

Gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie naar immunomonitor Mycophenolate mofetil (MMF) bij gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 15-04-2019 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

* Het farmacokinetisch gedrag van een enkele dosis MMF onderzoeken;o
Plasmaconcentratieso Cellulaire concentratieso Relatie tussen plasma en cellulaire concentraties* Onderzoek naar de farmacodynamische effecten van een enkele dosis MMF;o
T-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48101

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mycophenolate mofetil (MMF) bij gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Immunosuppressie

Aandoening

Prophylaxis of the rejection of an allogeneic organ

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR funded study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunomonitoring, Mycopenolaat mofetil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verdraagbaarheid / veiligheid Eindpunten

(Ernstige) bijwerkingen ((S) AE's) zullen gedurende het hele onderzoek bij elk studiebezoek worden verzameld. Laboratoriumveiligheid en vitale functies zullen in de loop van het onderzoek meerdere keren worden verkregen volgens het Visitatie- en Beoordelingsschema

Farmacokinetische eindpunten

- Plasma MPA-niveaus
- Cellulaire MPA-niveaus in T-cellen en / of PBMC's

Farmacodynamische eindpunten

Geneesmiddeleffecten worden bewaakt door:

- T-celproliferatie
- Cytokineproductie

Bovendien zal de geneesmiddelconcentratie - responsrelatie in vitro worden

bepaald voor elke individuele deelnemer bij aanvang van de behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Verkennde eindpunten

- Effect van enkele dosis MMF op B-celproliferatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie is een succesvolle behandelingsoptie voor patiënten met terminale nierziekte. Om afstoting van de donor nier te voorkomen, hebben niertransplantatiepatiënten langdurige immunosuppressie nodig die voornamelijk op het remmen van calcineurine is gebaseerd (Tacrolimus en Cyclosporine A). Deze calcineurineremmers worden gecombineerd met Mycophenolate mofetil (MMF). MMF ontstond in de jaren negentig als een immunosuppressivum. Het belangrijkste verschil met de 'oudere' geneesmiddelen Cyclosporine A en Tacrolimus is het werkingsmechanisme. Hydrolyse van MMF geeft mycophenolzuur (MPA) vrij, het actieve bestanddeel. MPA remt de synthese van guanosine monofosfaat (GMP) uit inosine monofosfaat (MP), een snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van purines cruciaal voor celcycli van T- en B-lymfocyten. Als gevolg hiervan blokkeert MPA de proliferatie en klonale expansie van T- en B-lymfocyten, voorkomt de productie van antilichamen en verhindert het genereren van cytotoxische T-cellen, evenals andere effector-T-cellen.

Hoewel de meeste andere medicijnen die worden gebruikt als onderhouds-immunotherapie na vaste orgaantransplantatie worden gedoseerd om een streefconcentratie in plasma of bloed te bereiken, wordt MMF meestal toegediend in een vaste dosis en dus niet geïndividualiseerd. De belangrijkste reden voor de vaste dosis is de lage toxiciteit van MMF in vergelijking met andere immunosuppressiva.

Een te lage dosis leidt tot een risico van acute afstoting en vorming van donor-specifieke antilichamen, terwijl een te hoge blootstelling leidt tot een verhoogd risico op infectie. Vanwege de grote farmacodynamische variabiliteit tussen en binnen de patiënt moet het therapeutisch geneesmiddel routinematig worden gecontroleerd om de optimale geneesmiddelconcentratie te behouden en het risico van overmatige blootstelling tot een minimum te beperken.

Om deze reden zijn kwantitatieve metingen voor het optimaliseren van de MMF dosis en regime vereist om het risico op toxiciteit te minimaliseren en de overleving van allogene transplantaten op lange termijn te verbeteren. Door de

immuun response van transplantatiepatiënten te monitoren, met behulp van functionele immunologische tests, kan de immunosuppressieve toestand helpen bij het vinden van de juiste dosisstrategie. In deze studie willen we daarom klinisch relevante immuuntests identificeren voor kwantificering van immunosuppressie, die kunnen helpen bij het begrijpen van de inter- en intra-patiënt variabiliteit in de respons op MMF-behandeling.

Deze immuuntests zullen gericht zijn op het kwantificeren van de T-celrespons en de correlatie van deze respons met intracellulaire en plasmaconcentraties van geneesmiddelen. Bovendien zal, om te bepalen of ex vivo experimenten met MMF individuele PK / PD-relaties kunnen voorspellen, de correlatie tussen geneesmiddeleffect ex vivo en in vivo worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

- * Het farmacokinetisch gedrag van een enkele dosis MMF onderzoeken;
 - o Plasmaconcentraties
 - o Cellulaire concentraties
 - o Relatie tussen plasma en cellulaire concentraties
- * Onderzoek naar de farmacodynamische effecten van een enkele dosis MMF;
 - o T-celfunctie (proliferatie)
 - o Cytokineproductie
- * Onderzoek naar de relatie tussen het farmacokinetisch gedrag van MMF (in plasma en intracellulair) en de farmacodynamische effecten ex vivo;
- * Onderzoek naar de correlatie tussen geneesmiddeleffecten in vitro en ex vivo.
- * Onderzoek naar de farmacodynamische effecten van een enkele dosis MMF op de functie van B-cellen (proliferatie en activering)

Hoofddoel

Onderzoek naar de relatie tussen het farmacokinetisch gedrag van MMF (in plasma en intracellulair) en de farmacodynamische effecten ex vivo

Secundaire doelstellingen

Onderzoek naar de farmacokinetische en dynamische effecten van een enkele dosis MMF.

