

Een open label, fase 1 / 2a-studie om de werkzaamheid, veiligheid en tolerantie van KU002 te bepalen wanneer het intravesicaal wordt toegediend bij proefpersonen met blaaspijnsyndroom (BPS) of interstitiële cystitis (IC)

Gepubliceerd: 18-05-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Hoofddoel: Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en PK-profiel na intravesicale toediening van KU002 bij proefpersonen met de diagnose BPS / IC. **Secundaire doelstelling (en):** Het secundaire doel van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52788

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KU002

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

blaaspijn syndroom, Interstitiele cystitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kuste Biopharma

Overige ondersteuning: Kuste Biopharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BPS/IC, Intravesical installatie, KU002, veiligheid en efficiëntie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Incidentie en ernst van bijwerkingen in de loop van het onderzoek.
- Hematologie, biochemie en urineonderzoek. Hoewel het totale aantal witte bloedcellen (WBC) wordt uitgedrukt in absolute waarden, zal het differentiële aantal worden uitgedrukt als zowel het absolute aantal als het percentage WBC's.
- Absolute verandering van baseline naar EoT + 1 in ECG-metingen.
- ECG-parameters die van belang zijn, zijn ventriculaire frequentie, QT-interval, gecorrigeerd QT-interval, PR-interval en QRS-duur.
- Absolute verandering van baseline tot elk bezoek in gestandaardiseerde manchet-systolische en diastolische bloeddruk en radiale hartslag.
- Farmacokinetiek: bepaling van de concentratie van KU002 in plasma op de gegeven tijdstippen, beschrijvend gepresenteerd.

Secundaire uitkomstmaten

- Absolute verandering in pijn, gemeten als gemiddelde waarde over 3 dagen, op de 11-punts numerieke beoordelingsschaal van baseline tot EoT + 1.
- Verandering in O*Leary Sant ICSI-ICPI-deelnemer rapporteerde vragenlijst van baseline tot EoT + 1.
- Responderanalyse: percentage proefpersonen met een pijnvermindering van ten

minste 2 punten gemeten door NRS tussen baseline en EoT + 1.

- Verandering in de maximale dagelijkse pijnscore van baseline tot EoT + 1.
- Verandering in de Global Response Assessment (GRA) van Subject op EoT + 1.
- Verandering in NRS, O'Leary Sant ICSI-ICPI na 3 instillaties en in EoT + 1.
- Verandering in het 3-daagse ledigingsdagboek van baseline naar EoT + 1.
- Een visuele inspectie van de laesie van Hunner voor en na de behandeling om enig effect op de laesie te bepalen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IC is een aandoening die een aanzienlijk negatief effect kan hebben op het psychologische welzijn, het sociaal functioneren en de algehele kwaliteit van leven (QoL) van de getroffen personen, en er zijn zeer beperkte medische behandelingsopties beschikbaar. De twee belangrijkste benaderingen zijn orale medicatie en blaasinstillaties die worden gebruikt om pijn en ontsteking te verlichten.

KU002 is een anti-inflammatoire stof voor onderzoek die zijn effect uitoefent op de JNK-route. De JNK-route, die centraal staat in de inflammatoire cascade, kan dienen als een modulator voor de ziektepathologie / symptomatologie bij IC. Behandelingseffecten werden geëvalueerd in een model van door cyclofosfamide geïnduceerde IC bij de rat en toonden een effect om de nociceptieve drempel bij behandelde dieren te verhogen. Hoewel dit model een gevestigd experimenteel model vertegenwoordigt om potentiële verbindingen op biologisch effect te screenen, is het niet voorspellend voor effecten bij mensen. Het doel van deze klinische proof of concept-studie is om bij proefpersonen te testen of het veilig en met aanvaardbare tolerantie kan worden toegediend, mogelijk kan het ook symptomen van pijn verlichten en heeft het een positief visueel effect op de Hunner's laesies.

Er zijn inmiddels 13 patiënten in de studie geïnccludeerd en hebben de studie volledig doorlopen. In de 2e fase worden nog 4-6 patiënten geïnccludeerd die een hogere dosering van het IMP in de blaas krijgen toegediend. Dit is door de DSMB veilig geacht.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en PK-profiel na intravesicale toediening van KU002 bij proefpersonen met de diagnose BPS / IC.

Secundaire doelstelling (en):

Het secundaire doel van de studie is om de werkzaamheid van KU002 te evalueren bij proefpersonen met een diagnose van BPS / IC.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label studie. Eerste visite is een screening, indien voldaan wordt aan de criteria wordt de deelnemer geïncludeerd.

Proefpersonen ontvangen 6 keer intravesicaal KU002 via blaaskatheterisatie. De proefpersonen worden gevraagd om de instillatie minimaal 30 minuten en maximaal 2 uur vast te houden. Het tijdstip van plassen na instillatie wordt geregistreerd.

