

Een first-in-human, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van enkelvoudige oplopende orale doses GLPG4059 bij volwassen, gezonde, mannelijke proefpersonen te evalueren.

Gepubliceerd: 21-04-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het onderzoek zal worden uitgevoerd bij maximaal 57 gezonde mannelijke vrijwilligers. Het onderzoek bestaat uit 2 delen, Deel 1 en Deel 2. Deel 1 zal bestaan uit maximaal 6 groepen met elk 8 vrijwilligers. Men kan aan één van de groepen deelnemen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55090

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GLPG4059 onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Suikerziekte Type 2

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galapagos NV
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GLPG4059, Type 2 Diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige oplopende orale doses GLPG4059 te evalueren bij volwassen, gezonde, mannelijke proefpersonen in vergelijking met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

De farmacokinetiek (PK) van enkelvoudige oplopende orale doses GLPG4059 te evalueren bij volwassen, gezonde, mannelijke proefpersonen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

GLPG4059 is een onderzoeksmiddel die mogelijk kan worden gebruikt voor de behandeling van diabetes type 2. Mensen met diabetes type 2 hebben te veel suiker (glucose) in hun bloed en hebben medicijnen nodig om hun bloedsuikerspiegel onder controle te houden. GLPG4059 kan de bloedsuikerspiegel verlagen door een eiwit te remmen, de zogenaamde Per-Arnt-Sim Kinase (PASK), die betrokken is bij de regulering van de suikerniveaus in het lichaam.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek zal worden uitgevoerd bij maximaal 57 gezonde mannelijke vrijwilligers. Het onderzoek bestaat uit 2 delen, Deel 1 en Deel 2. Deel 1 zal bestaan uit maximaal 6 groepen met elk 8 vrijwilligers. Men kan aan één van de

groepen deelnemen Deel 2 zal bestaan uit 1 groep met 9 vrijwilligers.

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe veilig het nieuwe middel GLPG4059 is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde mannelijke vrijwilligers wordt toegediend. Ook worden de concentraties van GLPG4059 in bloed en urine gemeten (farmacokinetiek). Tevens wordt naar het effect van voedsel op de opname van GLPG4059 gekeken (alleen in Deel 2). Ook zal de farmacokinetiek van 2 toedieningsvormen (vloeistof en tablet) van GLPG4059 met elkaar worden vergeleken. Verder zal het effect van GLPG4059 op de suikerspiegel in het bloed worden onderzocht (farmacodynamiek).

GLPG4059 is nog niet eerder aan mensen toegediend. Het is eerder wel in het laboratorium getest en op dieren.

GLPG4059 wordt gegeven als een vloeistof via de mond en wordt in verschillende sterktes getest. In Deel 1 worden de effecten van GLPG4059 vergeleken met de effecten van een placebo. Of men GLPG4059 of placebo krijgt, wordt door loting bepaald.

Onderzoeksopzet

Voor deel 1 zal de studie bestaan uit 1 periode waarin elk van de vrijwilligers gedurende 6 dagen (5 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven. Dag 1 is de dag van toediening van het onderzoeksmiddel. De vrijwilligers worden op het onderzoekscentrum om 11:00 uur 's ochtends op dag -1 verwacht. Op dag 4 verlaten ze het onderzoekscentrum.

Voor deel 2 bestaat de studie uit 3 periodes waarbij elk van de vrijwilligers gedurende 6 dagen (5 nachten) in het onderzoekscentrum blijft. In elke periode is dag 1 de dag van toediening van het onderzoeksmiddel. In elke periode worden de vrijwilligers in het onderzoekscentrum om 11:00 uur 's ochtends op dag -1 verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 4 van elke periode. Er zullen minimaal 7 dagen zitten tussen de toediening van het onderzoeksmiddel in elke periode.

Vlak voor toediening van het onderzoeksmiddel zal aan de hand van de laatste onderzoeksresultaten bepaald worden of de vrijwilliger al dan niet geschikt is om mee te doen. Eén van de tests die zal worden uitgevoerd om een definitieve beslissing te nemen over de geschiktheid voor deelname is een test op dragerschap van het coronavirus. Deze test zal worden uitgevoerd bij binnenkomst in het onderzoekscentrum en is verplicht. Totdat de testresultaten beschikbaar zijn wordt de vrijwilliger gescheiden van andere vrijwilligers en hebt de vrijwilliger slechts zeer beperkt contact met het onderzoekspersoneel. Dit is om verspreiding van het virus van mogelijk besmette vrijwilligers naar andere vrijwilligers of onderzoekspersoneel te voorkomen. Totdat de resultaten bekend zijn, is het niet zeker of de vrijwilliger besmet is of niet en dus mogelijk anderen kan besmetten. De resultaten van de test zullen binnen één uur

bekend zijn. Als de vrijwilliger positief test voor het coronavirus dan zal de vrijwilliger op de hoogte gebracht worden en kan hij niet deelnemen aan het onderzoek.

