

Gerandomiseerd, placebo en active comparator-gecontroleerde evaluatie gedurende opname in twee centra van de farmacokinetiek (PK) en veiligheid , samen met farmacodynamische (PD) effectiviteit van drie doseringen van TBS-2 intranasale gel tweemaal daags toegediend (BID) gedurende maximaal drie dagen in vrouwelijke patienten met Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) of Anorgamsie (ANOR)

Gepubliceerd: 17-06-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Deze klinische studie wordt uitgevoerd om het PK profiel van een enkele dosis en van meerdere doses van TBS-2 te onderzoeken bij patienten met HSDD of anorgasmie (ANOR). Hiernaast zal in deze studie een eerste indruk verkregen worden van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Endocriene aandoeningen van de gonadale functie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34282

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PK en veiligheid van TBS-2 intranasale gel in pat. met HSDD /ANOR

Aandoening

- Endocriene aandoeningen van de gonadale functie
- Seksuele disfuncties, stoornissen en genderidentiteit
- Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen

Synoniemen aandoening

Hypoactive Sexual Desire Disorder en Anorgasmie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Trimel Biopharma SRL

Overige ondersteuning: Trimel Biopharma SRL

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Evaluatie, PK en veiligheid, TBS-2 intranasale gel, vrouwelijke patienten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

a) Evaluatie van het farmacokinetische profiel van TBS-2 twee maal daags toegediend, bij patiënten met een verminderd sexueel verlangen (hyposexual desire disorder) of anorgasmie.

De plasmaconcentraties van totaal testosteron en dihydrotestosteron zullen worden gemeten met behulp van LC/MS/MS. De volgende farmacokinetische parameters zullen voor alle deelnemers worden bepaald:

-C_{min}, C_{max}, T_{max}, PTF en PTS zullen worden bepaald voor elk doseringsinterval

-AUC_{0-*} en C_{avg} zullen worden bepaald voor elk doseringsinterval

-Het percentage tijd binnen, onder en boven de fysiologische referentiewaarden van testosteron en dihydrotestosteron.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

a) Initiële evaluatie van farmacodynamische effecten van TBS-2 twee maal daags toegediend, bij patiënten met een verminderd sexueel verlangen (hyposexual desire disorder) of anorgasmie.

-De effectiviteit zal worden bepaald met behulp van een batterij computertesten en psychofysiologische testen.

b) Evaluatie van de veiligheid van intranasale TBS-2 twee maal daags toegediend, vergeleken met Intrinsa ® patch, bij patiënten met een verminderd sexueel verlangen (hyposexual desire disorder) of anorgasmie.

-Erythrocyten, anemie en infecties zullen worden gemonitord door het meten van complete bloedcelwaarden voorafgaand aan de studie en tijdens een afsluitend bezoek.

-Klinische chemie en urine analyse worden bepaald voorafgaand aan de studie en tijdens een afsluitend bezoek, op geselecteerde endocriene parameters, nierfuncties, leverfuncties (hepatocellulair of obstructief leverlijden), skelet/hartspier beschadiging, lipide afwijkingen en veranderingen in de calcium homeostase.

-Meting van serum testosteron, dihydrotestosteron en verschillende hormonen,

gemeten voorafgaand aan de studie en tijdens een afsluitend bezoek, zullen het mogelijk maken om eventuele veranderingen in laboratoriumwaarden vast te stellen die tijdens de behandeling zijn ontstaan.

-Ongewenste gebeurtenissen (adverse events).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In tegenstelling tot de rol bij mannen, de functie van testosteron bij vrouwen nog niet even goed onderzocht als die van oestrogenen en progesteron. Onderzoeken die de omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron (DHT) hebben onderzocht in vrouwen vergeleken met mannen (Mahoudeau, Bardin, Lipsett. 1971) of de dagelijkse testostetron synthese in mannen en vrouwen, geven aan dat de synthese in vrouwen ongeveer een tiende is van die in mannen (Korenman, Wilson, Lipsett. 1963).

