

Een dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek met oplopende enkelvoudige - en meervoudige doseringen, naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek en bewijs van mechanisme van DM-199 in gezonde vrijwilligers en patiënten met Diabetes Mellitus Type 2

Gepubliceerd: 08-04-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Primair: beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkelvoudige- en meervoudige dosering van DM-199 in gezonde vrijwilligers en in patiënten met diabetes mellitus type 2. bepalen van het farmacokinetisch profiel in plasma van DM-199 na...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40545

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DM-199 SAD, MAD en POC onderzoek

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes Mellitus Type 2: bloedsuiker.

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: DiaMedica Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DM-199, MAD, POC, SAD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

All parts; bijwerkingen, klinische laboratorium data, vitale functies, 12-lead

ECG, lichamelijk onderzoek, 12-lead ECG, Klinische laboratorium onderzoek

(klinische chemie, hematologie, coagulatie en urine analyse); lokale

verdraagbaarheid van injectie en lichamelijk onderzoek

Deel A: nuchtere en niet nuchtere serum glucose

Deel B, C en D: nuchtere glucose door gebruik van de glucometer (of bepaald

door klinische chemie voor Deel D alleen wanneer patienten in de kliniek zijn)

Deel C en D: afname monsters voor anti-drug antilichamen (ADA)

Farmacokinetiek: Deel A, B, C and D: plasma concentraties van DM-199 en PK

parameters

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamiek:

Deel B en C: glucose (nuchter en niet nuchter), insulin, C-peptide, glucagon en

GLP-1 (actief en totaal); in Deel B zullen deze worden gemeten als reactie op de meal tolerance test (MTT)

Deel C en D: immuun cell populaties (lymphocyten, B lymphocyten, T (helper/cytotoxic) lymphocyten, monocyten en natuurlijke killer cellen); Deel D: adiponectine, aldosteron, renine en vetten (totale cholesterol, high density lipoprotein [HDL], low density lipoprotein [LDL], vrije vetzuren, triglyceriden) concentrations

"Bewijs van werkingsmechanisme" (Proof of concept): Deel D: glucose (nuchter en niet nuchter), insuline, C-peptide, glucagon en GLP-1 (actief en totaal) als reactie op de meal tolerance test (MTT), nuchtere glucose door gebruik van een glucometer (of bepaald door klinische chemie voor Deel D alleen wanneer patiënten in de kliniek zijn), nuchtere insuline, fructosamine en HbA1c.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DM-199 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van Diabetes Mellitus type 2. Dit is de eerste keer dat de onderzoeksmedicatie aan de mens wordt toegediend.

Doel van het onderzoek

Primair:

beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkelvoudige- en meervoudige dosering van DM-199 in gezonde vrijwilligers en in patiënten met diabetes mellitus type2.

bepalen van het farmacokinetisch profiel in plasma van DM-199 na een enkelvoudige- en meervoudige dosering van DM-199.

Secundair:

Om het effect van DM-199 op glucose homeostase te bepalen (via nuchtere glucose, nuchtere insuline en HbA1C levels), gestandaardiseerde maaltijd-tolerantietest, C-peptide, fructosamine, GLP-1 (Actief en totaal), glucagon, adiponectine, aldosteron, renine en lipiden metingen en om homeostatische model beoordeling van insulineresistentie / bètacellen functie (HOMA) te bepalen in type 2 diabetes mellitus patiënten

Om de vorming van antilichamen te beoordelen voor DM-199 na toediening van meervoudige doseringen van DM-199 bij gezonde proefpersonen en diabetes mellitus type 2 patiënten

Om veranderingen in het immuunsysteem te bepalen in celpopulaties door fluorescentie-geactiveerde celsortering analyse na meervoudige doseringen van DM-199 bij gezonde proefpersonen en diabetes mellitus type 2 patiënten.

Onderzoeksopzet

Een dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek met oplopende enkelvoudige - en meervoudige doseringen, naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek en bewijs van mechanisme van DM-199 in gezonde vrijwilligers en patiënten met Diabetes Mellitus Type 2.

Het onderzoek bestaat uit 4 delen. Ieder deel (A, B, C en D) zal bestaan uit 1 of meerdere perioden. Het onderzoek zal verricht worden in zowel gezonde mannelijke- en vrouwelijke vrijwilligers (Deel A en C) als in mannelijke en vrouwelijke diabetes mellitus type 2 patiënten (Deel B en D).

