

Fase I, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van M528101 bij gezonde vrijwilligers en AD-proefpersonen te onderzoeken.

Gepubliceerd: 04-01-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Deze fase 1, First in Human-studie is bedoeld om de veiligheid en systemische blootstelling (farmacokinetiek (PK)) van een enkele dosis (deel A, B) en meervoudige dosis (driemaal daags) gedurende 14 dagen (deel C) topisch toegediend te beoordelen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50835

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I studie met M528101

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Atopische Dermatitis, Eczeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Maruho Co,Ltd

Overige ondersteuning: Maruho

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atopisch Eczeem, Farmacokinetiek, Pruritus, Topicaal

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten zijn veiligheid, verdraagbaarheid en PK nadat IMP eenmaal daags is toegediend in deel A en B en driemaal per dag gedurende 14 dagen in deel C.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamische eindpunten

- Verandering van baseline in EASI-totaalscore in deel C.
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in SCORAD-totaalscore en elk onderdeel tekenen en symptomen van AD in deel C (erytheem, verharding / papulatie, excoriatie, ontvelling, lichenificatie).
- Verandering vanaf baseline in behandelbaar BSA in deel C.
- Verandering in NRS-jeukscore (piekpruritus NRS, gemiddelde NRS) van baseline tot dag 14 voor deel C.
- Verandering van NRS-jeukscore in deel B.
- Verandering van NRS-jeukscore (jeuk over afgelopen 12 uur wordt gemeten) in deel C.
- Wijziging van duur van krabben gedurende de nacht in deel C.
- Verandering in NRS slaapverlies in deel C.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij veel dermatologische aandoeningen is pruritus (of jeuk) een van de ingrijpende en belastende symptomen waarmee patiënten dagelijks worden geconfronteerd. Hoewel pruritus op zichzelf als een goedaardig symptoom wordt gezien, kan pruritus nadelige effecten hebben op het welzijn en het dagelijks leven van de patiënt. Bovendien gaat chronische jeuk vaak gepaard met verschillende onaangename symptomen, zoals pijn of een branderig gevoel. De mechanismen die aan pruritus ten grondslag liggen, zijn niet goed bekend en worden verergerd door de subjectieve aard van jeuk.

Bij dermatologische aandoeningen wordt jeuk voornamelijk veroorzaakt door een ontsteking of huidbeschadiging. Veranderingen in de barrièrefunctie van de huid kunnen jeuk veroorzaken door endogene mediators of exogene allergenen die in contact komen met de huid.

De primaire sensorische zenuwvezels die de huid innervieren, zijn onderverdeeld in drie groepen op basis van de mate van myelinisatie, diameter en geleidingssnelheid. De dikke gemyeliniseerde A β -vezels geven een tastgevoel door, terwijl de dun gemyeliniseerde A δ - en niet-gemyeliniseerde C-vezels voornamelijk betrokken zijn bij de geleiding van thermische en pijn / jeuksensaties. Jeuk wordt voornamelijk overgedragen door deze niet-gemyeliniseerde, langzaam geleidende C-vezels. Deze vezels strekken zich uit tot de dermo-epidermale verbinding met vrije uiteinden die doordringen in de epidermis, waar sensatie wordt gedetecteerd. De cellichamen voor deze vezels bevinden zich in de dorsale rootganglia (DRG), net buiten het ruggenmerg. Vanaf hier hebben beide sensaties betrekking op secundaire transmissie-neuronen die via het contralaterale spinothalamische kanaal opstijgen naar de thalamus (Garibyan et al 2013).

Pruritogenen werken samen met receptoren of ionenkanalen op de zenuwvezels. De receptoren die er vaak bij betrokken zijn, zijn G-proteïne gekoppelde receptoren (GPCR). GPCR's detecteren en reageren op een breed scala aan liganden of stimuli en zijn het doelwit van veel geneesmiddelen. GPCR's die relevant zijn voor jeuk reageren op histamine, prostaglandinen, neuropeptiden en proteasen. Wanneer een pruritogeen een GPCR activeert, resulteert dit in een stijging van de cytosolische calciumspiegels, deels via voltage-gated natriumkanalen (NaV) (Kühn et al 2020).