Bij binnenkomst in het onderzoekscentrum worden 2 monsters tegelijk verzameld om te testen of de vrijwilliger drager is van SARS-CoV-2. Het nemen van het monster duurt slechts enkele seconden. De test zal worden herhaald op de dag na dosering (Dag 2) en bij de nakeuring. Er kan worden besloten dat er meer tests nodig zijn (bijv. als de vrijwilliger COVID-19 symptomen heeft), wat betekent dat de vrijwilliger deze procedure vaker zal moeten ondergaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: De vrijwilliger krijgt in de ochtend van Dag 1 een enkelvoudige dosering van het onderzoeksmiddel als een vloeistof via de mond (tussen 0.15 en 15 milliliter) toegediend. Het onderzoeksmiddel wordt via een injectiespuit (zonder naald) in de mond toegediend. Na toediening van het onderzoeksmiddel moet de vrijwilliger 240 mL water drinken. Het onderzoeksmiddel zal worden toegediend nadat de vrijwilliger ten minste >s nachts 10 uur heeft gevast (nuchter: geen eten en drinken behalve water). Na toediening van het onderzoeksmiddel zal de vrijwilliger vasten gedurende een periode van 4 uur, tot de geplande lunch. Tijdens het vasten mag de vrijwilliger wel water drinken, met uitzondering van 1 uur voorafgaand aan tot en met 1 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel (behalve de 240 mL water ingenomen met de dosis). In elke groep krijgen 6 vrijwilligers GLPG4059 en 2 vrijwilligers placebo. Uit veiligheidsoverwegingen zullen aanvankelijk 2 vrijwilligers in elke groep het onderzoeksmiddel krijgen toegediend. Eén vrijwilliger zal GLPG4059 toegediend krijgen en 1 zal placebo toegediend krijgen. Na de toediening wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van het onderzoeksmiddel in deze 2 vrijwilligers zorgvuldig onderzocht. Als er binnen 48 uur na toediening geen problemen zijn met de veiligheid en verdraagbaarheid, dan zullen de overgebleven 6 vrijwilligers het onderzoeksmiddel toegediend krijgen (5 krijgen GLPG4059 en 1 krijgt placebo). De laagst geplande GLPG4059 dosering is 15 mg. De GLPG4059 doseringen na Groep A kunnen worden aangepast op basis van de resultaten van de vorige dosering(en). De verwachte maximale dosering is 1000 mg, maar deze kan verhoogd worden, afhankelijk van de bereikte waarden van GLPG4059 in het bloed na vorige dosering(en). Er zijn grenswaarden vastgesteld van de hoeveelheid GLPG4059 in het bloed die niet overschreden mogen worden. Deze grenswaarden zijn vastgesteld om zeker te zijn dat vrijwilliger niet blootgesteld wordt aan waarden van het onderzoeksmiddel die bij dieren bijwerkingen veroorzaakten. De volgende dosering zal alleen worden verhoogd als de lagere dosering goed verdragen is en de Medisch Ethische Toetsingscommissie geen bezwaar heeft. Ook mogen de verwachte GLPG4059 concentraties van de volgende dosering in het bloed niet hoger zijn dan de vooraf bepaalde grenswaarden. Indien de bijwerkingen naar het oordeel van de onderzoeker en/of de Sponsor onaanvaardbaar zijn, zal het onderzoek worden stopgezet. Deel 2: Het onderzoek bestaat uit 3 behandelperiodes. In elke behandelperiode krijgt de vrijwilliger op de ochtend van Dag 1 een enkelvoudige dosering van het onderzoeksmiddel als een vloeistof via de mond (1 behandelperiode) en als tablet via de mond (2 behandelperiodes). De vloeistof toedieningsvorm wordt via een injectiespuit (zonder naald) in de mond toegediend. Na de toediening van de vloeistof toedieningsvorm moet de vrijwilliger 240 mL water drinken. De

