

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentra fase-3-onderzoek ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van Genz 112638 bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1

Gepubliceerd: 29-06-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is de werkzaamheid en veiligheid te bevestigen van Genz 112638 bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 na 39 weken behandeling. Het secundaire doel van dit onderzoek is de werkzaamheid, veiligheid en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35650

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENGAGE

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: Eliglustattartraat, Genz-112638, Ziekte van Gaucher

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de procentuele verandering in de omvang van de milt (in MN) ten opzichte van het uitgangsniveau na 39 weken behandeling met Genz-112638 in vergelijking met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Tot de secundaire werkzaamheidseindpunten behoren absolute veranderingen in hemoglobinewaarde (in g/dl) ten opzichte van het uitgangsniveau en procentuele veranderingen in leveromvang (in MN) en in trombocytentelling ten opzichte van het uitgangsniveau.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit fase 3 onderzoek, ENGAGE, bestaat uit 2 perioden: een dubbelblinde primaire analyseperiode (van dag 1 tot week 39) en een open-label periode (na week 39 [dag 1 van de open-label periode] tot aan het einde van het onderzoek).

De dubbelblinde primaire analyseperiode omvat een screeningperiode (van dag -45 tot dag -1), een dosisafstemmingsperiode (van dag 1 tot week 4) en een behandelingsperiode (na week 4 tot week 39). Nadat de patiënt (en/of zijn/haar ouder/voogd) een toestemmingsformulier heeft ondertekend, ondergaat de patiënt

een screening. Als de patiënt voldoet aan alle deelnamecriteria, wordt de patiënt gerandomiseerd. Op basis van deze randomisering krijgt de patiënt gedurende 39 weken Genz 112638 of een placebo toegediend.

Na voltooiing van week 39 van het onderzoek gaan de patiënten over naar de open-label periode, waarbij alle patiënten Genz 112638 krijgen toegediend in de periode na week 39 (dag 1 van de open-label periode) tot aan het einde van het onderzoek. De open-label periode omvat een dosisafstemmingsperiode (na week 39 tot week 47), een langetermijnbehandelingsperiode (van week 48 tot aan het einde van het onderzoek, met inbegrip van een follow-up periode voor de veiligheid [30 tot 37 dagen na de laatste behandelingsdosis van de patiënt]).

Alle patiënten worden in twee groepen ingedeeld op basis van hun miltvolume (in veelvouden van normaal volume [MN]) om een evenwicht tussen de behandelingsgroepen te verkrijgen. De patiënten binnen elk van beide groepen worden vervolgens gerandomiseerd in verhouding 1:1 voor toediening van Genz 112638 of placebo.

De twee groepen zijn:

- * Groep 1: laag miltvolume (8 tot 20MN)
- * Groep 2: hoog miltvolume (>20 tot 30MN)

DUBBELBLINDE PRIMAIRE ANALYSEPERIODE:

Na de screening voor de dubbelblinde primaire analyseperiode worden de patiënten die voldoen aan alle deelnamecriteria in de verhouding 1:1 gerandomiseerd voor toediening van Genz 112638 of placebo.

Op dag 1 van de dubbelblinde primaire analyseperiode krijgen de patiënten die zijn gerandomiseerd voor toediening van Genz 112638 op de onderzoekslocatie 50 mg Genz 112637 toegediend (in de vorm van één 50 mg Genz 112638-capsule en één 100 mg placebocapsule). De patiënten die zijn gerandomiseerd voor toediening van placebo krijgen op de onderzoekslocatie overeenkomstige placebocapsules toegediend (één 50 mg placebocapsule en één 100 mg placebocapsule). Op dag 1 ontvangen de patiënten alleen de ochtenddosis van Genz 112638 of placebo. De onderzoeker en het Genzyme-onderzoeksteam worden niet op de hoogte gebracht van de PK-gegevens.

