

Een fase IIIb multicenter, open-label, gerandomiseerde en gecontroleerde studie naar de effectiviteit, veiligheid en populatie-farmacokinetiek van sapropterinedihydrochloride (Kuvan®) voor fenylketonurie (PKU) bij patiënten <4 jaar.

Gepubliceerd: 23-11-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstellingen van dit onderzoek: 1. Evaluatie van de effectiviteit na 26 weken behandeling met Kuvan® + fenylalanine-arm dieet voor het verhogen van de tolerantie voor fenylalanine in de voeding (Phe-tolerantie), in vergelijking met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36625

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPARK (048/064)

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Fenylketonurie (PKU)

Aandoening

Phenylketonuria (PKU)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Serono S.A. □ Geneva

Overige ondersteuning: Industry; Merck Serono

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fenylketonurie (PKU)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tolerantie voor Phe in de voeding na 26 weken (6 maanden) behandeling met Kuvan® + een Phe-arm dieet, vergeleken met uitsluitend een Phe-arm dieet.

Secundaire uitkomstmaten

1. Phe-spiegels in het bloed tijdens de onderzoeksperiode;
2. Wijziging t.o.v. de baseline (voorafgaand aan inclusie) van Phe-tolerantie in de voeding na 26 weken (6 maanden) behandeling met Kuvan® + een Phe-arm dieet in vergelijking van uitsluitend een Phe-arm dieet;
3. Bloeddruk tijdens de 26-weekse onderzoeksperiode en de 3 jaar durende verlengingsperiode;
4. Groeiparameters (lengte, gewicht en maximale hoofdomtrek occipitaal-frontaal) tijdens de 26-weekse onderzoeksperiode en de 3 jaardurende verlengingsperiode;
5. Neuromotorische ontwikkelingsmijlpalen en gestandaardiseerde

neuro-ontwikkelings testresultaten tijdens de 26-weekse onderzoeksperiode en de 3 jaar durende verlengingsperiode;

6. Veiligheid, met onder andere aandacht voor leeftijdsgroepspecifieke veiligheidskwesties (zie hoofdstukken 3.12 en 7.5.1):

- * Aard, incidentie en ernst van bijwerkingen;
- * Lange termijn veiligheid voor patiënten die zijn geïnccludeerd in de verlengingsperiode;
- * Incidentie van hypofenylalaninemie (een Phe-bloedspiegel $<120 \text{ } \mu\text{mol/l}$); en
- * Wijzigingen vanaf de baseline van vitale tekenen en klinische laboratoriumparameters.

7. PopPK-eindpunten omvatten:

- * CL/f (duidelijke klaring);
- * V/f (duidelijke distributie volume);
- * AUC_{0-*} (oppervlak onder de plasmaconcentratie curve, tijd 0 tot oneindig);
- * C_{max} (maximaal waargenomen plasmaconcentratie);
- * T_{max} (tijd tot maximale plasmaconcentratie); en
- * t_{1/2} (terminale eliminatie-halfwaardetijd);

8. PAH-genotype.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Fenylketonurie

Fenylketonurie (PKU) is een zeldzame stofwisselingsziekte veroorzaakt door autosomaal recessieve mutaties in het gen van fenylalaninehydroxylase (PAH).

PAH is een leverenzym dat het aminozuur fenylalanine (Phe) omzet in tyrosine (Tyr) (1). Door afwijkingen in het gen voor PAH kan het zijn dat er minder Phe wordt omgezet in Tyr, waardoor Phe zich geleidelijk in het bloed opstapelt en hyperfenylalaninemie (HPA) veroorzaakt (2). HPA gaat gepaard met neurotoxiciteit, die leidt tot neurologische ontwikkelingsachterstand bij zuigelingen en jonge kinderen en de neurocognitieve functies vermindert bij oudere kinderen en volwassenen (3). Klinisch significante HPA door afwijkingen in het gen van PAH wordt fenylketonurie (PKU) genoemd.