Bij membraandepolarisatie worden spanningsafhankelijke natriumkanalen (NaV) geopend, wat de initiatie en verspreiding van actiepotentialen triggert. Vanwege hun onmisbare rol bij het genereren en verspreiden van actiepotentialen, zijn deze NaV-kanalen gesuggereerd als mogelijke medicijndoelen voor het afzwakken van sensorische waarnemingen. Casestudy's

hebben aangetoond dat gain-of-function-mutaties in NaV-kanalen paroxismale jeuk kunnen veroorzaken bij getroffen patiënten (Devigili et al 2014, Faber et al 2012, Salvatierra et al 2018, Woods et al 2015).

M5281 is een dubbele remmer voor voltage-gated natriumkanalen (NaV) 1.7 en NaV1.8, dat oorspronkelijk werd ontwikkeld door RaQualia Pharma Inc. M5281 wordt momenteel ontwikkeld als een actueel product voor de behandeling van pruritus en pijn.

De huidige studie bij mensen zal de veiligheid / verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van M528101 bij gezonde vrijwilligers en AD-patiënten evalueren.

Doel van het onderzoek

Deze fase 1, First in Human-studie is bedoeld om de veiligheid en systemische blootstelling (farmacokinetiek (PK)) van een enkele dosis (deel A, B) en meervoudige dosis (driemaal daags) gedurende 14 dagen (deel C) topisch toegediend te beoordelen M528101 Vloeistof 0,3 % bij gezonde vrijwilligers (deel A) en proefpersonen met milde tot matige atopische dermatitis (AD) (deel B, C).

Primaire doelen

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van M528101 na lokale toediening te evalueren
- Om de systemische blootstelling aan M528101 na lokale toediening te evalueren en indien mogelijk een PK-profiel vast te stellen

Secundaire doelstellingen

- Om de werkzaamheid van M528101 na lokale toediening te evalueren
- Om M5281-metabolieten in bloed- en urinemonsters te evalueren

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, gerandomiseerd, vehicle gecontroleerd, dubbelblind, fase 1-onderzoek om de veiligheid en PK van een enkele dosis (deel A, B) en meervoudige dosis (driemaal daags) gedurende 14 dagen (deel C) topisch toegediend te beoordelen M528101 bij gezonde volwassenen (deel A) en patiënten met milde tot matige AD (deel B, C)

Het onderzoek is onderverdeeld in drie delen: deel A, B en C. In totaal zullen negen (9) gezonde mannelijke vrijwilligers en zevenentwintig (27) mannelijke proefpersonen met milde tot matige AD deelnemen. De proefpersonen hebben een totaal behandelbaar lichaamsoppervlak (BSA) van 3% tot 10%.

Deel A zal dienen om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele dosis 0,3% M528101 of placebo te evalueren in een cohort van gezonde vrijwilligers.

Deel B zal de veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van een enkele dosis van

0,3% M528101 of placebo in een cohort van proefpersonen met atopische dermatitis.

Deel C zal de veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van meervoudige doses 0,3% M528101 of placebo. In dit deel hebben de eerste 6 proefpersonen een maximaal behandeld BSA van circa 5%.

Onderzoeksproduct en/of interventie

0.3% M528101 of placebo

Inschatting van belasting en risico

Het farmacologische en toxicologische profiel van M528101 waargenomen in preklinische onderzoeken suggereert dat toediening aan mensen in een zorgvuldig gecontroleerde studie aanvaardbaar is. Bovendien hebben verschillende niet-selectieve natriumkanaalblockers met systemische toedieningswijze een bekend veiligheidsprofiel.

