

Een Toevallig Verdeeld, Dubbel Geblindeerd en Placebo Gecontroleerd Onderzoek van Meervoudige Oplopende Doseringen HM11260C naar de Veiligheid, Verdraagbaarheid, Farmacokinetiek en Farmacodynamiek van Eenmalige Subcutane Dosering van HM11260C in Volwassen Type 2 Diabetes Patiënten

Gepubliceerd: 27-04-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Eerste doel: Het evalueren van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van een enkelvoudige oplopende subcutane dosering van HM11260C in volwassen type 2 diabetes patiënten. Tweede doel: Het evalueren van de dosis respons relatie van een enkele...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34301

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HM11260C Enkelvoudige dosering in patienten met suikerziekte

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

suikerziekte, type 2 diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hanmi Pharmaceutical Company Ltd

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacodynamiek, Farmacokinetiek, HM11260C, Type 2 diabetes

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Farmacokinetiek

Farmacodynamiek

Veiligheid

Verdraagbaarheid

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Exenatide is een GLP-1 R agonist verkregen uit het speeksel van de het gilamonster en is resistent tegen dipeptyl peptidase-4 (DPP-IV). Exenatide vertraagt het ledigen van de maag en verhoogd de verzadiging en vrijkoming van insuline. Exenatide werd door de FDA goedgekeurd voor gebruik bij type 2 diabetes i.v.m. het gunstige effect op diabetes. Echter, exenatide moet tweemaal daags worden gebruikt i.v.m. met de korte halfwaardetijd in vivo, ook al is het resistent tegen dipeptyl peptidase-4 (DPP-IV). Het vaak toedienen geeft veel ongemak voor de patiënt en zorgt niet voor een maximale therapeutische werkzaamheid door een grote fluctuatie in glucose spiegels. Het

ontwikkelen van een lang werkzaam exenatide dat maar eens per week of maand gegeven hoeft te worden zou veel voordelen geven met betrekking tot dosering en klinische werkzaamheid t.o.v. twee dagelijkse dosering.

HM11260C werd ontwikkeld door CA Exendin-4 (Exendin-4 analoog) en het constante stuk van het humane immunoglobuline G4 fragment (genaamd HMC001) te koppelen via een niet-petidyl 3.4 KDa polyethyleneglycol (PEG) linker, die gebaseerd is op de nieuwe strategie voor het ontwikkelen van lang werkende proteïnen. Het humane immunoglobuline G4 fragment (HMC001) werd gekozen als een stabiliserend agens, omdat het een van de meest voorkomende bloedeiwitten is en het een halfwaardetijd heeft van verscheidene weken zonder dat het een effect heeft als "complement-dependent cytotoxicity" (CDC) of "antibody-dependent cellular cytotoxicity" (ADCC).

HM11260C en exenatide behoren tot de therapeutische klasse van insulintropische factoren. HM11260C is een verlengde-werkingsvorm van CA Exendin-4 door verlaagde nier -en vasculaire endotheelafscheiding. Er is aangetoond dat HM11260C en exenatide een zelfde werkingsmechanisme hebben via de humane GLP-1 receptor.

De verwachting is dat HM11260C slecht een keer per week of maand zal hoeven worden toegediend na aanpassing van de dosering en dat HM11260C kan worden toegediend via een spuit met een dunne naald aangezien het zeer goed oplost. Daarnaast bleek uit de farmacodynamiek studie dat het een beter therapeutisch profiel heeft dan exenatide. In conclusie, de verwachting is dat HM11260C een verbeterd therapeutisch profiel zal hebben en een voordeel zal hebben met betrekking tot doseringsfrequentie wanneer het in de kliniek wordt toegepast.

Doel van het onderzoek

Eerste doel:

Het evalueren van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van een enkelvoudige oplopende subcutane dosering van HM11260C in volwassen type 2 diabetes patiënten.

