

Fase 1 studie met gemuteerd proUK: HisproUK

Gepubliceerd: 09-01-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is:* Evalueren van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid na systemische plasminogeen activatie na enkelvoudige doses van HisproUK (deel 1) en gelijktijdige toediening van tPA en HisproUK (deel 2)De secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45609

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1 studie met HisproUK

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

Gezonde vrijwilligers [elke ziekte waarin een stolsel de bloedtoevoer naar een orgaan verhindert]

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Thrombolytic Science International

Overige ondersteuning: Thrombolytic Science International

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HisproUK, ProUK, tPA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * De maximale fibrinogeen afbraak van HisproUK per dosis met en zonder tPA;
- * De maximale mate van plasminogeen verbruik van HisproUK per doseringsniveau met en zonder tPA;
- * De maximale mate van *2-antiplasmine afname van HisproUK per doseringsniveaus met en zonder tPA;
- * Het effect van HisproUK op circulerende cytokines (TNFa, IL-6, IL-8 en IL-1b), met of zonder tPA.
- * Aard, frequentie en ernst van de bijwerkingen;
- * Veranderingen in vitale tekenen, routine veiligheids laboratoriumwaarden of ECG-bevindingen.

Secundaire uitkomstmaten

- * Het farmacokinetisch profiel van HisproUK (met of zonder exogene tPA); de volgende parameters
- * De maximale plasmaconcentratie (Cmax)
- * De tijd tot maximale plasmaconcentratie (tmax)
- * De plasmaconcentratie tijdcurve van tijdpunt 0 tot en met de laatste kwantificeerbare punt (AUCt)
- * De plasmaconcentratie tijdcurve van tijdpunt 0 tot oneindig (AUC*)
- * De terminale fase constant (Az)
- * Halfwaardetijd (T1/2)

* De gemiddelde verblijftijd (MRT);

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Single-chain urokinase-type plasminogen activator (pro-urokinase) is een effectief thrombolyticum; echter wordt bij farmacologische concentraties pro-urokinase omgezet in aspecifiek urokinase, waardoor het therapeutische nut beperkt is.

Mutant-pro-urokinase (HisproUK) is stabiel. HisproUK richt zich voornamelijk op gedegradeerd fibrine, waardoor we gelijktijdige toediening met weefselplasminogeenactivator voorgestellen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is:

* Evalueren van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid na systemische plasminogeen activatie na enkelvoudige doses van HisproUK (deel 1) en gelijktijdige toediening van tPA en HisproUK (deel 2)

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

* Evalueren van de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van HisproUK met (deel 2) en zonder (deel 1) tPA voorbehandeling.

Onderzoeksopzet

26 gezonde mannelijke vrijwilligers ontvangen willekeurig en in een dubbelblinde wijze een enkele dosis intraveneus HisproUK of placebo (deel 1) of een enkele dosis HisproUK of placebo voorafgegaan door een kleine bolus van tPA (deel 2). de vrijwilligers zullen worden verdeeld in cohorten van 4 personen (5 personen in cohort 1 en 2) met afwisselend doses.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Enkele dosis HisproUK of placebo, met (deel 2) of zonder (deel 1) voorafgaand een enkelvoudige dosis tPA

Inschatting van belasting en risico

Ofschoon thrombolytica normale haemostase kunnen belemmeren, is dit onderzoek zo opgezet dat alle deelnemers een adequate bloedstolling behouden. Deelname aan dit onderzoek heeft voor de vrijwilligers niet een direct

gezondheidvoordeel, aangezien het gezonde mannen betreft; zij leveren echter een belangrijke bijdrage aan de ontwikkeling van een nieuw medicijn in zijn klasse voor thrombotische ziekten, die een grote impact op de volksgezondheid hebben.

Vrijwilligers ontvangen een financiële compensatie voor hun deelname.

