

Een fase 1, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, enkelvoudig en meervoudig oplopend dosisbereikonderzoek bij gezonde vrijwilligers om de veiligheid, verdraagbaarheid en de farmacokinetiek en farmacodynamiek van R2R01 te beoordelen

Gepubliceerd: 01-04-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe veilig het nieuwe middel R2R01 is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken. Ook onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre R2R01 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51081

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Placebo-gecontroleerde SAD / MAD van R2R01

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Nierfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: River 2 Renal Corporation
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MAD, R2R01, SAD, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de verdraagbaarheid en veiligheid van oplopende enkelvoudige en meervoudige doses R2R01 bij gezonde vrijwilligers te evalueren.

Secundaire uitkomstmaten

- Om de farmacokinetische (PK) parameters van R2R01 te bepalen.
- Om de farmacokinetiek van een enkele subcutane (SC) dosis van 4 mg te vergelijken met een eenmalige intraveneuze (IV) dosis van 4 mg.
- Om een dosisconcentratie-responsrelatie vast te stellen voor verdraagbaarheid en farmacodynamische (PD) parameters over een reeks van R2R01-doses, om een dosis te selecteren die moet worden onderzocht bij patiënten nadat eenmalige en meervoudige doses zijn toegediend aan gezonde vrijwilligers.
- Om de potentiële immunogeniciteit van R2R01 te beoordelen na toedieningen van meerdere doses bij gezonde vrijwilligers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een fase 1, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, enkelvoudig en m ... 23-06-2025

R2R01 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van het hepatorenaal syndroom. Deze ziekte wordt gekarakteriseerd door ernstig nierfalen dat ontstaat als complicatie bij acuut of chronische leveraandoeningen, meestal ernstige lever cirrose (een laat stadium van de vorming van littekenweefsel in de lever).

R2R01 is een klein eiwit dat bindt aan een receptor (eiwit aan de buiten of binnenkant van een cel) welke RXFP1 wordt genoemd. Deze RXFP1 receptor is betrokken bij verschillende processen in het lichaam, waaronder de verwijding van bloedvaten, anti-ontstekingsprocessen, bescherming van cellen en voorkomt littekenvorming in weefsels.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe veilig het nieuwe middel R2R01 is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken.

Ook onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre R2R01 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, en uitgescheiden. Daarnaast kijken we naar het effect van R2R01 op de concentraties van 2 biomarkers in het bloed. In deel B kijken we naar het effect van R2R01 op de doorbloeding van de nier.

De effecten van R2R01 vergelijken we met de effecten van een placebo. Een placebo is een middel zonder werkzame stof. Let op: wanneer we de term 'onderzoeksmiddel' in dit document gebruiken, dan bedoelen we R2R01, placebo, of beide.

R2R01 is nog niet eerder aan mensen toegediend. Het is wel uitgebreid in het laboratorium getest en op dieren. R2R01 wordt in verschillende sterktes getest.

Deel B alleen

Tijdens dit onderzoek krijgt men op 3 tijdstippen ook p-aminohippuraat en/of iohexol. Dit is om het effect van R2R01 op de doorbloeding van de nier te bepalen. P-aminohippuraat en iohexol zijn allebei geregistreerde middelen die gebruikt worden voor diagnostiek.

Onderzoeksopzet

Deel A

Totale duur: 9 weken

Voor Groep A1, A3, A4 en A5

Keuring > Dag -28 tot en met Dag 2

Behandelingsperiode - Aankomst > Dag -1

Behandelingsperiode - Verblijfsperiode > Dag -1 tot en met Dag 6

Behandelingsperiode - Toediening van onderzoeksmiddel > Dag 1

Behandelingsperiode - Vertrek > Dag 6

Nacontrole (telefonisch) > Dag 36

Groep A2

Totale duur: 12 weken

Keuring > Dag -28 tot en met Dag 2 voorafgaand aan de eerste periode

Behandelingsperiode 1 en 2 - Aankomst > Dag -1 van elke periode

Behandelingsperiode 1 en 2 - Verblijfsperiode > Dag -1 tot en met Dag 6 van elke periode

Behandelingsperiode 1 en 2 - Toediening van onderzoeksmiddel > Dag 1 van elke periode

Behandelingsperiode 1 en 2 - Vertrek > Dag 6 van elke periode

Nacontrole (telefonisch) > Dag 36

Er zit ten minste 2 weken tussen Dag 1 van beide periodes

Deel B

Totale duur: 11 weken

Keuring > Dag -28 tot en met Dag 3 (keuringsmetingen)

Behandelingsperiode - Verblijfsperiode > Dag -2 tot en met Dag 19

Behandelingsperiode - Aankomst > Dag -2

Behandelingsperiode - Toediening van p-aminohippuraat en iohexol > Dag -1

Behandelingsperiode - Toediening van onderzoeksmiddel > Dag 1 t/m 11

Behandelingsperiode - Toediening van iohexol en onderzoeksmiddel > Dag 12

Behandelingsperiode - Toediening van p-aminohippuraat en onderzoeksmiddel > Dag 13

