

Een fase III, dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd multicentrisch onderzoek om de veiligheid en effectiviteit van subcutane bioresorbeerbare afamelanotide implantaten te evalueren bij patiënten met Erytropoëtische Protoporfyrïe (EPP).

Gepubliceerd: 08-06-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Voornaamste doeleinde:- vaststellen of afamelanotide de hevigheid van fototoxische reacties kan verminderen in patiënten met EPP
Bijkomende doeleinden: - vaststellen of afamelanotide het aantal fototoxische reacties kan verminderen in patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35418

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Multicentrisch Fase III Studie 2 van EPP

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Erytropoëtische Protoporfyrïe (EPP)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Clinuvel Pharmaceuticals Limited

Overige ondersteuning: Clinuvel Pharmaceuticals Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Afamelanotide, Alpha-melanocyte stimulerend hormoon, Erytropoëtische Protoporfyrinurie (EPP), implantaten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepalen of afamelanotide de ernst van de fototoxische reactie in patiënten met EPP kan reduceren.

Secundaire uitkomstmaten

- bepalen of afamelanotide het aantal fototoxische reacties in patiënten met EPP kan reduceren;
- de veiligheid en verdraaglijkheid van afamelanotide beoordelen door het meten van ongunstige bijwerkingen die met de behandeling optreden (AE*s);
- bepalen of afamelanotide de kwaliteit van leven kan verbeteren in EPP patiënten;
- en bepalen of afamelanotide effect heeft op het niveau van vrij protoporfyrine IX;
- vaststellen of afamelanotide de duur van zonlicht verdragen door patiënten met EPP kan vergroten;
- bij een subset van patiënten vaststellen of afamelanotide de gevoeligheid voor provocatie met een gestandaardiseerde lichtbron kan verminderen (minimale

symptoomdosis (MSD) en minimale erytheemdosis (MED)).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Erythropoetische porfyrie (EPP) is een genetische aandoening waarbij een verlaagde ferrochelatase activiteit leidt tot de opstapeling van zijn substraat, protoporfyrine. Er zijn twee belangrijke klinische manifestaties van protoporfyrine: cutane fototoxiciteit en hepatobiliaire ziekte. Fototoxiciteit is de meest voorkomende van deze twee en presenteert zich meestal in de vroege jeugd met verschijnselen van intolerantie voor zonlicht waarbij patiënten, meestal op gelaat en handen, een hevig brandende pijn in de huid ervaren. Dit kan meerdere dagen aanhouden en kan vergezeld worden door zwelling en roodheid van de aan zon blootgestelde gebieden.

De stapeling van protoporfyrine IX in de huid is verantwoordelijk voor cutane fotosensitiviteit en leidt tot (i) pijn, (ii) zwelling, (iii) discrete littekenvorming en (iv) de vorming van ulceraties. In de aanwezigheid van licht met een golflengte van 410nm, genereert protoporfyrine IX reactieve zuurstof species die tot de typische fototoxische reactie leiden. Protoporfyrine IX wordt exclusief geëlimineerd door de lever. Als de capaciteit van biliaire excretie overschreden wordt, kan het teveel aan protoporfyrine IX leiden tot de formatie van galstenen of cholestatische lever schade.

De beschikbare behandelmogelijkheden voor patiënten met EPP zijn zeer beperkt. Het vermijden van zonlicht, zowel middels directe als indirecte (via ramen) blootstelling, en het gebruik van beschermende kleding is essentieel voor het voorkomen van fototoxische reacties. Systemische behandeling met beta-caroteen lijkt klachten bij patiënten met EPP te verbeteren, al missen goede data betreffende de effectiviteit. De klinische voordelen van behandeling met PUVA, UVB, oraal cysteine 5, cholestyramine en de combinatie van eerdergenoemde behandelingen moeten nog bewezen worden. De meest effectieve resultaten lijken te worden gezien bij zonnebrand crèmes die titanium dioxide bevatten.

