

Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen, om de veiligheid en werkzaamheid van subcutane afamelanotide-implantaten (16 mg) te beoordelen bij patiënten die lijden aan polymorfe lichterruptie (PLE).

Gepubliceerd: 28-04-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Primaire doel - Onderzoeken of Afamelanotide de ernst van de jeuk bij PLE kan verminderen. Secundaire doelen- Onderzoeken of Afamelanotide de frequenties van PLE episoden kan verminderen.- Onderzoeken of Afamelanotide de duur van PLE episoden kan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35045

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase III onderzoek naar 16 mg Afamelanotide bij PLE

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Immunostoornissen NEG
- Huid- en onderhuidweefselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

1 - Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met p ... 4-05-2025

Polymorfische licht eruptie (PLE), zonneallergie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Clinuvel Pharmaceuticals Limited

Overige ondersteuning: Clinuvel Pharmaceuticals Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Afamelanotide, alfa-melanocyt stimulerend hormoon, implantaten, polymorfe lichterruptie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Effectiviteit van Afamelanotide op de ernst van de jeuk bij PLE.

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage afname van de frequentie van PLE episoden bij Afamelanotide behandeling ten opzichte van placebo behandeling.

- Percentage afname van de duur van PLE episoden bij Afamelanotide behandeling ten opzichte van placebo behandeling.

- Percentage verbetering van de ernst van de kachten van PLE bij Afamelanotide behandeling ten opzichte van placebo behandeling.

- Percentage verbetering van kwaliteit van leven van PLE patienten bij Afamelanotide behandeling ten opzichte van placebo behandeling.

- Percentage verbetering van de veiligheid en verdraagzaamheid van Afamelanotide behandeling op basis van waargenomen bijwerkingen, ten opzichte van placebo behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Als de huid wordt blootgesteld aan ultraviolette straling van de zon of wordt blootgesteld aan straling van de zonnebank, komt er een reactie tot stand waarbij in de melanocyt melanine wordt aangemaakt. Ultraviolet licht vergroot de productie en het vrijkomen van alpha-melanocyt stimulerend hormoon (alpha-MSH) wat weer tot gevolg heeft dat de aanmaak van melanine extra wordt aanzet en er dus een grotere hoeveelheid melanine wordt geproduceerd. Als melanine de vorm aanneemt van eumelanine heeft het een lichtbeschermende werking. Deze beschermende werking bestaat uit; absorptie en verstrooiing van UV licht, wegvangen van vrije radicalen en het uitdoven van UV licht. Zonnebrandcrèmes werken slechts voor bepaalde golflengten. Eumelanine daarentegen verschilt van zonnebrandcrèmes, omdat eumelanine alle golflengten van licht gelijkmatig filtert. Zo staat de werkzaamheid van de fotobescherming los van de golflengte die de huid binnendringt.

Afamelanotide ([Nle-D-Phe7]-alpha-MSH) is een analoog van alpha-MSH die de productie van eumelanine in de huid stimuleert. Het voordeel van Afamelanotide is dat er eumelanine wordt geproduceerd zonder dat er sprake is van celschade. Deze celschade ontstaat wel bij eumelanine productie onder invloed van UV straling. In verschillende klinische trials is aangetoond dat Afamelanotide de productie stimuleert van eumelanine en dat het celschade voorkomt. Bij 140 proefpersonen is dagelijks subcutaan Afamelanotide (0,08 tot 0,4 mg/kg/dag voor 10 dagen) geïnjecteerd, wat een significante toename van eumelanine in de huid opleverde. Bij het gebruik van Afamelanotide als vloeibare injectie werden verschillende bijwerkingen waargenomen zoals, misselijkheid, flushing en gastro-intestinale klachten (respectievelijk 81%, 74% en 22%).

Er is een gebruiksvriendelijkere methode ontwikkeld om Afamelanotide te gebruiken waarbij patiënten minder last hebben van bijwerkingen. Het gaat hierbij om implantaten die 10mg tot 40mg Afamelanotide bevatten en waarbij meer eumelanine productie gestimuleerd wordt dan bij de vloeibare Afamelanotide injecties. De bijwerkingen die worden waargenomen zijn; misselijkheid, flushing en gastro-intestinale klachten in respectievelijke 20%, 14% en 10% van de gevallen, verder bleken de bijwerkingen heel mild te verlopen en niet langer dan 1 dag aanwezig te zijn.

