

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, vehikel-gecontroleerde, fase I-studie om de veiligheid en verdraagbaarheid van lokaal aangebrachte INM-755-crème op epidermale wonden bij gezonde vrijwilligers te evalueren

Gepubliceerd: 06-04-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Hoofddoel• Om de lokale veiligheid en verdraagbaarheid van INM-755-crème te evalueren na herhaalde eenmaal daagse topische toepassingen gedurende 14 opeenvolgende dagen op de gewonde huid van gezonde vrijwilligers.**Secundaire doelstellingen**• Om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49368

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INM-755 creme op epidermale wonden

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Epidermolysis bullosa, spontane blaarvorming

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: InMed Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: InMed Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gezonde vrijwilligers, INM-755, Verdraagbaarheid, Wonden

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tolerantie / veiligheidseindpunten

- Incidentie van lokale en systemische behandelingsgerelateerde bijwerkingen

(TEAE's)

- Veranderingen in vitale functies, ECG, veiligheidslaboratoriumtests en lokale tolerantiebeoordelingen

Eindpunten voor wondgenezing

- Wondkarakteristieken door LSCI, OCT, TEWL, multispectrale en 3D fotografie
- Status van wondsluiting in de tijd

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Epidermolysis Bullosa (EB) is een zeldzame erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door mechanische, door stress veroorzaakte blaarvorming van de huid en slijmvliesen. EB is geclassificeerd in vier hoofdtypen, namelijk EB simplex (EBS), junctionele EB (JEB), dystrofische EB (DEB) en Kindler-syndroom. Weefselscheiding vindt plaats in de opperhuid, lamina lucida of in de sublamina

densa. De totale incidentie en prevalentie van EB wordt geschat op respectievelijk 19 per miljoen levendgeborenen en ongeveer 11 per miljoen.

Cutane wondgenezing is een complex proces met vier hoofdfasen: ontsteking, re-epithelisatie, weefselvorming en remodellering van weefsel. Bij EB-wonden kunnen alle vier fasen van cutane wondgenezing worden verstoord, wat leidt tot chronische niet-genezende wonden. Aanhoudende ontstekingsactiviteit, die kan optreden bij infectie of opnieuw letsel (bijv. Door voortdurende wrijving met kleding of door druk van zitten en achterover leunen in stoelen), verstoort vaak de genezing van EB-wonden. Naast een aanhoudende ontstekingsreactie, lijdt de helft van de EBS-patiënten aan een mutatie in het K14-gen. Basale keratine 14 vormt een complex met keratine 5 dat kracht en flexibiliteit biedt aan basale keratinocyten en helpt bij de vorming van hemidesmosomen. Een wenselijk resultaat voor een behandeling voor alle subtypes van EB zou een verbeterde huidintegriteit zijn om te voorkomen dat nieuwe wonden ontstaan **in combinatie met ontstekingsremmende eigenschappen.

INM-755 wordt ontwikkeld voor dermale toediening en behandeling van medische indicaties die worden gekenmerkt door ontsteking, pijn en jeuk. De eerste klinische indicatie in ontwikkeling is EB. INM-755 is een crème die cannabinal (CBN) als werkzame stof bevat. CBN komt van nature voor als een spoorbestanddeel van cannabis of als een afbraakproduct van Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). CBN is een zwakke agonist voor de Cannabinoid-1 (CB1) en Cannabinoid-2-receptor (CB2).

Preklinische onderzoeken geven aan dat INM-755 de expressie van MMP-9 en IL-8 vermindert (na een challenge met TNF α en IFN γ), die opwaarts gereguleerd zijn in blaren van EB-patiënten en waarvan wordt vermoed dat ze bijdragen aan de vorming van blaren. Na behandeling met CBN werd een opregulatie in basale keratine 15 (K15) waargenomen. Upregulatie van K15 kan K14 vervangen bij het vormen van een construct met K5, wat kan leiden tot versterking van de huid bij EBS-patiënten met een K14-mutatie. Preklinische veiligheidsstudies tonen aan dat CBN systemisch veilig kan worden toegediend door subcutane injectie en plaatselijk op de huid met de beoogde klinische formulering. Eerder klinisch onderzoek toonde geen nadelige effecten aan van de toepassing van INM-755 bij mensen.

