

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerd, 3-way crossover proof-of-concept studie van intradermaal toegediend desmopressine bij gezonde vrijwilligers met behulp van nanoporeuze microneedles matrix.

Gepubliceerd: 25-02-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

1) Om de veiligheid en verdraagbaarheid van MLT's npMNA's te evalueren2) Evaluatie van de farmacokinetiek van intradermale toediening van desmopressine via MLT-npMNA's

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48081

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Intradermaal toegediende desmopressine in verschillende dosis.

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Toedieningsroute

Aandoening

Route of administration

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MyLife Technologies
Overige ondersteuning: MyLife Technologies

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Desmopressine, Intradermaal, nanoporeuze micronaald matrix

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheids-eindpunten

Bijwerkingen (AE) zullen gedurende het hele onderzoek worden verzameld, bij elk studiebezoek. Vitale tekenen en ECG's worden bij elk studiebezoek uitgevoerd.

Urineverzameling voor volume en osmolaliteit zal tijdens alle behandelbezoeken worden verzameld.

Verdraagzaamheidseindpunten

- Visuele analoge schaal voor pijn (VAS)
- ID-administratie versus, versus IV-administratie
- Onderzoek van de injectieplaats door een arts (erytheem, zwelling)
- Beoordeling voor jeuk, pijn
- Huidbarrière-integriteit door TEWL
- Morfologie door optische coherentie tomografie (OCT)

Farmacokinetische eindpunten

- Absolute biologische beschikbaarheid
- Maximale concentratie
- Duur voor maximale concentratie bereikt
- plasma-halfwaardetijd
- Oppervlakte onder de curve (AUC (0-24 uur), AUC (laatste last))

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Peptiden zijn selectieve en werkzame signaalmoleculen die binden aan specifieke celoppervlakreceptoren (Fosgerau & Hoffmann, 2015). De therapeutische toepassing van peptiden is echter beperkt door hun fysisch-chemische eigenschappen, zoals een hoger molecuulgewicht en hydrofiliciteit, die resulteren in een lage biologische beschikbaarheid, slechte overdracht over biologische membranen en een korte plasmahalfwaardetijd. Peptidetherapeutica worden momenteel het meest gebruikelijk toegediend via parenterale routes, d.w.z. injecties of intraveneuze infusies (Antosova, Mackova, Kral & Macek, 2009). Deze wijzen van toediening zijn zowel pijnlijk als duur en kunnen leiden tot slechte therapietrouw van de patiënt. Aldus is er behoefte aan alternatieve toedieningsroutes voor therapeutische peptiden.

MyLife Technologies (MLT) heeft een ronde nanoporeuze micronaald array (npMNA) ontwikkeld, bestaande uit 170 micronaalden per cm². De diameter van de array is 15 mm en de lengte van de micronaalden is 475 μ m. Het npMNA is gemaakt van een keramisch (biologisch inert) materiaal en heeft een porositeit van ongeveer 30%. Het npMNA bestaat uit ongeveer 300 micronaalden op een achterplaat, beide even nanoporeus, waarmee een vloeibare medicamenteuze formulering van ongeveer 55 μ L kan worden geladen. Een applicator wordt gebruikt om de npMNA's aan te brengen door de kleine micronaalden door het stratum corneum in de epidermis en dermis te duwen. Na het aanbrengen blijft het npMNA op zijn plaats door gebruik te maken van huidtape en een band gedurende 8 uur, waardoor geneesmiddel diffusie van de npMNA's in de huid mogelijk wordt.

In vivo en ex vivo experimenten hebben aangetoond dat zowel antilichamen als vaccins met succes kunnen worden afgeleverd via de npMNA's (Boks, Unger, Engels, Ambrosini, Kooyk & Luttge, 2015; de Groot et al., 2017; Verhoeven et

al., 2012).

