

Eerste onderzoek bij mensen naar de veiligheid en verdraagbaarheid bij gezonde proefpersonen en naar de veiligheid, verdraagbaarheid en een eerste indruk over de werkzaamheid bij patiënten met constitutioneel eczeem en het syndroom van Netherton van een meervoudige lokale toediening van BPR zalf (CBPR277X2101)

Gepubliceerd: 09-07-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Primair: (deel 3) Verbetering door BPR277 1% zalf (2 maal dd) van de ernst van de huidlaesies bij de meerderheid van de NS patiënten (start versus einde behandeling) met ≥ 2 punten, effect van doseringsbandbreedte en -schema op ernst van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidswaefsel-aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40034

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CBPR277X2101

Aandoening

- Huid- en onderhuidswaefsel-aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Syndroom van Netherton

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma BV

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BPR277, constitutioneel eczeem, Netherton

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale laesie score (TLSS-NS).

Secundaire uitkomstmaten

Lesional itch VAS, globale beoordeling van investigator en patiënt, veiligheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een first-in-human studie met vervolgonderzoeken (proof-of-concept) met BPR277 bij volwassenen met constitutioneel eczeem (CE) en het syndroom van Netherton (NS). In dit explorerende onderzoek worden de verdraagbaarheid, PK (gezonden en patiënten) en de eerste tekenen van werkzaamheid beoordeeld van lokaal toegediend BPR277 als een 1% zalf. Dit onderzoek bestaat uit 3 gedeelten: bij gezonde proefpersonen (1), bij patiënten met CE (2) en bij patiënten met het syndroom van Netherton (3). In Nederland wordt alleen deel 3 (cohorten AA en AB) uitgevoerd.

NS is een zeldzame autosomaal recessief erfelijke aandoening met een geschatte incidentie van 1-9/100.000 geboorten en wordt gekarakteriseerd door ichthyosiforme erythrodermie en defecten van de haardschacht. De grote meerderheid van de patiënten ontwikkelt een atopie. De activiteit van proteasen in de bovenste huidlagen is verhoogd, inclusief die van Kallikrein 7 (Klk7).

Een toegenomen Klk7 activiteit leidt uiteindelijk tot afbraak van de huidbarrière en ziekte-uitingen. De behandeling is symptomatisch

(vochtinbrengers). Het gebruik van lokale steroïden en immuunmodulerende middelen heeft mogelijk in sommige gevallen zin, maar kan, vanwege de bijwerkingen, niet langdurig op hogere huidoppervlakten worden toegepast, mede omdat de afbraak van de huidbarrière een grotere absorptie toelaat.

BPR277 is een natuurlijk voorkomend depsipeptide dat uit myxobacteria wordt geïsoleerd en dat een zeer potente Kik7 remmer is met een goede huidpenetratie. Met farmacologische diermodellen is aangetoond dat lokaal aangebracht BPR277 herstel van de verstoorde barrièrefunctie van de huid bevordert en dat het ontstekingsremmende eigenschappen heeft bij acute en subchronische ontsteking van de huid. Daarom behoort lokale toepassing van BPR277 tot de mogelijke behandelopties van diverse huidziekten met een gestoorde barrièrefunctie, waarbij een ontregelde Kik7 activiteit een rol speelt.

HET ABR-FORMULIER IS INGEVULD VOOR DEEL 3 VAN DE STUDIE (SYNDROOM VAN NETHERTON), HET ENIGE DEEL WAAR NL AAN MEEDOET!

Doel van het onderzoek

Primair: (deel 3) Verbetering door BPR277 1% zalf (2 maal dd) van de ernst van de huidlaesies bij de meerderheid van de NS patiënten (start versus einde behandeling) met ≥ 2 punten, effect van doseringsbandbreedte en -schema op ernst van de huidlaesies (TLSS-NS) bij NS patiënten van 2 schema's van BPR277 (BPR277 1% zalf, 1 en 2 keer daags), veiligheid en verdraagbaarheid.

Secundair: (deel 3) Systemische steady state PK, BPR277 concentraties in de huid en urine na multiële locale applicaties.

Onderzoeksopzet

Multicenter open-label first-in-human studie.

De studie bestaat uit 3 delen: gezonde proefpersonen (1), patiënten met constitutioneel eczeem (2) en patiënten met het syndroom van Netherton (3). In Nederland wordt alleen deel 3 (cohorten AA en AB) uitgevoerd.

De verdere informatie is op deel 3 gericht.

- Cohort A: Patiënten (n=7) ingesloten in in Deel 3 Cohort A (uitgevoerd parallel aan deel 2) kregen een behandeling met 1% BPR277 zalf en de hulpstoffen tweemaal daags gedurende 4 weken over een lichaamsoppervlak van 250cm².
- Cohort AA: Patiënten (n=4 tot 10) in deel 3AA zullen een behandeling met 1% BPR277 zalf en hulpstoffen tweemaal daags krijgen gedurende 4 weken over een lichaamsoppervlak van ongeveer 100 cm² tot maximaal 500 cm².
- Cohort AB: Patiënten (n=4 tot 10) in deel 3AA zullen een behandeling met 1% BPR277 zalf en hulpstoffen eenmaal daags (bij voorkeur 's avonds) krijgen gedurende 4 weken over een lichaamsoppervlak van ongeveer 100 cm² tot maximaal 500 cm².

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Studieduur ca. 7 weken. 6 bezoeken. Duur 2-3 uur.

Lichamelijk onderzoek 4x.

Bloedafname tijdens 5x, 5-20 ml per keer.

Optioneel farmacogenetisch bloedonderzoek (10 ml).

Zwangerschapstest (indien relevant) 3 keer.

Huidtesten (tape) 4x.

pH meting huid 4x.

Huidbiopsie 2x + 2 optioneel (farmacokinetisch onderzoek).

Stratum corneum monster (beide behandelgebieden) 2x.

Foto*s van huidlesies 5x.

ECG 4x.

Medicatieboekje dagelijks.

Vragenlijsten ernst van de klachten (5x), kwaliteit van leven (2x), tevredenheid met eindresultaat (1x).

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- Mannen en vrouwen met syndroom van Netherton, 18 t/m 65 jaar.
- Bevestigde diagnose van syndroom van Netherton (SPINK5 mutatie en/of LEKTI deficiëntie in de huid).
- Totale lesie score NS (TLSS-NS) van 5-9 voor elk gekozen behandelgebied bij baseline.
- Elk behandelgebied met lesies moet ca 250 cm² 1500 cm² zijn. De TLSS-NS warden van beide gebieden moet gelijk zijn en, zo mogelijk, niet meer dan 1 punt verschillen bij baseline.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Anamnese met abnormale huidreactie op UV licht. Ungebruikelijke blootstelling aan UV licht in de voorafgaande 3 weken, incl. zonnebrand en zonnebank.
- Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.
- Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen acceptabele anticonceptiemethode gebruiken.
- Recente behandeling met fototherapie, biologicals, immunosuppressiva (zie protocol pagina 62 voor details).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-10-2013
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BPR277
Generieke naam:	BPR277

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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
Ander register	clinicaltrials.gov;NCT01428297
EudraCT	EUCTR2011-000917-38-NL
CCMO	NL42450.041.12