

Een gerandomiseerd, multicentra, multinationalaal, open-label fase-3B-onderzoek met parallelle groepen naar Fabrazyme (agalsidase beta) bij mannelijke, pediatrische patiënten met de ziekte van Fabry zonder ernstige symptomen die hiervoor nog niet eerder zijn behandeld

Gepubliceerd: 04-07-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

De doelstellingen van dit open-label onderzoek zijn het beoordelen van de werkzaamheid (GL-3-klaring), farmacokinetiek (PK) en de veiligheidsparameters (inclusief immunogeniciteit) van 2 alternatieve doseringsschema's van Fabrazyme (0,5 mg/kg één...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35372

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FIELD [Fabrazyme: Vroegtijdig Ingrijpen met een Lagere Dosering]

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

erfelijke enzym deficiëntie, stofwisselingsziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genzyme

Overige ondersteuning: Fabrikant financiert het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fabrazyme, Kinderen, Lagere dosering, Ziekte van Fabry

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de histologische evaluatie van

GL-3-inclusies in het vaatendotheel van de bovenste huidlaag door middel van

histochemische lichtmicroscopie (LM) tijdens de screening op dag 1, week

52/jaar 1, week 156/jaar 3, en week 260/jaar 5.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten zijn het effect van de behandeling met

Fabrazyme op de klaring van GL-3 in plasma en urine, gemeten tijdens de

screening en één keer in de 3 maanden gedurende het eerste jaar (t/m week

52/jaar 1) en daarna één keer in de 6 maanden.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Dit is een gerandomiseerd, multicentra, multinationalaal, open-label onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van 2 alternatieve doseringsschema's van Fabrazyme (0,5 mg/kg q2w en 1,0 mg/kg q4w) voor de behandeling van mannelijke,

pediatrische patiënten met de ziekte van Fabry zonder ernstige symptomen die hiervoor nog niet eerder zijn behandeld. Er zullen ongeveer 45 mannelijke patiënten van * 5 en * 18 jaar worden behandeld met Fabrazyme. Patiënten zullen bij aanmelding naar leeftijd worden ingedeeld (5 t/m 11 jaar (kinderen) en 12 t/m 18 jaar (jongeren)) om ervoor te zorgen dat beide behandelingsgroepen een vergelijkbare leeftijdssamenstelling hebben. Patiënten worden vervolgens gerandomiseerd voor een behandeling met intraveneus (IV) toegediende Fabrazyme in een dosering van ofwel 0,5 mg/kg q2w ofwel 1,0 mg/kg q4w. Patiënten worden gedurende 5 jaar (260 weken) behandeld. Patiënten die aan specifieke criteria voldoen kunnen de mogelijk krijgen Fabrazyme infusies thuis toegediend te krijgen na week 28/maand 6/jaar 0,5 voor degenen die infusies één keer in de twee weken (q2w) krijgen en na week 52/jaar 1 voor patiënten die één keer per 4 weken (q4w) Fabrazyme krijgen toegediend. Een onafhankelijke Data Monitoring Committee (DMC) zal toezicht houden op de veiligheid, aanpassingen van de doses en het ziekteverloop. Als er sprake is van een gedocumenteerde, significante progressie van de ziekte van Fabry, dan kan de dosis Fabrazyme voor de desbetreffende patiënten eventueel worden verhoogd tot het goedgekeurde doseringsschema van 1,0 mg/kg q2w na overleg met en goedkeuring van de medisch monitor van Genzyme, de onderzoeker en de DMC. Een patiënt die overstapt naar een dosering van 1,0 mg/kg q2w zal verder worden onderzocht in het kader van dit onderzoek. Na 5 jaar aan het onderzoek te hebben deelgenomen wordt patiënten aangeraden aan de Fabry Registry