Desmopressine is een synthetische analoog van het van nature voorkomende antidiuretisch hormoon vasopressine. Als zodanig wordt het gebruikt bij de behandeling van polyurische aandoeningen zoals centrale diabetes insipidus en nachtelijke enuresis. Desmopressine wordt in geselecteerde gevallen ook gebruikt voor profylaxe en behandeling van bloedingen bij patiënten met langdurige bloedingstijd, patiënten met milde hemofilie A en patiënten met de ziekte van Von Willebrand (Farmacotherapeutischkompas). Desmopressine is verkrijgbaar in verschillende formuleringen (intraveneus (IV), intramusculair, oraal, nasaal) die over het algemeen goed worden verdragen (Vande Walle, Stockner, Raes & Norgaard, 2007). De niet-parenterale formuleringen hebben echter een lage en variabele biologische beschikbaarheid (Fjellestad-Paulsen, Hoglund, Lundin & Paulsen, 1993).

Doel van het onderzoek

- 1) Om de veiligheid en verdraagbaarheid van MLT's npMNA's te evalueren
- 2) Evaluatie van de farmacokinetiek van intradermale toediening van desmopressine via MLT-npMNA's

Onderzoeksopzet

Deze studie is een fase 1, gerandomiseerd, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerd, dubbel-blind, proof-of-concept design om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van intradermale toediening van desmopressine via MLT's npMNA bij gezonde vrijwilligers te evalueren. Een drievoudig cross-over design zal worden toegepast.

De behandelingen zijn IV 4 *g (arm 1) plus placebo via de npMNA (arm 2), 8 *g via a npMNA (arm 1) plus IV placebo (arm 2) and 16 *g via de npMNA (arm 1) plus IV placebo (arm 2). De periode tussen de behandelingsperioden zal 7 tot 14 dagen zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Desmopressine (verdunning van de neussprayformulering) zal intradermaal worden toegediend

Inschatting van belasting en risico

Aangezien in dit stadium van de ontwikkeling slechts een toediening van een enkele dosis zal worden onderzocht en de doses van de actieve verbinding, d.w.z. desmopressineacetaat, identiek zijn in vergelijking met de huidige standaardzorg, worden de risico's voor onverwachte bijwerkingen als laag beschouwd. Voor de formuleringsexciënten zijn ook geen voorzorgsmaatregelen

vereist, omdat deze veilig zijn en algemeen worden toegepast in commerciële producten.

De micronealden zelf vormen geen significant veiligheidsrisico voor de klinische proef, een volledige "Failure Mode & Effect Analyses" voor het complete systeem werd afgerond op juni 2017 en is op aanvraag beschikbaar. Allergische reacties evenals pijngevoeligheid of irritaties worden niet verwacht van de npMNA's vanwege de relatief lage invoegdiepte van de npMNA's in de huid (325 μ m), afwezigheid van vrije grondstoffen of afbraakproducten die inherent zijn aan het materiaal dat wordt gebruikt in het npMNA-productieproces (vanwege het sinteren), evenals de toediening van passieve geneesmiddelen (gebaseerd op diffusie). Echter, pijnsensatie, irritaties of allergische reacties als gevolg van de fysisch-chemische eigenschappen van het type medicijn toegediend door middel van de npMNA's kan niet worden uitgesloten. Infecties als gevolg van bacteriën die zich in de micronealdmatrices bevinden, worden uitgesloten vanwege de hoge temperaturen die worden gebruikt tijdens de productie van de arrays en de relatief kleine poriegroottes van het materiaal die zullen voorkomen dat bacteriën terug in de npMNA's komen zodra ze zijn gesinterd.

Het infectierisico als gevolg van het inbrengen van pathogenen uit het oppervlak van de micronealdarray in de huid wordt geëlimineerd middels sterilisatie van de npMNA's voorafgaand aan gebruik en desinfectie van de huid voorafgaand aan het aanbrengen van het npMNA. De medicamenteuze formulering en de verdunningen bevatten benzalkoniumchloride en worden vers gemaakt, en vanwege de lage bioburden is er een beperkt risico voor microbiële contaminatie. Het npMNA uit volledig vast aluminiumkeramisch materiaal zal naar verwachting geen gezondheidsrisico opleveren, zoals:

- Het heeft een hoge biocompatibiliteit (bewezen gebruik in vele implantaatoplossingen, bijvoorbeeld tandheelkundige implantaten of gewrichtsimplantaten zonder nadelige effecten),
- Het is niet biologisch afbreekbaar en is chemisch een zeer stabiel en inert materiaal.
- De micronealden hebben een beperkte penetratiediepte (beperkte invasiviteit) in de huid
- Heeft een relatief beperkte blootstelling van het lichaam aan het lichaam en heeft een relatief korte contacttijd met het lichaam (maximaal 8 uur).
- De kans dat ongesinterde nanodeeltjes in het lichaam worden geïntroduceerd, is erg klein. Zelfs als het per ongeluk in het lichaam wordt geïntroduceerd, is de absolute hoeveelheid op sub-microgram-niveau.