Afamelanotide is een analoog van alpha-MSH dat de productie van eumelanine in de huid stimuleert zonder de specifieke celschade die meestal optreedt wanneer de productie van melanine gestimuleerd wordt door UV straling. Melanine, in de vorm van eumelanine, is een fotoprotectief agens. Het mechanisme voor deze fotoprotectie omvat, maar is niet gelimiteerd tot, de absorptie en verstrooiing van UV licht, het wegvangen van vrije radicalen en UV licht. Tevens is er in toenemende mate bewijs dat melanogenese een groot antioxidant defensie mechanisme in melanocyten omvat dat de effecten van vrije radicalen en actieve zuurstof species neutraliseert. Eumelanine gedraagt zich als een neutraal

filter en, in tegenstelling tot de meeste zonnebrand crèmes, vermindert het alle golflengtes van licht evenveel zodat de fotoprotectie die door epidermale melanine pigmentatie wordt bewerkstelligt grotendeels onafhankelijk is van de golflengte.

Een pilot studie van afamelanotide in EPP patiënten demonstreerde dat behandeling met afamelanotide de *tijd die nodig is om symptomen te ontwikkelen* deed toenemen na provocatie met een artificiële lichtbron. Een interim analyse uitgevoerd op 14 patiënten die deelnamen aan een fase III studie demonstreerde dat afamelanotide de ernst van fototoxiciteit deed afnemen. Dit werd gedemonstreerd met behulp van een visuele analoge schaal om pijn intensiteit te meten. De fase III studie loopt momenteel en data zullen niet beschikbaar zijn voor het einde van 2009.

Deze studie beoogt de ervaring met afamelanotide in EPP patiënten te doen toenemen door de effectiviteit in EPP patiënten te evalueren in een tweede fase III studie.

Doel van het onderzoek

Voornaamste doeleinde:

- vaststellen of afamelanotide de hevigheid van fototoxische reacties kan verminderen in patienten met EPP

Bijkomende doeleinden:

- vaststellen of afamelanotide het aantal fototoxische reacties kan verminderen in patienten met EPP
- de veiligheid en verdraaglijkheid van afamelanotide te beoordelen door het meten van ongunstige bijwerkingen die met de behandeling optreden (zogenaamde *AE*).
- vast te stellen of afamelanotide de levenskwaliteit van EPP patienten kan verbeteren
- de uitwerking vast te stellen van afamelanotide op vrije protoporphyrine IX niveaus.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie die zal worden uitgevoerd in twee studierichtingen in parallel gedurende een periode van 9 maanden (5 doseringen) in het voorjaar en de zomer. Ongeveer 10 bevoegde patienten zullen worden geregistreerd in ieder centrum en zullen afamelanotide ontvangen (16 mg implantaten), of een placebo, in overeenstemming met het volgende doseringsregimen:

- Groep A zal afamelanotide implantaten ontvangen op dagen 0, 60, 120, 180 en 240
- Groep B zal placebo implantaten ontvangen op dagen 0, 60, 120, 180 en 240

Om geschiktheid vast te stellen voor toegang aan de studie zullen patiënten zeven dagen vóór toepassing van de eerste dosis een beoordelingstest ondergaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing.

Inschatting van belasting en risico

Omschrijving en inschatting van belasting en risico;

- 1) profylactische lichttherapie zal achterwege worden gelaten. Daarom bestaat er het risico dat patiënten klachten passend bij EPP kunnen doormaken als de zomer begint. Echter, deze behandeling is geen routine voor patiënten gezien het toegenomen risico op huidmaligniteit
- 2) Adverse events (AE*s) of risico*s geassocieerd met afamelanotide. De administratie van het implantaat met afamelanotide gaat gepaard met milde AE*s in 20% van de deelnemers. Deze AE*s bestaan uit het optreden van misselijkheid, faciale flushing en gastrointestinaal discomfort doorgemaakt door respectievelijk 20%, 14% en 10% van de deelnemers. De klachten waren over het algemeen mild van aard en duurden niet langer dan 12 dagen. Andere milde AE*s die werden gerapporteerd waren hoofdpijn, het hebben van een chemische smaak in de mond, gapen, het hebben van spiertrekkingen, diarree, het licht worden in het hoofd en zenuwachtigheid. Onregelmatig bruin worden, donkerder worden van moedervlekken en sproeten werd ook gerapporteerd. (NB donkerder worden van moedervlekken en sproeten zijn geen AE*s maar horen bij het natuurlijk effect van het medicijn. Echter de snelheid waarmee de verandering optrad werd geregistreerd als een onverwacht effect)
- 3) Het actief werkende implantaat is een steriel biologisch afbreekbaar en biologisch compatibel polymeer dat 16mg afamelanotide bevat. Het placebo implantaat is hier identiek aan behoudens het feit dat het geen afamelanotide bevat. Deze implantaten worden gefabriceerd door Brookwood Pharmaceuticals, Birmingham, Alabama, USA.
- 4) De implantatie procedure gaat gepaard met het risico op discomfort en kneuzing op de plaats van implantatie. Minder vaak optredende bijwerkingen zijn infectie, bloeding op de incisie plaats, flauwvallen en misselijkheid. Bij een patiënt die aanzienlijke of ernstige toxiciteit ondervindt die gerelateerd zou kunnen zijn aan het medicijn kan het implantaat chirurgisch verwijderd worden of binnen 2-3 maanden biologisch afgebroken worden.
- 5) Bij venapunctie zijn de belangrijkste risico*s discomfort en kneuzing op de plaats van de venapunctie. Minder vaak optredende bijwerkingen zijn infectie, bloeding op de plaats van venapunctie, flauwvallen en misselijkheid.

