

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, vehikelgecontroleerd fase 3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van patidegib topische gel, 2%, voor de vermindering van de ziektelast van zich voortdurend ontwikkelende basaalcelcarcinomen (BCC*s) bij patiënten met basaalcelnaevussyndroom

Gepubliceerd: 05-11-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: Het aantal nieuwe BCC*s in de 2 groepen (patidegib topische gel, 2%, en vehikel (placebo)) beoordelen, wanneer deze twee keer per dag wordt aangebracht op het gezicht van proefpersonen met syndroom van Gorlin. Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidshefweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55856

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PATIDEGIB-onderzoek

Aandoening

- Huid- en onderhuidshefweefselaandoeningen, congenitaal

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PellePharm, Inc.

Overige ondersteuning: PellePharm;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: basaalcelcarcinomen, basaalcelnaevussyndroom, syndroom van Gorlin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het aantal nieuwe BCC*s per onderwerp tegen maand 12.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor werkzaamheid zijn:

1. Het aantal nSEB's per proefpersoon in maand 12
2. Het aantal proefpersonen dat ≥ 2 nieuwe BCC's in het gezicht ontwikkelt tegen maand 12.
3. Het percentage proefpersonen dat ≥ 1 nieuwe BCC's in het gezicht ontwikkelt tegen maand 12.
4. Het aantal in aanmerking nieuwe BCC's per proefpersoon op maand 9.
5. Het aantal in aanmerking nieuwe BCC's per proefpersoon op maand 6.
6. aBCCdex verandering in score op de schaal van laesiesymptomen van baseline tot maand 12.

De verkennende eindpunten zijn:

1. Het aantal SEB's dat een klinische resolutie ondergaat op maand 12.
2. Het aantal BCC-operaties vanaf de basislijn tot en met maand 12.
3. Verandering in de score van aBCCdex Worry About Future Lesions van Baseline tot Month 12.
4. Verandering in aBCCdex Mental Health schaalscore van baseline tot maand 12.
5. Verandering in aBCCdex sociale / relationele schaalscore van baseline tot maand 12.
6. Verandering in aBCCdex Life Impact schaalscore van baseline tot maand 12.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Basaalcelnaevussyndroom (BCNS; syndroom van Gorlin) is een zeldzame autosomale dominante erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door talrijke fenotypische afwijkingen, waarvan de meest prominente de ontwikkeling van talrijke basaalcelcarcinomen (BCC*s) is gedurende de hele levensduur. Rapporten van de prevalentie verschillen; de hoogste schatting is 1:31.000. De last van de BCC*s varieert per BCNS patiënt. In het algemeen worden de BCC*s van syndroom van Gorlin-patiënten behandeld naarmate de BCC*s problematisch worden (d.w.z., bij risico op invasie van vitale structuren zoals de ogen, neus of oren, naarmate de BCC*s groot genoeg worden dat littekens vooral merkbaar zullen worden indien de behandeling wordt uitgesteld of naarmate de BCC*s groot genoeg worden buiten het gezicht zodanig dat ze vervelend worden, bij bloedingen van de BCCs). Daardoor zijn BCNS patiënten meestal nooit vrij van BCC*s; in een onderzoek naar de effecten van vismodegib versus BCC's bij syndroom van Gorlin-patiënten hadden syndroom van Gorlin-proefpersonen een gemiddelde van 27 BCC's als referentiepunt. Hoewel orale vismodegib volledige klinische zuivering kan produceren, keren de BCC's terug zodra het medicijn wordt gestopt.

Verscheidende topisch aangebrachte geneesmiddelen worden gebruikt bij de behandeling van BCC's. Sommigen van hen kunnen ongeveer 80% van het oppervlakkige subtype van BCC's genezen, wat over het algemeen buiten het gezichtsveld gebeurt, maar ze zijn over het algemeen niet bruikbaar tegen nodulaire BCC's, die met name op het gezicht het meest voorkomende subtype zijn.

