

Een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde meervoudige doseringen studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van YTX-7739, een nieuwe orale remmer van Stearoyl-CoA-desaturases, in gezonde proefpersonen en Parkinson patiënten te onderzoeken.

Gepubliceerd: 13-08-2020 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van meervoudige doseringen van YTX-7739 in gezonde vrijwilligers en Parkinson patiënten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55131

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Meervoudige doseringen studie van YTX-7739

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Yumanity Therapeutics

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacodynamiek, Farmacokinetiek, StearylCoA desaturase, Ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Veiligheid:

o Veiligheid en verdraagbaarheid van YTX-7739 worden gemeten door de ernst en incidentie optredende bijwerkingen (TEAE's), klinische laboratoriumtests, ECG's, vitale functies en lichamelijk onderzoeken tijdens behandeling

- Farmacokinetiek:

o De niet-compartmentele PK-parameters van YTX-7739 worden geschat, inclusief AUC, C (max), T (max), eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) en eliminatiesnelheidsconstante (K_e).

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde meervoudige doserin ... 24-06-2025

Er zijn momenteel geen ziektemodificerende geneesmiddelen voor neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Parkinson (PD). Het gebrek aan therapieën is het gevolg van een slecht begrip van de ziekte, diermodellen, uitdagingen bij het vertalen van farmacologie van dier naar mens en moeilijkheden bij de patiëntstratificatie en beoordeling van klinische respons. Deze uitdagingen worden verergerd door een gebrek aan nieuwe targets en moleculen. Yumanity Therapeutics maakt gebruik van een eigen platform dat nieuwe targets en moleculen probeert te identificeren die cellen beschermen tegen toxiciteit dat veroorzaakt wordt door de opeenhoping van verkeerd gevouwen eiwitten. Met behulp van dit platform heeft het Yumanity-team vastgesteld dat verhoogde cellulaire niveaus van enkelvoudig onverzadigde vetzuren de toxiciteit reguleert die wordt veroorzaakt door alpha-synucleïne, de belangrijkste eiwitcomponent van Lewy-lichaamspathologie en een belangrijke genetische risicofactor voor de ziekte van Parkinson. In verschillende cellulaire assaysystemen verlagen remmers van het enzym stearoyl-CoA-desaturase (SCD) de niveaus van enkelvoudig onverzadigde vetzuren en verminderen ze ook de alpha-synucleïne-toxiciteit. YTX-7739 is een nieuwe, oraal actieve remmer van enzymatische SCD-activiteit, die preferentiële remming van het SCD5-iso-enzym ($IC_{50} \sim 10 \text{ nM}$) en een lagere affiniteit voor SCD1-isozym ($IC_{50} \sim 600 \text{ nM}$) vertoont. Remming van SCD5 en SCD1 verlaagt de niveaus van enkelvoudig onverzadigde 16-koolstof en 18-koolstof vetzuren en vermindert alpha-synucleïne toxiciteit. In dit onderzoek willen we de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische eigenschappen van YTX-7739 onderzoeken, evenals de farmacodynamische respons op YTX-7739, na 14-28 dagelijkse doseringen in gezonde vrijwilligers en Parkinson patiënten.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van meervoudige doseringen van YTX-7739 in gezonde vrijwilligers en Parkinson patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerd studie met meervoudige doseringen in gezonde vrijwilligers (deel A) en Parkinson patiënten (deel B).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A cohort 1 zal starten met een dagelijkse dosering van 25 mg YTX-7739 of placebo voor 14 dagen. De dosering voor cohort 2 van deel A en van deel B zijn afhankelijk van cohort A1, beide cohorten zullen een dagelijkse dosering voor 28 achtereenvolgende dagen ontvangen. De maximale dosering zal niet meer dan 400mg zijn.