6) Aangezien er tegenwoordig geen andere profylactische behandelingen zijn voor patiënten die aan EPP lijden, is er geen AE die optreedt omdat deze profylactische medicatie niet gegeven wordt.

Contactpersonen

Publiek

Clinuvel Pharmaceuticals Limited

Etage 11, 330 Collins Street, Melbourne, Victoria
3000
Australie

Wetenschappelijk

Clinuvel Pharmaceuticals Limited

Etage 11, 330 Collins Street, Melbourne, Victoria
3000
Australie

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)

De deelnemers moeten alle volgende criteria vervullen om toegang tot de studie te verkrijgen:

- Mannelijke of vrouwelijke personen met een diagnose van EPP (bevestigd door een hoog niveau van vrije protoporfyrine in marginale erythrocyten) die ernstig genoeg is dat zij behandeling hebben gevraagd om hun symptomen te verlichten
- Tussen 18 - 70 (inclusief) jaar oud
- Bewuste toestemming op schrift vóór dat procedures worden uitgevoerd die voor de studie benodigd zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ieder van de volgende criteria sluit de patiënt uit van de studie:

- Een allergie voor afamelanotide of voor de polymer die in het implantaat is bevat, of een allergie voor lignocaine of andere plaatselijke verdovingsmiddelen die gebruikt worden gedurende de toediening van medicamenten voor de studie
- EPP patiënten met belangrijke lever betrokkenheid
- Persoonlijke voorgeschiedenis van melanoma of dysplastisch nevus syndroom.
- Nu lijdend aan Bowen's ziekte, basal cel carcinoom, geschubd cel carcinoom, of andere kwaadaardige of pre-kwaadaardige huidaandoeningen.
- Een andere fotodermatose zoals PLE, DLE of zonne-urticaria
- Bewijs van klinisch belangrijke orgaan disfunctie of klinisch belangrijke afwijking van de norm in de klinische of laboratorium bevindingen.
- Acute geschiedenis van misbruik van drugs of alcohol (gedurende de laatste 12 maanden)
- Vaststelling van de patient als niet geschikt voor de studie in de opinie van de onderzoeker (bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van niet inschikkelijk zijn, allergie voor plaatselijke verdoving, flauwvallen wanneer injecties worden gegeven of wanneer bloed wordt afgenomen)
- Een vrouw die zwanger is (bevestigd met positieve serum β -HCG zwangerschapstest vóór de baseline test) of die borstvoeding geeft.
- Vrouwen die potentieel zwanger kunnen worden (vóór de menopauze, niet chirurgisch steriel) die geen toereikende voorbehoedsmiddelen gebruiken (zoals oraal contraceptief, diafragma plus spermicide, intra-uterien instrument)
- Mannen die seksueel actief zijn met partners die potentieel zwanger kunnen worden en die geen barrière contraceptie gebruiken gedurende de studie en voor een periode van drie maanden daaropvolgend.
- Deelname aan een klinische test van een onderzoeksstof binnen 30 dagen vóór het selectieonderzoek.
- Behandeling vóór en gedurende de studie met medicamenten die in de weg kunnen staan van de doeleinden van de studie, inclusief drugs die fotogevoeligheid of huidpigmentatie veroorzaken.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-01-2010
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:	08-06-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2010

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2009-011018-51-NL
CCMO	NL27474.068.09