

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en farmacodynamiek van AT1001 bij patiënten met de ziekte van Fabry en met AT1001-responsieve GLA-mutaties

Gepubliceerd: 15-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van deze studie is het vergelijken van het effect van AT1001 (migalastat hydrochloride) versus placebo op de GL-3 in de nieren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34756

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Orale AT1001 bij patiënten met de ziekte van Fabry

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

metabolische ziekte, ziekte van Fabry

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amicus Therapeutics

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AT1001, Fabry, GLA mutatie, metabolische ziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

het effect vergelijken van AT1001 met placebo op GL-3 uit de nieren, bepaald door het histologisch vastleggen van het aantal inclusies in interstitiële capillairen na 6 maanden behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

GL-3 gehalte in urine

Nierfunctie (bepaald via iohexol GFR, eGFR, 24-uursurine-eiwit)

Veiligheid en verdraagzaamheid

Hart Functie

Door de patient gemelde uitslagen (3 vragenlijsten)

Leukocytentelling alfa-Gal A activiteit

Histologische onderzoeksbeoordeling van de nieren

Farmacokinetiek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met de ziekte van Fabry hebben een verandering van het genetisch

materiaal (DNA) geërfd, wat resulteert in lager dan normaal niveau van het enzym alfa-galactosidase A (alpha-Gal A). Het alpha-Gal enzym is van belang om het lichaam te helpen afbreken en ontdoen van bepaalde soorten vetstoffen. Deze vetstoffen heten glycolipiden en zijn aanwezig in de meeste cellen van gezonde mensen. Bij de ziekte van Fabry, omdat het enzym niet aanwezig is of aanwezig is in kleine hoeveelheden, is er een ophoping van vetstoffen in verschillende weefsels zoals de nieren, hart, huid en bloedvaten. Er wordt aangenomen dat het verhoogde niveau van deze vetstoffen, met name de glycolipide globotriaosylceramide (GL-3), de klinische symptomen veroorzaken die vaak gezien worden bij de ziekte van Fabry.

Wanneer enzymen zoals alfa-Gal A worden geproduceerd door de cellen, moeten ze worden gevouwen in een vorm die in staat is om het overtollige GL-3 kwijt te raken.

Sommige veranderingen in het gen dat de oorzaak is van de ziekte van Fabry, hebben een dusdanige invloed op de correcte vouwing van de alfa-Gal A enzym dat het eiwit wordt vernietigd door de cel. Er wordt aangenomen dat AT1001 het enzym helpt bij het correct vouwen, en het zou de enzym niveaus in de cellen van het menselijk lichaam kunnen verhogen. Als gevolg hiervan kan AT1001 de opbouw van vetstoffen, zoals GL-3 in het lichaam, onderbreken wat zou kunnen helpen bij het verbeteren van ziekte symptomen.

Dit onderzoek meet het effect van de AT1001 behandeling op de GL-3 niveaus in de nieren. GL-3 in de nieren wordt gemeten op twee verschillende manieren: door het nemen van monsters (biopten) van weefsel van de nier om te kijken naar GL-3 opbouw (inclusies) in bepaalde cellen, en door het meten van de niveaus van GL-3 in het urine. Bovendien zullen de effecten van de AT1001 behandeling op de nierfunctie, hartfunctie, en de gezondheidstoestand bestudeerd worden.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het vergelijken van het effect van AT1001 (migalastat hydrochloride) versus placebo op de GL-3 in de nieren.

Onderzoeksopzet

Deze dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie zal uitgevoerd bij 60 patiënten op ongeveer 30 locaties wereldwijd. De studie zal bestaan uit twee fasen:

Fase 1 omvat een screening periode van maximaal 2 maanden, gevolgd door een 6-maanden durende behandelingsperiode die zal bestaan uit 4 bezoeken aan de kliniek. Patiënten worden in gelijke delen gerandomiseerd, ze ontvangen AT1001 of placebo.

