

Een fase 1, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, dosis-escalatie studie om de veiligheid, verdraagzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van een eenmalige en meerdere doseringen van ISIS 388626 te beoordelen in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 11-12-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van een eenmalige subcutane injectie van ISIS 388626 in opklimmende dosis gegeven (50, 100, 200 en 400 mg) en evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van meerdere doseringen van ISIS 388626...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35464

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1 studie met eenmalige en meerdere doseringen van ISIS 388626

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

diabetes mellitus, Suikerziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ISIS Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: ISIS Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antisense inhibitor van SGLT-2, Diabetes, Fase 1, Gezonde vrijwilligers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Veiligheid en verdraagzaamheid van ISIS 388626 in een eenmalige dosering en in meerdere doseringen op vier verschillende dosis-niveau's.
- PK van ISIS 388626
- PD/Effecten van ISIS 388626

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reductie van SGLT-2 (Sodium-glucose cotransporter 2) inhibeert de glucose reabsorptie door de nier. ISIS388626 is een selectieve inhibitor van SGLT-2 en inhibeert renale SGLT-2 expressie $\geq 80\%$. Bovendien resulteert de specificiteit en selectiviteit van de renale distributie van ISIS388626 in krachtige anti-hyperglycemische effecten in vele preklinische diabetes modellen. Tot op heden zijn er nog geen SGLT-2 inhibitoren geweest die de renale SGLT-2 expressie zo krachtig hebben gereduceerd. In dit onderzoek wordt het geneesmiddel voor het eerst aan mensen toegediend.

Doel van het onderzoek

Evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van een eenmalige subcutane

injectie van ISIS 388626 in opklimmende dosis gegeven (50, 100, 200 en 400 mg) en evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van meerdere doseringen van ISIS 388626 gedurende 6 of 13 weken. De 6-weekse meerdere dosering cohorten ontvangen drie s.c. injecties in de eerste studieweek, gevolgd door wekelijkse s.c. injecties gedurende 5 weken op vier dosis-niveau's (50, 100, 200, 400 mg/week). De cohorten CC, DD en EE zijn afgelast en vervangen door 13-weekse meerdere dosering cohorten met een wekelijkse s.c. injectie (dosis-niveau's 50, 100, 200 mg/week).

Evalueren van het farmacokinetisch profiel van een eenmalige en meerdere dosering(en) van ISIS 388626 op alle dosis-niveau's.

Evalueren van het farmacodynamisch profiel van meerdere doseringen van ISIS 388626 op alle dosis-niveau's.

Uitvoeren van een renale klaringstudie met PAH/Sinistrine (cohort FFF) op regelmatige basis gedurende 18 weken om het onderliggende mechanisme te ontdekken van de renale veranderingen die zijn geobserveerd gedurende de klinische fase van ISIS 388626 cohort AA, BB and AAA.

Onderzoeksopzet

Dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, dosis-escalatie studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

ISIS 388626 of placebo

Inschatting van belasting en risico

Zoals bij ieder fase 1-onderzoek bestaat er een zeker risico. Dit risico wordt echter gering geacht omdat uit dieronderzoek en ervaring met soortgelijke geneesmiddelen bekend is dat deze stoffen in principe veilig zijn om toe te dienen aan mensen. Er bestaat een kans op hypoglycemie en/of een urineweginfectie, maar dit is in dierexperimenten nooit voorgekomen en dit is beide goed te behandelen.

Toevoeging: na meerdere doseringen van het onderzoeksgeneesmiddel in het lopende cohort AAA (50 mg) zijn er serum creatinine en urine beta 2 microglobulin stijgingen waargenomen. Deze veranderingen zijn voorbijgaand en verslechteren niet bij continueren van de doseringen, deze waarnemingen komen overeen met de resultaten van 50 mg ISIS 388626 in Cohort AA. Verder zijn er geen serious adverse events of SUSARs en is er sprake van alleen milde bijwerkingen zoals hoofdpijn.

In cohort FFF wordt de dosering van 50 mg herhaald met daarbij gemiddeld om de week een nierfunctietest (in totaal 7 keer gedurende een totale studieperiode van 18 weken). De nierfunctietest houdt in: prehydreren, 2-uur iv infusie

PAH/Sinistrin, 2 cannules worden ingebracht, om het half uur bloed- en urineverzameling. Gedurende deze nierfunctietest moeten de vrijwilligers op bed blijven.

Contactpersonen

Publiek

ISIS Pharmaceuticals

1896 Rutherford Road
Carlsbad, CA 92008
US

Wetenschappelijk

ISIS Pharmaceuticals

1896 Rutherford Road
Carlsbad, CA 92008
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)

1. Gezonde vrijwilligers tussen 18 en 65 jaar.
2. Man of postmenopausale en/of gesteriliseerde vrouwen

3. Schriftelijk Informed consent
4. Normaal nuchter plasma glucose ≤ 6.4 mmol/L
5. HbA1c $\leq 6.3\%$
6. BMI < 30 kg/m²

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangere en vruchtbare vrouwen

Belangrijke afwijkingen in de voorgeschiedenis, bij lichamelijk onderzoek of laboratoriumonderzoek. Geneesmiddelengebruik. Alcohol- of drugsmisbruik.

Deelname aan een ander geneesmiddelenonderzoek minder dan 90 dagen geleden.

Bloeddonatie minder dan 3 maanden geleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-01-2009
Aantal proefpersonen:	103
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2008

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2010
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2008-005629-13-NL
CCMO	NL24864.000.08