tablet toedieningsvorm wordt toegediend met 240 mL water. In 2 van de 3 behandelperiodes zal het onderzoeksmiddel (vloeistof toedieningsvorm in 1 behandelperiode en tablet toedieningsvorm in 1 behandelperiode) worden toegediend nadat vrijwilliger ten minste 10 uur >s nachts heeft gevast (nuchter: geen eten en drinken behalve water). Na toediening van het onderzoeksmiddel zal vrijwilliger vasten gedurende een periode van 4 uur, tot de geplande lunch. Tijdens het vasten mag vrijwilliger wel water drinken, met uitzondering van 1 uur voorafgaand aan tot en met 1 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel (behalve de 240 mL water ingenomen met de dosis). In de andere behandelperiode zal het onderzoeksmiddel (tablet toedieningsvorm) worden toegediend 30 minuten na het begin van een vetrijk ontbijt met een vaste samenstelling (zie Bijlage C voor specifieke informatie over dit ontbijt). Dit ontbijt moet precies op tijd worden gestart en moet binnen 20 minuten opgegeten zijn. U dient het gehele ontbijt te consumeren. Het vetrijke ontbijt wordt gestart nadat u ten minste 10 uur >s nachts hebt gevast. Na toediening van het onderzoeksmiddel zult u vasten gedurende een periode van 4 uur, tot de geplande lunch. Tijdens het vasten mag u wel water drinken, met uitzondering van 1 uur voorafgaand aan tot en met 1 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel (behalve de 240 mL water ingenomen met de dosis). De GLPG4059 dosering die wordt toegediend is hetzelfde voor de vloeistof en tablet toedieningsvormen, en onder nuchtere omstandigheden en na een ontbijt. De dosering van GLPG4059 zal worden gekozen op basis van de informatie verkregen in Deel 1. De dosis zal zodanig worden gekozen dat de concentraties in het bloed niet hoger zijn dan die zijn waargenomen in Deel 1 na doseringen die veilig waren en goed werden verdragen. Vóór de toediening van het onderzoeksmiddel zal de vrijwilliger worden geïnformeerd over welke dosering hij zal ontvangen. Indien de bijwerkingen naar het oordeel van de onderzoekers onaanvaardbaar zijn, zal het onderzoek worden stopgezet.

Inschatting van belasting en risico

Omdat GLPG4059 in dit onderzoek voor het eerst aan de mens zal worden toegediend, zijn er op dit moment nog geen bijwerkingen van GLPG4059 bij mensen bekend. GLPG4059 is wel uitgebreid onderzocht in het laboratorium en bij dieren.

Bij ratten werden na meervoudige toedieningen van GLPG4059 in doseringen die veel hoger waren dan die in dit onderzoek gegeven worden, nadelige hartbevindingen (doodgaan van spiercellen van het hart, bloeding, ontstekingscellen in het hart) waargenomen bij 2 van de 15 vrouwelijke ratten. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij mannelijke ratten, die dezelfde dosis kregen.

Andere bevindingen waren microscopisch kleine veranderingen in de nieren, dikke darm, thymus, milt en beenmerg, die verband hielden met een verhoogde rode bloedcelvernieuwing. Aanvullende bevindingen waren verstoring van bepaalde hormonen (oestrogeen cyclus), toename van leverenzymen en bilirubine, veranderingen in bloedeiwitten en een verlaagde calciumconcentratie. Al deze bevindingen waren volledig omkeerbaar na een behandelingsvrije periode van 2 weken.

Bij honden werd na een enkele dosis GLPG4059 een lichte verhoging van de hartslag waargenomen. Bij honden werden na meervoudige toedieningen van GLPG4059 nadelige hartbevindingen (doodgaan van spiercellen van het hart, bloeding, ontstekingscellen in het hart) gemeld bij zowel mannelijke als vrouwelijke honden.. In een aanvullend onderzoek bij honden werden effecten gezien in de hartslag, bloeddruk en ECGs na meervoudige hoge doseringen. Nadat de hoogste dosering was toegediend (300 mg /kg lichaamsgewicht) daalde de bloeddruk eerst en nam vervolgens toe (dit wordt compensatiemechanisme genoemd), wat ook leidde tot een verhoogde hartslag. Tegelijkertijd waren er veranderingen in de ECGs.

Op basis van experimenten bleek dat GLPG4059 geen schade veroorzaakte aan DNA.