Er zijn geen verwachte voordelen voor proefpersonen die deelnemen aan deel A van het onderzoek, behalve het voordeel van medische evaluatie bij screening en gedurende het onderzoek. Voor deelnemers (AD-patiënten) in deel B en C kan de jeuk worden verlicht als M528101 werkzaam is. Daarnaast wordt het eczeem van proefpersonen nauwlettend gevolgd.

De onderzoeksopzet is eerder gebruikt in first-in-man-onderzoeken en wordt geaccepteerd door wetenschappers en regelgevende instanties. Alle initiële toedieningen van onderzoeksgeneesmiddelen zullen in de kliniek plaatsvinden onder medisch toezicht. De proefpersonen die deelnemen aan deel A of B (FIH bij gezonde vrijwilligers en bij AD-patiënten) die voor het eerst het onderzoeksgeneesmiddel krijgen, zullen na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gedurende ten minste 24 uur in de kliniek blijven. Zo kunnen de proefpersonen tijdens de verschillende behandelingen nauwlettend worden gevolgd op elke bijwerking. Daarnaast wordt na deel A, B en tijdens deel C een geblindeerde veiligheidsanalyse uitgevoerd. De verantwoordelijke persoon van de Maruho Clinical Development Department (en de medische monitor van de sponsor) en de hoofdonderzoeker of aangewezen persoon zullen in onderlinge overeenstemming beslissen over de procedure naar deel B of deel C of voortzetting van deel C. Daarom, mits het protocol wordt nageleefd, zorgvuldig observatie en medisch management zullen elk bijbehorend risico in deze studie minimaliseren.

Contactpersonen

Publiek

Maruho Co,Ltd

Nakatsu, Kita-ku 1-5-22
Osaka 531-0071
JP

Wetenschappelijk

Maruho Co,Ltd

Nakatsu, Kita-ku 1-5-22
Osaka 531-0071
JP

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deel A

Proefpersonen die aan alle volgende criteria voldoen, komen in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek:

1. Gezonde mannelijke proefpersonen van 18 tot en met 45 jaar. Gezondheid wordt bepaald door het ontbreken van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie, bloedserologie en urineonderzoek;
2. Body mass index (BMI) ≥ 18 kg/m², met een minimumgewicht van 50 kg;
3. De proefpersonen moeten tijdens het onderzoek effectieve anticonceptie gebruiken;
4. Bekwaam en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en de

studiebeperkingen na te leven;

5. De proefpersoon heeft een negatief resultaat van de COVID-19-test op dag -1.

Deel B en C

1. Mannelijke proefpersonen met lichte tot matige AD (IGA 2 of 3) van 18 tot en met 65 jaar; Gezondheid wordt bepaald door de afwezigheid van bewijs van enige actieve of chronische ziekte behalve atopische dermatitis na een gedetailleerde medische en chirurgische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie, bloedserologie en urineonderzoek;

2. Gediagnosticeerd met AD volgens de Hanifin & Rajka-criteria;

3. Body mass index (BMI) ≥ 18 kg/m², met een minimumgewicht van 50 kg;

4. De proefpersonen moeten tijdens het onderzoek effectieve anticonceptie gebruiken;

5. Geschikte doellaesies gedefinieerd als eczeemlaesies van 3-10% BSA (uitgezonderd het hoofd, het gezicht en de geslachtsorganen)

In deel C hebben de eerste 6 proefpersonen eczeemlaesies met 3 tot 5% BSA en 3 proefpersonen 8 tot 10% BSA;

6. De proefpersoon heeft een negatief resultaat van de COVID-19-test op dag -1;

7. Gemiddelde pruritus (AP) NRS * 3 bij screening en AP NRS * 5 op dag 1. De AP NRS-score voor elk bezoek wordt bepaald door een enkele AP NRS-beoordeling (variërend van 0 tot 10) van de afgelopen periode van 24 uur.