De b.i.d.-toediening begint op dag 2. De patiënten die zijn gerandomiseerd voor toediening van placebo ontvangen overeenkomstige placebocapsules b.i.d. (in de vorm van één 50 mg placebocapsule en één 100 mg placebocapsule per dosis) vanaf de ochtend van dag 2 tot week 39. Patiënten die zijn gerandomiseerd voor toediening van Genz 112638 krijgen 50 mg Genz 112638 b.i.d. toegediend (in de vorm van één 50 mg Genz 112638-capsule en één 100 mg placebocapsule per dosis) vanaf de ochtend van dag 2 tot week 4. Bij patiënten die zijn gerandomiseerd voor toediening van Genz 112638 wordt de dosis aangepast op basis van de dalconcentratie van Genz 99067 in het plasma, afgenomen in week 2 PK. Bij patiënten met een Genz 99067-concentratie van < 5 ng/ml in het plasma wordt de

behandelingsdosis in week 4 verhoogd tot 100 mg Genz 112638 b.i.d. (in de vorm van één 100 mg Genz 112638-capsule en één 50 mg placebocapsule per dosis) voor de rest van de dubbelblinde primaire analyseperiode. Bij patiënten met een Genz 99067-concentratie van ≥ 5 ng/ml in het plasma blijft de behandelingsdosis 50 mg Genz 112638 b.i.d. (in de vorm van één 50 mg Genz 112638-capsule en één 100 mg placebocapsule per dosis) voor de rest van de dubbelblinde primaire analyseperiode.

Gedurende de dubbelblinde primaire analyseperiode zijn de patiënt, de onderzoeker en het Genzyme-onderzoeksteam niet op de hoogte van de identiteit van de placebo- of Genz 112638-capsules; de onderzoeker en het Genzyme-onderzoeksteam zijn evenmin op de hoogte van de PK-gegevens. Genzyme Clinical Pharmacy Research Services blijft gedurende het volledige onderzoek wel op de hoogte om in staat te kunnen zijn het juiste onderzoeksproduct aan de patiënten te kunnen verstrekken. De medicijnpakketten worden door middel van een Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS) aan de juiste patiënten toegewezen, in overeenstemming met de behandelingsrandomisering en de dosisaanpassing op basis van de PK-resultaten die voor het centrale laboratorium zijn verkregen. Opmerking: de indeling van de primaire analyseperiode wordt pas bekendgemaakt nadat alle patiënten de dubbelblinde primaire analyseperiode hebben afgerond.

OPEN LABEL PERIODE:

Nadat alle onderzoeksevaluaties van week 39 zijn voltooid, begint voor alle patiënten de open label periode. Op dag 1 van de open-label periode beginnen alle patiënten met b.i.d.-toediening en krijgen ze op de onderzoekslocatie een ochtenddosis van 50 mg Genz 112638 toegediend (in de vorm van één 50 mg Genz 112638-capsule) zodat een bloedmonster kan worden afgenomen na het voorgeschreven tijdsinterval na toediening voor een 4-uurse PK-analyse. Alle patiënten krijgen 50 mg Genz 112638 b.i.d. toegediend (in de vorm van één 50 mg Genz 112638-capsule per dosis) tot week 43.

De dosisaanpassingen tijdens de open-label periode worden uitgevoerd op basis van de Genz 99067-dalconcentratie in het plasma, afgenomen tijdens de PK in week 41 en week 45. Bij patiënten met een Genz 99067-concentratie van < 5 ng/ml in het plasma in week 41 wordt de behandelingsdosis in week 43 verhoogd tot 100 mg Genz 112638 b.i.d. (in de vorm van één 100 mg Genz 112638-capsule per dosis). Patiënten die in week 41 een Genz 99067-concentratie in hun plasma hebben van ≥ 5 ng/ml krijgen ook daarna 50 mg Genz 112638 b.i.d. toegediend (in de vorm van één 50 mg Genz 112638-capsule per dosis) tot week 47. In week 45 wordt bij alle patiënten de Genz 99067-concentratie in het plasma gemeten. Bij patiënten die in week 45 een Genz 99067-dalconcentratie in hun plasma hebben van < 5 ng/ml, wordt de Genz 112638-dosis in week 47 voor de rest van de open-label periode verhoogd van 50 mg tot 100 mg Genz 112638 b.i.d. of van 100 mg tot 150 mg Genz 112638 b.i.d. Patiënten die 50 mg of 100 mg Genz 112638 toegediend krijgen en die in week 45 een Genz 99067-concentratie in hun plasma hebben van ≥ 5 ng/ml krijgen ook daarna 50 mg of 100 mg Genz 112638 b.i.d. toegediend voor de rest van de open-label periode. Tijdens de open-label

periode keren de patiënten terug naar de onderzoekslocatie in week 41, 43, 45, 47 en 52, en elke 3 maanden daarna tot aan het einde van het onderzoek.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is de werkzaamheid en veiligheid te bevestigen van Genz 112638 bij patiënten met de ziekte van Gaucher type 1 na 39 weken behandeling.