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van dit open-label onderzoek zijn het beoordelen van de werkzaamheid (GL-3-klaring), farmacokinetiek (PK) en de veiligheidsparameters (inclusief immunogeniciteit) van 2 alternatieve doseringsschema's van Fabrazyme (0,5 mg/kg één keer in de 2 weken [q2w] en 1,0 mg/kg één keer in de 4 weken [q4w]) voor de behandeling van mannelijke, pediatrische patiënten met de ziekte van Fabry zonder ernstige symptomen die hiervoor nog niet eerder zijn behandeld.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, multicentra, multinationalaal, open-label onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van 2 alternatieve doseringsschema's van Fabrazyme (0,5 mg/kg q2w en 1,0 mg/kg q4w) voor de behandeling van mannelijke, pediatrische patiënten met de ziekte van Fabry zonder ernstige symptomen die hiervoor nog niet eerder zijn behandeld. Er zullen ongeveer 45 mannelijke patiënten van * 5 en * 18 jaar worden behandeld met Fabrazyme.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden behandeld met Fabrazyme in een dosering van 0,5 mg/kg q2w of 1,0 mg/kg q4w (respectievelijk 131 of 66 infusies). De infusies worden in eerste instantie

toegediend met een snelheid van niet meer dan 15 mg/uur. Na 8 infusies en nadat is vastgesteld dat de patiënt het middel verdraagt, kan de infusiesnelheid geleidelijk worden verhoogd met 5mg/kg per infusie. Voor patiënten die zijn gerandomiseerd voor een dosering van 0,5 mg/kg q2w dient de totale duur van de infusie niet minder dan 45 minuten te bedragen en voor patiënten die zijn gerandomiseerd voor een dosering van 1,0 mg/kg q4w dient de duur van de infusie niet minder dan 1,5 uur te bedragen. De infusie snelheden kan constant zijn gedurende de infusieperiode of de infusiesnelheid kan trapsgewijs verhoogd worden. Patiënten dienen op de onderzoekslocatie of thuis gedurende ten minste één uur na elke infusie goed in de gaten te worden gehouden. Als er sprake is van een beschreven, significante progressie van de ziekte van Fabry, dan kan de dosis Fabrazyme voor de desbetreffende patiënten eventueel worden verhoogd tot het goedgekeurde doseringsschema van 1,0 mg/kg q2w. Een dergelijke aanpassing is alleen toegestaan na overleg met en goedkeuring van de medische monitor van Genzyme, de onderzoeker en de DMC. Deze patiënten zullen verder worden onderzocht in het kader van dit onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Omschrijving en inschatting van belasting en risico.

De belasting voor de proefpersonen bestaat uit:

1. Een significante tijdsinvestering, nl. gedurende het 1e studie jaar 14 tot 27 bezoeken aan het centrum, en gedurende jaar 2 t/m 5 jaarlijks 2 bezoeken aan het centrum. Er vanuit gaande dat de patiënten overgaan naar thuis infusies. De bezoeken nemen gemiddeld vrijwel een gehele werkdag in beslag.
2. De behandeling met Fabrazyme brengt naast de tijdsinvestering (zie boven) ook de belasting van het inbrengen van een infuus met zich mee. Dit infuus zal ook gebruikt worden voor het afnemen van bloed om zodoende de belasting zo gering mogelijk te maken. Infusie met Fabrazyme kan leiden tot infusie reacties (m.n. rillingen, ziek voelen) die in het algemeen goed reageren op verlagen van de infusie inloopsnelheid.
3. Er worden invasieve onderzoeken gedaan:
 - A. Huidbipten (4x). Dit brengt een geringe belasting met zich mee.
 - B. GFR meting d.m.v. de lohexol techniek (6x). Dit brengt een significante belasting met zich mee: de tijdsinvestering is meer dan 5 uur en er dienen twee infusen (beide armen) te worden ingebracht.
 - C. PK bepalingen op dag 1 en jaar 1. Dit brengt een significante belasting met zich mee: de tijdsinvestering is meer dan 8 uur en er dient een infuus te worden ingebracht in de contralaterale arm.
 - D. Nierbipten (optioneel 2x). Dit brengt een significante belasting met zich mee. Het onderzoek wordt door kinderen in het algemeen als bedreigend ervaren. Milde sedatie kan dit gevoel eventueel verminderen. Na het bipt dient het kind gedurende een aantal uren bedrust te houden. Er is een gering (< 1%) risico op ernstige complicaties die interventie noodzakelijk kunnen maken.
 - E. Oogonderzoek (optioneel 3x). Om goed in het oog te kunnen kijken worden oogdruppels gebruikt die de pupil verwijden. De patiënt kan hierdoor een paar uur wazig zien, en fel licht kan pijnlijk zijn.

