

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, dubbel-dummy studie om in gezonde vrijwilligers de toediening van adalimumab middels een micronaald te vergelijken met subcutane injectie

Gepubliceerd: 16-05-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

1) Het evalueren van de pijn, aanvaardbaarheid en lokale verdraagbaarheid van intradermale micronaaldinjectie in vergelijking met subcutane injectie bij gezonde vrijwilligers. 2) Het evalueren van de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46242

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Adalimumab middels micronaalden in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Overige aandoening
- Immunostörungen NEG

Synoniemen aandoening

Toedieningsroute voor immuunsuppressivum

Aandoening

Route of administration

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: the department of paediatric rheumatology of the Leiden University Medical Center by a grant to dr. Rebecca ten Cate

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adalimumab, Farmacokinetiek, Gezonde vrijwilligers, Micronaald

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheids-eindpunten

- (Ernstige) bijwerkingen ((S)AE)
- Vitale tekenen en klinische laboratoriumbeoordeling
- ECG

Injectie efficiëntie eindpunten:

- Bleb formatie
- Lekkage
- Subjectieve evaluatie injectie, door arts

Verdraagzaamheidseindpunten

- Lokale tolerantie:

1) VAS voor pijn, apart voor injectie en infusie, gebruikmakend van (1) de officiële Nederlandse versie van de Faces Pain Scales Revised en (2) een

100-punten VAS

2) Irritatie, jeuk en spontaan rapporteren

3) Klinische evaluatie door een arts, op een gestandaardiseerde manier

- Klinische beeldvorming van de huid: deze gegevens kunnen inzicht verschaffen in de mechanismen van intradermale geneesmiddelen toedienen en voor toekomstige onderzoeken dienen als vergelijking. De volgende beoordeling worden uitgevoerd:

* Klinische fotografie

* Thermische beeldvorming

* Optische coherentietomografie

* Laser speckle contrast beeldvorming

Immunogeniciteit eindpunt

- Vorming van anti-adalimumab antilichamen (AAA)

Eindpunten voor acceptatie

- Vragenlijst over perceptie en angst voor injectie

Farmacokinetische eindpunten

- Gebied onder de concentratie-tijd curve (AUC);

- maximale concentratie (C_{max});

- Tijd tot maximale concentratie (T_{max});

- Halfwaardetijd (T_{1/2});

- Klaring (Cl);

- Biologische beschikbaarheid (F).

Farmacodynamische eindpunten

- Ex vivo cytokine levels

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Adalimumab (Humira, AbbVie) is een zeer effectieve behandeling voor verschillende auto-immuun/auto-inflammatoire ziekten, waaronder juveniele idiopathische artritis (JIA). Adalimumab werkt door binding aan tumornecrosefactor-alfa (TNF), waardoor de interactie met de TNF-receptor wordt voorkomen. In aanwezigheid van complement kan adalimumab ook cellen die TNF tot expressie brengen, lyseren.

Adalimumab wordt toegediend via een subcutane injectie, wat het grote nadeel heeft dat het als onaangenaam en pijnlijk wordt ervaren, vooral tijdens langdurig gebruik voor zowel volwassenen als kinderen. Omdat subcutane toediening de therapietrouw uiteindelijk in gevaar kan brengen, is er duidelijk behoefte aan minder invasieve alternatieven voor het toedienen van zeer effectieve biologische geneesmiddelen zoals adalimumab.

Doel van het onderzoek

- 1) Het evalueren van de pijn, aanvaardbaarheid en lokale verdraagbaarheid van intradermale micronealdinjectie in vergelijking met subcutane injectie bij gezonde vrijwilligers.
- 2) Het evalueren van de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en immunogeniciteit van adalimumab na toediening met behulp van micronealden versus subcutane injectie bij gezonde vrijwilligers.
- 3) Onderzoek naar de bruikbaarheid van optische coherentie tomografie, klinische fotografie en thermische beeldvorming bij de evaluatie van intradermale injecties

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, dubbel-dummy studie. De studie-arts dient de injectie toe en is dus niet geblindeerd voor het type injectie. De beoordeling van de injectieplekken zullen worden gedaan door een studie-onafhankelijke arts.

Injectie van steriele zoutoplossing zal worden gebruikt als een negatieve controle. Patiënten krijgen een injectie met zowel steriele zoutoplossing (SC of ID) als adalimumab (SC of ID). proefpersonen worden gerandomiseerd in een van de vier armen:

This is a double blind, placebo controlled, double-dummy study. The study physician will administer the injection and is thus unblinded to the type of injection. All injection site assessments will be performed by (a) study independent member of the clinical staff.

Sterile saline injection will be used as a negative control. Subjects will receive an injection with both sterile saline (SC or ID) and adalimumab (SC or ID). Subjects will be randomized to one of the four arms:

1A) adalimumab SC en zoutoplossing ID

1B) zoutoplossing ID en adalimumab SC

2A) zoutoplossing SC en adalimumab ID

2B) adalimumab ID en zoutoplossing SC

De maximale tijd tussen de behandelingen is 5 minuten.

Na een enkele dosis adalimumab zullen gegevens over farmacokinetiek, farmacodynamiek, verdraagbaarheid en immunogeniciteit worden verzameld en opgevolgd gedurende een totaal van 70 dagen na de dosis, aangezien de halfwaardetijd van adalimumab na subcutane injectie bij volwassenen ongeveer twee weken is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Adalimumab

Inschatting van belasting en risico

Belasting: metingen, SC- en ID-injecties, lokale irritatie, bloedafnames, leefstijlbeperkingen en tijdsinvestering.

