

Een fase 1, open-label, vaste volgorde, 2 perioden studie in gezonde mannelijke vrijwilligers om de massa balans, absolute biologische beschikbaarheid, geabsorbeerde fractie en farmacokinetiek van [14C]PF-06882961 te bepalen

Gepubliceerd: 27-05-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken hoe snel en in welke mate PF-06882961 door het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit heet farmacokinetiek). PF-06882961 wordt gelabeld met Koolstof-14 (14C) en is dus radioactief. Zo kan PF-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49480

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PF-06882961 ADME trial

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

diabetes, suikerziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: [14C]PF-06882961, Biologische beschikbaarheid, Farmacokinetiek, Massa balans

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het totale herstel van radioactiviteit in urine en ontlasting, en beide routes samen, uitgedrukt als een percentage van de totale toegediende orale radioactieve dosis.

Secundaire uitkomstmaten

Metabole profilering / identificatie en bepaling van relatieve overvloed van [14C] PF-06882961 en de metabolieten van [14C] PF-06882961 in plasma, urine en ontlasting.

AUClast, AUCinf, maximale concentratie (Cmax), tijd van maximale concentratie (Tmax) en plasma-eliminatiehalfwaardetijd (t^*) om eenmalige orale dosis PK te beschrijven van:

* totale radioactiviteit in plasma;

* PF-06882961 in plasma.

Parameters om intraveneuze plasma-PK te beschrijven: AUClast, AUCinf, t^* , MRT,

CL & Vss.

Absolute orale biologische beschikbaarheid (F) berekend uit plasma-AUC_{inf} van orale niet-gelabelde PF-06882961 in periode 2 en intraveneuze microtracer van [14C] PF-06882961 in periode 2.

Geabsorbeerde fractie berekend op basis van de verhouding van totale urine-radioactiviteit na orale toediening van [14C] PF-06882961 in periode 1 en intraveneuze toediening van [14C] PF-06882961 in periode 2.

Veiligheidseindpunten, waaronder lichamelijk onderzoek, bijwerkingen, klinische laboratoriummetingen, vitale functies en ECG.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PF-06882961 is een nieuw onderzoeksmiddel dat mogelijk kan worden gebruikt voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 (T2DM).

T2DM wordt gekenmerkt door insulineresistentie, een aandoening waarbij cellen niet effectief reageren op insuline, met als gevolg een hogere bloedsuikerspiegel. Bij sommige patiënten kan hun bestaande behandeling van diabetes een bevredigende bloedsuikercontrole opleveren, maar er blijft een groot aantal patiënten over die geen bevredigende beoogde bloedsuikerspiegel bereiken. Dit wijst op een behoefte aan aanvullende behandelingsopties.

Glucagon zoals peptide 1 (GLP-1) is een hormoon dat voornamelijk uit de dunne darm vrijkomt als reactie op voedselinname. Activering van de GLP-1 receptor (GLP-1R) via GLP-1 stimuleert de vrijgave van insuline, remt de afscheiding van glucagon en vertraagt de lediging van de maag. Verder is gebleken dat GLP-1 het verzadigingsgevoel verhoogt en de voedselinname onderdrukt.

PF-06882961, een molecuul dat zich bindt aan GLP-1R, wordt momenteel onderzocht als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging voor het verbeteren van de bloedsuikerspiegel bij volwassen deelnemers met T2DM.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken hoe snel en in welke mate PF-06882961 door het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit heet farmacokinetiek). PF-06882961 wordt gelabeld met Koolstof-14 (14C) en is dus radioactief. Zo kan PF-06882961 worden opgespoord in het bloed, de urine en de ontlasting.

In het onderzoek wordt ook onderzocht hoe veilig het nieuwe middel PF-06882961 is en hoe goed het wordt verdragen wanneer het wordt toegediend aan gezonde vrijwilligers. Verder wordt ook de smaak van het drankje met PF-06882961 beoordeeld. PF-06882961 is al eerder aan mensen toegediend.

Onderzoeksopzet

Vrijwilligers worden 1 dag voor de toediening van het onderzoeksmiddel (dag -1) tot het onderzoekscentrum toegelaten. De daadwerkelijke studie bestaat uit 2 periodes. Gedurende periode 1 verblijven ze minimaal 5 dagen (4 nachten) en maximaal 15 dagen (14 nachten) in het onderzoekscentrum. De tweede periode start 16 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel in de eerste periode en proefpersonen blijven maximaal 8 dagen (7 nachten) in het onderzoekscentrum.