Inschatting van belasting en risico

De veiligheid, verdraagbaarheid, farmacologie en voedsel­effect van enkelvoudige doses tot 400 mg YTX-7739 is bij mensen onderzocht in het SAD-onderzoek. YTX-7739 was veilig en werd goed verdragen met weinig bijwerkingen. Alle bijwerkingen waren licht of matig, van korte duur en zelflimiterend. Er waren geen ernstige of onverwachte bijwerkingen. In deze context wordt het risico dat gepaard gaat met blootstelling na een enkele dosis (rekening houdend met de halfwaardetijd van 30-91 uur in gevoede toestand) aan YTX-7739 aanvaardbaar geacht. Het veiligheidsprofiel dat wordt waargenomen na enkelvoudige doses, geeft geen reden tot bezorgdheid voor het onderzoek met meerdere doses. De beoogde blootstellingen voor het onderzoek met meervoudige doses liggen ver onder de hoogste blootstellingen die in het SAD-onderzoek zijn bereikt, alleen de mate van blootstelling zal langer zijn.

Een mogelijk risico is dat de frequentie en ernst van bijwerkingen na herhaalde toediening kunnen toenemen in vergelijking met een enkele dosis. Er is rekening gehouden met de belangrijkste farmacokinetische bevindingen uit de SAD-studie bij het opzetten van de huidige MAD-studie om dit risico te beperken.

De bijwerkingen die naar verwachting zullen optreden, zijn onder meer droge / geïrriteerde ogen, droge huid en haarverlies, die allemaal goed in de kliniek kunnen worden gecontroleerd. Zoals besproken in de Investigator's Brochure, waren de bijwerkingen in de preklinische onderzoeken mild en reversibel bij de blootstellingsniveaus die in dit onderzoek met meerdere doses zijn beoogd.

Een punt van zorg voorafgaand aan de SAD-studie was een milde, voorbijgaande verlenging (maximale toename tot 27 msec.) In QTc waargenomen bij beaglehonden, die niet geassocieerd was met aritmie. Dit is onderzocht in de SAD door de Holter ECG-monitoring en concentratie-QTcF-modellering, waaruit bleek dat de bovengrens van het confidence-interval van voorspellen van effecten op de QTcF de drempel van 10 ms bereikt werd bij een concentratie van 2160 ng / ml. In het onderzoek met meervoudige doses wordt gestreefd naar concentraties van ongeveer 800 ng / ml, wat ruim onder deze drempel ligt.

Proefpersonen zullen tijdens het onderzoek regelmatig bloedafnames, meibum-expressies en verschillende lumbaal puncties ondergaan. De proefpersoon zal gedurende de doseringsperiode dagelijks een vetrijke maaltijd eten in deel A, in deel B wordt dit vervangen door een standaard ontbijt. Ingrediënten voor het ontbijt worden door CHDR ter beschikking gesteld aan de proefpersonen. Variaties op de vetrijke maaltijdsamenstelling zullen beschikbaar zijn.

Er wordt geen voordeel verwacht voor deelnemers.

Contactpersonen

Publiek

Yumanity Therapeutics

40 Guest Street, Suite 4410
Boston MA 02135
US

Wetenschappelijk

Yumanity Therapeutics

40 Guest Street, Suite 4410
Boston MA 02135
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)

Deel A

1. Volwassen mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 18-55 jaar, inclusief.

Deel B

2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 40-75 jaar, inclusief, met een bevestigde diagnose van de ziekte van Parkinson (Hoehn en Yahr graad 1-3).

Deel A + B

3. Gezonde toestand zoals gedefinieerd door het ontbreken van bewijs van enige significante actieve acute of chronische ziekte of ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek, zoals beoordeeld door de onderzoeker;

4. Body mass index (BMI) tussen 18-32 kg / m², inclusief, en met een minimumgewicht van 50 kg en een maximumgewicht van 120 kg
5. Als proefpersoon een vrouw is, stemt ze ermee in om het begin en de duur van de menstruatie te melden als dit op enig moment tijdens deelname aan het onderzoek optreedt (screening tot einde van het onderzoek)
6. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en getuige document geïnformeerde toestemming waaruit blijkt dat de proefpersoon is geïnformeerd over alle relevante aspecten van het onderzoek;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel A:

1. Klinisch significante bevindingen zoals bepaald door het afnemen van medische anamnese, lichamelijk onderzoek, fundoscopie, ECG, laboratoriumbevindingen (inclusief lipiden- of hormoonprofielen) en vitale functies;
2. Hemodynamische status bij screening: systolische bloeddruk <100 of> 160 mmHg, diastolische bloeddruk <50 of> 95 mmHg, hartslag <45 of> 100 hsm gemeten;

Deel B:

3. Klinisch significante bevindingen zoals bepaald door het afnemen van medische anamnese, MRI(alleen deel B, cohort 4) lichamelijk onderzoek, fundoscopie, ECG en vitale functies, anders dan de ziekte van Parkinson;
4. Elke huidige, klinisch significante, bekende medische aandoening anders dan de ziekte van Parkinson. Patiënten met een diagnose van andere neurologische aandoeningen dan de ziekte van Parkinson, waaronder de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Huntington, vasculaire dementie, progressieve supranucleaire blikverlamming, meervoudige systeematrofie, geneesmiddelgeïnduceerd parkinsonisme, essentiële tremor, primaire dystonie, epilepsie, enz., Die door de onderzoeker als klinisch relevant worden beschouwd.
5. Dementie aangegeven door MMSE <18 bij screening;
6. Gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen;
7. Hemodynamische status bij screening: resultaten die door de onderzoeker als klinisch relevant worden beschouwd;
8. Alleen voor deel B cohort 4 elke contra-indicatie voor het uitvoeren van een MRI (inclusief (een geschiedenis van) een pacemaker, geïmplanteerde hartdefibrillator, neurostimulator, hydrocephalus pomp, medicijnpomp, stents of clips in bloedvaten, niet-verwijderbaar gehoorapparaat, niet-verwijderbare implantaten die een magneet in de kaak, weefselexpander in de borst, spiraaltje, metalen splinters van fragmenten in het lichaam, niet-verwijderbare medicatiepleister, tatoeage of permanente make-up die minder dan 6 weken geleden is aangebracht, niet-verwijderbare piercing, niet-verwijderbare haar verlengstukken met metaal);
9. Een geschiedenis van claustrofobie, tinnitus of hyperacusis;

10. Alleen voor deel B cohort 4: een geschiedenis van allergische reactie tijdens MRI-onderzoek;
11. Geschiedenis van herhaald hoofdletsel; voorgeschiedenis van epilepsie of een andere epileptische aandoening dan koortsstuipen als kind
12. Verblijf in een verpleeghuis of een instelling voor geassisteerde zorg
13. Bijkomende ziekte of aandoening die zou kunnen interfereren met, of de behandeling zou kunnen interfereren met, de uitvoering van het onderzoek, of die, naar de mening van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de deelnemer aan dit onderzoek of die de het vermogen van de deelnemer om studieprocedures of studiebeperkingen na te leven of om veiligheidsgegevens te interpreteren
14. Eerder geen respons op dopaminerge medicatie (bijvoorbeeld levodopa of een dopaminerge agonist)
15. Continu gebruik van een van de volgende stoffen binnen 30 dagen voorafgaand aan baseline: antipsychotica (inclusief clozapine en olanzapine), metoclopramide, alfamethyldopa, clozapine, olanzapine, flunarizine, amoxapine, amfetaminederivaten, reserpine, bupropion, buspiron, cocaïne, methamfetamine, methylfenidaat, norefedrine, fentermine, fenylpropanolamine en modafinil. Eenmalig gebruik tot 7 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoek is toegestaan **voor metoclopramide.

zie protocol sectie 4.3, pagina's 51-53 voor alle exclusiecriteria

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-09-2020
Aantal proefpersonen:	46

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: YTX-7739

Generieke naam: Nvt.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-08-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2021
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: 20317

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register

EudraCT

CCMO

OMON

ID

EUCTR2020-000034-17-NL

NL72549.056.20

NL-OMON20317