

Een dose escalatie studie in PKAN patiënt betreffende een vitamine supplement voor PKAN

Gepubliceerd: 29-07-2020 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Het primaire doel is om farmacokinetics data te verzamelen van het studie product 4*-PPT in het plasma van PKAN patiënten die het middel toegediend krijgen in verschillende concentraties. Tevens wordt er farmacodynamics data verzameld betreffende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ijzer- en sporenelementenmetabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55013

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PKAN-II

Aandoening

- Ijzer- en sporenelementenmetabolismestoornissen
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Hallervorden-Spatz, PKAN

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ZonMw; Hersenstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 4*-PPT, Fase II, PKAN, Vitamine supplement

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten zijn:

- 1) Bepalen van 4*-PPT in het plasma van de personen wat genomen is op 10 momenten tijdens de 24 maanden van de studie.
- 2) biomarker expressieniveaus gemeten op dezelfde 10 tijdstippen tijdens de studie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- 1) Veiligheidsuitkomstmaten tijdens de behandeling, bijwerkingen en afwijkingen van standaard laboratoriumtests op de 10 tijdstippen gedurende de studie.
Uitkomsten van tolerantie worden beoordeeld via retentie van deelnemers aan het onderzoek en naleving van het regime van het onderzoeksproduct.
- 2) Op 6 tijdstippen gedurende de studie zullen video opnames gemaakt worden als objectieve maat voor de neurologisch onderzoek.
- 3) Verdraagzaamheid wordt bepaald aan de hand van de voortgezette deelname van de deelnemer en het blijven volgen van het studie regime

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pantothenaat-kinase-geassocieerde neurodegeneratie (PKAN) is een ultra-zeldzame neurodegeneratieve ziekte die kinderen en volwassenen treft, met een

prevalentie van 1 geval per 1-3 miljoen in de algemene bevolking. Er bestaat geen behandeling voor deze pijnlijke, invaliderende en dodelijke ziekte. PKAN patiënten missen een enzym dat nodig is voor de biosynthese van coenzym A (CoA), een essentiële metabole co-factor. We hebben overtuigend preklinisch bewijs dat toevoeging van een van de producten in de biosynthese-route van CoA (aangeduid als 4*-PPT) het ziektefenotype volledig redt in PKAN pre-klinische modellen. We hebben een opschaalbare synthetische GMP-productiemethode voor 4*-PPT ontwikkeld.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om pharmacokinetics data te verzamelen van het studie product 4*-PPT in het plasma van PKAN patiënten die het middel toegediend krijgen in verschillende concentraties. Tevens wordt er pharmacodynamics data verzameld betreffende een biomarker. Secundaire doelen zijn om informatie te verkrijgen betreffende de veiligheid en verdraagbaarheid van 4*-PPT. Er worden video opnames gemaakt als objectieve maat voor de neurologisch onderzoek.

Onderzoeksopzet

De voorgestelde studie is een single-center, within-subject dose escalatie studie (7,5 mg/m², 15 mg/m² en 30 mg/m² 4*-PPT) gedurende 5 maanden. Deze fase wordt opgevolgd door een open label studie van 19 aanvullende maanden. De dosering van de extensiestudie zal standaard 15 mg/m² zijn en er zal per individu worden gekeken of de biomarker resultaten aanleiding zijn om de dosis te verhogen of te verlagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen drie oplopende doses 4>-PPTCoA-Z aangeboden. Elke dosis wordt een maand lang ingenomen. Tussen de doses zit een maand waarin geen toediening plaatsvindt. Patiënten krijgen de volgende doses toegediend: 7,5 mg / m² (1 maand); geen toediening (1 maand); 15 mg/m² (1 maand); geen toediening (1 maand); 30 mg/m² (1 maand). Hierna volgt een extensie van 19 maanden waarin in principe de middelste dosis wordt toegediend (15 mg/m²). Deze dosis zal per individu aangepast worden als de resultaten uit de dose-escalatie studie daar aanleiding toe geven. Het product wordt oraal toegediend. Het product wordt geleverd aan de patiënt in de vorm van capsules die 15 mg van het product bevatten per capsule. De inhoud dient opgelost te worden in een standaard hoeveelheid water. Afhankelijk van de toe te dienen dosis (7,5 mg/m²; 15 mg/m²; of 30 mg/m²) en van de lichaamskenmerken van de patiënt, wordt de hoeveelheid water met opgelost product berekend per patiënt. Het studieteam zal ervoor zorgen dat patiënten en hun vertegenwoordigers duidelijke instructies hiervoor zullen krijgen. Patiënten worden in de eerste 5 maanden 10 keer thuis bezocht, meestal vinden deze bezoeken thuis plaats. En gedurende de laatste 19 maanden vinden twee bezoeken plaats. Bij 10 van de bezoeken vindt bloedafname plaats voor routinematige veiligheidslaboratoriumtests, voor pharmacokinetische studies en voor biomarker studies. Bij 6 van de 12 bezoeken zal een

standaard video opname worden gemaakt en zullen vragenlijsten ingevuld worden om de neurologische status van de patiënt te volgen en tussen de huisbezoeken zal regelmatig telefonisch contact plaatsvinden.

Inschatting van belasting en risico

Aan alle patiënten die deelnemen aan het onderzoek zal 4*-PPT gegeven worden. In dit onderzoek is geen placebogecontroleerde arm opgenomen. Omdat 4*-PPT nog maar beperkt is toegediend aan PKAN patiënten weten we niet met 100% zekerheid of de door ons voorgestelde hoogste dosis van 30 mg/m² veilig is. Gebaseerd op ongepubliceerde resultaten van een andere klinische studies met 4*-PPT en gebaseerd op het pre-klinische onderzoek verwachten we geen bijwerkingen. Alle klinische procedures uitgevoerd bij dit onderzoek (bloedafname en neurologische evaluatie met behulp van video-opnamen) worden als minimaal risico voor zelfs de jongste deelnemers beschouwd.

Eerdere studies in deze patiëntengroep hebben aangetoond dat reizen een stressvolle gebeurtenis is voor patiënten, waardoor ze niet alleen medisch risico lopen, maar reizen kan daarom ook de onderzoeksresultaten beïnvloeden. Daarom zullen de zorg professionals tijdens de voorgestelde studie naar de patiënten reizen in plaats van dat patiënten naar de kliniek reizen. Alle onderzoeksprocedures, inclusief het toestemmingsproces voor de studie, zullen worden uitgevoerd in het verblijf van de patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Een genetisch bevestigde diagnose van PKAN, waarbij twee pathogene mutaties of een gevonden mutatie met typische klinische en beeldvorming karakteristieken van de ziekte.
2. leeftijd > 12 maanden bij start van de screening.
3. In staat zijn om het studie product oraal of via gastrostomie toe te dienen.
4. Informed consent is gegeven door de patiënt, en/of de ouders en/of de wettelijk vertegenwoordiger.
5. Ingeschreven zijn als woonachtig in Nederland of België gedurende de hele trial.
6. In het bezit zijn van een geldige Nederlandse of Belgische ziektekosten verzekering.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten mogen geen PANK2 gericht geneesmiddel hebben genomen in de 30 dagen of minder voorafgaand aan de screening.
2. Patiënten mogen niet tegelijkertijd deelnemen aan een andere klinische interventie trial.
3. Patiënten mogen geen medische of andere conditie hebben die volgens de onderzoekers kan interfereren met het volledig kunnen afmaken van de studie of in de weg kunnen staan bij het bepalen van klinische en laboratorium veiligheids metingen.

4. Patiënten moeten de Nederlandse taal beheersen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24533
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL73850.000.20