Een first-on-human klinische studie toonde aan dat INM-755 goed werd verdragen en veilig was na herhaalde eenmaal daagse topische toepassingen gedurende 14 opeenvolgende dagen op een gezonde huid. Op basis van een geblindeerde tussentijdse veiligheidsanalyse werden geen significante veranderingen in vitale functies, ECG of laboratoriumtests waargenomen. Er werden slechts lage niveaus van erytheem, oedeem en schilfering waargenomen, waarschijnlijk veroorzaakt door de semi-occlusieve verbandtoepassing. Succesvolle blaren werden bij 12 proefpersonen getrokken en binnen 10-12 dagen na blaarvorming volledig opnieuw geëpithelialiseerd. Dit onderbouwt het ontwerp in de huidige studie om de wondgenezing gedurende 3 weken op te volgen. Bij deze procedure

zijn geen veiligheidsproblemen gerezen.

Tot op heden is er echter geen ervaring bij mensen met actuele INM-755 aangebracht op epidermale wonden. Daarom zal deze studie de lokale veiligheid en verdraagbaarheid van lokaal aangebrachte INM-755 op epidermale wonden van gezonde vrijwilligers onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel

- Om de lokale veiligheid en verdraagbaarheid van INM-755-crème te evalueren na herhaalde eenmaal daagse topische toepassingen gedurende 14 opeenvolgende dagen op de gewonde huid van gezonde vrijwilligers.

Secundaire doelstellingen

- Om de systemische veiligheid en verdraagbaarheid van INM-755-crème te evalueren na herhaalde eenmaal daagse topische toepassingen gedurende 14 opeenvolgende dagen op de gewonde huid van gezonde vrijwilligers.
- Om wondgenezing te beoordelen met INM-755-crème na herhaalde eenmaal daagse topische toepassingen gedurende 14 opeenvolgende dagen op de gewonde huid van gezonde vrijwilligers.

Verkennde doelstellingen

- Het kwantificeren van farmacodynamische biomarkerniveaus in epidermale wonden met behulp van FibroTx-patchanalyses na herhaalde eenmaal daagse topische toepassingen van INM-755 gedurende 14 opeenvolgende dagen.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een fase I, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, single-center studie bij gezonde vrijwilligers. In totaal worden 8 proefpersonen opgenomen, waarbij op dag 1 4 succesvolle blaren kunnen worden getrokken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

INM-755-crème (hoge concentratie, 0,3%), INM-755-crème (lage concentratie, 0,03%) of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Voordeel

Er zijn geen verwachte voordelen voor proefpersonen die deelnemen aan het fase 1-onderzoek, behalve het voordeel van medische evaluatie bij screening en gedurende het hele onderzoek.

Risico

Bij alle vrijwilligers worden 4 zuigblaren op de onbehandelde huid geïnduceerd. De zuigblaar (NP-4, Electric Diversities, Maryland, VS) wordt veel gebruikt in dermatologisch onderzoek. Dit apparaat komt niet in aanmerking als medisch hulpmiddel volgens de wet op de medische hulpmiddelen, zie de CCMO-website ("Een instrument dat door de fabrikant is bedoeld om specifiek voor diagnostische of therapeutische doeleinden te worden gebruikt"). Door gebruik te maken van onderdruk (tot 8 in/Hg), veroorzaakt het apparaat in ongeveer 60 tot 90 minuten een blaar met een diameter van 10 mm. Het blaarvormingsproces is niet pijnlijk. Bij de onbehandelde proefpersonen wordt het dak van de gevormde blister met een naald doorboord en wordt de blistervloeistof afgezogen. Vervolgens wordt het blaardak, dat wil zeggen de epidermale plaat, verwijderd. De behandeling wordt gerandomiseerd op de plaats van de blaarwond. De behandeling wordt toegepast op occlusief verband en op de blaarwonden. Alle blaarwonden worden bedekt met occlusief verband.

Complicaties van de blaar zijn onder meer infectie (zeldzaam) en post-inflammatoire hyperpigmentatie. Om het risico op hypertrofische littekens te minimaliseren, worden vrijwilligers met een positieve medische geschiedenis uitgesloten. Bovendien zijn Fitzpatrick-huidtypes 4-6 uitgesloten om het risico op post-inflammatoire hyperpigmentatie te verminderen (zie Bijlage A voor uitleg van Fitzpatrick-typen).