De concentraties van testosteron, de precursors en de metabolieten verminderen significant in vrouwen tussen de 30 en 40 jaar (Labrie, Luu-The, Labrie et al. 2003). In tegenstelling tot de abrupte afname in oestrogenen en progesteron na de menopauze, is de afname van testosteron veel geleidelijker over een langere periode in de pre-menopauze (Padero, Bhasin, & Friedman. 2002), hetgeen erop wijst dat de afname in testosteron-productie een fenomeen van algemene veroudering is en niet primair een gevolg van een menopauzale afname in ovariele testosteron productie. Bovendien, laten de data zien dat vrij testosteron de meest toepasbare maat is voor androgeen-homeostase in vrouwen. Bij post-menopauzale vrouwen zijn de testosteron-spiegels ongeveer de helft van die in jonge vrouwen, voornamelijk vanwege een afname in de productie van androgeen-precursors in de bijnier. De interpretatie van de androgeen-status in postmenopauzale vrouwen wordt verder bemoeilijkt door het feit dat de meerderheid van biologisch actieve androgenen in deze vrouwen worden gesynthetiseerd uit inactieve precursors zoals DHEA en DHEA-S in perifere weefsels en deze kunnen een paracrine of intracrine functie in deze weefsels hebben waarbij alleen de testosteron-metabolieten in het bloed verschijnen (Labrie, Luu-The, Labrie et al. 2003).

Meer recente studies laten zien dat testosteron een belangrijke fysiologische rol met betrekking tot humeur, botsamenstelling, botsterkte, fysieke en mentale kracht en seksuele functie kan spelen in vrouwen (Davis 1999). Bij een consensus conferentie in Princeton in 2001 is de klinische definitie van "androgeen insufficiency syndrome" overeengekomen en een aanbeveling deze criteria te

gebruiken voor een onderzoek naar testosteron therapie bij vrouwen die voldoen aan de criteria (Bachmann, Bancroft, Braunstein, et al. 2002). Een position paper van de North American Menopause Society doet een vergelijkbare aanbeveling (Menopause 2005), alhoewel een position paper van de Endocrine Society meer onderzoek wenst voordat testosteron wordt gebruikt als onderdeel van een hormoonbehandeling van postmenopauzale vrouwen (Wierman, Basson, Davis, et al. 2006).

Momenteel is de behandeling van Female Sexual Dysfunction (FSD) bij vrouwen een chirurgische menopauze de enige geregistreerde indicatie voor toediening van testosteron bij vrouwen. Onderzoek bij vrouwen met een chirurgische of natuurlijke menopauze die aan de criteria voor hypoactive sexual desire disorder (HSDD) voldoen heeft aangetoond dat de toediening van exogeen testosteron via de orale, transdermale of parenterale route met of zonder gelijktijdige oestogeentherapie leidt tot een toename van verlangen, opwinding, frequentie van seksuele activiteit, genot en reactiviteit (Braunstein, 2006; Alexande, Dennerstein, Burger, et al. 2006; Somboonporn, 2006).

Doel van het onderzoek

Deze klinische studie wordt uitgevoerd om het PK profiel van een enkele dosis en van meerdere doses van TBS-2 te onderzoeken bij patienten met HSDD of anorgasmie (ANOR). Hiernaast zal in deze studie een eerste indruk verkregen worden van de farmacodynamische effecten en zal de veiligheid van TBS-2 onderzocht worden, ook in vergelijking met Intrinsa in de HSDD populatie. De farmacodynamische effecten zullen onderzocht worden m.b.v. impliciete en psychofysiologische tests. Eerder werd al aangetoond dat deze tests in staat zijn onderscheid te maken tussen vrouwen met verworven HSDD en controle patienten. Recentelijk werden automatische affectieve associaties met seksuele stimuli onderzocht in pre-menopauzale Amerikaanse en Nederlandse vrouwen met verworven HSDD (n=42), alsmede in een controlegroep bestaande uit seksueel normaal functionerende vrouwen (n=42), gebruik makend van twee impliciete taken (de single target Implicit Association Task en de Picture Association Task). De resultaten van beide tests toonden dat vrouwen met verworven HSDD minder positieve automatische associaties hadden bij seksuele stimuli dan seksueel normaal functionerende vrouwen (Brauer, van Leeuwen, Janssen, et al. submitted). De "dot-probe task", een test die de voorkeur van aandacht voor seksuele of neutrale visuele stimuli onderzoekt, toonde geen verschil tussen de beide groepen. Deze test bleek in eerder studies echter wel gevoelig voor de effecten van testosteron en zal daarom eveneens gebruikt worden (van der Made, Bloemers, Yassem, et al. 2009; van der Made, Bloemers, van Ham, et al. 2009).