Fenylalanine is één van 8 essentiële aminozuren die het menselijk lichaam niet de novo kan aanmaken. Tryptofaan is ook een essentieel aminozuur. Aan de fysiologische behoefte aan Phe en andere essentiële aminozuren kan alleen voldaan worden door deze via eiwitten in de voeding in te nemen. Phe is ook een noodzakelijke precursor voor de synthese van Tyr, dat wordt beschouwd als een voorwaardelijk essentieel aminozuur vanwege de afhankelijkheid van het metabolisme van Phe. Tyrosine dient op zijn beurt als precursor voor de neurotransmitter dopamine en voor schildklierhormonen. Tryptofaan is een precursor voor de synthese van de neurotransmitter serotonine. Gewoonlijk verschaffen de eiwitten in het dieet meer dan genoeg Phe, en de bloedspiegel van Phe wordt op een niet-toxisch peil gehouden door verbruik, metabolisme en uitscheiding. De omzetting van Phe in Tyr door PAH maakt normaal ongeveer 75% uit van de verwerking van Phe uit de voeding. (1).

Bijna alle gevallen van klinisch significante HPA worden gedetecteerd in routinescreeningstests voor pasgeborenen. Een recent overzicht van de programma's uit 35 landen en regio's in de Europese Raad, met gegevens sinds 2004 (2001 voor Hongarije) meldde een incidentie bij de geboorte voor PKU van 1 op 8.034 (743 bevestigde diagnosen op 5.968.998 gescreende zuigelingen). De prevalentie in de algemene populatie in Europa werd geschat op 4 op 100.000 (4). Deze lagere prevalentie, vergeleken met de incidentie, zou verschillen in methodologie kunnen weerspiegelen, maar kan ook een hogere mortaliteit betekenen voor patiënten die geboren werden vóór de invoering van screening bij pasgeborenen en behandeling met dieet. Andere onderzoeken hebben de totale wereldwijde incidentie van PKU bij pasgeborenen geschat op 1 op ongeveer 10-15.000 (2;5;6).

Vanwege de ernstige en verzwakkende aard van HPA en de zeldzaamheid ervan, heeft deze aandoening de status van weesgeneesmiddel gekregen in de EU, VS, Australië en Zwitserland.

Normale Phe-concentraties bij kinderen variëren naar gelang de leeftijd en testmethode. De referentiegrenzen voor Phe in het serum bepaald door ionenuitwisselingschromatografie in de Mayo Medical Laboratories (Rochester, MN, VS), een veel gebruikt referentielaboratorium voor PKU, zijn 38-137 $\mu\text{mol/l}$ voor pasgeborenen (0 tot 1 maand), 31-75 $\mu\text{mol/l}$ voor zuigelingen (1 tot 24 maanden) en 26-91 $\mu\text{mol/l}$ voor oudere kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar) (7). De Phe-spiegel in de circulatie bij onbehandelde zuigelingen en kinderen met PKU bij een normaal dieet gaan tot $>2000 \mu\text{mol/l}$.

Behandeling door dieet

In de neonatale periode wordt meteen tijdens het proces om de diagnose van PKU te bevestigen een Phe-beperkend dieet ingesteld door de hele eiwitinname te beperken en medisch voedsel te bieden, zoals Phe-vrije eiwitsupplementen of Phe-arm speciaalvoeding om aan de eiwitbehoefte te voldoen(8). De inname van Phe wordt beperkt om de bloedspiegel binnen klinisch bepaalde therapeutische streefgrenzen te houden. De naleving van het dieet wordt geëvalueerd door het percentage van Phe-spiegels die binnen deze streefwaarden vallen. Bij kinderen jonger dan 10 jaar is de naleving van het dieet meestal afhankelijk van de ouders en gewoonlijk beter (meer dan 70% van de Phe-spiegels binnen de streefgrenzen) (9). Het succes van behandeling door dieet is bewezen voor de preventie van ernstige achterstand in de neurologische ontwikkeling. Niettemin wordt de naleving van de behandeling sterk verwaarloosd bij oudere kinderen, adolescenten en volwassenen omdat de strenge beperkingen niet altijd vol te houden zijn en omdat de Phe-vrije eiwitsupplementen niet zeer smakelijk zijn.(10)

Er is geen internationale consensus beschikbaar voor streefwaarden voor de Phe-spiegel, maar de meest landen hebben richtlijnen (11). Streefwaarden voor de Phe-bloedspiegel volgens leeftijd worden gedetailleerd weergegeven in tabel 3-1. Lage Phe-spiegels kunnen ook schadelijk zijn voor groei en ontwikkeling en er kunnen al goede klinische resultaten behaald worden met Phe-bloedspiegels die licht boven de normale waarden uitkomen.(12) Daarom zijn de therapeutische streefwaarden voor de behandeling van kinderen met PKU niet gericht op het bereiken van normale Phe-serumspiegels (2).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen van dit onderzoek:

1. Evaluatie van de effectiviteit na 26 weken behandeling met Kuvan® + fenylalanine-arm dieet voor het verhogen van de tolerantie voor fenylalanine in de voeding (Phe-tolerantie), in vergelijking met dieettherapie afzonderlijk, bij zuigelingen en kinderen <4 jaar met fenylketonurie (PKU). Phe-tolerantie wordt gedefinieerd als de ingenomen hoeveelheid Phe in de voeding (mg/kg/dag) bij behoud van Phe-streefwaarden in het bloed tussen 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (gedefinieerd als ≥ 120 tot $< 360 \mu\text{mol/l}$).
2. Evaluatie van de veiligheid na 26 weken behandeling met Kuvan® bij zuigelingen en kinderen <4 jaar met PKU.
3. Evaluatie van de bloedspiegels BH4 (tetrahydrobiopterine, sapropterine) via geplande PopPK-monstername.

Secundaire doelstellingen van het onderzoek:

1. Evaluatie van Phe-spiegels in het bloed bij alle deelnemers tijdens de 26-weekse onderzoeksperiode.
2. Evaluatie van de effectiviteit van de behandeling met Kuvan® bij het verbeteren van de tolerantie voor Phe in de voeding, vergeleken met de situatie voorafgaand aan behandeling met Kuvan® tijdens de 26 weken durende onderzoeksperiode bij zuigelingen en kinderen <4 jaar met PKU.
3. Beoordeling van de neuro-ontwikkelingsfunctie tijdens behandeling met

Kuvan®, vergeleken met dieetbehandeling afzonderlijk, tijdens de 26 weken durende onderzoeksperiode bij zuigelingen en kinderen <4 jaar met PKU.

4. Beoordeling van mogelijke effecten op de bloeddruk tijdens de 26-weekse onderzoeksperiode en de verlengingsperiode van 3 jaar.
5. Beoordeling van mogelijke effecten op de groei tijdens de 26-weekse onderzoeksperiode en de verlengingsperiode van 3 jaar.
6. Evaluatie van de veiligheid op de lange termijn, neuro-ontwikkelingsresultaten, tolerantie voor Phe in de voeding en Phe-spiegels in het bloed tijdens de 3 jaar verlenging.
7. Onderzoek bij BH4-responsieve individuen van de voorspellende waarde van het genotype fenylnalanine-hydroxylase (PAH).

Onderzoeksopzet

Na screening worden de geschikte deelnemers 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met: (a) 10 mg/kg/dag Kuvan® + Phe-arm dieet of (b) slechts een Phe-arm dieet tijdens een 26-weekse onderzoeksperiode.

Het is de bedoeling dat bij alle deelnemers een Phe-streefwaarde in het bloed tussen 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (gedefinieerd als ≤ 120 tot < 360 $\mu\text{mol/l}$) wordt verkregen, door middel van een gecontroleerde inname van voeding tijdens de 26-weekse onderzoeksperiode. Als na ongeveer 4 weken blijkt dat de Phe-tolerantie van een patiënt niet met $>20\%$ verhoogd is t.o.v. de baseline, wordt de dosis Kuvan® in een enkele stap verhoogd tot 20 mg/kg/dag. In de onderzoeksperiode is een populatie-farmacokinetiekstudie (PopPK) voorzien. Hierbij worden tijdens de baseline (voorafgaand aan behandeling) bloedmonsters verzameld waarvan de endogene BH4-spiegels gemeten worden. Tijdens de onderzoeksweken 5 tot en met 12 worden er ook PopPK-monsters verzameld.

Na het afronden van de onderzoeksperiode worden de deelnemers geschikt voor deelname in de verlengingsfase, waarin alle deelnemers een behandeling met Kuvan® + Phe-arm dieet zullen krijgen. Bij patiënten die gerandomiseerd zijn voor het Phe-arme dieet in de 26-weekse onderzoeksperiode, is de begin dosis Kuvan® tijdens de verlengingsperiode 10 mg/kg/dag. Behandeling van de deelnemers tijdens de verlengingsperiode duurt 3 jaar of totdat commerciële productie wordt goedgekeurd en beschikbaar komt voor kinderen <4 jaar met PKU.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Meting Phe-spiegels in het bloed (in het ziekenhuis + thuis) afname bloed PopPK-monsters
BH4 reactie test

