

Onderzoek naar het natuurlijke beloop bij patiënten met acute porfyrie met terugkerende aanvallen.

Gepubliceerd: 03-03-2015 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Om het natuurlijke beloop en klinische behandeling van AP-patiënten met porfyrie aanvallen te karakteriseren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabolismestoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47799

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AP studie

Aandoening

- Metabolismestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

acute porfyrie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alnylam Pharmaceuticals Inc

Overige ondersteuning: Alnylam;pharmaceutisch bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute porfyrie, observationeel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om het natuurlijke beloop en klinische behandeling van AP-patiënten met porfyrie aanvallen te karakteriseren.

Secundaire uitkomstmaten

In Deel A, het volgende karakteriseren bij AP-patiënten met porfyrie aanvallen:

- **Plasma en urine ALA- en PBG-niveaus tussen en tijdens aanvallen;
- **Porfyrie-tekenen en symptomen tussen en gedurende aanvallen;
- **Medische geschiedenis en familiegeschiedenis;
- **QoL- en gezondheidszorgtoepassing;
- **Laboratoriumparameters scheikundig-, hematologisch- en urineonderzoek;
- **Exploratieve biomarker monsterverzameling. Genetische testen worden niet uitgevoerd op biomarkermonsters.

In Deel B, het volgende evaluaties worden uitgevoerd op een lange termijn bij AP-patiënten met porfyrie aanvallen:

- * Pijn intensiteit en effect gemeten door Brief Pain Inventory form
- * Veranderingen in ziekteactiviteit gemeten door vragenlijsten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een noodzaak aan werkzame en te verdragen therapieën voor patiënten met AP met porfyrie aanvallen. Alnylam Pharmaceuticals is ALN-AS1 aan het ontwikkelen, een synthetisch RNA interference therapeuticum (RNAi) ontwikkeld om de lever ALAS1 expressie te verminderen en dus de hepatische productie van neurotoxische intermediates te reduceren, voornamelijk ALA, resulterend in een vermindering van het aantal aanvallen bij patiënten die deze op regelmatige basis ondervinden. Terwijl er een aantal gegevens zijn die AP patiënten en hun behandeling karakteriseren van zowel single country als multi country studies is er een gebrek aan prospectieve longitudinaal verzamelde gegevens alsook aan informatie betreffende comorbiditeit, gebruik van gezondheidszorg en levenskwaliteit van deze patiënten. Terwijl men schat dat tot 1000 patiënten porfyrie aanvallen ondervinden (meer dan 3 per jaar) in de US en EU tesamen, zijn deze aantallen niet vastgesteld uit gegevens verzameld van verschillende landen over hetzelfde tijdsinterval. Dus een observationele studie naar het natuurlijke beloop zou ook helpen om het huidige aantal AP patiënten met porfyrie aanvallen te verduidelijken. Gegevens van deze studie kunnen helpen de AHPs beter te begrijpen en helpen bij de opzet van toekomstige interventionele klinische studies.

Doel van het onderzoek

Om het natuurlijke beloop en klinische behandeling van AP-patiënten met porfyrie aanvallen te karakteriseren.

Onderzoeksopzet

Een prospectief, multi-center, multinationaal, observationeel onderzoek naar het natuurlijke beloop.

Dit onderzoek zal bestaan uit twee periodes: Deel A, waarin ook een combinatie zullen zijn van telefonisch en ziekenhuis bezoek tot en met 1 jaar, en Deel B, die optioneel op lange termijn evaluatie zal worden, door te beoordelen via enquête-instrument die uitgevoerd zal kunnen worden via email en telefonisch tot extra 3 jaar. Er zullen geen ziekenhuisbezoeken plaats vinden bij Deel B.

In Deel A, in aanmerking komende patiënten met een geschiedenis van porfyrie aanvallen zullen, als ze hun toestemming gegeven hebben, meedoen aan het onderzoek en ongeveer zes maanden later terugkomen op het onderzoekscentrum voor een controle. Een gedetailleerde medische geschiedenis en geschiedenis van medicatiegebruik (inclusief kruiden- of vitaminesupplementen) worden verzameld voor de periode sinds de porfyriediagnose van de patiënt of het ontstaan van de symptomen maar in het algemeen minstens 24 maanden voorafgaand aan het baseline bezoek. Naast het ondergaan van lichamelijke onderzoeken tijdens elk bezoek, wordt ook het bloed en de urine van de patiënten getest (om delta-aminolevulinezuur (ALA) en porfobilinogeen (PBG) te testen) en beoordelingen over de kwaliteit van leven (QoL), pijn en het gebruik van de

gezondheidszorg vervolledigd. Aanvullende bloed- en urinemonsters worden verzameld voor exploratieve biomarker analyses. Het onderzoekspersoneel zal ongeveer elke twee maanden contact opnemen met de patiënt na het Baseline bezoek om algemene gezondheidsinformatie te verzamelen, een porfyrie-telefoonbeoordeling uit te voeren en patiënten eraan te herinneren een urinemonster te sturen naar het centrale laboratorium. Als de patiënt een porfyria-aanval krijgt tijdens de onderzoeksperiode en ter plekke behandeld wordt, worden urine- en plasmamonsters evenals porfyrie-aanvalvragenlijsten en een aanvalbehandelingsformulier verzameld. Het onderzoekspersoneel zal de patiënt ongeveer één week en twee weken na de behandeling voor de aanval bellen om informatie te verkrijgen voor een porfyrie-beoordeling.