De vrijwilligers zullen bij opname in het onderzoekscentrum worden getest op de aanwezigheid van coronavirus. Zolang de testresultaten niet beschikbaar zijn, worden ze gescheiden van andere deelnemers en hebben ze slechts zeer beperkt contact met de staf. Dit is om de verspreiding van virussen van mogelijk geïnfecteerde deelnemers naar andere deelnemers of naar de staf van het onderzoek te voorkomen, omdat het, totdat de resultaten beschikbaar zijn, niet zeker is of ze al dan niet besmet zijn en dus mogelijk anderen kunnen infecteren. De testresultaten zijn binnen een uur beschikbaar. Als ze positief testen op coronavirus, kunnen ze niet deelnemen aan de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In periode 1 op dag 1 krijgen de vrijwilligers PF-06882961 met het radioactieve label als drank van 100 ml. In periode 2 op dag 1 krijgen de vrijwilligers PF-06882961 zonder het radioactieve label als een drankje van 100 ml, vergelijkbaar met in periode 1. Ongeveer 3 uur na de drank ontvangen ze PF-06882961 met radioactief label als intraveneuze infusie van 10 ml. De infusie duurt ongeveer 15 minuten.

Inschatting van belasting en risico

Het compound kan bijwerkingen veroorzaken. Met ingang van 27 september 2019 zijn er drie voltooide onderzoeken met PF-06882961, waaronder mannen en vrouwen zonder vruchtbare leeftijd. In 2 van deze onderzoeken werd PF 06882961 ingenomen door gezonde volwassen deelnemers en in het derde onderzoek werd

PF-06882961 ingenomen door deelnemers met type 2-diabetes. Tot op heden is PF-06882961 over het algemeen veilig en goed verdragen, en er zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld in verband met de dosering van PF 06882961.

In het eerste onderzoek kregen 25 gezonde deelnemers eenmalige doses PF-06882961, variërend van 3 mg tot 300 mg via de mond, of een bijpassende placebo. Bij deze deelnemers, die PF-06882961 of placebo kregen, werden 100 bijwerkingen gemeld. De meerderheid van deze bijwerkingen werd als mild beschouwd, behalve 5 bijwerkingen die als 'matig' in ernst werden gemeld. De meest voorkomende bijwerkingen waren gerelateerd aan het maag-darmstelsel en omvatten misselijkheid, verminderde eetlust en braken.

In het tweede onderzoek kregen 12 gezonde deelnemers eenmalige doses PF-06882961 (van verschillende formuleringen) variërend van 25 mg tot 100 mg via de mond. Bij deze deelnemers werden 30 bijwerkingen gemeld, die allemaal als mild werden beschouwd. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, misselijkheid en schuren van de huid.

In het derde onderzoek kregen deelnemers met diabetes type 2 die metformine gebruikten doses PF-06882961, variërend van 10 mg tweemaal daags tot 120 mg tweemaal daags (of bijpassende placebo), of enkelvoudige dagelijkse doses tot 200 mg (of bijpassende placebo) door mond gedurende 28 dagen. In deze studie ontvingen 73 deelnemers PF-06882961 en 25 deelnemers kregen placebo. In van deze 98 deelnemers werden 319 bijwerkingen gemeld, waarvan een meerderheid (92%) licht van ernst was, 7% matig van ernst was en 1% (2 van de 319) ernstig was. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren misselijkheid, dyspepsie (maagklachten), braken, diarree, hoofdpijn, obstipatie en verminderde eetlust. Sommige deelnemers

ervaren een lichte verhoging van de hartslag, variërend van 5-15 slagen per minuut, met de meeste hartslagmetingen in het normale bereik.

Bovendien was er in deze derde studie één deelnemer die tweemaal daags 120 mg PF-06882961 kreeg en die 2 ernstige bijwerkingen ondervond tijdens de follow-up van de studie, na voltooiing van de dosering en na ontslag uit de klinische onderzoekseenheid. Deze ernstige bijwerkingen bleken niet gerelateerd te zijn aan PF 06882961. Deze deelnemer rapporteerde tijdens het vervolgbezoek symptomen van pijn op de borst en kreeg een hartevaluatie, wat leidde tot de diagnose van een acuut myocardinfarct (hartaanval). De deelnemer gaf 6 tot 12 maanden voor deelname aan het onderzoek symptomen van pijn op de borst toe, maar meldde dit niet bij zijn deelname aan het onderzoek. Deze deelnemer had tijdens de doseringsfase van het onderzoek geen symptomen van pijn op de borst. Na de diagnose van acuut myocardinfarct in de follow-upperiode, werd vastgesteld dat de deelnemer een coronaire hartziekte had (blokkades in verschillende bloedvaten in het hart) en een coronaire bypassoperatie (CABG)-operatie onderging. Na deze operatie werd de tweede niet-behandelingsgerelateerde ernstige bijwerking van wonddehiscentie (wondafbraak) gerelateerd aan de chirurgische incisie gemeld.

