

Een gerandomiseerde, enkelblinde, 3-way cross-over studie om de farmacokinetiek van cysteamine bitartraat met verlengde afgifte (PO-001) bij gezonde volwassen vrijwilligers te onderzoeken.

Gepubliceerd: 09-10-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

- Om het farmacokinetisch profiel van cysteamine base na eenmalige toediening van het nieuwe cysteamine bitartraat met langdurige afgifte (PO-001) aan gezonde vrijwilligers te beoordelen, in vergelijking met Cystagon® en Procysbi®.- Gegevens...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48026

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cysteamine bitartraat PO-001

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Cystinose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Patient One

Overige ondersteuning: Patient One

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cysteamine, Cystinose, Farmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten voor veiligheid en verdraagbaarheid

Bij de behandeling optredende (ernstige) ongewenste voorvallen ((S)AE's) zullen worden gedocumenteerd, met betrekking tot de incidentie, aard en ernst vanaf het moment waarop de proefpersoon de toestemming ondertekent tot het vervolgbezoek (laatste studiebezoek). De volgende eindpunten worden bepaald op de tijdstippen die zijn aangegeven in de lijst met beoordelingen.

Clinical laboratory tests

- o Hematologie
- o Chemistry
- o urineonderzoek

Vitale functies

- o Pulsfrequentie (bpm)
- o Systolische bloeddruk (mmHg)
- o Diastolische bloeddruk (mmHg)
- o Temperatuur

ECG

o Hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcF

Abdominale visuele analoge schalen (VAS) om te beoordelen:

- o Abdominale volheid (volledig leeg - onverdraaglijk vol)
- o Misselijkheid (misselijk/intolerantie - geen misselijkheid/intolerantie)
- o Epigastrische pijn (geen pijn - ondraaglijke pijn)
- o Honger (helemaal niet - ondraaglijk)
- o Verlangen om te eten (erg zwak - onverdraaglijk sterk)

Farmacokinetische eindpunten

De volgende eindpunten worden bepaald voor het studiegeneesmiddel op tijdstippen die zijn aangegeven in de lijst met beoordelingen. Ze worden afgeleid uit niet-compartmentele analyse van de plasmaconcentratie-tijdgegevens:

Plasma maximale cysteamine concentratie (C_{max})

De tijd om de maximale plasmaconcentratie te bereiken (T_{max})

Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van nul tot oneindig (AUC_{0-inf})

Het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van nul tot t van de laatst gemeten concentratie boven de bepaalbaarheidsgrens ($AUC_{0-laatste}$)

De terminale dispositiesnelheidsconstante ($*z$) met de respectieve halfwaardetijd ($T_{1/2}$)

Clearance (CL/F) schijnbare orale klaring berekend op basis van Dosis/ AUC_{0-inf})

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystinose is een zeldzame erfelijke autosomale recessieve ziekte veroorzaakt door mutaties in het CTNS-gen op chromosoom 17p13, wat leidt tot accumulatie van intralysomale cystine in cellen door het hele lichaam. Het komt voor bij ongeveer 1 op 100.000 tot 200.000 levendgeborenen. Kinderen hebben over het algemeen een leeftijd tussen 6 en 12 maanden met polyurie, polydipsie en falen om te gedijen als gevolg van gegeneraliseerde proximale tubulaire schade, het renale syndroom van Fanconi. Cystinose is de meest voorkomende oorzaak van congenitaal renaal Fanconi-syndroom.

In Nederland worden patiënten met cystinose behandeld met Cystagon®, cysteamine bitartraat. Cysteamine vermindert de accumulatie van cystine in cellen zoals leukocyten, spier- en levercellen en, wanneer de behandeling vroeg wordt gestart, vertraagt **het de ontwikkeling van nierfalen. Cysteamine reageert met cystine om gemengd disulfide-cysteïne-cysteamine te vormen, dat vervolgens uit de lysosomen wordt getransporteerd door een intact lysine- en cysteïne-transportstelsel. Het primaire eindpunt van behandeling met cysteamine is het verlagen van de cystinespiegels in de witte bloedcellen totdat een steady-state minder dan 1 nmol hemicystine / mg eiwit heeft bereikt.

Een nadeel van dit medicijn is de noodzaak van een strikt regime van inname om de zes uur om optimaal te kunnen werken. Om een **voldoende concentratie cysteamine te bereiken, moeten patiënten bovendien een groot aantal relatief grote capsules innemen. Het strikte regime en de grootte van de capsules leiden tot slechte therapietrouw van de patiënt. Ten tweede veroorzaakt Cystagon® een onaangename geur van patiënten. Dit heeft een negatief effect op het sociale leven van de patiënten, wat eveneens resulteert in een slechte therapietrouw.