PLE is een fotosensitieve aandoening van de huid, die bij 20% van de Europese en Amerikaanse bevolking voorkomt. Hoewel de etiologie van deze aandoening nog onduidelijk is, lijkt blootstelling aan de zon in het voorjaar en in de zomer een primaire factor te zijn voor het tot uiting komen van de ziekte. Op dit moment zijn er beperkte effectieve behandelingen voor de PLE. De behandelingen die op dit moment bestaan zijn;

- Zonnebrandcrèmes

- Steroïde crèmes
- Gecontroleerde UV straling voor *huid verharding*

In verband met de carcinogene effecten van UV-A/B straling, zijn veel artsen terughoudend met het gebruik van deze therapie. UV-A/B therapie wordt vaak bewaard voor de behandeling van ernstige PLE. Het is dus van belang dat er nieuwe mogelijkheden gecreëerd worden voor de behandeling van PLE en daarbij lijkt Afamelanotide een geschikte kandidaat voor een preventieve therapie.

In deze fase III studie wordt gebruik gemaakt van 16mg Afamelanotide implantaten, een klein staafje (ongeveer 2cm x 0,15cm) dat onder de huid wordt aangebracht. Het implantaat geeft in gedurende 10 dagen langzaam Afamelanotide af. Eenmaal ingebracht, blijft het implantaat in de huid zitten. Nadat Afamelanotide is afgestaan, zal het implantaat langzaam vanzelf oplossen. Afamelanotide implantaat is een preventieve behandeling voor patiënten met Polymorphic Light Eruption (PLE).

Doel van het onderzoek

Primaire doel

- Onderzoeken of Afamelanotide de ernst van de jeuk bij PLE kan verminderen.

Secondaire doelen

- Onderzoeken of Afamelanotide de frequenties van PLE episoden kan verminderen.
- Onderzoeken of Afamelanotide de duur van PLE episoden kan verkorten.
- Het evalueren van de effecten van Afamelanotide als behandelings medicatie bij PLE.
- Het evalueren van de effecten van Afamelanotide op de kwaliteit van leven van PLE patiënten.
- Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van Afamelanotide op basis van waargenomen bijwerkingen.

Onderzoeksopzet

120 patiënten zullen worden opgenomen in dit onderzoek. Deze patiënten dienen een gedocumenteerde ziektegeschiedenis en/of positieve diagnose van matige tot ernstige PLE te hebben om te kunnen deelnemen aan dit onderzoek. Potentiele deelnemers aan dit onderzoek zullen worden geselecteerd uit alle bestanden van het onderzoekscentrum.

Patiënten zullen worden gerandomiseerd ten einde Afamelanotide of placebo behandeling te ontvangen in een verhouding van 1:1 en zullen gedurende 12 maanden worden behandeld.

Analyse van effectiviteit en veiligheid zal worden gedaan door het vergelijken van data na behandeling met Afamelanotide en data na behandeling met placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tweemaalige interventie door het inbrengen van implantaat onder de huid.

Inschatting van belasting en risico

(1) Profylactische fototherapie zal niet worden aangeboden. Een nadeel hiervan is dat patiënten in de zomer PLE klachten kunnen krijgen. Fototherapie hoort daar en tegen niet bij de standaard therapie omdat het de kans op huidkanker vergroot.

(2) Bijwerkingen van afamelanotide. De bijwerkingen die zijn geassocieerd met afamelanotide worden waargenomen bij 10-20% van de patiënten. Deze bijwerkingen bestaan uit misselijkheid, flushing en gastrointestinale problemen, dit komt respectievelijk 20%, 14% en 10% voor. De bijwerkingen worden over het algemeen als mild ervaren en houden niet langer dan 1 of 2 dagen aan. Andere bijwerkingen die zijn gerapporteerd zijn; hoofdpijn, chemische smaak in de mond, gapen, spierpijn, diarree, licht gevoel in het hoofd en nerveusiteit. Onregelmatige verkleuring van de huid, het donker worden van moedervlekken en sproeten zijn ook gerapporteerd.

(3) Het implantaat is een steriele biologisch afbreekbaar en biocompatibel poly(D,L-lactide-co-glycolide) polymeer, wat 16 mg afamelanotide bevat. Het placebo implantaat is identiek aan het implantaat, maar bevat geen afamelanotide. De implantaten bevatten geen andere stoffen. De implantaten zijn gemaakt door SurModics Pharmaceuticals, Birmingham, Alabama, USA.