Het secundaire doel van dit onderzoek is de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek (PK) van Genz 112638 op de lange termijn vast te stellen bij 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 130 weken 18 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 130. 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'.

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 (en/of zijn/haar ouder/voogd) is bereid en in staat voordat enige procedure in verband met het onderzoek wordt uitgevoerd een ondertekend toestemmingsformulier te verstrekken.
2. De patiënt is ten minste 16 jaar oud op het moment van de randomisering.
3. Voorafgaande aan de randomisering moet het Tannerstadium van de patiënt * 4 zijn.
4. De diagnose van de ziekte van Gaucher type 1 bij de patiënt is bevestigd door een gedocumenteerde deficiëntie van zure * glucosidase activiteit op basis van enzymanalyse.
5. De patiënt vertoont tijdens de screeningperiode de volgende symptomen van de ziekte van Gaucher:
 - A. Ten minste een van de volgende laboratoriumafwijkingen:
 1. Hemoglobineniveau van 8,0 tot 11,0 g/dl bij vrouwen of 8,0 tot 12,0 g/dl bij mannen (gemiddelde van 2 metingen op basis van afzonderlijke bloedmonsters, tijdens de screening afgenomen met een tussenpoos van ten minste 24 uur).
 2. Plaatjestelling van 50.000 tot 100.000/mm³ (gemiddelde van 2 metingen op basis van afzonderlijke bloedmonsters, tijdens de screening afgenomen met een tussenpoos van ten minste 24 uur).

B. Splenomegalie (miltvolume van 8 tot 30MN).

C. Indien sprake is van hepatomegalie moet het levervolume $< 2,5\text{MN}$ bedragen.

6. De patiënt stemt ermee in een bloedmonster aan Genzyme te verstrekken voor de genotypering voor de ziekte van Gaucher, chitotriosidase en cytochroom P450 2D6 (CYP2D6, om de verwachte stofwisselingssnelheid van de patiënt te categoriseren), tenzij de genotypen van de patiënt voor de ziekte van Gaucher, chitotriosidase en CYP2D6 al beschikbaar zijn.

7. Vrouwelijke patiënten die zwanger zouden kunnen raken, dienen voor de randomisering te beschikken over een gedocumenteerde negatieve zwangerschapstest. Daarnaast zijn alle vrouwelijke patiënten die zwanger zouden kunnen raken verplicht gedurende het volledige onderzoek een medisch geaccepteerde vorm van anticonceptie te gebruiken (hetzij een barrièremethode, hetzij een hormonaal anticonceptivum met ethinylestradiol en norethindrone of vergelijkbare actieve bestanddelen).

8. De patiënt is bereid zich te onthouden van de consumptie van grapefruit of grapefruitsap gedurende 72 uur voorafgaande aan de toediening van de eerste dosis van de onderzoekmedicatie en gedurende de volledige duur van de dubbelblinde primaire analyseperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een gedeeltelijke of gehele splenectomie ondergaan.

2. De patiënt heeft binnen 6 maanden voorafgaande aan de randomisering farmacologische chaperonne of substraatreductietherapie ondergaan voor de ziekte van Gaucher.

3. De patiënt heeft binnen 9 maanden voorafgaande aan de randomisering enzymvervangingstherapie ondergaan voor de ziekte van Gaucher.

4. De patiënt vertoont tekenen van neurologische (bijvoorbeeld perifere neuropathie, beven, aanvallen, ziekte van Parkinson of cognitieve stoornissen) of pulmonaire verwickelingen (bijvoorbeeld pulmonaire hypertensie) in verband met de ziekte van Gaucher.

5. Bij de patiënt zijn acute pathologische beenverwickelingen vastgesteld (bijvoorbeeld osteonecrose en/of pathologische fractures, vastgesteld met behulp van röntgen- en/of MRI-onderzoek) zoals bepaald tijdens centrale botevaluatie, of de patiënt heeft in de 12 maanden voorafgaande aan de randomisering een botcrisis ervaren.

6. De patiënt is transfusieafhankelijk.

7. De patiënt vertoont tijdens de screeningperiode de volgende laboratoriumafwijkingen:

A. Hemoglobineniveau $< 8\text{ g/dl}$ (gemiddelde van 2 metingen op basis van afzonderlijke bloedmonsters, tijdens de screening afgenomen met een tussenpoos van ten minste 24 uur).