Contactpersonen

Publiek

Genzyme

Gooimeer 10
1411 DD Naarden
NL

Wetenschappelijk

Genzyme

Gooimeer 10
1411 DD Naarden
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënt en/of de ouder(s)/voogd(en) van de patiënt dient/dienen een ondertekend toestemmingsformulier te overhandigen voordat er procedures kunnen worden uitgevoerd in het kader van dit onderzoek.
2. Bij de patiënt moet sprake zijn van een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry, vastgesteld aan de hand van een activiteit van Alfa-galactosidase A (Alfa-GAL) in leukocyten van > 4 nmol/uur/mg (deze bepaling verdient de voorkeur). Als bepaling op basis van de Alfa-

- GAL-activiteit in leukocyten niet mogelijk is, dan kan de patiënt geïnccludeert worden als een Alfa-GAL-activiteit in plasma van $> 1,5$ nmol/uur/ml is vastgesteld en alleen met goedkeuring van de medische monitor (Alle uitslagen zijn afkomstig van een centraal laboratorium).
3. Bij de patiënt moet accumulatie van globotriaosylceramide (GL-3) zijn aangetoond aan de hand van GL-3-concentraties in plasma ($> 7,0$ ug/ml) en/of in urine ($> 0,03$ mg GL-3/mmol creatinine). (Vastgesteld door centrale onderzoekslaboratoria).
 4. De patiënt moet mannelijk en tussen de * 5 en * 18 jaar oud zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bij de patiënt is sprake van albuminurie (de albumine/creatinine-ratio in de eerste ochtendurine bedraagt > 30 mg/g bij ten minste 2 van 3 opeenvolgende monsters die elk met een interval van ten minste 1 week zijn verkregen).
2. Bij de patiënt is sprake van een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van > 90 mL/min/1,73 m², bepaald m.b.v. iohexol. Bij een gedocumenteerde lage proteïne inname zijn waarden tot 80 mL/min/1,73 m² acceptabel mits overlegt met de Medische monitor van Genzyme.
3. De patiënt heeft een beroerte of een TIA (voorbijgaande ischemische aanval) gehad (gedocumenteerd) of, indien er een MRI (magnetische resonantie-beeldvorming) is uitgevoerd, er is sprake van heldere laesies van > 2 mm in de witte stof of de basale ganglia op T2- of FLAIR gewogen (Fluid Attenuated Inversion Recovery) beelden.
4. De patiënt lijdt aan ernstige en terugkerende acroparesthesiën die door de arts zijn beoordeeld als frequente (meer dan één keer per week) perioden van pijn gedurende ten minste 3 maanden die de uitvoering van dagelijkse activiteiten beïnvloeden, ongeacht de medicatie.
5. De patiënt heeft een einddiastolische verdikking van de achterwand van de linkerventrikel (LVPWTd) en/of een einddiastolische verdikking van het interventriculaire septum (IVSTd) van * 2 standaardafwijkingen (2 SD) in vergelijking met normale waarden (gebaseerd op de normale, aan het lichaamsoppervlak gerelateerde waarden, bepaald door Kampmann et al., 2000), vastgesteld op de onderzoekslocatie.
6. De patiënt heeft eerder een specifieke behandeling voor de ziekte van Fabry ondergaan.
7. De patiënt heeft in de 30 dagen voorafgaand aan zijn/haar deelname aan dit onderzoek deelgenomen aan een onderzoek waarbij een onderzoeksgeneesmiddel is toegediend/ingenomen.
8. Bij de patiënt is sprake van een medische aandoening of een andere omstandigheid die naar mening van de onderzoeker een belemmering zou kunnen vormen voor de therapietrouw van de patiënt.
9. Bij de patiënt is sprake van een medische aandoening of een andere omstandigheid, zoals diabetes mellitus, die naar mening van de onderzoeker de interpretatie van de onderzoeksresultaten zou kunnen beïnvloeden.
10. De patiënt wordt behandeld met ACE-remmers (remmers van het angiotensine-converterend enzym)/AR-remmers (angiotensinereceptor-remmers).
11. De patiënt heeft een contra-indicatie zoals vermeld in de labels van Fabrazyme en/of iohexol (Omnipaque)
12. De patiënt of zijn/haar ouder(s)/wettelijke voogd(en) is/zijn niet bereid zich aan de protocoleisen te houden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-09-2008
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fabrazyme
Generieke naam:	Agalsidase beta
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
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	EUCTR2007-005668-28-NL
CCMO	NL22244.018.08