Risico's: mogelijke bijwerkingen

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

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)

In aanmerking komende proefpersonen moeten bij screening voldoen aan alle onderstaande inclusiecriteria :

- 1) Gezonde mannelijke/vrouwelijke proefpersonen van 18 tot 45 jaar, inclusief bij screening;
- 2) Goede gezondheid, gebaseerd op de resultaten van medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en laboratoriumonderzoek van zowel bloed als urine;
- 3) Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief bij screening, en met een minimum gewicht van 50 kg;
- 4) Bereidwillig zijn om een goedgekeurde methode van anticonceptie te gebruiken en geen borstvoeding geven gedurende het onderzoek en gedurende vijf maanden na de toediening van het onderzoeksmiddel, zoals geadviseerd in het geneesmiddelenformulier. Als de proefpersoon een vrouw is, voldoet chirurgische sterilisatie of postmenopauzale status >1 jaar aan deze eis. Alle vrouwelijke proefpersonen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij screening en bij aanvang van de studie (pre-dosis);
- 5) Fitzpatrick huidtype I-II (Kaukasische type);

- 6) Geschikte plek voor intradermale injectie op de bovenbenen, ter inschatting van onderzoeker
- 7) Bekwaam en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In aanmerking komende proefpersonen mogen bij screening aan geen van de volgende exclusiecriteria voldoen:

- 1) Immuungecompromitteerd (bekende of verwachte immuundeficiëntie, ziekte of gebruik van medicatie die het immuunsysteem kan beïnvloeden);
- 2) Gediagnosticeerd met tuberculose (TB, per positieve huidtest [Mantoux] of interferon gamma release assay), of voorgeschiedenis van TB, of latente TB, of recent contact met TB (patiënt); hebben gereisd naar landen waar tbc endemisch is binnen acht weken voor de geplande geneesmiddeltoediening of van plan is om naar landen te reizen waar tbc endemisch is vanaf het moment van toediening van het geneesmiddel tot drie maanden na het einde van het onderzoek;
- 3) Alle bevestigde significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) tegen een geneesmiddel (inclusief adalimumab);
- 4) Voorgeschiedenis van chronische infectie of infecties in de afgelopen twee jaar die ziekenhuisopname of toediening van intraveneuze antibiotica vereisen;
- 5) Toediening van levende vaccin(s) binnen drie maanden voorafgaand aan de toediening van het geneesmiddel, of de intentie om levende vaccins toegediend te krijgen vanaf het moment van toediening van het geneesmiddel tot vier maanden na het einde van het onderzoek;
- 6) Positief hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij screening;
- 7) Bewijs van een actieve of chronische ziekte (hematologische, renale, hepatische, cardiovasculaire, neurologische, endocrinale, gastro-intestinale, oncologische, pulmonale, immunologische of psychiatrische stoornis) of een aandoening die kan interfereren met, of waarvoor de behandeling kan interfereren met het uitvoeren van het onderzoek, of dat volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou vormen (na een gedetailleerde medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk en lichaamstemperatuur) en ECG). Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd als de onderzoeker van oordeel is dat deze niet klinisch relevant zijn;
- 8) Voorgeschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale substanties) of huidig **gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatige gebruiker van sedativa, hypnotica, kalmerende middelen of andere verslavende middelen;
- 9) Consumptie van alcohol binnen de 48 uur voorafgaand aan de toediening van het geneesmiddel;
- 10) Roken van meer dan 10 sigaretten per dag voorafgaand aan screening of gebruik van tabaksproducten die gelijk zijn aan meer dan 10 sigaretten per dag en/of niet in staat om zich te onthouden van het roken binnen het gebouw;
- 11) Positieve uitslag voor recreatieve drugs of alcohol;

- 12) Vertoont een overmaat aan xanthine-consumptie (meer dan acht koppen koffie of equivalent per dag);
- 13) Onwaarschijnlijkheid dat het studieprotocol wordt gevolgd en/of dat het onderzoek of de vereiste onderzoeksprocedures worden voltooid, waaronder het onwaarschijnlijk of niet mogelijk zijn om terug te keren voor vervolgbezoeken;
- 14) Gebruik van medicatie (op recept of zonder recept verkrijgbaar) binnen 14 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel, of gebruik van kruidensupplementen, voedingssupplementen of multivitaminen binnen 7 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel of minder dan vijf halfwaardetijden (welke langer is) of injectie van een geneesmiddel binnen 30 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel, met uitzondering van voorbehoedsmiddelen, hormonale substitutietherapieën en paracetamol (tot 4 g/dag). Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de redenering duidelijk is gedocumenteerd door de onderzoeker;
- 15) Donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden voorafgaand aan screening of donatie van plasma binnen 14 dagen voorafgaand aan screening;
- 16) Eerdere blootstelling aan een biological;
- 17) Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar;
- 18) Overmatige zon-expositie van de beoogde injectieplaats binnen 3 weken van studiedeelname
- 19) Overweging door de onderzoeker, om welke reden ook, dat de proefpersoon een ongeschikte kandidaat is om adalimumab te ontvangen of anderszins aan het onderzoek deel te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-05-2018
Aantal proefpersonen:	24

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Micronaald
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Humira
Generieke naam:	Adalimumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2018
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	EUCTR2018-001533-41-NL
CCMO	NL65800.056.18