Behandelingsperiode - Toediening van onderzoeksmiddel > Dag 14

Behandelingsperiode - Vertrek > Dag 19

Nacontrole (telefonisch) > Dag 49

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A Groep A1, A3, A4 en A5 Vrijwilligers krijgen R2R01 of placebo éénmaal als een onderhuidse (subcutane) injectie toegediend. Groep A2 In Periode 1 krijgen vrijwilligers R2R01 of placebo éénmaal als een onderhuidse (subcutane) injectie toegediend en in Periode 2 éénmaal direct in een bloedvat als een 15-minuten durend intraveneus infuus. In onderstaande tabel staan de geplande behandelingen in elke groep. In Groepen A3 t/m A5 kan de hoeveelheid van het onderzoeksmiddel aangepast worden. Bijvoorbeeld omdat het onderzoeksmiddel meer of minder effect heeft dan gedacht. De hoeveelheid zal echter niet

lager zijn dan 1.0 mg en niet hoger dan 48.0 mg. De hoeveelheid zal alleen worden verhoogd als de lagere hoeveelheid in de vorige groep goed verdragen is en de Medisch Ethische Toetsingscommissie geen bezwaar heeft. Indien de bijwerkingen naar het oordeel van de onderzoekers onaanvaardbaar zijn, zullen we het onderzoek stoppen of de hoeveelheid van het onderzoeksmiddel verlagen. Hieronder staan de geplande behandelingen in dit onderzoek: Groep | Dag | Behandeling | Toedieningswijze | Hoe vaak A1 | Dag 1 | R2R01 1.0 mg of placebo | Subcutane injectie | Eénmalig A2 | Dag 1 van Periode 1 | R2R01 4.0 mg of placebo | Subcutane injectie | Eénmalig A2 | Dag 1 van Periode 2 | R2R01 4.0 mg of placebo | 15-minuten infuus | Eénmalig A3 | Dag 1 | R2R01 12.0 mg of placebo | Subcutane injectie | Eénmalig A4 | Dag 1 | R2R01 24.0 mg of placebo | Subcutane injectie | Eénmalig A5 | Dag 1 | R2R01 48.0 mg of placebo | Subcutane injectie | Eénmalig * Indien de hoeveelheid hoger of lager dan gepland zal zijn, wordt dit mondeling toegelicht. Deel B Vrijwilligers krijgen R2R01 of placebo gedurende 14 dagen als een onderhuidse (subcutane) injectie toegediend. In onderstaande tabel staan de geplande behandelingen in elke groep. In Groepen B1 t/m B3 kan de hoeveelheid van het onderzoeksmiddel aangepast worden. Bijvoorbeeld omdat het onderzoeksmiddel meer of minder effect heeft dan gedacht. De hoeveelheid zal echter niet lager zijn dan 5.0 mg en niet hoger dan 30.0 mg. De hoeveelheid zal alleen worden verhoogd als de lagere hoeveelheid in de vorige groep goed verdragen is en de Medisch Ethische Toetsingscommissie geen bezwaar heeft. Indien de bijwerkingen naar het oordeel van de onderzoekers onaanvaardbaar zijn, zullen we het onderzoek stoppen of de hoeveelheid van het onderzoeksmiddel verlagen. Men krijgt p-aminohippuraat op Dag -1 en Dag 13 als een intraveneus infuus voor een duur van in totaal 2 uur. P-aminohippuraat is een geregistreerd diagnostisch middel dat wordt gebruikt om te onderzoeken of R2R01 de doorbloeding van de nieren beïnvloedt. Men krijgt iohexol op Dag -1 en Dag 12 als een intraveneus infuus met een duur van maximaal 5 minuten. Iohexol is een geregistreerd diagnostisch middel dat wordt gebruikt om te onderzoeken of R2R01 de functie van de nieren beïnvloedt. Hieronder staan de geplande behandelingen in dit onderzoek: Groep | Dag | Behandeling* | Toedieningswijze | Hoe vaak B1 | Dag -1 | p-aminohippuraat** en iohexol (5 ml bevattend 3.236 g) | intraveneus infuus | éénmaal B1 | Dag 12 | iohexol (5 ml bevattend 3.236 g) | intraveneus infuus | éénmaal B1 | Dag 13 | p-aminohippuraat** | intraveneus infuus | tweemaal daags B1 | Dag 1 t/m 14 | R2R01 5.0 mg of placebo | subcutane injectie | éénmaal daags gedurende 14 dagen B2 | Dag -1 | p-aminohippuraat** en iohexol (5 ml bevattend 3.236 g) | éénmaal B2 | Dag 12 | iohexol (5 ml bevattend 3.236 g) | intraveneus infuus | éénmaal B2 | Dag 13 | p-aminohippuraat** | intraveneus infuus | tweemaal daags B2 | Dag 1 t/m 14 | R2R01 15.0 mg of placebo | subcutane injectie | éénmaal daags gedurende 14 dagen B3 | Dag -1 | p-aminohippuraat** en iohexol (5 ml bevattend 3.236 g) | intraveneus infuus | éénmaal B3 | Dag 12 | iohexol (5 ml bevattend 3.236 g) | intraveneus infuus | éénmaal B3 | Dag 13 | p-aminohippuraat** | intraveneus infuus | tweemaal daags B3 | Dag 1 t/m 14 | R2R01 30.0 mg of placebo | subcutane injectie | éénmaal daags gedurende 14 dagen * Indien de hoeveelheid hoger of lager dan gepland zal zijn, dan vertellen we vrijwilligers dat. ** De daadwerkelijke dosering is afhankelijk van lichaamsgewicht.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafname/intraveneus infuus