Inschatting van belasting en risico

-

Contactpersonen

Publiek

Merck Serono S.A. □ Geneva

9, Chemin des Mines
CH-1201 Geneva
CH

Wetenschappelijk

Merck Serono S.A. □ Geneva

9, Chemin des Mines
CH-1201 Geneva
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke or vrouwelijke zuigelingen of jonge kinderen <4 jaar oud met PKU ten tijde van het geplande Dag 1 bezoek van de 26-weekse Onderzoeksperiode (rekening houdend met een maximale screeningsperiode van 42 dagen).;2. Minstens twee eerdere Phe-spiegels * 400 *mol/l verkregen bij 2 verschillende gelegenheden. ;3. Eerdere respons, beoordeeld door de onderzoeksarts, op een BH4-test, indien aan alle 3 de onderstaande criteria wordt voldaan:

- a. De BH4-dosis was 20 mg/kg/dag;
- b. De duur van de test was minimaal 24 uur; en

c. De Phe-spiegels in het bloed zijn minstens 30% gedaald.

OPMERKING: Als een patiënt geen BH4-test heeft ondergaan voorafgaand aan de Screening, dan moet een dergelijke test worden uitgevoerd, (Zie de opmerking, sectie 7.1.1 bullet point #7).;4. Gedefinieerd niveau van tolerantie voor Phe in voeding in overeenstemming met de diagnose PKU;;5. Trouw volgen van dieetbehandeling, waaronder voorgeschreven beperking van Phe in de voeding, voorgeschreven hoeveelheden Phe-vrije eiwitsupplementen en Phe-arme voedingsmiddelen. ;6. Behoud van Phe-spiegels in het bloed tussen het therapeutische bereik van 120-360 $\mu\text{mol/l}$ (gedefinieerd als ≥ 120 tot $< 360 \mu\text{mol/l}$) gedurende een periode van 4 maanden voorafgaand aan screening, te beoordelen door de onderzoeksarts. Tenminste de laatste 4 phenylalaninewaarden (hetzij van veneus bloed of van gedroogde bloedspot) dienen te worden beoordeeld, waarvan 75% binnen het bovengenoemde therapeutisch bereik dient te zijn.;7. Ouder(s) en/of verzorger(s) bereid tot het volgen van alle onderzoeksprocedures, nauwgezet volgen van het dieet en bereidheid en vermogen tot het overleggen van een geschreven en ondertekend toestemmingsformulier, nadat de aard van het onderzoek is uitgelegd, voorafgaand aan alle onderzoeksprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van Kuvan®, Biopten® of eventuele niet-geregistreerde bereidingen van tetrahydrobiopterine in de voorafgaande 30 dagen, tenzij dit gebruik verband hield met een responstest voor BH4.
2. Eerdere blootstelling aan Kuvan®, Biopten® of eventuele niet-geregistreerde bereidingen van tetrahydrobiopterine gedurende >30 dagen.
3. Bekende overgevoeligheid voor Kuvan® of hulpstoffen.
4. Bekende overgevoeligheid voor andere goedgekeurde of niet-goedgekeurde bereidingen met tetrahydrobiopterine.
5. Eerdere diagnose van BH4-deficiëntie.
6. Huidig gebruik van methotrexaat, trimethoprim of andere dihydrofolaatreductaseremmers.
7. Huidig gebruik van medicijnen waarvan bekend is dat ze de synthese, het metabolisme of de werking van stikstofoxide beïnvloeden.
8. Huidig gebruik van levodopa.
9. Huidig gebruik van experimentele of niet-geregistreerde medicijnen die de onderzoeksresultaten kunnen beïnvloeden.
10. Onvermogen om te voldoen aan de onderzoeksprocedures.
11. Onvermogen tot orale inname.
12. Voorgeschiedenis van orgaantransplantatie.
13. Gelijktijdige ziekte of aandoening die kan deelname aan het onderzoek kan hinderen of die het risico van bijwerkingen kan verhogen, waaronder aandoeningen met toevallen, toediening van corticosteroïden, actieve maligniteit, diabetes mellitus, ernstige congenitale hartziekten, nier- of leverinsufficiëntie.
14. Andere significante aandoeningen die naar de mening van de onderzoeksarts aanleiding geven tot uitsluiting van deelname aan het klinisch onderzoek.
15. Eventuele omstandigheden die, naar de mening van de hoofdonderzoeker, een hoog risico vormen dat de kandidaat de behandeling niet zal volgen of afronden.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-06-2011
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Saproterine
Generieke naam:	Kuvan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2011
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2009-015768-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01376908
CCMO	NL32785.068.10