Alle proefpersonen starten de behandeling met 25 mg KU002 (baseline, week 0), gevolgd door 50 mg (week 2) en 100 mg (week 4). PK-monsters worden na elke dosis genomen. De escalatie naar de volgende dosis wordt bepaald op basis van veiligheids- en PK-parameters; de dosisverhoging zal alleen plaatsvinden totdat de plasmaspiegels 4000 ng / ml bereikt worden bij C_{max} of 500 ng / ml na het 4-uurs tijdpunt. De beslissing om de dosis te verhogen zal door de onderzoeker worden genomen op basis van elke gemelde bijwerking en de resultaten van de PK-analyses bij de proefpersoon.

De dosis voor de resterende 3 toedieningen bij elke patiënt is de dosis met een PK-maat binnen de limiet van 4000 ng / ml bij C_{max} of 500 ng / ml om 4 uur; de maximale dosis is 100 mg / toediening. Deze 3 instillaties worden wekelijks gegeven (week 6, 7 en 8).

Als de proefpersoon een PK-blootstelling heeft die hoger is dan aangegeven, worden de volgende instillaties gegeven op het vorige (lagere) dosisniveau. Als de patiënt het laagste dosisniveau (25 mg) niet verdraagt, wordt hij uit het onderzoek gehaald.

Definitieve beoordelingen van veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid zullen worden uitgevoerd 1 week na de laatste toediening bij elke proefpersoon, aangeduid als End-of-Treatment +1 week [EoT + 1].

Alle proefpersonen zullen 4 weken na hun laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (EoT + 4) terugkeren naar de kliniek voor een veiligheidsonderzoek.

Dertien patiënten hebben bovenstaande fase 1 doorlopen. De gemeten PK waarden na elke instillatie is gemeten, er is maximaal 43 ng/ml gemeten. Dit is 100x lager dan de toegestane plasmaspiegel. Dit is reden om een nieuw cohort van 4-6 patiënten toe te voegen die een 2x zo hoge dosis krijgen als de maximale dosis in de eerste fase (hoogste dosis fase 1 = 100 mg, fase 2: 1x 100 mg, daarna 6x 200 mg, mits de veiligheid dit toelaat, PK level oke, en geen adverse events). Verdere opzet van fase 2 is hetzelfde als voor fase 1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het geneesmiddel voor onderzoek (IMP) is KU002 (actief farmaceutisch ingrediënt is brimapitide). het wordt intravesicaal toegediend via blaaskatheterisatie. Alle proefpersonen in dit onderzoek ontvangen het IMP.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie is bedoeld voor volwassenen (ouder dan 18 jaar) met een bevestigde IC-diagnose. Van IC is aangetoond dat het een significant negatief effect heeft op het psychologische welzijn, het sociaal functioneren en de algehele kwaliteit van leven van de getroffen. De positieve effecten van brimapitide op de pijnscore, een belangrijk kenmerk van IC-patiënten, zijn aangetoond in niet-klinische onderzoeken. Daarom wordt het risico / voordeel voor het gebruik van brimapitide in het voorgestelde onderzoek aanvaardbaar geacht

Contactpersonen

Publiek

Kuste Biopharma

bis Rue Tete d'Or 2
Lyon 69006
FR

Wetenschappelijk

Kuste Biopharma

bis Rue Tete d'Or 2
Lyon 69006
FR

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. Minimaal 18 jaar oud zijn.
2. Bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.
3. Bereid en in staat om te voldoen aan studie-eisen en bezoekschema.
4. Een diagnose van IC / BPS hebben gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan screening.
5. Heeft een cystoscopie ondergaan en heeft zichtbare tekenen van de laesie van Hunner (foto gedocumenteerd) binnen 6 weken voorafgaand aan opname in het onderzoek. Als de cystoscopie niet binnen 6 weken na opname van het onderzoek is uitgevoerd, moet een nieuwe cystoscopie (inclusief foto van de laesie van de Hunner) deel uitmaken van de selectieprocedure voor screening.
6. Hebben van een gemiddelde dagelijkse pijnscore (geregistreerd over 3 dagen) tussen 5 - 8 op de 11-punts numerieke beoordelingsschaal (NRS) in de 3 dagen voorafgaand aan opname.
7. Is mobiel en kan zelfstandig het toilet gebruiken.
8. Heeft een body mass index $\geq 19 \text{ kg / m}^2$ maar $\leq 35 \text{ kg / m}^2$.
9. Heeft een systolische / diastolische bloeddruk vóór toediening van $\leq 140 / 90$ mmHg
10. Mag niet zwanger zijn, borstvoeding geven of actief proberen zwanger te worden gedurende de gehele studieperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidige of recente (30 dagen voorafgaand aan screening) verandering in een farmacologisch middel of invasieve procedure (bijv. Fulguratie) die wordt gebruikt om de IC / BPS-aandoening te behandelen. Patiënt komt in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als de behandeling voor IC / BPS de afgelopen maand voorafgaand aan de opname stabiel is gebleven.
2. Gelijktijdige (bij screening), recente (binnen 30 dagen), chronische of terugkerende (> 4 per jaar) urineweginfecties (positieve peilstok voor urineweginfectie en abnormale microscopische evaluatie, tekenen en symptomen) of niet-geëvalueerde microhematurie.
3. Een voorgeschiedenis hebben van een eerdere procedure die de blaasfunctie beïnvloedt (bijv. Vergroting, cystoplastie, cystectomy, partiële