Na het voltooien van de 6 maanden durende dubbelblinde fase, zullen alle patiënten in fase 2 van de studie, de een open-label fase, AT1001 ontvangen. Fase 2 behandeling duurt 6 maanden en omvat 4 bezoeken aan de kliniek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

in fase 1 ontvangen de patienten eenmaal daags 150 mg AT1001 om de andere dag of eenmaaldaags placebo om de andere dag. Tijdens de open-label periode (fase 2) ontvangen patienten alleen AT1001

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan de studie zal leiden tot een totaal van negen bezoeken, gedurende 15 maanden. Studie evaluaties omvatten klinische laboratoriumtesten (bij elk bezoek), 12-lead ECG (bij elk bezoek), nier biopsie (op 3 bezoeken), nierfunctie testen (op 3 bezoeken), echocardiografie (op 3 bezoeken), en de patiënt gemelde uitslagen via vragenlijsten (op 3 bezoeken).

AT1001 heeft uitgebreide niet-klinische en klinische proeven ondergaan, en tot op heden zijn er geen significante veiligheidsproblemen ontstaan. De belangrijkste potentiële risico's voor proefpersonen die deelnemen aan dit onderzoek worden naar verwachting de risico's die een meerdere nierbiopsie met zich meebrengen, en de mogelijke progressie van de ziekte. Gebruik van intraveneuze iohexol heeft een lage incidentie van bijwerkingen. Patienten zullen worden geïnformeerd over andere behandelingen die beschikbaar zijn voor de ziekte van Fabry en alternatieven voor deelname studie.

Contactpersonen

Publiek

Amicus Therapeutics

6 Cedar Brook Drive
Cranbury, NJ 08512
US

Wetenschappelijk

Amicus Therapeutics

6 Cedar Brook Drive
Cranbury, NJ 08512
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)

1. Mannen of vrouwen van 16 tot en met 74 jaar, bij wie de diagnose *ziekte van Fabry* is gesteld.
2. Bevestigde GLA-mutatie met aangetoonde responsiviteit op AT1001 in-vitro
3. Patienten die nooit behandeld zijn met ERT of die gedurende ten minste 6 maanden voor het screeningsbezoek van het onderzoek geen ERT-behandeling hebben ondergaan.
4. De uitslag van GL-3 uit urine is bij het screeningsbezoek meer dan 4 maal zo hoog als de bovengrens van normaal.
5. Proefpersonen die angiotensineconverterende enzymremmers (ACEI*s) of angiotensinereceptorblokkers (ARB*s) gebruiken, moeten minstens 4 weken voor hun eerste visite een stabiele dosis hebben gehad.
6. Vrouwen die zwanger kunnen worden en alle mannen stemmen ermee in tijdens het onderzoek en tot 30 dagen na afronding van de studie medisch geaccepteerde anticonceptiemethoden te gebruiken.
7. De proefpersoon is bereid en bij machte een informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen (en instemming, indien van toepassing).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft een niertransplantatie ondergaan of staat gepland een dergelijke ingreep te ondergaan, of is momenteel dialysepatiënt.
2. eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (chronische nierinsufficiëntie fase 4 of 5) op basis van MDRD (aangepast dieet bij nierinsufficiëntie)-vergelijking bij screening.
3. QTc * 450 msec bij mannen of * 470 msec bij vrouwen bij Screening.
4. Zwanger of geeft borstvoeding.
5. Voorgeschiedenis van allergie of overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel

(inclusief hulpstoffen) of andere iminosuikers (bijv. miglustat, miglitol).

6. De proefpersoon wordt behandeld of is binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste visite behandeld met een experimenteel geneesmiddel.

7. De proefpersoon wordt momenteel met AT1001 behandeld of is ooit met dit middel behandeld.

8. Enigerlei bijkomende aandoening of een gelijktijdig gebruikte medicatie die geacht wordt een contraindicatie te zijn bij een nier biopsie, die een nauwkeurige interpretatie van de onderzoeksgegevens zou verhinderen.

9. Andersoortige ongeschiktheid voor deelname aan het onderzoek, naar de mening van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2010
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Migalastat Hydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
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	EUCTR2009-013459-31-NL
CCMO	NL29907.018.09