In 2006 ontwikkelde Ranjan Dohil van de University of California een alternatief voor Cystagon®. Het nieuwe medicijn, Procysbi®, een enteric coated cysteamine bitartraat, wat een lagere afbraaksnelheid heeft en daarom kunnen patiënten het medicijn minder vaak gebruiken. Bij steady-state behielden patiënten die Procysbi® kregen elke 12 uur een vergelijkbare uitputting van witte bloedcelcystinespiegels als Cystagon® elke 6 uur (Langman, Greenbaum et al. 2012). Een nadeel van het nieuwe alternatief is dat het geneesmiddel in Europa alleen wordt vergoed in Duitsland.

Patiënt One streeft naar de ontwikkeling, productie en commercialisatie van een

cysteamine-bitartraat (PO-001) met verlengde afgifte voor de behandeling van cystinose. Het product is ingekapseld met een verbeterde coating met langzame afgifte om de doseringsfrequentie te verlagen. Daarnaast wordt verwacht dat PO-001 een lagere C_{max}- heeft, wat kan leiden tot minder halitose. Naar verwachting zal het verbeterde farmacokinetische profiel bijdragen tot verminderde verstoring van de dagelijkse routines van patiënten en verbeterde therapietrouw. CHDR zal een klinische studie uitvoeren bij gezonde vrijwilligers om de farmacokinetische eigenschappen van het nieuwe cysteamine-bitartraat te bepalen in vergelijking met Cystagon® en Procysbi®. Het is de bedoeling dat deze studie wordt gevolgd door een onderzoek bij cystinosepatiënten die bevestigen dat het nieuwe product de leukocyten-cystinespiegels efficiënt controleert. De gegevens die in dit gezonde vrijwilligersonderzoek zijn gegenereerd, gecombineerd met de PK / PD-relatie die is beschreven voor cysteaminebase die in het publieke domein is beschreven, zullen de selectie van het dosisniveau en het regime voor de daaropvolgende patiëntstudie begeleiden.

Doel van het onderzoek

- Om het farmacokinetisch profiel van cysteamine base na eenmalige toediening van het nieuwe cysteamine bitartraat met langdurige afgifte (PO-001) aan gezonde vrijwilligers te beoordelen, in vergelijking met Cystagon® en Procysbi®.
- Gegevens verzamelen over de veiligheid / verdraagbaarheid van de nieuwe cysteamine-bitartraat met vertraagde afgifte.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, enkelblinde, 3-way cross-over studie bij gezonde mannelijke vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksmiddel (PO-001) en vergelijkbare medicatie (Cystagon® and Procysbi®)

Inschatting van belasting en risico

Cystagon® wordt geassocieerd met een strikt medicijnregime, een onaangename geur en een hoge prijs. Een alternatief voor dit medicijn is Procysbi®, dat 12 uur na elkaar kan worden toegediend in plaats van om de zes uur. Deze verbetering komt echter met zeer hoge extra kosten. Daarom is er behoefte aan een effectieve behandeling van cystinose voor een eerlijke en transparante prijs.

Het risico dat gepaard gaat met de toediening van PO-001 aan mensen is nog niet vastgesteld, omdat dit de eerste toedieningen bij de mens zullen zijn. Dit medicijn heeft echter hetzelfde werkzame bestanddeel, cysteamine bitartraat,

als Cystagon® en Procysbi® maar in een formulering met vertraagde afgifte. Daarom wordt verwacht dat dit nieuwe cysteamine-bitartraat met vertraagde afgifte vergelijkbare bijwerkingen heeft als Cystagon® en Procysbi®. De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling zijn gemeld, zijn ademgeur, huidgeur, gebrek aan eetlust, braken, misselijkheid, diarree, anorexia, lethargie en koorts.

Alle geneesmiddelenadministraties zullen in de kliniek onder medisch toezicht worden uitgevoerd. Waar de proefpersonen nauwlettend zullen worden gevolgd op eventuele nadelige effecten tijdens de verschillende behandelingen. Daarom zal zorgvuldige observatie en medisch management het eventuele risico in dit onderzoek minimaliseren.