(4) Implantaat procedure * het grootste nadeel is de pijnlijke en mogelijke blauwe plek die kan ontstaan na het inbrengen van het implantaat, deze klachten zullen binnen een paar dagen verdwijnen. Minder vaak waargenomen bijwerkingen zijn een infectie, of een bloeding na het inbrengen van het implantaat in de huid. Een andere mogelijke bijwerking is intolerantie voor Afamelanotide. Als deze bijwerkingen zich ontwikkelen, dan zal het implantaat chirurgisch worden verwijderd.

(5) Venapunctie * Het grootste risico is de het krijgen van een pijnlijke en blauwe plek ter plaatse van de injectie. Een minder vaak waargenomen bijwerking is flauwvallen of het krijgen van een infectie of een bloeding ter plaatse van de venapunctie.

Contactpersonen

Publiek

Clinuvel Pharmaceuticals Limited

330 Collins Street
Melbourne VIC, 3000
AU

Wetenschappelijk

Clinuvel Pharmaceuticals Limited

330 Collins Street
Melbourne VIC, 3000
AU

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)

- Leeftijd 18 jaar of ouder;
- Mannelijke of vrouwelijke patiënten met gedocumenteerde PLE in de medische voorgeschiedenis, gediagnosticeerd of bevestigd door een in fotodermatologie gespecialiseerde dermatoloog of bioloog, mét een voorgeschiedenis van PLE-gerelateerde pruritus;
- Recidiverende episoden met PLE die minstens eens per jaar optreden (blijkens symptomen van PLE-gerelateerde pruritus) en die ontstaan in het thuisland (dit om patiënten uit te sluiten die alleen last hebben wanneer zij naar zonnigere klimaten reizen);
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming verleend voorafgaand aan alle procedures in het kader van het onderzoek;
- Bereid en in staat, naar het oordeel van de onderzoeker, te voldoen aan de aan dit protocol

verbonden voorwaarden en de bij het onderzoek behorende procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met een voorgeschiedenis van melanoom, lentigo maligna of meerdere (3 of meer) dysplastische naevi;
- Patiënten met morbus Bowen, basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom of een andere maligne huidaandoening;
- Patiënten die op dit moment behandeld worden met systemische immuunsuppressiva;
- Gedocumenteerde fotosensitieve aandoeningen in de voorgeschiedenis die met PLE verward zouden kunnen worden of die de beoordeling van de PLE-episoden zouden kunnen bemoeilijken;
- Zonnebankgebruik in de drie maanden voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek en gedurende het onderzoek;
- Gebruik van immuunsuppressiva, middelen die hyperpigmentatie veroorzaken en alle andere behandelingen die, naar het oordeel van de onderzoeker, het onderhavige onderzoek zouden kunnen hinderen;
- Gedocumenteerde aanwezigheid (> 1 op 320) van Antinucleair antilichaam (ANA) en/of positief voor Extraheerbaar nucleair antigeen antilichaam (ENA); historische resultaten van de 3 jaar voorafgaand aan randomisatie zijn toegestaan indien beschikbaar;
- Naar het oordeel van de onderzoeker alle indicaties van klinisch significante orgaandysfunctie of andere klinisch significante afwijkingen van de normale waarden van klinische of laboratoriumparameters;
- Drugs- of alcoholmisbruik (in het afgelopen jaar);
- Vrouwen die zwanger zijn (bevestigd door een positieve serum β -HCG-zwangerschapstest voor aanvang van het onderzoek) of zij die borstvoeding geven;
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (premenopauzaal, niet chirurgisch gesteriliseerd) die geen afdoende anticonceptie gebruiken of daartoe niet bereid zijn (bijv. orale anticonceptie, condoom, diafragma plus spermicide, spiraaltje);
- Seksueel actieve mannen met partners in de vruchtbare leeftijd die niet bereid zijn gedurende het onderzoek en drie maanden erna een barrièremethode als anticonceptie te gebruiken.
- Deelname aan een klinische trial met een ander IMP binnen 30 dagen van de screeningsafspraken of gedurende het onderzoek.
- Overgevoeligheid voor afamelanotide of een van de bestanddelen ervan;
- Hyperpigmentatiestoornissen;
- Gebruik van therapeutische doses β -caroteen en andere uitgesloten geneesmiddelen, zoals beschreven in het onderzoeksprotocol (in de afgelopen 3 maanden).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-05-2010
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afamelanotide
Generieke naam:	[NLE4-D-Phe7]-alpha-melanocyte stimulerend hormoon

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2009-017359-92-NL
CCMO	NL31059.078.10