Preventie van BCC's is tot nu toe beperkt tot aanbevelingen om zonlicht te vermijden. Dit advies wordt onregelmatig gevolgd door patiënten met een risico op het ontwikkelen van sporadische huidtumoren, en er is niet aangetoond dat het een statistisch significante vermindering van BCC-incidentie geeft. Na identificatie van ongecontroleerde HH-signalering als de drijvende moleculaire afwijking in alle BCC's, werden verschillende anti-HH-geneesmiddelen ontwikkeld voor de orale behandeling van BCC's. Maar vanwege hinderlijke classespecifieke bijwerkingen stoppen de meeste patiënten hun behandeling en de meeste / alle klinisch en histologisch goedgekeurde BCC's komen terug tot dezelfde grootte als vóór de behandeling. Patidegib is een semi-synthetische kleine molecule en geeft bij orale toediening een goede therapeutische werkzaamheid tegen gevorderde BCC's, maar produceert dezelfde soort nadelige effecten als andere systemische HH-remmers. Patidegib Topical Gel, 2%, wordt vervaardigd met hulpstoffen die in het algemeen als veilig worden geaccepteerd, is stabiel in de ontwikkelde gelformulering en kan zonder irritatie op de mini-varkenshuid worden aangebracht. Toepassing van Patidegib Topical Gel, 2%, vermindert significant de murine BCC-tumorgrootte in vivo en vermindert de GLI1-biomerkeruitdrukking in vitro in humane BCC-tumorexplantaten. PellePharm, Inc. ontwikkelt Patidegib Topical Gel, 2%, ter vermindering van de BCC-belasting bij personen met syndroom van Gorlin. In deze studie zal het vermogen van Patidegib Topical Gel, 2%, worden geëvalueerd om het aantal nieuwe voor chirurgie in aanmerking komende BCC's bij proefpersonen met het syndroom van Gorlin te verminderen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het aantal nieuwe BCC's in de 2 groepen (patidegib topische gel, 2%, en vehikel (placebo)) beoordelen, wanneer deze twee keer per dag wordt aangebracht op het gezicht van proefpersonen met syndroom van Gorlin.

Secundaire doelstelling:

De veiligheid en verdraagbaarheid van patidegib topische gel, 2%, beoordelen bij proefpersonen die tweemaal per dag gedurende 12 maanden worden behandeld.

Onderzoekopzet

Dit is een globaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, gestratificeerd, vehikelgecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van patidegib topische gel, 2%, die tweemaal per dag lokaal wordt aangebracht op het gezicht van volwassen proefpersonen met syndroom van Gorlin.

De proefpersonen worden gerandomiseerd (1:1) om gedurende 12 maanden ofwel patidegib topische gel, 2%, of vehikel te krijgen.

De proefpersonen zullen gestratificeerd aan de twee groepen worden toegewezen volgens geslacht, leeftijd ($\geq$ of $<$ 60 jaar) en voorafgaande therapie met hedgehog-remmers (HHI, hedgehog inhibitor).

De onderzoeksduur bedraagt ongeveer 14 maanden: een screeningsperiode van maximaal 45 dagen, actieve behandeling van 12 maanden en een opvolgingsfase voor de veiligheid van 30 dagen.

Aantal proefpersonen: Ongeveer 150 proefpersonen ingeschreven

Alle proefpersonen die het bezoek na 12 maanden/bij het verlaten van het onderzoek afleggen en hebben aangetoond dat ze tijdens het onderzoek het aanbrengen van het onderzoeksgeneesmiddel voldoende hebben nageleefd zonder belangrijke afwijkingen van het protocol, komen in aanmerking voor deelname aan het open-label uitbreidingsonderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden gerandomiseerd (1:1) om gedurende 12 maanden ofwel patidegib topische gel, 2%, of vehikel te krijgen om het aantal nieuwe BCC's in de 2 groepen (patidegib topische gel, 2%, en vehikel) te beoordelen, wanneer deze twee keer per dag wordt aangebracht op het gezicht van proefpersonen met syndroom van Gorlin an om de veiligheid en verdraagbaarheid van patidegib topische gel, 2%, te beoordelen bij proefpersonen die tweemaal per dag gedurende 12 maanden worden behandeld.