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Het gebruik van een verblijfscanule of een intraveneus infuus kan soms leiden tot ontsteking,

zwellings, verharding van de ader, of bloedstolling en bloeding (blauwe plekken) rondom de prikplaats. Bij sommige personen kan een bloedafname soms bleekheid, misselijkheid, zweten, lage hartslag, of bloeddrukdaling met duizeligheid of flauwvallen veroorzaken.

In deel A nemen we ongeveer 125 milliliter (ml) (voor Groep A1, A3, A4 en A5) of 255 mL (voor Groep A2) bloed af in totaal.

In deel B nemen we ongeveer 283 milliliter (ml) (voor Groep B1 en B3) of 403 ml (voor Groep B2) bloed af in totaal. Bij Groep B2 wordt meer bloed afgenomen voor het meten van de concentratie van een afbraakproduct van het onderzoeksmiddel.

Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen. Als de onderzoeker dit nodig vindt om de veiligheid van de deelnemer te kunnen waarborgen, kunnen extra monsters worden genomen voor eventueel aanvullende testen. Als dit gebeurt zal de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer zijn dan de hierboven aangegeven hoeveelheid.

Hartfilmpje

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden op armen, borst en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie veroorzaken.

Vasten

Als vrijwilligers langdurig moeten vasten tijdens het onderzoek, kan dit leiden tot klachten zoals duizeligheid, hoofdpijn, maagklachten of flauwvallen.

Subcutane injectie

Subcutane injecties kunnen een plaatselijke reactie geven, zoals zwelling, roodheid of jeuk.

Coronavirus test

Monsters voor de coronavirus test zullen met wattenstaafjes achter in de neus en keel worden afgenomen. Het afnemen van de monsters duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het afnemen van een monster achter in de keel kan er toe leiden dat vrijwilliger moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de neus wordt afgenomen kan vrijwilliger een prikkelend gevoel ervaren en kunnen de ogen gaan tranen.

Contactpersonen

Publiek

River 2 Renal Corporation

One Rockefeller Plaza Suite 1204
New York NY 10020
US

Wetenschappelijk

River 2 Renal Corporation

One Rockefeller Plaza Suite 1204
New York NY 10020
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. Geslacht: mannelijk of vrouwelijk; voor het SAD-gedeelte en het eerste cohort in het MAD-gedeelte moeten vrouwen onvruchtbaar of postmenopauzaal zijn. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zullen worden uitgesloten van alle cohorten in het SAD-gedeelte en van het eerste MAD-cohort om redenen die zijn uiteengezet in paragraaf 3.2.4 van het protocol. Als er geen ADA's worden waargenomen in het eerste MAD-cohort (5,0 mg), kan opname van vruchtbare vrouwen worden toegestaan in volgende MAD-cohorten.
2. Leeftijd: 18 t/m 55 jaar bij screening.
3. Body mass index (BMI): 18,0 tot 30,0 kg / m², inclusief, bij screening.
4. Gewicht: 50 t/m 110 kg bij screening.

5. Status: gezonde proefpersonen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere deelname aan het huidige onderzoek.
2. Medewerker van PRA of de sponsor.
3. Voorgeschiedenis van een ernstige bijwerking of significante overgevoeligheid voor een medicijn, een bekende klinisch significante allergie voor ontstekingsremmende medicijnen of chemisch verwante verbindingen of een klinisch significante allergie voor medicijnen, voedsel of andere materialen (naar de mening van de onderzoeker).
4. Gebruik van tabaksproducten binnen 3 maanden voorafgaand aan (de eerste) medicijntoediening.
5. Geschiedenis van alcoholmisbruik of drugsverslaving (inclusief softdrugs zoals cannabisproducten).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	30-04-2021
Aantal proefpersonen:	64
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2021

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	EUCTR2021-000882-33-NL
CCMO	NL77141.056.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 25-12-2021

Datum resultaten gemeld: 30-06-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

18-05-2022