Met de behandeling van GLPG4059 bestaat er een risico op hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegels); dit risico bij gezonde vrijwilligers wordt echter als zeer laag beschouwd. Dit lage risico op hypoglykemie is omdat GLPG4059 lijkt te werken door de gevoeligheid van insuline te verhogen; dus één dosis van GLPG4059 zal dit naar verwachting niet veranderen. Bovendien kunnen gezonde vrijwilligers elk effect van het onderzoeksmiddel op het verlagen van glucose tegengaan door bepaalde hormonen die de werking van een ander hormoon tegenwerken.

Het onderzoeksmiddel kan ook (ernstige) bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn. Naast onbekende bijwerkingen, bestaat er een (kleine) kans dat er een allergische reactie ontstaat. Dit kan worden veroorzaakt door het onderzoeksmiddel of de hulpstoffen.

Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule (slangetje in een ader in de arm) kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven.

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op de armen, borst en benen geplaatst. Voor het bewaken van de hartslag worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op borst en de buik geplaatst en blijven daar ongeveer 25 uur in elke periode (ook gedurende de nacht). Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken. De huidirritatie verdwijnt meestal zodra de elektroden zijn verwijderd.

Bloeddruk en hartslag: een opblaasbaar manchet wordt om de arm gewikkeld en een apparaat zal de bloeddruk en hartslag meten. Men kan lichte ongemakken ervaren wanneer het manchet wordt opgeblazen.

Controle van de bloedglucose voor veiligheidsdoeleinden zal worden uitgevoerd in geval van symptomen met behulp van een vingerprik.

Het vetrijk ontbijt is een groot ontbijt, met onder andere 2 gebakken eieren, gebakken aardappels en spek. Mne dient dit ontbijt helemaal op te eten. Met

name voor kleine eters kan het moeite kosten om dit ontbijt volledig op te eten.

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

Contactpersonen

Publiek

Galapagos NV

Generaal de Wittelaan L11 A3
Mechelen 2800
BE

Wetenschappelijk

Galapagos NV

Generaal de Wittelaan L11 A3
Mechelen 2800
BE

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. Mannen tussen 18 en 54 jaar.
2. Een BMI tussen 18.0 en 30.0 kg / m², inclusief.
3. Door de onderzoeker in goede gezondheid bevonden op basis van de resultaten van een medische anamnese, lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-afleidingen ECG en nuchter klinische veiligheidstests in het laboratorium, beschikbaar bij screening en voorafgaand aan randomisatie. ECG-parameters moeten binnen het normale bereik liggen zoals beschreven in aanhangsel 1. Bilirubine, aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) mogen niet groter zijn dan 1,5x ULN. Nuchtere plasmaglucose moet <6,99 mmol / L zijn, vasten gedefinieerd als geen calorie-inname gedurende ten minste 8 uur en hemoglobine A1c (HbA1c) <6,5% (48 mmol / mol). De test moet worden uitgevoerd in een laboratorium met behulp van een methode die is gecertificeerd volgens het nationale glycohemoglobine-standaardisatieprogramma (NGSP) en is gestandaardiseerd voor de test voor diabetescontrole en complicaties (DCCT). Andere klinische laboratoriumveiligheidstestresultaten moeten binnen de referentiebereiken liggen of testresultaten die buiten de referentiebereiken liggen, moeten naar het oordeel van de onderzoeker als niet klinisch significant worden beschouwd.
4. De proefpersoon moet in staat en bereid zijn om te voldoen aan beperkingen op eerdere medicatie zoals beschreven in paragraaf 6.3.2.
5. Negatieve screening op drugs (amfetaminen, barbituraten, benzodiazepines, cannabis, cocaïne, opiaten, methadon, tricyclische antidepressiva) en alcohol.
6. In staat en bereid om te voldoen aan de protocol vereisten en het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) te ondertekenen, zoals goedgekeurd door de Independent Ethics Committee (IEC) / Institutional Review Board (IRB), voorafgaand aan screeningsevaluaties

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende overgevoeligheid voor IMP-ingrediënten of geschiedenis van een significante allergische reactie op IMP-ingrediënten zoals bepaald door de onderzoeker.
2. Positieve serologie voor oppervlakte-antigeen van het hepatitis B-virus (HBsAg) of hepatitis C-virus (HCV) of voorgeschiedenis van hepatitis door welke oorzaak dan ook, met uitzondering van hepatitis A, dat ten minste 3 maanden voor de eerste toediening van het IMP was opgelost.

Voor het complete overzicht zie het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-09-2020
Aantal proefpersonen:	57
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2021
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	EUCTR2020-000036-22-NL
CCMO	NL73486.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 08-04-2021
Datum resultaten gemeld: 11-03-2022

Datum eerste publicatie onderzoek
25-02-2022