Alle andere gegevens over kwaliteit, farmacologie en toxicologie en bevredigende gegevens over veiligheid en verdraagbaarheid die in niet-klinische onderzoeken zijn aangetoond, worden voldoende geacht om deze studie te starten. Het risico voor proefpersonen in deze proef wordt geminimaliseerd door te voldoen aan de toelatingscriteria, het juiste onderzoeksontwerp en nauwgezette monitoring.

Contactpersonen

Publiek

InMed Pharmaceuticals Inc.

West Hastings St 310-815
Vancouver BC V6C 1B4
CA

Wetenschappelijk

InMed Pharmaceuticals Inc.

West Hastings St 310-815

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. Mannelijke of vrouwelijke proefpersoon tussen 18 en 45 jaar inclusief op het moment van toestemming.
2. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief, en met een minimumgewicht van 50 kg.
3. De proefpersoon is in goede algemene gezondheid, volgens het oordeel van de onderzoeker op basis van vitale functies, medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek en uitgevoerde laboratoriumtests.
4. Anticonceptie
 - a. Mannelijke deelnemers:
 - i. Een mannelijke deelnemer die ermee instemt de anticonceptiebegeleiding te volgen tijdens hun deelname aan dit onderzoek vanaf dag 1 tot ten minste 90 dagen na de laatste behandeling. Effectieve anticonceptiemethoden worden beschreven in rubriek 4.5.1.
 - b. Vrouwelijke deelnemers:
 - i. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking om deel te nemen als ze niet zwanger is, niet van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek, geen borstvoeding geeft en ten minste 1 van de volgende voorwaarden van toepassing is:
 1. Geen vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP)

OF

2. Een WOCBP die ermee instemt de anticonceptiebegeleiding te volgen tijdens hun deelname aan dit onderzoek vanaf ten minste 90 dagen vóór dag 1 tot ten

minste 90 dagen na de laatste behandeling. Effectieve anticonceptiemethoden worden beschreven in rubriek 4.5.1.

5. Vrouwelijke proefpersoon heeft een negatieve urinezwangerschapstest bij screening en op dag 1 vóór toediening.
6. Subject is bereid mee te doen en kan geïnformeerde toestemming geven.
7. De proefpersonen moeten bereid zijn om alle studieprocedures na te leven, goed kunnen communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en beschikbaar zijn voor de duur van de studie.
8. De proefpersoon heeft voldoende toepassingsgebied van gezonde intacte rug huid ($> 100 \text{ cm}^2$).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een proefpersoon die aan één van de volgende criteria voldoet en op dag 1 vóór dosering, tenzij anders aangegeven, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek.

1. De proefpersoon is een vrouw die borstvoeding geeft, zwanger is of van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek.
2. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van huidziekte of aanwezigheid van een huidaandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de onderzoeksbeoordelingen zou verstoren.
3. De patiënt heeft huidige - of heeft een voorgeschiedenis van atopische dermatitis of psoriasis.
4. Elke bekende allergie of overgevoeligheid voor in dit onderzoek gebruikte medische kleefstoffen of voor enig onderdeel van het onderzoeksproduct (bijv. Poloxamers, Lecithin, Isopropyl Palmitate).
5. De proefpersoon reageert positief op huidmarkertest en/of dermografie-test.
6. De proefpersoon heeft tatoeages, krassen, open zweren, overmatig haar of huidbeschadigingen in het beoogde behandelingsgebied die volgens de onderzoeker de onderzoeksevaluaties kunnen verstoren.
7. De proefpersoon heeft een Fitzpatrick's huidtype ≥ 4 .
8. Het is bekend dat de patiënt immuundeficiëntie heeft of immuungecompromitteerd is.
9. De patiënt heeft een bekende geschiedenis van chronische infectieziekte (bijv. Hepatitis B, hepatitis C of infectie met humaan immunodeficiëntievirus).
10. De patiënt heeft een geschiedenis van kanker of lymfoproliferatieve ziekte binnen 5 jaar voorafgaand aan dag 1. Personen met succesvol behandeld niet-gemetastaseerd cutaan plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom en/of gelokaliseerd carcinoom in situ van de baarmoederhals mogen niet worden uitgesloten.
11. De proefpersoon heeft binnen 8 weken voorafgaand aan dag 1 een grote operatie ondergaan of heeft tijdens de studie een grote operatie gepland.
12. De proefpersoon heeft een klinisch significante medische aandoening of fysieke, laboratorium-, ECG- of vitale-abnormaliteit die, naar de mening van de