Inschatting van belasting en risico

In volledige onderzoeken met de topische gel waren de meest voorkomende bijwerkingen spierkrampen en irritatie op de toedieningsplaats (roodheid, jeuk, pijn / branderig / stekend haar en haarverlies op de toedieningsplaats).

De volgende risico's kunnen in verband worden gebracht met patidegib topische gel:

- de huid kan jeukerig, rood en/of droog worden wanneer de patiënt deze onderzoeksgel gebruikt;
- de patiënt kan last hebben van pijn/branderigheid/prikken op de plaats van aanbrengen;
- de onderzoeksgel kan van invloed zijn op de kwaliteit en hoeveelheid van de beharing in de zones waar hij wordt aangebracht.

De placebo kan ook bijwerkingen veroorzaken. De belangrijkste zijn:

- jeukende huid
- rode huid
- droge huid

Er bestaat een risico op een allergische reactie.

- uitslag
- een snelle polsslag
- zweten
- een angstig gevoel
- zwelling rond de ogen en mond
- zwelling van de keel

- piepende ademhaling
- moeite met ademen
- een plotselinge daling van de bloeddruk (waardoor de patiënt zich duizelig of licht in het hoofd voelt)
- niet kunnen ademen zonder hulp

Bloedafnamen

Het kan pijnlijk zijn als er bloed wordt afgenomen uit de ader. Sommige mensen worden duizelig of vallen flauw van een bloedafname. De patiënt kan ook een infectie krijgen, wat zeldzaam is, of een bloeding, roodheid of blauwe plek krijgen op de prikplaats.

Onbekende risico's

Patidegib topische gel, 2%, is een onderzoeksbehandeling, dus er kunnen risico's en bijwerkingen zijn die nog niet bekend zijn.

Er kunnen ook onbekende risico's zijn voor een ongeboren kind

Contactpersonen

Publiek

PellePharm, Inc.

Mission Street, Suite 1950 101
San Francisco CA 94105
US

Wetenschappelijk

PellePharm, Inc.

Mission Street, Suite 1950 101
San Francisco CA 94105
US

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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

1. De proefpersoon moet bij het screeningsbezoek ten minste 18 jaar oud zijn.
2. De proefpersoon moet voldoen aan de diagnosecriteria voor BCNS (inclusiecriterium 3).
3. De proefpersoon moet in de 24 maanden voorafgaand aan randomisatie (baseline/dag 1) ten minste 10 klinisch typische BCC*s hebben gehad, waarvan ten minste 3 op het gezicht. Daarnaast moet de proefpersoon voorafgaand aan randomisatie ten minste 2 BCC*s op het gezicht hebben met een maximale diameter van < 5 mm.
4. De proefpersoon moet bereid zijn geen topisch geneesmiddel op de huid van het gezicht aan te brengen buiten het kader van het onderzoek (zowel op voorschrift als vrij verkrijgbaar) gedurende het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria:

1. De proefpersoon heeft een topische behandeling op het gezicht of systemische therapieën gebruikt die de beoordeling van het onderzoeksgeneesmiddel zouden kunnen verstoren.
2. De proefpersoon heeft een bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel.
3. De proefpersoon heeft een systemische ziekte die niet onder controle is.
4. De proefpersoon werd in de afgelopen 5 jaar behandeld voor een invasieve kanker, met uitzondering van niet-melanoom huidkanker, baarmoederhalskanker in stadium I, ductaal carcinoom in situ van de borst of chronische lymfatische leukemie (CLL, chronic lymphocytic leukaemie) in stadium 0.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-05-2019
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Patidegib topische gel, 2%
Generieke naam:	Patidegib topische gel, 2%

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2021
Soort:	Amendement

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	EUCTR2018-001462-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03703310
CCMO	NL66329.068.18