

Gerandomiseerd, enkele dosis, parallelle groep, open-label Fase 1-studie voor het vergelijken van de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van BI 695501 in subcutane toediening via een voorgevulde spuit of auto-injector

Gepubliceerd: 11-10-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het hoofddoel van dit onderzoek is het vergelijken van de farmacokinetische eigenschappen van BI 695501 na subcutaan (onderhuids) injecteren in het bovenbeen door middel van een voorgevulde spuit of auto-injector. Bij het beoordelen van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42895

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vergelijking van de PK van BI 695501 voorgevulde spuit en autoinjector

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BI 695501, gezonde vrijwilligers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. AUC0-1368 (area under the concentration-time curve van BI 695501 in plasma over het tijdsinterval van 0 tot 1368 uur na dosering)
2. Cmax (maximaal gemeten concentratie van BI 695501 in plasma)
3. AUC0-* (area under the concentration-time curve van BI 695501 in plasma over het tijdsinterval van 0 tot de extrapoleerde tijd tot oneindig)

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek: Tmax, λ_{dz} , T1/2, CL/F, VZ/F.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BI 695501 wordt ontwikkeld als een alternatief voor Humira®, een middel dat al geregistreerd is als geneesmiddel voor de behandeling van verscheidene auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis suppurativa (acne inversa) en niet-infectieuze oogontsteking. Auto-immuunziekten komen voort uit een abnormale afweerreactie van het lichaam tegen stoffen en weefsels die van nature in het lichaam aanwezig zijn. BI 695501 remt ontstekingsreacties door aan een bepaald eiwit in het lichaam te binden, waardoor de afweerreactie afneemt. In het bijzonder beïnvloedt BI 695501 de werking van TNF-alpha, een cytokine dat betrokken is bij ontstekingsreacties. Het actieve bestanddeel van Humira® heet adalimumab. De Sponsor heeft BI 695501 zo gemaakt dat deze biologisch gezien vergelijkbaar is met adalimumab (biosimilar). BI 695501 is al

eerder onderzocht in het laboratorium en is al toegediend aan dieren en mensen.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is het vergelijken van de farmacokinetische eigenschappen van BI 695501 na subcutaan (onderhuids) injecteren in het bovenbeen door middel van een voorgevulde spuit of auto-injector. Bij het beoordelen van de farmacokinetiek van een middel wordt gekeken hoe het middel in de bloedstroom terecht komt, hoe het zich in het lichaam verspreidt en welke chemische veranderingen het middel ondergaat wanneer het door het lichaam wordt afgebroken. Daarnaast wordt onderzocht welke effecten de afbraakproducten hebben en hoe deze door het lichaam worden uitgescheiden.

Een tweede doel van dit onderzoek is om te testen hoe veilig BI 695501 is en welke (indien van toepassing) bijwerkingen worden waargenomen wanneer het is ingenomen.

Daarnaast wordt onderzocht of er antistoffen tegen BI 695501 worden aangemaakt.

Onderzoeksopzet

De voorkeuring vindt plaats in het klinisch onderzoekscentrum binnen 28 dagen voorafgaand aan toediening van het onderzoeksmiddel op Dag 1. De nakeuring in het klinisch onderzoekscentrum vindt plaats op Dag 57; er zal ook een telefonische nakeuring zijn op Dag 70. Voorafgaand aan de voorkeuring en de nakeuring mag de vrijwilliger ten minste 4 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water).

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 9 dagen (8 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum zal verblijven. Dus, de vrijwilliger blijft van de middag van Dag -1 (1 dag voor toediening van het onderzoeksmiddel) tot de ochtend van Dag 8. Dit zal worden gevolgd door 6 dagen waarop de vrijwilliger naar het klinisch onderzoekscentrum zult komen voor een kort ambulant bezoek: Dag 10, 15, 22, 29, 36 en 43.

Bij binnenkomst op Dag -1 wordt de vrijwilliger om 14:00 uur in de middag in het klinisch onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger mag dan ten minste 4 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water).

Voor elk kort ambulant bezoek wordt de vrijwilliger om 8:00 uur in de ochtend in het klinisch onderzoekscentrum verwacht. Voorafgaand aan aankomst voor het korte ambulante bezoek op Dag 22 mag de vrijwilliger ten minste 4 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water). Voorafgaand aan aankomst voor de korte ambulante bezoeken op Dag 10, 15, 29, 36 en 43 zijn er geen beperkingen met betrekking tot eten en drinken.

