

Een gerandomiseerd, multicentrisch, multinationalaal, open-label fase 3-onderzoek met een actieve comparator ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van Genz 112638 bij met Cerezyme gestabiliseerde patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

Gepubliceerd: 20-07-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de werkzaamheid en veiligheid van Genz 112638 te beoordelen ten opzichte van Cerezyme na een behandeling van 52 weken bij met Cerezyme gestabiliseerde patiënten met de ziekte van Gaucher type 1. De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33436

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENCORE

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG
- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

lysosomale stapelingsziekte, stofwisselingsziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genzyme

Overige ondersteuning: Contract met industrie (Genzyme Europe B.V.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Genz-112638, Glucocerebrosidase, Glucosylceramide, Ziekte van Gaucher

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is het percentage (%) patiënten dat 52 weken (de primaire analyseperiode) stabiel blijft. Het percentage wordt apart berekend voor beide behandelgroepen en ook het verschil tussen de twee behandelgroepen wordt berekend. De respons op de behandeling met Genz 112638 of Cerezyme wordt als klinisch significant beschouwd wanneer bij een patiënt zowel de hematologische parameters (hemoglobineconcentratie en trombocytentelling) als de orgaanomvang (omvang van de milt, indien van toepassing, en de lever, in veelvoud van de normale omvang [MN]) stabiel blijven. Wanneer niet wordt voldaan aan het primaire eindpunt, zal een geblindeerde commissie (Independent Adjudication Board) beoordelen en bevestigen of dit is toe te schrijven aan een verslechtering van de ziekte van Gaucher.

Secundaire uitkomstmaten

Tot de secundaire werkzaamheidseindpunten behoren onder meer de totale T-score en Z-score voor botmineraaldichtheid (dual-energy X-ray absorptiometry [DXA-scan]) van femur en lumbale wervelkolom, hemoglobineconcentratie,

trombocytentelling, en milt- en leveromvang (in MN) (aangetoond met Magnetic Resonance Imaging [MRI]).

Tot de tertiaire werkzaamheidseindpunten behoren onder meer biomarkers (chemokine CC-motief ligand 18 [CCL18] en chitotriosidase), evaluaties van botziekte (röntgenfoto, MRI en de beenmerginfiltratiescore), evaluaties van Gaucher-verschijnselen (mobiliteit, botcrises, botpijn), QOL-vragenlijsten met betrekking tot de kwaliteit van leven (Brief Pain Inventory [BPI], Fatigue Severity Score [FSS] en Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey [SF-36]), en behandelingsvoorkeur (orale vs. intraveneuze therapie).

De verkennende eindpunten omvatten naast het scoresysteem voor de ernst van de Gaucher-ziekte (DS3) ook de procentuele veranderingen ten opzichte van baseline in mogelijke biomarkers, waaronder glucosylceramide (GL 1), dat in gedroogde bloeddruuppels op filterpapier en in plasma wordt geanalyseerd, ceramide, hoogsensitieve C-reactieve proteïne (hs-CRP), apolipoproteïne B100, sfingomyeline en Macrophage Inflammatory Protein-1 beta (MIP-1*), dat in plasma wordt geanalyseerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een gerandomiseerd, multicentrisch, multinationaal, open-label fase 3-onderzoek met een actieve comparator ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van Genz 112638 bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die gedurende ten minste 3 jaar zijn behandeld met

Cerezyme.

Nadat de patiënt toestemming heeft verleend, zullen er screeningsonderzoeken plaatsvinden om vast te stellen of de patiënt in aanmerking komt voor deelname. De randomisatie zal worden gestratificeerd. De patiënten zullen in 2 groepen worden gestratificeerd op basis van hun huidige dosis Cerezyme (Cerezyme < 35 U/kg/per 2 weken [q2w] of Cerezyme * 35 U/kg/q2w). De gestratificeerde patiënten worden vervolgens in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd om gedurende 52 weken (de primaire analyseperiode) Genz 112638 te ontvangen of de behandeling met Cerezyme voort te zetten.

Het onderzoek zal bestaan uit een screeningsperiode (van dag -28 tot dag -1), een primaire analyseperiode (dag 1 tot en met week 52), een langetermijnbehandelperiode (na week 52 [week 52 + 1 dag; daarmee wordt de eerste dag na afronding van alle onderzoeken van week 52 bedoeld waarop medicatie wordt toegediend] tot het einde van het onderzoek) en een nacontroleperiode (30 tot 37 dagen na de laatste dosis).