Contactpersonen

Publiek

Thrombolytic Science International

Concord Ave 763D
Cambridge MA 02138
US

Wetenschappelijk

Thrombolytic Science International

Concord Ave 763D
Cambridge MA 02138
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)

Om voor inclusie in aanmerking te komen moet een vrijwilliger aan al de volgende criteria voldoen:

1. Man zijn, in de leeftijd tussen 18 en 35 jaar, met een lichaamsgewicht van ten minste 60 kg en een body mass index (BMI) tussen 18.5 en 25 kg/m².
2. Zonder klinisch significante afwijkingen zijn zoals vastgesteld door de onderzoeker, gebaseerd op een gedetailleerde anamnese, een volledig lichamelijk onderzoek (inclusief vitale tekenen), een standaard 12-afleidingen electrocardiogram, urinalysis, en routine laboratoriumonderzoek.
3. Een endogene C1-inhibitor-, *2-antiplasmine- en fibrinogeenwaarde binnen de referentiewaarden van het laboratorium.
4. Een negatieve serologie voor HIV, HBsAg, en HCV hebben.
5. Een negatieve alcohol- en drugstest hebben bij keuring en op studiedag -1.
6. Capabel zijn in het begrijpen van en bereid zijn om te voldoen aan de voorwaarden en restricties van het protocol.
7. De toestemmingsverklaring hebben gelezen, begrepen, en ondertekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een vrijwilliger zal niet geïnccludeerd worden indien hij aan een of meer van de volgende criteria voldoet:

1. Heeft een bekende of veronderstelde hereditaire, congenitale, of verworven ziekte of aandoening die de haemostase of coagulatie beïnvloedt of die geassocieerd is met een toegenomen bloedingsneiging.
2. Heeft een redelijke kans een klinisch significante bloeding te ontwikkelen of een bloeding die langere tijd tijdens het onderzoek onopgemerkt kan blijven, bijvoorbeeld:
 - a. Heeft een grote (inwendige) operatie ondergaan, of heeft een trauma gehad gedurende de 3 maanden voor de geplande doseringsdag;
 - b. Heeft een intestinale of cerebrale vasculaire malformatie;
 - c. Heeft deelgenomen aan contactsporten, zoals kick-boxen, gedurende de 2 weken voor de geplande doseringsdag.
3. Heeft een geneesmiddel of substantie met systemische absorptie gekregen (inclusief voorgeschreven, zelf-zorg-middelen, of alternatieve kuren) die niet volgens dit protocol is toegestaan voorafgaand aan dosering, zonder een wash-out-periode van ten minste zeven maal de eliminatiehalfwaardetijd van dat product in acht te nemen. Voor aspirine en andere producten die de trombocytenaggregatie inhiberen mag de wash-out-periode niet minder dan 28 dagen zijn.
4. Heeft 3 dagen voorafgaand aan de dosering tabak gerookt in welke vorm dan ook, of heeft ooit gemiddeld meer dan 5 sigaretten (of het equivalent daarvan) gerookt.
5. Heeft bloed- of plasmaproducten ontvangen in het jaar voorafgaande aan de toedieningsdag.
6. Heeft meer bloed of plasma verloren dan is toegestaan volgens de limieten van Sanquin binnen 3 maanden voorafgaand aan de dosering.

7. Heeft een bekende hypersensitiviteit voor enig onderzoeksmateriaal of daaraan gerelateerde onderdelen.
8. Heeft een voorgeschiedenis van ernstige hypersensitiviteit of een allergie gepaard met ernstige reacties.
9. Heeft een voorgeschiedenis van middelenmisbruik, inclusief tabak, en alcohol.
10. Heeft een aandoening of geeft blijk van een instelling die naar de mening van de onderzoeker de gezondheid van de proefpersoon kan benadelen, of de wetenschappelijke integriteit van de onderzoeksresultaten.
11. Is verstandelijk of wettelijk incapabel om 'geinformeerde toestemming' te geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-03-2017
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Actilyse
Generieke naam:	alteplase
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HisproUK
Generieke naam:	Single site mutant single-chain urokinase-type plasminogen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-05-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2017
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	EUCTR2016-004851-55-NL
CCMO	NL60133.056.16