De deelname aan het gehele onderzoek, van voorkeuring tot de telefonische nakeuring, bedraagt ongeveer 100 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt een enkele subcutane injectie in de dij van 40mg BI 695501 in een oplossing van 0,8 milliliter (mL). BI 695501 zal worden gegeven door middel van een voorgevulde spuit of door een autoinjector. Met de voorgevulde spuit wordt de medicatie toegediend door een naald die handmatig in de huid gebracht zal worden. De autoinjector bevat een voorgevulde spuit met een naald die automatisch zal worden geïnjecteerd door de autoinjector tegen de huid te duwen.

Inschatting van belasting en risico

BI 695501 is al eerder onderzocht in het laboratorium en is al toegediend aan dieren en mensen. Op basis van de laboratorium resultaten, de onderzoeken bij dieren en mensen en het feit dat BI 695501 biologisch gezien vergelijkbaar is met adalimumab, wordt verwacht dat de bijwerkingen van BI 695501 vergelijkbaar zijn met die gezien bij adalimumab. BI 695501 werkt door de activiteit van het immuunsysteem te onderdrukken. De verwachte bijwerkingen hebben te maken met de onderdrukking van het immuunsysteem.

Tot op heden zijn in totaal 246 gezonde mannelijke proefpersonen subcutaan behandeld met 40 mg BI 695501 dat werd toegediend via een voorgevulde glazen spuit in 2 onderzoeken. De dosering van 40 mg BI 695501 werd over het algemeen goed verdragen. De vaakst gemelde gezondheidsklachten waren hoofdpijn, infectie van de bovenste luchtwegen en milde reacties op de injectieplaats.

Verder zijn 614 patiënten met matige tot ernstige reumatoïde artritis opgenomen in een nog lopend klinisch onderzoek waarin ze worden behandeld met BI 695501 of adalimumab. Er zijn geen onverwachte veiligheidsbevindingen of klinisch relevante veiligheidsproblemen geweest. De tot dusver waargenomen gezondheidsklachten komen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van adalimumab.

Adalimumab is sinds tenminste 10 jaar in de Europese Unie en in de USA op de markt. De bijwerkingen gedocumenteerd voor adalimumab en die hieronder worden beschreven zijn gerapporteerd door patiënten met ontstekingsziekten als reumatoïde artritis of psoriasis die behandeld waren met meerdere doseringen van adalimumab en gedurende langere tijd.

Omdat in dit onderzoek alleen bestaat uit gezonde vrijwilligers die een éénmalige dosering krijgen, wordt de kans laag geacht dat de bijwerkingen die hieronder worden beschreven zullen optreden in dit onderzoek.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kan voorkomen bij meer dan 1 van de 10

mensen) van adalimumab zijn:

- * Reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk)
- * Infecties van de ademhalingswegen (waaronder verkoudheid, loopneus, ontsteking van de neusbijholten, longontsteking)
- * Hoofdpijn
- * Buikpijn
- * Misselijkheid en braken
- * Huiduitslag
- * Pijn in de spieren, gewrichtsbanden, pezen en botten

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan voorkomen bij maximaal 1 van de 10 mensen) van adalimumab gerapporteerd in patiënten zijn:

- * Adalimumab is een geneesmiddel dat werkt op het afweersysteem en kan het vermogen van het afweersysteem om infectieziekten te bestrijden verminderen, of infecties verergeren (inclusief ernstige infecties).
- * Er kunnen ook allergische reacties ontstaan met symptomen als netelroos, zwelling van het gezicht, ogen, lippen of mond, en problemen met ademen.
- * Zenuwstelselproblemen die kunnen optreden zijn inclusief aanwijzingen en symptomen van: doofheid of tintelen van benen en armen/vingers, problemen in het zien, zwakte van armen en benen, en duizeligheid.
- * Bloeddyscrasie (afwijkingen in het bloedbeeld) kan optreden wanneer het lichaam niet in staat is om genoeg bloedcellen te produceren die helpen infecties te bestrijden of om bloedingen te stoppen. Symptomen zijn aanhoudende koorts, het ontstaan van blauwe plekken, heel makkelijk bloeden of er heel bleek uit zien.
- * Nieuw hartfalen of het verergeren van bestaand hartfalen kan tevens optreden. Symptomen zijn kortademigheid, zwelling van de enkels of voeten, en plotselinge gewichtstoename.
- * Afweerreacties zijn gerapporteerd. Symptomen hiervan kunnen zijn: een onprettig gevoel of pijn in de borstkast welke niet over gaat, kortademigheid, pijn in de gewrichten, huiduitslag op de wangen of armen die erger wordt in het zonlicht.
- * Mensen die adalimumab gebruiken kunnen ook leverproblemen ondervinden. Mogelijke symptomen zijn oververmoeidheid, geel uitslaan van ogen en huid, slechte eetlust of overgeven, pijn aan de rechterkant van de buik (maag).
- * Sommige mensen die adalimumab gebruikten kregen psoriasis. Wanneer u rode schilferige plekken ontwikkelt of bultjes die gevuld zijn met pus, dient u onmiddellijk contact op te nemen met de verantwoordelijke arts.
- * Bij patiënten die adalimumab langdurig gebruikten werd soms kanker geconstateerd, waaronder huidkanker (over het algemeen niet levensbedreigend wanneer behandeld) of bloedkanker en vaste tumoren (met een frequentie van minder dan 1% van alle patiënten).