Patiënten die zijn ingedeeld voor Genz 112638 leggen bezoeken af aan de onderzoekslocatie op dag 1, in week 2, 4, 6, 8, 13, 26, 39, 52, 65, 78, 91 en 104 en vervolgens één keer per 3 maanden tot het einde van het onderzoek. Patiënten die zijn ingedeeld voor Cerezyme leggen bezoeken af aan de onderzoekslocatie op dag 1, in week 13, 26, 39, 52, week 52 + 1 dag, week 54, 56, 58, 60, 65, 78, 91 en 104 en vervolgens één keer per 3 maanden tot het einde van het onderzoek.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de werkzaamheid en veiligheid van Genz 112638 te beoordelen ten opzichte van Cerezyme na een behandeling van 52 weken bij met Cerezyme gestabiliseerde patiënten met de ziekte van Gaucher type 1. De secundaire doelstelling van dit onderzoek is aan te tonen dat de meerderheid van de met Cerezyme gestabiliseerde patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 die Genz-112638 krijgen, na een behandeling van 52 weken nog steeds stabiel zijn. De tertiaire doelstelling van dit onderzoek is de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek (PK) van Genz 112638 op de lange termijn te evalueren bij met Cerezyme gestabiliseerde patiënten met de ziekte van Gaucher type 1.

Onderzoeksopzet

zie 'achtergrond van het onderzoek'

Onderzoeksproduct en/of interventie

zie 'achtergrond van het onderzoek'

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patiënten bestaat uit:

- Een significante tijdsinvestering. Gedurende de eerste 104 weken 16 bezoeken aan het centrum en daaropvolgend 1 bezoek elke 3 maanden. De bezoeken nemen gemiddeld 1 tot 8 uur in beslag.
- Er worden invasieve onderzoeken gedaan:
 1. PK bepalingen tijdens de meeste bezoeken tot en met Week 104. Daarna 1 maal per jaar. Zie protocol tabel 9-4 in sectie 9.5 (Pharmacokinetic Assessments).
 2. In het kader van dit onderzoek worden röntgenfoto*s gemaakt van de borstkas en ruggewervels. De intensiteit van het licht dat voor de foto*s wordt gebruikt, kan celbeschadigingen tot gevolg hebben. Deze schade wordt meestal door het lichaam zelf gerepareerd. De adviescommissie stralenbelasting kwalificeert het risico van de effectieve dosis als 'intermediate'.
 3. Een zenuwgeleidingsonderzoek vindt tweemaal in het eerste jaar en eenmaal aan het einde van de studie plaats.

Contactpersonen

Publiek

Genzyme

Gooimeer 10
1411DD Naarden
NL

Wetenschappelijk

Genzyme

Gooimeer 10
1411DD Naarden
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)

1. De patiënt is bereid en in staat voorafgaand aan de verrichting van onderzoeksgelateerde procedures een toestemmingsformulier te ondertekenen.
2. De patiënt is op het moment van randomisatie tussen de 18 en 65 jaar oud.
3. De patiënt dient zich voorafgaand aan de randomisatie in Tanner-stadium 4 of hoger te bevinden.
4. Bij de patiënt is de diagnose ziekte van Gaucher type 1 gesteld en bevestigd door een op basis van enzymanalyses gedocumenteerde deficiënte activiteit van zuur *-glucosidase.
5. De patiënt stemt in met de afname van een bloedmonster voor genotypering van de ziekte van Gaucher (behalve als het genotype van de patiënt al beschikbaar is), chitotriosidase en cytochroom P450 2D6 (CYP2D6), dit laatste om de voorspelde metabole snelheid van de patiënt te categoriseren.
6. De patiënt is gedurende ten minste 3 jaar met Cerezyme behandeld in een voorgeschreven dosis van * 20 U/kg tot * 60 U/kg ($\pm$ 5 U/kg) q2w gedurende het laatste jaar van de behandeling en er hebben geen dosisverlagingen, veranderingen van het behandelregime of onderbrekingen van de behandeling gedurende meer dan 6 opeenvolgende maanden voorafgaand aan randomisatie plaatsgevonden.
7. Voorafgaand aan de randomisatie is de ziekte van Gaucher bij de patiënt klinisch stabiel. Klinisch stabiele ziekte van Gaucher wordt gedefinieerd als een patiënt aan alle onderstaande criteria voldoet:
 - A. geen botcrisis en geen symptomatische botziekte zoals botpijn ten gevolge van osteonecrose en/of pathologische fracturen in het afgelopen jaar; geen acute pathologische botproblemen (bijv. osteonecrose, pathologische fracturen) aantoonbaar met beeldvormende technieken, zoals vastgesteld na beoordeling door een centrale botbeoordelaar;
 - B. gemiddelde hemoglobineconcentratie van * 11 g/dl voor vrouwen en * 12 g/dl voor mannen bij de screening;
 - C. gemiddelde trombocytentelling van * 100.000/mm³ bij de screening.
8. De miltomvang van de patiënt is maximaal 10 keer de normale omvang of de patiënt heeft een totale splenectomie ondergaan (op voorwaarde dat de splenectomie > 3 jaar voor randomisatie heeft plaatsgevonden).
9. De leveromvang van de patiënt is maximaal 1,5 keer de normale omvang.
10. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten voorafgaand aan de randomisatie een zwangerschapstest hebben ondergaan en de uitslag moet aantoonbaar negatief zijn. Daarnaast dienen alle vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd voor de gehele duur van het onderzoek een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken (een barrièremiddel of een anticonceptiepil met ethinylestradiol en norethindron of vergelijkbare

werkzame bestanddelen).