Inclusiecriterium alleen voor deel C

8. Gemiddelde van dagelijkse AP NRS * 5 op dag 1 Het gemiddelde van dagelijkse AP NRS-score wordt bepaald op basis van het gemiddelde van dagelijkse AP NRS-scores (score variërend van 0 tot 10) van de afgelopen drie dagen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria deel A

1. Elke ziekte die verband houdt met een verzwakking van het immuunsysteem, inclusief auto-immuunziekten, allergieën, HIV en transplantatiepatiënten;

2. Geschiedenis van pathologische littekenvorming (keloïde, hypertrofisch litteken);

3. Overmatige blootstelling aan de zon of een zonnebank binnen 21 dagen voorafgaand aan dag 1;

4. Deelname aan een onderzoeksgeneesmiddel- of deviceonderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar;

5. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan de screening. Of de donatie van plasma binnen 14 dagen voorafgaand aan screening;

6. Huidige roker en/of regelmatige gebruiker van andere nicotine-bevattende producten (bijv. pleisters). Regelmatige gebruikers worden gedefinieerd als

iemand die meer dan 10 sigaretten per dag rookt;

7. Geschiedenis van of huidig **drugs- of middelenmisbruik dat door de PI (of medisch gekwalificeerde aangewezen persoon) als significant wordt beschouwd, inclusief een positieve urinescreening;

8. De proefpersoon heeft een lichaamstemperatuur van $> 38,0^{\circ}\text{C}$ bij screening en/of dag 1;

9. Voorgeschiedenis van atopie hebben;

10. Geen voorgeschreven medicijnen en vrij verkrijgbare medicijnen zijn toegestaan **binnen 21 dagen voorafgaand aan de toediening van geneesmiddelen in het onderzoek, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat het langst is, en tijdens het onderzoek;

11. Een huidige en/of terugkerende pathologische, klinisch significante huidaandoening hebben op het behandelingsgebied (d.w.z. atopische dermatitis).

Exclusiecriteria deel B en C

1. Elke ziekte die verband houdt met een verzwakking van het immuunsysteem, inclusief auto-immuunziekten, allergieën, HIV en transplantatiepatiënten;

2. Geschiedenis van pathologische littekenvorming (keloïde, hypertrofisch litteken);

3. Overmatige blootstelling aan de zon of een zonnebank binnen 21 dagen voorafgaand aan dag 1;

4. Deelname aan een onderzoeksgeneesmiddel- of hulpmiddelenonderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar;

5. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan screening. Of de donatie van plasma binnen 14 dagen voorafgaand aan screening;

6. Huidige roker en/of regelmatige gebruiker van andere nicotine-bevattende producten (bijv. pleisters). Regelmatige gebruikers worden gedefinieerd als iemand die meer dan 10 sigaretten per dag rookt;

7. Geschiedenis van of huidig **drugs- of middelenmisbruik dat door de PI (of medisch gekwalificeerde aangewezen persoon) als significant wordt beschouwd, inclusief een positieve urinescreening;

8. De proefpersoon heeft een lichaamstemperatuur van $> 38,0^{\circ}\text{C}$ bij screening en/of dag 1;

9. Alle actuele anti-AD-geneesmiddelen op de laesieplaatsen binnen 7 dagen voorafgaand aan dag 1, voor alle andere systemische anti-AD-geneesmiddelen is een uitwasperiode van 4 weken of 5 halfwaardetijden (welke van de twee het langst is) vereist, of gepland om gebruik tijdens de studie;

10. Vereiste immunosuppressieve of immunomodulerende medicatie binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden (welke van de twee het langst is) voorafgaand aan dag 1 of gepland voor gebruik tijdens de studie;

11. Gebruik van antihistaminica binnen 14 dagen voor aanvang van het onderzoek (dag 1).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-02-2021
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	M5281
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2021
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

ID: 29502

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-005223-36-NL
CCMO	NL76048.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 27-04-2022

Datum resultaten gemeld: 18-04-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
31-03-2023