Onderzoeksopzet

Parallel, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 16 gezonde vrijwilligers die een enkele dosis MMF of placebo kregen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Mycofenolaat mofetil, een enkele orale dosis (2 tabletten van 500 mg) of een equivalent placebo.

Inschatting van belasting en risico

In dit onderzoek is geen medisch voordeel te verwachten voor de deelnemende personen.

De studiemedicatie is een geregistreerd geneesmiddel voor de preventie van afstoting van het getransplanteerde orgaan bij transplantatiepatiënten en is eerder gebruikt in gezonde vrijwilligersstudies. Alle geneesmiddeltoedieningen zullen in de kliniek onder medisch toezicht worden uitgevoerd. De proefpersonen die het studiegeneesmiddel krijgen, blijven ten minste 6 uur na de toediening van het studiegeneesmiddel in de kliniek om de proefpersonen tijdens de behandeling nauwlettend te kunnen controleren op eventuele bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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. Bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid en in staat om te voldoen aan het onderzoeksprotocol;
2. Gezonde mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, 18 tot 55 jaar (inclusief) bij keuring. De gezondheidsstatus wordt geverifieerd door het ontbreken van bewijs van klinisch significante actieve of ongecontroleerde chronische ziekte en gevolgd door een gedetailleerde medische geschiedenis en een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, laboratoriummetingen en 12-lead ECG bij de keuring;
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg / m², inclusief, en met een minimum lichaamsgewicht van 50 kg bij keuring;
4. Alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens de studie en bereid en in staat zijn om de anticonceptie voort te zetten gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosis van de onderzoeksbehandeling;
5. Alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn een zwangerschapstest te doen bij keuring, binnenkomst en nakeuring. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de studie en tot drie maanden na het einde van de studie;
6. Heeft het vermogen om goed met de onderzoeker te communiceren in de Nederlandse taal en bereid om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke ziekte die verband houdt met stoornissen van het immuunsysteem, waaronder auto-immuunziekten, HIV, een bevestigde geschiedenis van ernstige allergische reactie en transplantatiepatiënten;
2. Bewijs van een andere actieve of chronische ziekte/aandoening, of de behandeling hiervan, die de uitvoering van het onderzoek kan verstoren, of die volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon inhoudt (na een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, polsfrequentie, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG) bij screening of pre-dosis). Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd als de onderzoeker oordeelt dat deze niet klinisch relevant is;
3. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en niertesten, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek) bij keuring of vóór de dosering. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die worden uitgevoerd tijdens de screening worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of worden beoordeeld als klinisch niet relevant voor gezonde proefpersonen;
4. Positief hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis-C-antilichaam (HCV Ab) of

humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij keuring of een andere bekende infectie die antibiotica vereist in de laatste drie maanden voorafgaand aan het onderzoek;

5. Gebruik van alle medicijnen (op recept of zonder recept verkrijgbaar), binnen 21 dagen na toediening van het studieadditief, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke langer is). Uitzondering is paracetamol (tot 4 g / dag).

Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de redenering duidelijk door de onderzoeker is gedocumenteerd;

6. Immunosuppressieve of immunomodulatoire medicatie ontvangen binnen 30 dagen voorafgaand aan deelname of gepland om te gebruiken in de loop van het onderzoek;

7. Gebruik van vitaminen, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 7 dagen na toediening van het studiegeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke langer is). Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de redenering duidelijk door de onderzoeker is gedocumenteerd;

8. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering;

9. Geschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale substanties) of huidig gebruik van meer dan 14 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatig gebruiker van verdovende middelen, hypnotica, kalmerende middelen of andere verslavende middelen;

10. Positieve test voor drugs misbruik bij screening of pre-dosis;

11. Alcohol wordt niet toegestaan vanaf ten minste 24 uur vóór de screening en bij elk volgend bezoek en tijdens het verblijf van de unit;

12. Roken van sigaretten (of equivalent) en / of gebruik van producten op basis van nicotine binnen 3 maanden voorafgaand aan de toediening van het studiegeneesmiddel;

13. Alle bevestigde significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) tegen een medicijn of meerdere medicijnallergieën (niet-actieve hooikoorts is aanvaardbaar);

14. Bloedverlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan de screening of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek en tot 6 weken na het einde van de studie;

15. Als een vrouw zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek;

16. Als vrouwen zwanger zijn, borstvoeding geven of plannen zwanger te worden gedurende de studie.

17. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het studiegedrag of de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden, zoals drugs- of alcoholverslaving of psychiatrische aandoeningen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-05-2019
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CellCept
Generieke naam:	Mycofenolaat mofetil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2019
Soort:	Eerste indiening
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: 28654

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-001091-11-NL
CCMO	NL69579.056.19
OMON	NL-OMON28654