onderzoeker, een te groot risico voor de proefpersoon zou opleveren of de interpretatie van onderzoeksresultaten zou belemmeren.

13. De proefpersoon heeft binnen 4 weken voor dag 1 een systemische behandeling gebruikt die immunosuppressief kan zijn (inclusief orale corticosteroïden, orale retinoïden, immunosuppressieve medicatie, methotrexaat, cyclosporine of apremilast). Opmerking: intranasale corticosteroïden en inhalatiecorticosteroïden zijn toegestaan. Oogdruppels en oordruppels die corticosteroïden bevatten, zijn ook toegestaan.

14. De proefpersoon heeft overmatige blootstelling aan de zon gehad, plant een reis naar een zonnig klimaat, of heeft binnen 4 weken voor dag 1 een zonnebank gebruikt of is niet bereid om de natuurlijke en kunstmatige blootstelling aan zonlicht tijdens het onderzoek te minimaliseren. Gebruik van zonnebrandmiddelen (behalve op toepassingsgebieden) en beschermende kleding wordt aanbevolen wanneer blootstelling aan de zon niet kan worden vermeden.

15. De proefpersoon heeft binnen 4 weken voor dag 1 laserbehandeling of elektrolyse ondergaan op de toepassingsgebieden of is van plan dit tijdens de onderzoeksperiode te doen.

16. De proefpersoon heeft het toepassingsgebied 72 uur vóór dag 1 geschoren of is van plan dit tijdens de onderzoeksperiode te doen.

17. De proefpersoon heeft cannabis of andere cannabinoïde producten gebruikt binnen 12 weken voorafgaand aan dag 1.

18. De proefpersoon heeft medicatie gebruikt waarvan bekend is dat deze de alertheid en/of het vermogen om ongemak te detecteren binnen 1 week voorafgaand aan dag 1 aantast.

19. De proefpersoon heeft binnen 1 week voor dag 1 een topische behandeling op het beoogde toepassingsgebied toegepast.

20. De patiënt heeft een bekende geschiedenis van klinisch significant drugs- of alcoholmisbruik in het afgelopen jaar voorafgaand aan dag 1.

21. De proefpersoon heeft een positief screeningsresultaat voor drugsmisbruik bij screening en op dag 1 vóór dosering.

22. De proefpersoon is niet bereid om tijdens de behandelingsperiode contact met water op het behandelingsconditiegebied te vermijden.

23. De proefpersoon heeft veelvuldig gebruik van pijnstillers nodig (bijv. Paracetamol of NSAID's) om chronische pijn te verlichten (bijv. frequente hoofdpijn, migraine, dysmenorroe, artritis).

24. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van hypertrofische littekens of keloïdevorming in littekens of hechtingsplaatsen.

25. De patiënt heeft anticoagulantia gebruikt, zoals heparine, laagmoleculair (LMW) -heparine, warfarine, antiplatelets (behalve een lage dosis aspirine ≤ 81 mg die wordt toegestaan), binnen 2 weken voorafgaand aan dag 1, of heeft een contra-indicatie voor huidbiopten.

26. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen 12 weken voorafgaand aan screening.

27. Deelname aan een op de markt gebracht of experimenteel onderzoek naar geneesmiddelen of apparaten binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan de eerste dosis

28. De proefpersoon heeft een lichaamstemperatuur van $>38^{\circ}\text{C}$ bij een van de

bezoeken.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-07-2020
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	INM-755
Generieke naam:	N.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2020

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2020
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

ID: 28723

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-000425-65-NL
CCMO	NL72831.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 30-09-2020

Datum resultaten gemeld: 24-03-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

17-12-2021