Tweede doel:

Het evalueren van de dosis respons relatie van een enkele oplopende subcutane dosering van HM11260C op de farmacodynamische (PD) parameters zoals 24-h glucose profilering (inclusief nuchtere en post-prandiale bloedsuiker), nuchtere fructosamine, C-peptide, nuchtere insuline, glucagon, lipiden, maaglediging, lichaamsgewicht, taille omtrek, en een reeks van veiligheidsparameters, inclusief amylase, lipase, lever enzymen and hematologische parameters

Het evalueren van farmacokinetische (PK)profielen van enkele oplopende subcutane doseringen van HM11260C

Het vaststellen van de farmacologisch actieve dosering (PAD) van HM11260C (gebaseerd op de nuchtere bloedsuikermeting) gedefinieerd als de afname van de nuchtere bloedsuikerwaarde van meer dan 30 mg/dl (1.66 mmol/L) of 20% van de normaal waarde, welke van de twee er groter is.

Het vaststellen van de immunogeniciteit (anti-HM11260C antilichamen en anti-HM11260C neutraliserende antilichamen) van een enkelvoudige dosering van HM11260C

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet:

Toelatingskeuring,

Uitwasperiode voor diabetes medicatie,

Behandelperiode

(10 dagen, 9 nachten)

(waarin een enkelvoudige subcutane dosering van HM11260C wordt gegeven volgens een toevallig verdeeld, dubbel geblindeerd en placebo gecontroleerd onderzoek van meervoudig oplopende doseringen)

3 kliniek periodes van 3 dagen (2 nachten) per periode,

5 ambulante bezoeken,

Nakeuring

De toelatingskeuring:

Medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG, serologie (inclusief HBsAg), anti-HCV, anti-HIV 1/2, drugs en alcohol screening, zwangerschapstest (alleen vrouwen). Een bloed en urine monster voor routine hematologische and klinische chemie bepalingen (inclusief nuchtere bloedsuikerspiegels and FSH (FSH alleen voor vrouwen). Ook zal HbA1c worden gemeten (alleen tijdens de keuring).

Uitwas periode

Proefpersonen zullen hun antidiabetes medicatie staken startend vanaf Dag -14. In de periode van Dag -14 tot Dag -3 zullen de proefpersonen het klinische onderzoekscentrum bellen als hun glucose spiegel (nuchter) 11 mmol/L of hoger is. Als een proefpersoon een glucosespiegel bereikt van 13.3 of hoger, zal deze vrijwilliger verzocht worden weer met de antidiabetesmedicatie te starten en zal niet tot dosering worden over gegaan.

Behandelperiode

De vrijwilligers zullen 's middags op Dag -2 in het klinische onderzoekscentrum arriveren (Dag 1 is de dag van de dosering van de onderzoeksmedicatie) en verlaten de kliniek 168 uur na de dosering op Dag 8. Daarnaast zullen de vrijwilligers ook op Dagen 13-15, 20-22, 27-29 in het klinische onderzoekscentrum verblijven. Op Dag -15, 10, 35, 42 and 49 zijn er ambulante bezoeken.

Als glucose > 14 mmol/L of hoger op twee achtereenvolgende dagen. Ze zullen

dringend geadviseerd worden meteen hun diabetes medicatie weer te gaan gebruiken.

Vrijwilligers die op Dag -14 het gebruik van hun antidiabetes medicatie hebben gestaakt zullen op Dag 29 direct na hun ontslag hun medicatie weer gaan gebruiken.

In deze studie (voor het eerst in patiënten) zullen veiligheid, verdraagzaamheid, PK en PD van een enkelvoudige subcutane dosering van HN11260C bestudeerd worden.

Vier cohorten met elk 6 patiënten. Op basis van de resultaten van de eerste vier groepen zal de studie worden uitgebreid met een cohort van 6 patiënten (vier actief en twee placebo).

Vrijwilligers zullen worden gegenotypeerd/phenotypeerd worden voor in totaal 1069 allelen die geassocieerd worden met een gewijzigd medicatie metabolisme and dispositie, in het geval de Sponsor dit nodig acht.