Contactpersonen

Publiek

Patient One

Langebracht 70
Leiden 2312 NV
NL

Wetenschappelijk

Patient One

Langebracht 70
Leiden 2312 NV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een gerandomiseerde, enkelblinde, 3-way cross-over studie om de farmacokinetiek ... 1-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers moeten voldoen aan al onderstaande criteria om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek:

1. Gezonde man, en 18-55 jaar (inclusief);
2. Body Mass Index tussen 18 en 27 kg/m² (inclusief) en lichaamsgewicht minimaal 50 kg (inclusief);
3. Vermogen om het schriftelijke toestemmingsformulier te lezen en te begrijpen, volledige studie-gerelateerde procedures te voltooien en te communiceren met het onderzoekspersoneel;
4. Alle mannen moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens het onderzoek en bereid en in staat zijn om door te gaan met anticonceptie gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosis van de onderzoeksbehandeling;
5. De proefpersonen moeten in staat zijn om de medicijn-toegediende capsules door te slikken waarbij de capsules intact blijft.
6. Bereidheid om te voldoen aan studiebeperkingen en vereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen mogen niet deelnemen aan het onderzoek als een van de volgende uitsluitingscriteria van toepassing is:

1. klinisch relevante abnormale anamnese of aanwezigheid van fysieke en mentale gezondheid bepaald door medische anamnese en lichamelijk onderzoek verkregen tijdens het screeningsbezoek en/of aan het begin van de eerste studiedag (zoals beoordeeld door de onderzoeker);
2. Klinisch relevante abnormale laboratoriumresultaten, ECG en vitale functies bij screening en/of aan het begin van de eerste studiedag (zoals beoordeeld door de onderzoeker);
3. Acute ziekte (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, koorts of diarree) binnen 7 dagen vóór de eerste studiedag;
4. Abnormale nierfunctie (eGFR (MDRD) <60 ml/min/1,73 m²);
5. Positieve test voor hepatitis B, C of HIV bij screening;
6. Voorgeschiedenis van alcoholisme of middelenmisbruik binnen drie jaar voorafgaand aan screening;
7. Proefpersonen die gemiddeld meer dan 3 alcoholeenheden per dag gebruiken en zich niet kunnen onthouden van alcoholgebruik vanaf 24 uur voorafgaand aan de screening en de eerste studiedag tot de laatste studiedag;
8. Personen die gemiddeld meer dan 10 sigaretten per dag roken en tijdens de studiedagen niet zonder roken kunnen;

9. Positieve drugstest (dat wil zeggen positief voor cocaïne, opioïden, amfetaminen, opiaten, cannabinoïden, benzodiazepinen en/of methadon) of alcoholtest bij screening en/of eerste studiedag;
10. Niet af kunnen zien van het gebruik van gelijktijdig (recept en zonder recept) medicatie die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen om aan het onderzoek deel te nemen verstoren, vanaf een week (of minder dan 5 halfwaardetijden (welke langer is) voorafgaand aan de eerste de eerste studiedag tot de laatste studiedag;
11. Gebruik van voedingssupplementen binnen 7 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke langer is).
Uitzonderingen kunnen worden gemaakt naar oordeel van de onderzoeker;
12. Een voorgeschiedenis van ernstige allergieën, of heeft een anafylactische reactie of een significante onverdraagzaamheid (overgevoeligheid) gehad voor geneesmiddelen op recept of zonder recept of medicijnen;
13. Overgevoelig (allergisch) voor cysteamine (mercaptamine) of voor één van de andere bestanddelen, b.v. naar penicillamine;
14. Voorgeschiedenis of klinisch bewijs van enige ziekte en/of bestaan **van een chirurgische of medische aandoening die de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van het studiegeneesmiddel zou kunnen verstoren;
15. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelenonderzoek binnen 90 dagen voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar;
16. Verlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen 90 dagen voorafgaand aan de screening of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek;
17. Ontoereikende veneuze toegankelijkheid zoals beoordeeld door de arts of verpleegkundige;
18. Elke bekende factor, aandoening of ziekte of enige reden die van invloed kan zijn op de mening van de medisch verantwoordelijke persoon over het welzijn van de proefpersoon, de therapietrouw, het studiegedrag of de interpretatie van de resultaten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 28-10-2019
Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Cystagon®
Generieke naam: cysteamine bitartrate
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: PO-001
Generieke naam: cysteamine bitartrate
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Procysbi®
Generieke naam: cysteamine bitartrate
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-10-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-04-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-09-2019
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26870
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-003598-81-NL
CCMO	NL67638.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 04-12-2019

Datum resultaten gemeld: 06-04-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900