In dezelfde groep pre-menopauzale Amerikaanse en Nederlandse vrouwen met verworven HSDD bleken de genitale respons (gemeten m.b.v. de vaginal pulse amplitude (VPA)) en de subjectieve seksuele opwinding in reactie op erotische film stimuli van lage, middelmatige of hoge intensiteit, significant lager dan

in seksueel normaal functionerende vrouwen (Laan, Brauer, Janssen, et al. in voorbereiding). De VPA en subjectieve seksuele opwinding tijdens een zelf-geïnduceerde seksuele fantasie en in reactie op erotische film stimuli van lage of hoge intensiteit zullen daarom onderdeel zijn van de psychofysiologische tests in de huidige studie. De psychofysiologische tests zullen 0.5 uur en 4.5 uur na toediening van het geneesmiddel onderzocht worden. De reden dat de tests herhaaldelijk worden uitgevoerd is gelegen in de vertraging van 4 uur in het effect van testosteron op de VPA (Tuiten, Van Honk, Koppeschaar, et al. 2000; Tuiten, Van Honk, Verbaten, et al. 2002). Dit resultaat werd ook gevonden door een andere onderzoeksgroep (Heard-Davison, Heiman, Kuffel. 2007).

Onderzoekopzet

Dit is een fase 1, twee-centrum, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde en dubbel-blinde (Anorgasmie-armen), parallele, vier-arm (gebalanceerd), actief-gecontroleerde (HSDD armen) studie bij vrouwelijke patienten. Zowel pre- als post-menopauzale vrouwen zullen deelnemen aan het anorgasmie cohort met de TBS-2 behandelarmen (waarbij de meerderheid van de patienten pre-menopauzaal zal zijn). Alleen post-menopauzale vrouwen zullen worden gerandomiseerd in het HSDD cohort.

Onderzoeksproduct en/of interventie

TBS-2 intranasale gel of transdermaal Intrinsa

Inschatting van belasting en risico

De lezer wordt verwezen naar de relevante pagina's in het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Trimel Biopharma SRL

Suite B, Durants Business Centre Durant, Christ Church Barbados
BB17097
AU

Wetenschappelijk

Trimel Biopharma SRL

Suite B, Durants Business Centre Durant, Christ Church Barbados
BB17097
AU

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)

Vrouwen tot maximaal 65 jaar

HSDD met persoonlijke klachten

BMI kleiner of gelijk aan 35

Vrouwen moeten een

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgeschiedenis van klinische relevante psychiatrische diagnoses die de sexuele functies kunne beïnvloeden

Voorgeschiedenis van depressieve stoornis binnen de afgelopen 6 maanden voor studiedeelname

Patienten die voldoen aan DSM-IV criteria voor Sexual Aversion Stoornis, Substance-Induced Sexual Dysfunction, Dyspareunia (not caused by inadequate foreplay stimulation or alleviated by lubricants), Vaginisme, Gender Identity Disorder, Paraphilie, of voor Sexual Dysfunction Due to a General Medical Condition.

Patienten met Pelvic Inflammatory Disease, urineweginfectie of vaginale infectie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-09-2010
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Intranasale testosteron gel
Generieke naam:	Intranasale testosteron gel
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Intrinsa 300 micrograms/24 uur transdermale pleister
Generieke naam:	Testosteron transdermale pleister
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2010

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2010-020396-22-NL
CCMO	NL32667.058.10