Ernstige bijwerkingen die minder vaak optraden met adalimumab zijn:

- * Vorming van knobbeltjes op de organen (sarcoïdose)
- * Beroerte (cerebrovasculair accident)
- * Hartaanval (myocardinfarct), onregelmatige hartslag (aritmie) of ontbrekende

hartslag(en) als gevolg van blokkering van de impuls voor de hartslag (sinus-arrest), zwelling van de aorta - de grote lichaamsslagader die vanuit het hart in de richting van de buik naar de rest van het lichaam leidt - (aorta aneurysma), blokkade van de slagaders (arteriële occlusie)

* Bloedstolsel in de long (longembolie), interstitiële longziekte, littekenvorming in de longen (longfibrose)

* Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), gat in de darm (darmperforatie)

* Nierfalen (nierinsufficiëntie)

* Impotentie (erectiele dysfunctie).

BI 695501 is een zogenaamde *biological*; gelet op de eigenschappen van dit soort stoffen is er een kans op de vorming van antistoffen tegen BI 695501 of een overgevoeligheidsreactie. Op basis van de ervaringen met adalimumab is de kans groot dat de vrijwilliger antistoffen tegen BI 695501 ontwikkelt. Mocht de vrijwilliger antistoffen opbouwen, dan zal dit naar verwachting geen gevolgen voor de gezondheid hebben. Echter, mocht de vrijwilliger in de toekomst een aandoening krijgen die behandeld kan worden met adalimumab, dan valt niet te voorspellen of en hoe deze antistoffen het effect van de behandeling kunnen beïnvloeden. De volgende aandoeningen kunnen momenteel met adalimumab worden behandeld: reumatoïde artritis, ziekte van Bechterew (spondylitis ankylopoetica), chronische artritis (axiale spondylartritis), ontstekingsreuma bij mensen met psoriasis (artritis psoriatica), psoriasis, ziekte van Crohn, en chronische ontsteking van de dikke darm (colitis ulcerosa). In dat geval zal de arts adviseren over de meest geschikte vorm van behandeling. Op dit moment zijn er verschillende middelen beschikbaar om bovenstaande aandoeningen te behandelen waarvan het werkingsmechanisme, de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar is met dat van adalimumab.

Over het algemeen laten de gegevens over de veiligheid van adalimumab zien dat het een veilig geneesmiddel is mits bepaalde voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen. De verwachting is dat hetzelfde geldt voor BI 695501.

De naald dop van de voorgevulde spuit en de auto-injector bevatten droog, natuurlijk rubber. In zeldzame gevallen kan dit ernstige allergische reacties veroorzaken. Echter, omdat de injectie wordt gegeven door ervaren onderzoekspersoneel zal het risico hierop minimaal zijn. Ook worden vrijwilligers met een verleden van allergische reacties niet toegelaten tot het onderzoek.

De handelingen die in deze studie worden uitgevoerd kunnen mogelijk leiden tot pijn, milde bloedingen, blauwe plekken of een mogelijke infectie.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein 55216
DE

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein 55216
DE

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)

Gezonde mannelijke of vrouwelijke vrijwilligers
Leeftijd tussen 18 en 65 jaar (inclusief)
BMI van >17.5 tot <35.0 kg/m²

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Lijgend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Bloeddonatie van meer dan 500mL binnen 30 dagen voor toediening van de studiemedicatie of intentie tot bloeddonatie gedurende het onderzoek. Chronische of relevante acute infecties. Vorige blootstelling aan adalimumab of voorgestelde adalimumab biosimilarmedicijnen. Vrijwilligers met immunologische ziektes of autoimmuunziektes (b.v. RA, lupus erythematosus, scleroderma, etc)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-10-2016
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 18-10-2016
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	EUCTR2016-003158-34-NL
CCMO	NL59366.056.16