Observatie periode:

Deel A: Groep 1 en 2: 3 periodes in de kliniek van Dag -1 tot en met 72 uren (Dag 4) na medicatie toediening

Deel A: Groep 7: 1 periode in de kliniek van Dag -1 tot en met 72 uren (Dag 4) na medicatie toediening

Deel B: 1 periode in de kliniek Dag -1 until 72 hours (Dag 11) na de laatste medicatie toediening op Dag 8

Part C: 1 period in de kliniek van Dag -1 tot en met 72 uren (Dag 19) na de laatste medicatie toediening op Dag 16, gevolgd door 2 ambulante bezoeken op dag 21 en Dag 23.

Part D: 1 period in de kliniek van Dag -2 tot en met 72 uren (Dag 31) na de laatste medicatie toediening op Dag 28, gevolgd door 2 ambulante bezoeken op Dag 35 en 42.

In deel B wordt een ambulante bezoek gepland op Dag -15 voor diabetes mellitus type 2 patiënten die anti-diabetische medicatie (zoals metformine, sulfonylureumderivaten, enz.) gebruiken. Patiënten zullen worden gevraagd deze medicatie te staken (te beginnen op Dag -14). Patiënten krijgen een voedingsadvies en uitleg van de glucometer. Ze zullen eenmaal per dag een

glucose meting met een glucometer moeten uitvoeren, in de ochtend (voor het ontbijt) van Dag -14 tot Dag -1.

In Deel D wordt een ambulante bezoek gepland op Dag -29 voor diabetes mellitus type 2 patiënten die anti-diabetische medicatie (zoals metformine, sulfonylureumderivaten, enz.) gebruiken. Patiënten zullen worden gevraagd deze medicatie te staken (te beginnen op Dag -28). Patiënten krijgen een voedingsadvies en uitleg van de glucometer. Ze zullen eenmaal per dag glucose metingen met een glucometer uitvoeren, in de ochtend (voor het ontbijt) van Dag -28 tot Dag 30.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: Groep 1: Periode 1: Enkelvoudige subcutane injectie van 0.015 mg/kg DM-199 (=6) of placebo (=3): éénmaal daags Groep 1: Periode 2: Enkelvoudige subcutane injectie van 0.15 mg/kg DM-199 (=6) of placebo (=3): éénmaal daags Groep 1: Periode3: Enkelvoudige subcutane injectie van 0.015 (=3) of 0.15 (=3) mg/kg DM-199 of placebo (=3): éénmaal daags Tijdens Periode 1 van Groep 1 zullen eerst 2 deelnemers gedoseerd gaan worden (één DM-199 en één placebo). Na toediening, zal de veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksmedicatie bij deze deelnemers nauwgezet worden gecontroleerd. Als er geen zorgen over de veiligheid en verdraagbaarheid zijn, zullen de overige 7 vrijwilligers (5 DM-199 en 2 placebo) een dag later gedoseerd worden. Groep 2: Periode 1: Enkelvoudige subcutane injectie van 0.05 mg/kg DM-199 (=6) of placebo (=3): éénmaal daags Groep 2: Periode 2: Enkelvoudige subcutane injectie van 0.05 of 0.45 (=3) mg/kg DM-199 (=6) of placebo (=3): éénmaal daags Groep 2: Periode 3: Enkelvoudige subcutane injectie van 0.45 mg/kg DM-199(=6) of placebo (=3): éénmaal daags Groep 7a: 1 periode: Enkelvoudige subcutane injectie van 0,0015 of 0.005 mg/kg DM-199 (=6) (gebaseerd op PK data van Groepen 1 en 2) of placebo (=1): éénmaal daags Groep 7b: 1 periode: Enkelvoudige subcutane injectie van 0,015 mg/kg DM-199 (=6) of placebo (=1): éénmaal daags Deel B: Groep 3: Dag 1: Enkelvoudige subcutane injectie van placebo (=10): éénmaal daags Groep 3: Dag 2: Enkelvoudige subcutane injectie van A* DM-199 (=7) of placebo (=3): éénmaal daags Groep 3: Dag 5: Enkelvoudige subcutane injectie van B* DM-199 (=7) of placebo (=3): éénmaal daags Groep 3: Dag 8: Enkelvoudige subcutane injectie van C* DM-199 (=7) of placebo (=3): éénmaal daags * De hoogte van de doseringen (A, B en C) van deel B zullen worden bepaald op basis van de veiligheids- en verdraagbaarheidsdata op basis van deel A. In totaal krijgen 3 patiënten placebo gedurende de hele studie en 7 patiënten krijgen placebo op Dag 1 en DM-199 op Dag 2, 5 en 8. Deel C: Groep 4: Periode 1: Meervoudige subcutane injecties van 0.003 mg/kg DM-199 (=6) of placebo (=3): elke 72 uren gegeven met een totaal van 6 doseringen Groep 5: Periode 1; Meervoudige subcutane injecties van 0.015 mg/kg# DM-199 (=6) of placebo (=3): éénmaal op Dag 1, 4 en 7 en sc dosering van 0.025 mg/kg# DM-199 (=6) of placebo (=3) éénmaal op Dag 10, 13 en Dag 16. # Als er problemen tolerantieproblemen worden waargenomen na een van de doseringen in Groep 5, dan kan de volgende dosering van DM-199 naar beneden worden bijgesteld met 0,015 mg / kg of 0,010 mg / kg DM-199. Veranderingen in de DM-199 dosisniveaus wordt altijd besproken tussen de hoofdonderzoeker en de Sponsor. Deel D: Groep 6: Periode 1: Meervoudige subcutane injecties van F*DM-199 (=12), G*DM-199 (=12) of placebo (=6): éénmaal daags elke 72 uur met een totaal van 10 doseringen over 28 dagen (op Dag 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 and

