

Een open label cross over pilot studie voor het evalueren van het effect van een enkele TW001 dosering op de oxidatieve stress en farmacokinetiek met en zonder voedsel in amyotrofische laterale sclerose

Gepubliceerd: 24-02-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van het effect van een enkele dosis TW001 op oxidatieve stress en het bepalen van de farmacokinetiek onder invloed van wel of geen voedsel. Gelet op de ziekteverschijnselen van ALS wordt het slikken steeds...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42324

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pilot fase 1B studie met TW001

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

ALS, spierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Treeway B.V.

Overige ondersteuning: sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amyotrofische laterale sclerose, Farmacokinetiek, Oxidatieve stress, Voedseleffect

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het bepalen van het farmacokinetisch profiel van een enkele dosering TW001
2. Het evalueren van het effect van een enkele dosering TW001 op oxidatieve stress parameters in CSF (3NT) en bloed (3NT, calcium, creatinine en albumine)
3. Het evalueren van het effect van voedsel op de farmacokinetiek van TW001 en op de oxidatieve stress

Secundaire uitkomstmaten

1. Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van TW001
2. Het onderzoeken van de PK/PD relatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische laterale sclerose is een dodelijke neurodegeneratieve ziekte welke gekenmerkt wordt door progressieve spierzwakte van de ledematen, de ademhaling en het spraaksysteem. ALS wordt veroorzaakt door afname van motor neuronen in het ruggenmerg, de cortex en in de hersenstam en kan op elk moment ontstaan in volwassenen. De gemiddelde overleving bij deze ziekte is 3 jaar na het ontstaan van de spierzwakte. Recent uitgevoerde studies hebben niet geresulteerd tot een positief effect op het ziekteverloop. De huidige behandeling van ALS is met name gericht op het behandelen van symptomen.

Doel van het onderzoek

2 - Een open label cross over pilot studie voor het evalueren van het effect van een ... 1-05-2025

Het doel van dit onderzoek is het evalueren van het effect van een enkele dosis TW001 op oxidatieve stress en het bepalen van de farmacokinetiek onder invloed van wel of geen voedsel. Gelet op de ziekteverschijnselen van ALS wordt het slikken steeds moeilijker voor patiënten maar het is ook belastend voor patiënten om op een chronische basis medicatie in de bloedbaan ingebracht te krijgen. Op basis van deze gegevens is een orale vloeistof ontwikkeld waarvan verwacht wordt dat dit eenvoudig en gedurende een langere periode kan worden ingenomen door de patiënt.

Deze studie wordt uitgevoerd in zowel mannen als vrouwen die zijn gediagnosticeerd met ALS omdat deze studie ook gericht is op het onderzoeken van de relatie van de studiemedicatie op de aanwezigheid van oxidatieve stress. Deze oxidatieve stress is bekend te zijn verhoogd in ALS patiënten. Er zijn tot nu toe geen verschillen gerapporteerd in farmacokinetiek tussen mannen en vrouwen en daardoor kunnen beiden deelnemen aan deze studie. Naast het effect op de mate van oxidatieve stress is deze studie er ook op gericht om de PK/PD relatie aan te tonen van TW001 op basis van de biomarker 3-nitrotyrosine. Deze relatie zal worden gebruikt om het verloop over tijd te kunnen karakteriseren van de TW001 plasma spiegels en de 3NT plasma en spiegels. Ook wordt er gekeken naar de 3NT spiegels in het CSF en naar hoe deze zich verhouden ten opzichte van de plasma spiegels

Onderzoeksopzet

Alle proefpersonen ondergaan eerst een screeningsvisite om te bepalen of ze deel kunnen nemen aan de studie. Wanneer ze geschikt worden gedacht dan worden ze voorafgaand aan de dosering van de studiemedicatie opgenomen zodat er vanuit kan worden gegaan dat ze nuchter zijn en blijven. Ook wordt er een verblijfsnaald aangebracht welke gedurende de gehele studie zal blijven zitten. De proefpersonen worden gealloceerd op basis van hun studie nummer voor de volgorde van nuchter en niet nuchter. Iedere proefpersoon krijgt 2 behandelingen, te weten:

- behandeling A: 4.5 mL TW001 oplossing (20 mg/ml) in nuchtere toestand
 - behandeling B: 4.5 mL TW001 oplossing (20 mg/ml) in gevoedde toestand
- Afhankelijk van de allocatie is de volgorde voor de proefpersonen A-B of B-A

Bij behandeling A wordt de studie medicatie toegediend met 100 mL water. Het is het uur voorafgaand en het uur na inname van de medicatie niet toegestaan om te drinken. Het is ook niet toegestaan om de 4 uur na inname van de medicatie te eten. Na deze 4 uur krijgt iedereen hetzelfde eten en drinken uitgereikt. Dit geldt tot 12 uur na inname van de medicatie.

Bij behandeling B wordt de studiemedicatie toegediend met 100 mL water een half uur na de start inname van een vet- en calorierijke maaltijd. Deze maaltijd bevat tussen de 800 en 1000 calorieën waarvan de helft afkomstig is van calorieën. Het is het uur voorafgaand en het uur na inname van de medicatie niet toegestaan om te drinken (met uitzondering van de vloeistof welke deel

uitmaakt van de testmaaltijd). Het is ook niet toegestaan om de 4 uur na inname van de medicatie te eten. Na deze 4 uur krijgt iedereen hetzelfde eten en drinken uitgereikt. Dit geldt tot 12 uur na inname van de medicatie.