Er wordt verondersteld dat het onwaarschijnlijk is dat naalden in de huid zouden breken. Echter, in het geval een naald in de huid breekt, is de naald te groot ($\sim 100 \mu$ m bereik) voor opname door de Langerhans-cellen en daarom is het onwaarschijnlijk dat ze door het lichaam worden getransporteerd en ernstige irritatie veroorzaken. Er wordt verwacht dat de naald visueel kan worden gedetecteerd en met een pincet uit de huid kan worden genomen.

Contactpersonen

Publiek

MyLife Technologies

Robert Boyleweg 4
Leiden 2333 CG
NL

Wetenschappelijk

MyLife Technologies

Robert Boyleweg 4
Leiden 2333 CG
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)

1. Gezonde mannelijke of niet-zwangere vrouwelijke proefpersonen, van 18 tot 65 jaar (inclusief). (Gezonde status wordt gedefinieerd door afwezigheid van van enige klinische significante/actieve, niet onder controle zijnde of chronische ziekte na controle van een gedetailleerde medische en chirurgische voorgeschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie, serologie en urineanalyse);
2. Vrij van enige polyurische ziekte (bijv. centrale diabetes insipidus),

hemofilie of de ziekte van Von Willebrand;

3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 35 kg/m², inclusief;

4. Vrij van klinisch significante systemische of dermatologische aandoeningen, die, naar de mening van de onderzoeker, de studieresultaten zullen verstoren of het risico op bijwerkingen zullen verhogen;

5. Als de vrouwelijke proefpersoon in de vruchtbare leeftijd is moet zijn een negatieve urinezwangerschapstest hebben bij keuring/dag 0, en bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de studie (dwz oraal, geïmplant, geïnjecteerd, spiraaltje, diafragma, condoom, sterilisatie, onthouding, of het hebben van een monogame relatie met een partner die een vasectomie heeft gehad);

6. Geschikte plaats voor intradermale injectie, patch-applicatie op de armen, beoordeeld door de onderzoeker;

7. Fitzpatrick huidtype I-II (kaukasisch)

8. In staat om deel te nemen en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen;

9. De mogelijkheid om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In aanmerking komende proefpersonen mogen niet voldoen aan de volgende uitsluitingscriteria:

1. Elke klinisch significante afwijking zoals vastgesteld door medische anamnese en lichamelijk onderzoek verkregen tijdens het screeningbezoek dat, naar de mening van de onderzoeker, de studiedoelstellingen zou verstoren of de veiligheid van proefpersonen zou aantasten;

2. Niet bereid om effectieve (dubbele barrière) anticonceptie te gebruiken tot ten minste 3 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel;

3. Voor vrouwen: een positieve zwangerschapstest en/of borstvoeding gevend bij screening of vrouwen die van plan zijn zwanger te worden;

4. Een positieve test voor drugsmisbruik bij screening;

5. Voorgeschiedenis van alcohol of illegaal drugsmisbruik (alcoholmisbruik gedefinieerd als alcoholgebruik > 21 eenheden / week);

6. Positieve testresultaten voor hepatitis B, hepatitis C of HIV;

7. Een **huidige en/of terugkerende klinische significante huidinfectie in het behandelingsgebied;

8. Een bekende gevoeligheid voor een van de ingrediënten van het onderzoeksmiddel;

9. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar;

10. Donatie van bloed of bloedverlies van > 500 ml binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of donatie van plasma binnen 14 dagen;

11. Geen huisarts hebben;

12. Niet bereid om toestemming te geven om de huisarts te informeren over deelname aan deze studie;

13. Elke voorwaarde die naar de mening van de onderzoeker de studie of het welzijn van de proefpersoon zou compliceren of compromitteren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-06-2019
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Octostim (ID) of Minrin (IV)
Generieke naam:	Desmopressine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2019
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2019-000738-20-NL

NL69043.056.19