28).. * De hoogte van de doseringen (F en G) van Deel D zullen worden bepaald op basis van de veiligheids- en verdraagbaarheids-, PK en PD data op basis van Deel A, B en C. Als de studie medicatie goed wordt verdragen na elke derde dosering (dus op Dag 7, 16 en 25) mag de dosering omhoog worden getitreerd.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens het onderzoek worden diverse onderzoeken uitgevoerd die als meer of minder belastend kunnen worden ervaren.

Bloedafname, verblijfscanule:

Tijdens dit onderzoek wordt bloed afgenomen. Er wordt voor elke periode 1 keer een canule ingebracht en een aantal keren bloed afgenomen door een ader aan te prikken. Het inbrengen van de canule kan gepaard gaan met pijn, lichte bloeding, blauwe plekken, mogelijk een infectie.

Tevens wordt er een subcutane (in de buikwand) injectie ingebracht voor de toediening van de onderzoeksmedicatie of placebo. De plaats van injectie zal regelmatig worden gecontroleerd tijdens het onderzoek op lokale reacties, zoals roodheid, zwelling, jeuk, of blauwe plekken. Bovendien zal de ernst van de pijn worden geëvalueerd.

Enkelvoudige DM-199 doseringen tot 0.05 mg/kg zijn toegediend aan gezonde vrijwilligers in Deel A van dit onderzoek. Tot 0.015 mg/kg zijn de DM-199 doseringen goed verdragen terwijl bij hogere doseringen niet alle vrijwilligers DM-199 goed konden verdragen. De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij met name de hogere DM-199 doseringen: lage bloeddruk na opstaan en daaraan gerelateerde klachten zoals buikklachten, hoofdpijn, misselijkheid, braken, tintelingen in de vingers, warm gevoel en oorsuizen.

In Deel B van dit onderzoek zijn enkelvoudige doseringen tot 0.015 mg/kg DM-199 in Diabetes Mellitus type 2 patiënten goed verdragen. In Deel C van dit onderzoek zijn meervoudige doseringen tot 0.015 mg/kg DM-199 die elke 72 uur werden toegediend aan gezonde vrijwilligers ook goed verdragen; Deel C loopt nog ten tijde van het schrijven van dit document en een hogere dosering van 0.025 mg/kg DM-199 is gepland. De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd in Deel B en C: duizeligheid, moeheid, hoofdpijn en huidirritatie op de plek van de injectie. Alle gerapporteerde bijwerkingen in Deel B en C waren van milde intensiteit.

Contactpersonen

Publiek

DiaMedica Inc.

One Carlson Parkway Suite 124
Minneapolis MN, 55447
US

Wetenschappelijk

DiaMedica Inc.

One Carlson Parkway Suite 124
Minneapolis MN, 55447
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)

Leeftijd : Gezonde personen (Delen A en C): 18 - 65 jaar, inclusief
: Type 2 diabetes mellitus patiënten (Delen B en D): 18 - 75 jaar, inclusief

Body Mass Index (BMI) : Gezonde proefpersonen (Delen A en C): 18,0 tot 30,0 kg/m²
: Type 2 diabetes mellitus patiënten (Delen B en D): 25,0 tot 35,0 kg/m² voor Deel B en 25.0 - 45.0 kg/m² met een maximaal lichaamsgewicht tot en met 165 kg voor Deel D.; Geslacht :
gezonde mannelijke of vrouwelijke vrijwilligers, voor Deel D geldt dat vrouwelijke vrijwilligers
onvruchtbaar moeten zijn (gesteriliseerd of tenminste 1 jaar post-menopauzaal zijn)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijidend aan : hepatitis B, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende 60 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende 60 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-04-2013
Aantal proefpersonen:	96
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2013
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2014
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	EUCTR2013-000225-30-NL
CCMO	NL43703.056.13