Na de eerste dosering wordt er onderzocht wat de concentratie is die is gemeten in het bloedplasma. Op basis van de bereikte TW001 concentraties wordt er door de sponsor besloten of er voor een tweede keer gedoseerd zal worden.

Tussen de toediening van de studiemedicatie zit een uitwas periode van tenminste 3 dagen. Gedurende de hele studie wordt de gezondheid van de proefpersonen nauwlettend in de gaten gehouden door middel van bloedonderzoek. Rond de toediening van de studiemedicatie wordt er op vaststaande tijden bloed afgenomen voor het bepalen van de TW001 plasma spiegels. De duur van de studie is zo'n 14 dagen voor de proefpersonen.

De proefpersonen die nuchter zijn bij dosering zullen hieraan voorafgaand een lumbaalpunctie krijgen en nogmaals op 5 uur na doseren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

TW001 is een orale vloeistof welke is opgelost in polyethyleenglycol 400 tot een eind oplossing met een concentratie van 20 mg/mL. De vloeistof is helder en visceus. De toediening vindt plaats door de gewenste hoeveelheid op te zuigen met een spuitje uit de fles met medicatie. Voor iedere proefpersoon is er een fles met medicatie. De inhoud van het spuitje wordt door de onderzoeksverpleegkundige uitgedrukt in de mond van de proefpersoon en in bijzijn van 2e persoon. De proefpersoon krijgt vervolgens 100 mL water te drinken. Deze procedure wordt twee keer uitgevoerd zodat beide voedingstoestanden in dezelfde persoon kunnen worden onderzocht. Tussen de 2 toedieningen in zit een uitwas periode van tenminste 3 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Er wordt niet vanuit gegaan dat de proefpersonen al kunnen profiteren van de behandeling die wordt gegeven tijdens deze studie omdat het een enkele dosering betreft. Wel is het mogelijk dat de proefpersonen bijwerkingen ervaart die gerelateerd zijn aan studieprocedures en of aan de studiemedicatie. Over het algemeen wordt het risico verbonden aan deelname aan deze studie acceptabel geacht met het oog op het vermeende voordeel dat toekomstige patiënten zullen ervaren wanneer de effecten op oxidatieve stress en van de farmacokinetiek en het voedsel effect van TW001 beter bekend zijn

Contactpersonen

Publiek

Treeway B.V.

Sevillaweg 142
Rotterdam 3047 AL
NL

Wetenschappelijk

Treeway B.V.

Sevillaweg 142
Rotterdam 3047 AL
NL

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. Het geven van schriftelijke toestemming en instemmen met de bij de studie behorende procedures
2. Zeker of waarschijnlijk gediagnosticeerd met ALS conform de El Escorial criteria, ondersteund door lab data en bevestigd door een bekwame en ervaren arts
3. Leeftijd tussen de 18 en 70 jaar (beide leeftijden inbegrepen)
4. Vrouwen mogen niet zwanger raken gedurende de studie door het toepassen van een adequate anticonceptie methode of ze zijn minstens 1 jaar post-menopausaal of gesteriliseerd
5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een negatieve zwangerschapstest te hebben tijdens de screening en mogen ook geen borstvoeding geven
6. Longcapaciteit van ten minste 70% van de verwachte waarde op basis van geslacht,

leeftijd en lengte

7. Geen klinisch significante afwijkingen op het ECG tijdens de screening

8. Waarneembare 3NT concentraties in het bloed plasma tijdens de screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere oorzaken van neuromusculaire zwakte is niet uitgesloten
2. Significante cognitieve beperking, klinisch dement of psychische ziekte
3. Diagnose van andere neurodegeneratieve ziekte
4. Significante long aandoening niet behorende tot ALS welke een behandeling vereist die de evaluatie van ALS op de longfunctie moeilijk maakt
5. Geschiedenis van overgevoeligheid tegen edaravone of een soortgelijk product
6. Ernstige bewustzijnsverstoring
7. Leverfalen als geïndiceerd als Child Pugh klasse B of C (matige tot ernstige leverfunctiestoornis)
8. Nierfalen als geïndiceerd bij een creatinine klaring van minder dan 50 mL/min berekend middels Cockcroft Gault formule in serum creatinine
9. Niet in staat om te slikken
10. Tracheostomie of niet invasieve beademing
11. Gebruikt van CYP3A4 of PgP remmers
12. Roken
13. Gevorderde kanker
14. Blootstelling aan een studiegeneesmiddel in de 30 dagen voorafgaand aan de screeningsvisite
15. Ondervoed op basis van labuitslagen, uitdroging of op een zoutarm dieet
16. Aanwezigheid van een van de volgende situaties
 - a. alcohol of drugs verslaving in het afgelopen jaar
 - b. Onstabiele hart-, long-, nier-, lever-, endocriene- of hematologische ziekte of actieve infectie
 - c. AIDS of een gerelateerde ziekte, hepatitis B of C virus
 - d. Onstabiele psychische ziekte gedefinieerd als psychose, onbehandelde zware depressie in de 90 dagen voorafgaand aan de screeningsvisite

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 26-05-2015
Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Edaravon
Generieke naam: Edaravon

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-02-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-06-2015
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2015-000685-64-NL
CCMO	NL52559.041.15