11. De patiënt is bereid vanaf 72 uur voor de toediening van de eerste dosis Genz 112638 en voor de gehele duur van het onderzoek geen grapefruits te eten of grapefruitsap te drinken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft in de 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie een behandeling met farmacologische chaperones of een substraatverlagende behandeling gekregen.
2. De patiënt heeft een gedeeltelijke of totale splenectomie ondergaan in de 3 jaar voorafgaand aan de randomisatie.
3. De patiënt vertoont neurologische (bijv. perifere neuropathie, tremor, epileptische aanvallen, parkinsonisme of cognitieve disfunctie) of pulmonale verschijnselen (zoals pulmonale hypertensie) die verband houden met de ziekte van Gaucher.
4. De patiënt is afhankelijk van transfusies.
5. De patiënt heeft een gedocumenteerd tekort aan ijzer, vitamine B12 of folaat waarvoor nog een behandeling moet worden gestart of dat al wordt behandeld maar nog niet is gestabiliseerd en dat al minimaal 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie bestond.
6. De patiënt heeft gedocumenteerde oesofagale varices of een leverinfarct in de voorgeschiedenis, of heeft op dit moment leverenzymwaarden (alanineaminotransferase [ALAT] / aspartaataminotransferase [ASAT]) of totaal-bilirubinewaarden die > 2 keer de bovengrens van normaal (ULN) bedragen. Dit criterium geldt niet als de patiënt het syndroom van Gilbert heeft.
7. De patiënt heeft naast de ziekte van Gaucher nog een andere klinisch significante aandoening, zoals een cardiovasculaire, renale, hepatische, gastro-intestinale, pulmonale, neurologische, endocriene, metabole (o.a. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie) of psychiatrische aandoening, heeft andere medische aandoeningen of ernstige bijkomende ziekten die naar het oordeel van de onderzoeker reden zijn om de patiënt niet aan het onderzoek te laten deelnemen.
8. Het is bekend dat de patiënt aan een of meerdere van de volgende aandoeningen lijdt: klinisch significant coronair vaatlijden inclusief een geschiedenis van myocardinfarct (MI) of aanhoudende verschijnselen of symptomen die passen bij ischemische hartziekte of hartfalen; klinisch significante aritmieën of geleidingsstoornissen, zoals een tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (AV-blok), volledig bundeltakblok, verlengd QTc-interval, of aanhoudende ventrikeltachycardie (VT).
9. De patiënt is positief getest op hiv-antilichamen (humaan immunodeficiëntievirus), hepatitis-C-antilichamen of hepatitis-B-surface-antigenen.
10. De patiënt heeft in de 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie een onderzoeksgeneesmiddel ontvangen.
11. De patiënt staat gedurende de onderzoeksperiode ingepland voor een ziekenhuisopname, ook als het een electieve ingreep betreft.
12. De patiënt heeft in de 5 jaar voorafgaand aan de randomisatie kanker gehad, met uitzondering van basocellulair carcinoom.
13. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding.
14. De patiënt is in de 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie behandeld met een

geneesmiddel dat het QTc-interval zou kunnen verlengen of met een mechanische remmer van PGP.

15. De patiënt is in de 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie behandeld met een geneesmiddel dat CYP2D6 kan stimuleren of remmen, met uitzondering van premedicatie voor de Cerezyme-infusie. Premedicatie voor de Cerezyme-infusie is toegestaan tot maximaal 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis Genz-112638.

16. De patiënt heeft in de 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie voor het eerst (d.w.z. er is geen sprake van chronisch gebruik) geneesmiddelen gekregen waarvan bekend is dat ze CYP3A4 stimuleren of remmen of waarvan bekend is dat ze PGP competitief remmen of stimuleren.

17. De patiënt kan CYP2D6 slecht metaboliseren en wordt chronisch behandeld met remmers van CYP3A4 en er zijn geen geschikte alternatieve geneesmiddelen beschikbaar voor de patiënt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2009
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cerezyme
Generieke naam:	imiglucerase

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet beschikbaar
Generieke naam:	nog niet beschikbaar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2008-005223-28-NL
CCMO	NL28513.018.09