrigeerd voor het lichaamsoppervlak) van > 30 ml/minuut/1,73 m² hebben.

Seksueel actieve vrouwelijke patiënten op vruchtbare leeftijd (d.w.z. niet chirurgisch steriel [afbinding van eileiders, hysterectomie of bilaterale oöforectomie] of ten minste 2 jaar natuurlijk postmenopauzaal) moeten akkoord gaan dezelfde acceptabele anticonceptiemethode vanaf de screening tot en met het einde van het onderzoek toe te passen. De acceptabele anticonceptiemethoden voor dit onderzoek zijn gebruik van een stabiele dosis van een hormonaal voorbehoedsmiddel (oraal, implantaat, transdermale pleister of injectie) gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de screening, gebruik van een barrièremethode (zaaddodend condoom, pessarium met zaaddodende pasta) of gebruik van een spiraaltje, of geslachtsverkeer met een partner die ten minste 6 maanden eerder een vasectomie heeft ondergaan. Voor prepuberale kinderen is een gedocumenteerd attest van onthouding acceptabel dat van hun ouder of voogd is verkregen.

De patiënt moet bereid en in staat zijn de beperkingen en vereisten van het onderzoek na te leven.

De patiënt of de ouder of voogd van de patiënt moet voorafgaand aan de deelname aan het onderzoek een schriftelijk toestemmingsformulier en (indien van toepassing) een instemmingsformulier verstrekken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met een leeftijd van < 6 jaar of een gewicht van < 21 kg.

Patiënten met een huidige voorgeschiedenis van de volgende aandoeningen of andere medische problemen die het naar mening van de onderzoeker onveilig voor deze patiënten maakt om deel te nemen:

- darmziekte met ontstekingsproces (indien momenteel actief) of eerdere resectie van de dunne darm;
- hartziekte (bijv. myocardinfarct, hartfalen, instabiele hartritmestoornissen of een slecht

onder controle gehouden hypertensie) in de 90 dagen vóór de screening;
 - een actieve bloedingsstoornis in de 90 dagen vóór de screening;
 - voorgeschiedenis van een kwaadaardige aandoening in de voorafgaande 2 jaar.
 Patiënten met een hemoglobinegehalte van < 10 g/dl ten tijde van de screening of een hemoglobinegehalte dat het naar mening van de onderzoeker onveilig voor de patiënt zou maken om deel te nemen.
 Patiënten die een vorm van cysteamine medicatie via een maagsonde toegediend krijgen.
 Patiënten die onderhoudsdialyse krijgen of een niertransplantatie hebben ondergaan.
 Patiënten die op de actieve wachtlijst voor een niertransplantatie staan of naar verwachting binnen 3 maanden na de screening een niertransplantatie zullen ondergaan.
 Patiënten van wie bekend is dat zij overgevoelig zijn voor cysteamine en penicillamine.
 Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven, zwanger hopen te worden, naar bekend of vermoed zwanger zijn of die een serumscreening met positieve uitslag hebben.
 Patiënten die binnen 30 dagen vóór de screening bloed hebben gegeven.
 Patiënten die naar mening van de onderzoeker niet in staat of bereid zijn aan het protocol te voldoen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-11-2010
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Cystagon®
Generieke naam:	INN: mercaptamine-bitartraat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RP103
Generieke naam:	cysteamine-bitartraat (INN: mercaptamine-bitartraat)-capsules met verlengde afgifte

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2010
Soort:	Amendement
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	EUCTR2009-017882-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01000961
CCMO	NL32583.091.10