B. Plaatjestelling van $< 50.000/\text{mm}^3$ (gemiddelde van 2 metingen op basis van afzonderlijke bloedmonsters, tijdens de screening afgenomen met een tussenpoos van ten minste 24 uur).

8. Bij de patiënt is voor de randomisering anemie vastgesteld als gevolg van andere oorzaken dan de ziekte van Gaucher waarvoor behandeling is vereist die nog niet is gestart, of die ten minste drie maanden onder behandeling maar nog niet gestabiliseerd is (bijvoorbeeld ijzer-, vitamine B-12- en/of foliumzuurdeficiëntie).

9. Bij de patiënt is thalassemie minor of sikkelcel-trait vastgesteld met een plaatjestelling van < 50.000 of $> 100.000/\text{mm}^3$.

10. De patiënt heeft ooit een bestralingsbehandeling ondergaan in de abdominale regio.
11. Bij de patiënt zijn in een eerder stadium oesofagusvarices, leverinfarct, leverenzymen (alanine aminotransferase [ALT]/aspartaat aminotransferase [AST]) of totaal bilirubine >2 maal de bovengrens van normaal (ULN) vastgesteld, tenzij het syndroom van Gilbert is vastgesteld bij de patiënt.
12. De patiënt leidt aan een klinisch significante aandoening, anders dan de ziekte van Gaucher, met inbegrip van cardiovasculaire, nier-, hepatische, gastro-intestinale (GI), pulmonaire, neurologische, endocriene, metabolische (bijvoorbeeld hypokaliëmie, hypomagnesiëmie) of psychiatrische aandoeningen, andere medische afwijkingen, of ernstige bijkomende ziekten die, naar het inzicht van de onderzoeker, deelname aan het onderzoek uitsluiten.
13. Bij de patiënt is een van de volgende aandoeningen vastgesteld: klinisch significante kransslagaderlijke aandoeningen, met inbegrip van een historie van myocardinfarct [MI] of aanhoudende verschijnselen of symptomen die duiden op cardiale ischemie of hartfalen; of klinisch significante aritmieën of geleidingsstoornissen, zoals tweedegraads of derdegraads atrioventriculair blok, volledig bundeltakblok, verlengd QTc-interval, of aanhoudende ventriculaire tachycardie (VT).
14. De patiënt is positief getest op HIV-antistoffen, hepatitis C-antistoffen of hepatitis B-oppervlakteantigenen.
15. De patiënt heeft binnen 30 dagen voorafgaande aan de randomisering een onderzoeksproduct toegediend gekregen.
16. De patiënt heeft een afspraak voor ziekenhuisopname of electieve chirurgie in de periode van het onderzoek.
17. De patiënt heeft een geschiedenis van kanker binnen vijf jaar voorafgaande aan de randomisering met uitzondering van basaalcelcarcinoom.
18. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding.
19. De patiënt heeft binnen 30 dagen voorafgaande aan de randomisering medicijnen ingenomen die verlenging van het QTc-interval zouden kunnen veroorzaken.
20. De patiënt heeft binnen 30 dagen voorafgaande aan de randomisering (acute of chronische) behandeling ondergaan met een CYP3A4- of CYP2D6-inducer.
21. De patiënt heeft geen slechte CYP2D6-stofwisseling, en heeft binnen 30 dagen voorafgaande aan de randomisering medicijnen toegediend gekregen die een sterk remmend effect hebben op CYP3A4 of CYP2D6, behalve indien de patiënt gedurende ten minste 30 dagen voorafgaande aan de randomisering chronische behandeling heeft ondergaan met een sterke CYP3A4-remmer of een sterke CYP2D6-remmer (maar niet allebei) en van plan is ditzelfde doseringsregime voort te zetten tijdens de dubbelblinde primaire analyseperiode.
22. De patiënt heeft een slechte CYP2D6-stofwisseling en heeft binnen 30 dagen voorafgaande aan de randomisering (acute of chronische) behandeling ondergaan met een sterke CYP3A4-remmer.

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:	01-08-2009
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet beschikbaar
Generieke naam:	Eliglustattartraat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2010
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2011
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	EUCTR2008-005222-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00891202
CCMO	NL28189.018.09