Mogelijke ongemakken door procedures

Bloedafname en / of het inbrengen van de verblijfscanule kan pijnlijk zijn of blauwe plekken veroorzaken.

In totaal nemen we ongeveer 310 milliliter bloed af.

Om een **hartbeweging te maken, worden elektroden op specifieke plaatsen op de armen, borst en benen geplakt. Langdurig gebruik van deze elektroden kan huidirritatie veroorzaken (uitslag en jeuk)

Een monster voor de coronavirus-test wordt met een wattenstaafje uit de achterkant van de neus en keel genomen. Het nemen van het monster duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het nemen van een monster uit de achterkant van de keel kan ertoe leiden dat de vrijwilliger gaat kokhalzen. Wanneer het monster uit de achterkant van de neus wordt genomen, kunnen ze een stekend gevoel ervaren en kunnen hun ogen waterig worden.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer, Inc.

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer, Inc.

East 42nd Street 235
New York NY 10017
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 en geslacht:

1. Mannelijke deelnemers moeten ten minste 18 tot 54 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier (ICD).

Type deelnemer en ziekte kenmerken:

2. Mannelijke deelnemers die gezond zijn, zoals bepaald door medische evaluatie, inclusief medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests en ECG.

3. Deelnemers die bereid en in staat zijn om alle geplande bezoeken, behandelingsplannen, laboratoriumtests, leefstijloverwegingen en andere studieprocedures na te leven.

Gewicht:

4. Body Mass Index (BMI) van 17,5 tot 30 kg / m²; en een totaal lichaamsgewicht $\geq$ 50 kg (110 lb).

Toestemming:

5. Kan ondertekende toestemming geven zoals beschreven in het protocol, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen vermeld in het ICD en in dit protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische omstandigheden:

1. Bewijs of geschiedenis van klinisch significante hematologische, renale, endocriene, pulmonale, gastro-intestinale, cardiovasculaire, lever-, psychiatrische, neurologische of allergische aandoeningen (inclusief allergieën voor geneesmiddelen, maar exclusief onbehandelde, asymptomatische, seizoensgebonden allergieën op het moment van toediening).

2. Elke aandoening die mogelijk de absorptie van geneesmiddelen beïnvloedt (bijv. Gastrectomie, cholecystectomie).

3. Geschiedenis van onregelmatige stoelgang (bijv. Prikkelbare darmsyndroom of frequente diarree of obstipatie) of lactose-intolerantie.

4. Andere acute of chronische medische of psychiatrische aandoeningen, waaronder recente (in het afgelopen jaar) of actieve zelfmoordgedachten of gedrag of laboratoriumafwijkingen die het risico in verband met deelname aan

het onderzoek of de toediening van onderzoeksproducten kunnen verhogen of de interpretatie van onderzoeksresultaten kunnen verstoren en , naar het oordeel van de onderzoeker, de deelnemer ongeschikt zou maken voor binnenkomst deze studie.

Voorafgaande / gelijktijdige therapie:

5. Gebruik van voorgeschreven of niet-voorgeschreven geneesmiddelen en voedings- en kruidensupplementen binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct. (Raadpleeg sectie 6.5 voor aanvullende details). Bij wijze van uitzondering kan ibuprofen of paracetamol worden gebruikt in doses van ≤ 1 g / dag. Beperkt gebruik van niet-voorgeschreven medicijnen waarvan niet wordt aangenomen dat ze de veiligheid van de deelnemers of de algehele resultaten van het onderzoek beïnvloeden, kan per geval worden toegestaan **na goedkeuring door de sponsor.

Eerdere / gelijktijdige klinische studie-ervaring:

6. Eerdere toediening met een onderzoeksgeneesmiddel binnen 60 dagen (of zoals bepaald door de lokale behoefte) voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct dat in deze studie werd gebruikt.

7. Bekende eerdere deelname aan een proef met PF-06882961 of bekende intolerantie voor een GLP-1R-agonist.

Er gelden nog andere criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 22-07-2020

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2020

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2019-002584-10-NL
CCMO	NL71993.056.20