Nakeuring

Het nakeuringsonderzoek zal worden uitgevoerd tussen 4 tot 6 weken nadat het laatste bloedmonster is genomen. Het nakeuringsonderzoek zal bestaan uit: onderzoek, vitale functies, ECG en klinische tests.

Dosering van Medicatie

De volgende medicatie zal worden gegeven als een enkelvoudige dosering volgens een toevallig verdeeld schema.

Groep 1: enkelvoudige subcutane injectie 2 µg/kg HM11260C (n=5) of placebo (n=1) op Dag 1

Groep 2: enkelvoudige subcutane injectie 4 µg/kg HM11260C (n=5) of placebo (n=1) op Dag 1

Groep 3: enkelvoudige subcutane injectie 8 µg/kg HM11260C (n=5) of placebo (n=1) op Dag 1

Groep 4: enkelvoudige subcutane injectie 14 µg/kg HM11260C (n=5) of placebo (n=1) op Dag 1

Groep 5: enkelvoudige subcutane injectie 20 µg/kg HM11260C (n=5) of placebo (n=1) op Dag 1

Groep 6: enkelvoudige subcutane injectie 40 µg/kg HM11260C (n=5) of placebo (n=1) op Dag 1

Groep 7: enkelvoudige subcutane injectie 60 µg/kg HM11260C (n=5) of placebo (n=1) op Dag 1

Groep 8: enkelvoudige subcutane injectie 100 µg/kg HM11260C (n=5) of placebo (n=1) op Dag 1

Bloedmonsters:

PK bloedmonster: pre-dose tot 1152 h post-dose

PD bloedmonster voorglucose, insuline en C-peptide: 24-h profielen

PD bloedmonster voor glucose (zonder insuline and C-peptide): 24-h profielen

PD bloedmonster voor fructosamine en lipiden (totaal cholesterol, HDL, LDL, VLDL, vrije verzuren, triglycerides)

Andere PD bepalingen:

PD bepalingen (lichaamsgewicht en taille omtrek)

PD bepalingen (honger, trek and verzadigdheidsvragenlijst)

Op dagen met PD bepalingen zullen gestandaardiseerde maaltijden (Ensure Plus® en een muffin als ontbijt) worden gegeven op Dagen -1, 1, 4, 7, 14, 21 en 28. Op Dag -1, 1 and 14, zal de muffin een Expiroger muffin zijn met 13C-octanaan zuur.

13C-octanaan zuur maaltijd en adem test (maag lediging) zullen worden bepaald

Veiligheid bepalingen:

Vitale functies (inclusief bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur en ECG)

Voor patiënten die hun antidiabetes medicatie hebben gestaakt:
glucosebepalingen met een glucometer eens per dag

Klinische tests (inclusief klinische chemie, hematologie en urine-analyse)

Immunogeniciteit bloedmonsters voor het bepalen van medicatie antilichamen en antimediatie neutraliserende antilichamen

Lichamelijk onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Actieve medicatie Actieve stof: HM11260C Activiteit: langwerkende GLP-1R agonist Indicatie: type 2 diabetes mellitus Sterkte: Niet bekend Formulering: sc injection

Inschatting van belasting en risico

Procedures; pijn, lichte bloedingen, blauwe plekken en mogelijk een infectie

Mogelijke bijwerkingen: gewichtverlies, verminderde voedselinname, lichte uitdroging en een lichte bleekheid van de huid

Contactpersonen

Publiek

Hanmi Pharmaceutical Company Ltd

45 bangi-dong
Seoul
KR

Wetenschappelijk

Hanmi Pharmaceutical Company Ltd

45 bangi-dong
Seoul
KR

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)

Type 2 diabetes,
18-75 jaar,
BMI 25-40 40 kg/m²
Niet roker of matige roker (inclusief)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijidend aan: ernstige aandoening zoals bijvoorbeeld hepatitis B, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 90 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende 90 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven of indien gedurende 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1,5 liter bloed is gegeven.

Gebruik van insuline voor diabetes in het verleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-06-2010
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2010
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-019665-28-NL
CCMO	NL32335.056.10