blaasresectie, cystolyse enz.).

4. Geschiedenis van cyclofosfamide of chemische cystitis, urinaire tuberculose, bestralingscystitis of geschiedenis van bekkenbestraling.
 5. Elektrostimulatie, biofeedback of blaastrainingstherapie (gedragstherapie) gedurende de voorgaande maand voorafgaand aan de screening, of de intentie om dergelijke therapieën tijdens het onderzoek te starten.
 6. Postvoid resterend (PVR) urinevolume > 150 ml.
 7. Diagnose van dementie.
 8. Personen met ongecontroleerde hypertensie.
 9. Gedocumenteerde geschiedenis van myocardinfarct, instabiele angina pectoris en / of coronaire bypassoperatie en / of percutane transluminale coronaire angioplastiek in het afgelopen jaar.
 10. Congestief hartfalen (hartfalen klasse III of IV van de New York Heart Association).
- toestemming.
11. Elke gelijktijdige aandoening of elke klinisch significante afwijking op het lichamelijk onderzoek van de screening, laboratoriumtests, elektrocardiogram (ECG; inclusief ischemische hartziekte), hepatitis B of C, die naar het oordeel van de onderzoeker de
- KU CSP 001 Fase 1 / 2a Evaluatie van veiligheid en werkzaamheid van KU002 in BPS / IC

Versienummer: Final v1.0: 01 mei 2020 18 van 70

interpretatie van gegevens over werkzaamheid of veiligheid, of die anderszins de deelname aan een klinische studie met KU002 contra-indiceert.

- a) Overgevoeligheid voor KU002 of een van de ingrediënten.
 - b) Geschiedenis van klinisch significante overgevoeligheid voor geneesmiddelen.
 - c) Geschiedenis van urogenitale neoplasmata of maligniteiten waaronder blaas-, urethra-, baarmoeder-, baarmoederhals- of vaginale kanker.
 - d) Voor mannen: geschiedenis van prostaatchirurgie (transurethrale resectie van de prostaat [TUR-P], transurethrale resectie van de tumor, [TUR-T], transurethrale incisie van de prostaat [TUIP], transurethrale naaldablatie [TUNA]), geschiedenis van prostaatkanker of momenteel (binnen 30 dagen) wordt behandeld voor chronische bacteriële prostatitis.
 - e) Onderwerpen met neuropathologie die de lagere urinewegen of zenuwtoevoer zouden kunnen beïnvloeden, inclusief maar niet beperkt tot multiple sclerose, beroerte, parkinsonisme of ruggenmerg beschadiging.
 - f) Klinisch significante of onstabiele endocriene, lever-, nier-, immunologische (incl. immuunonderdrukkende en auto-immuun) ziekte of maligniteit anders dan niet-melanomateuze huidkanker.
12. Ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml / min / 1,73 m²).
 13. Leverinsufficiëntie (Child-Pugh B of hoger).
 14. Gebruik van medicijnen voor BPH (bijv. Tamsulosin, silodosin, alfulozin en finasteride) binnen een maand voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.
 15. Geschiedenis van een verslaving aan drugs of alcohol in de laatste 2 jaar voorafgaand aan de screening, zoals bepaald door de onderzoeker.
 16. Deelname aan een klinische studie binnen een maand voorafgaand aan de

screening, of blootstelling aan een onderzoeksgeneesmiddel dat sinds de laatste toediening voorafgaand aan de screening gedurende ten minste 5 halfwaardetijden niet is uitgewassen.

17. Deelname aan een klinische studie van een onderzoeksgeneesmiddel dat de blaasfunctie binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening kan beïnvloeden.

18. Naar het oordeel van de onderzoeker loopt het risico dat de onderzoeksprocedures niet worden nageleefd, of kan het studiegerelateerde materiaal, met name geïnformeerde toestemming, niet lezen, begrijpen of aanvullen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	18-11-2020
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KU002
Generieke naam:	brimapitide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2022

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2020-001729-29-NL
CCMO	NL73909.091.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 03-05-2023

Datum resultaten gemeld: 03-08-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

24-07-2023