Het optionele Deel B is open voor alle patienten die voldoen aan de criteria en toestemming geven; deelnemen aan Deel A is niet de voorwaarden om deel te nemen aan Deel B. Toestemming om deel te nemen aan Deel B kan op afstand worden uitgevoerd indien dit bij de lokale regelgeving toegestaan is.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en het risico bij deelname aan deze observationele studie is voor de patiënt minimaal: 1 extra bloedafname en het invullen van 4 vragenlijsten. De bloedafname is alleen voor Deel A deelnemers.

Contactpersonen

Publiek

Alnylam Pharmaceuticals Inc

Third Street 33
Cambridge MA 02142
US

Wetenschappelijk

Alnylam Pharmaceuticals Inc

Third Street 33
Cambridge MA 02142
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Man of vrouw van 12 jaar of ouder
2. Een van de APs-diagnose (AIP, HCP, VP, of ADP) is gesteld door een porfyriespecialist inclusief een voorgeschiedenis van klinische porfyrie-eigenschappen (zoals acute aanvallen van abdominale- rug of ledenmatenpijn) met biochemisch bewijs van porfyrie tijdens een aanval (minstens één gedocumenteerd geval van urine- of plasma ALA of PBG-niveau 4 keer hoger dan normaal); en moleculaire bevestiging van minstens één van het onderstaande;
a. Acute Intermitterende Porfyrie (AIP): mutatie in het HMBS (ook wel PBGD genoemd) gen veroorzaakt door de ziekte
b. Hereditaire Coproporfyrie (HCP): ziekte veroorzaakt door mutatie in het CPOX-gen
c. Porfyria Variegata (PV): ziekte veroorzaakt door mutatie in het PPOX- gen
d. Aminolevulinic acid dehydratase deficient porphyria (ADP): disease-causing mutation in the aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) homozygous or compound heterozygous genes
e. Als er geen mutatie geïdentificeerd kan worden, komt de patiënt in aanmerking indien één van het volgende verschijnselen aanwezig: verminderde HMBS-activiteit, verhoogde faecale coproporfyrynes met een verhouding van coproporfyryne III/coproporfyryne I >4 met of zonder verhoging van faecale protoporfyryne; en de patiënt is gediagnosticeerd met AIP, HCP, VP, of ADP door een porfyrie-specialist.
3. Patiënten in deel A met aanvallen van porfyrie gedefinieerd als voldaan wordt aan 1 van de volgende:
a. patiënt die minstens 3 porfyrie-aanvallen heeft gehad (welke vereiste verhoogde pijnmedicatie of koolhydraat inname, toediening van hemine of ziekenhuisopname voor symptomen en tekenen van acute porfyrie met inbegrip van maar niet beperkt tot ernstige abdominale pijn, overgeven, tachycardie, constipatie, hypertensie of hyponatremia) binnen 12 maanden na het Baseline bezoek met tenminste 1 voorafgaande aanval welke hemine vereiste of behandeling in het ziekenhuis of kliniek;
b. patient ontvangt hemine op een gemiddelde (gemiddelde van de 12 maanden voorafgaand aan het Baseline bezoek) van een of meerdere keren per maand;
c. patient ontvangt gonadotropine-releasing hormoon-analogen (GnRH) om porfyrie-

aanvallen te voorkomen.

6. Patiënt is bereid om medische gegevens aan te leveren en/of geeft toestemming om gedetailleerde medische geschiedenis te verzamelen, inclusief porfyrie voorgeschiedenis, familiegeschiedenis en voorafgaand medicatiegebruik, over een periode van minimaal 24 maanden voorafgaand aan het Baseline bezoek.

7. Patiënt is bereid en ertoe in staat om te voldoen aan de door het protocol vereiste bezoekschema en bezoeksvereisten en levert hiertoe geschreven toestemming.;Patienten in Deel B met recente porfyrie aanvallen gedefinieerd als voldaan wordt aan 1 van de volgende:
a. patients who have experienced only 1 attack within 12 months of the Baseline Visit.
;Proefpersonen die deelnemen aan Deel B van het onderzoek moeten voldoen aan dezelfde criteria, behalve voor nieuwe proefpersonen die niet mee hebben gedaan aan Deel A, de timing van de eisen zoals is beschreven bij number 3 hierboven zijn relatief voor start Deel B onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidige deelname aan een klinisch onderzoek met onderzoeksproduct;
2. Conform de beoordeling van de onderzoeker is de patiënt geen goede kandidaat voor onderzoeksdeelname.;Proefpersonen die deelnemen aan Deel B van het onderzoek moeten voldoen aan dezelfde criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 23-03-2015

Aantal proefpersonen: 11

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-12-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2019

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
ClinicalTrials.gov	NCT02240784
CCMO	NL50347.078.14