

Een multicenter, open-label onderzoek naar Sebelipase Alfa bij proefpersonen met Lysosomale Zure Lipase Deficientie

Gepubliceerd: 01-04-2015 Laatst bijgewerkt: 16-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de veiligheid van sebelipase alfa bij een bredere populatie van patiënten met LAL Deficientie dan die reeds eerder werd bestudeerd. De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn (1) het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43955

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LAL-CL06

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

lysosomale zure lipase deficiëntie; ziekte van Wolman

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals Inc

Overige ondersteuning: Alexion Pharmaceuticals Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LYSOSOMALE ZURE LIPASE DEFICIENTIE, SEBELIPASE ALFA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

Veiligheidseindpunten omvatten de incidentie van bijwerkingen (AE*s), ernstige bijwerkingen (SAE*s), en infusiegeassocieerde reacties (IAR*s; veranderingen ten opzichte van de baseline in 12-afleidingen elektrocardiogrammen (ecg*s) en klinische laboratoriumtests (hematologie, serumchemie [inclusief lipidenpanel] en urineanalyse); veranderingen in vitale parameters tijdens en na de infusie, ten opzichte van de waarden vóór de infusie; bevindingen van lichamelijk onderzoek; gebruik van concomitante medicatie/behandelingen; karakterisering van antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA*s) inclusief ADA-titer per tijdpunt, piekwaarde van ADA-titer en tijd tot piekwaarde van ADA-titer. Het effect van ADA*s op de veiligheid van sebelipase alfa zal ook worden onderzocht, in het bijzonder de relatie tussen ADA-positieve proefpersonen en de incidentie van IRR*s. De functionele en algemene ontwikkeling bij proefpersonen ≤ 6 jaar zal worden beoordeeld op basis van Denver II scores.

Secundaire uitkomstmaten

Doeltreffendheid:

Secundaire uitkomstmaten omvatten de volgende veranderingen of de procentuele verandering vanaf de baseline tot het einde van de behandelingsperiode: (1) daling van alanine aminotransferase (ALT); (2) daling in aspartaat aminotransferase (AST); (3) daling van LDL-C; (4) daling van niet-HDL-C; (5)

verhoging van HDL-C; (6) daling van triglyceriden, (7) daling van Child-Pugh status, (8) daling van de score op het Britse model voor leverziekte in het eindstadium (United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease, UK-ELD). In de subset van proefpersonen voor wie deze beoordelingen worden uitgevoerd: (9) verbetering in hepatische histologie; (10) vermindering van de lever- en miltomvang op basis van een MRI; en (11) verminderde vetfractie in de lever op basis van een MRI. Het effect van sebelipase alfa op de groeiparameters bij pediatrie proefpersonen met manifestaties van verstoorde groei, zal worden gemeten.

Bijkomende klinische, biochemische en hematologische afwijkingen worden ook geëvalueerd, inclusief (1) totale en geconjugeerde bilirubine, (2) gamma glutamyltransferase (GGT), (3) merkers van macrofaagactiviteit, (4) hoge gevoeligheid C-reefief proteïne, (4) hemoglobineconcentratie, en (5) aantal bloedplaatjes.

Verkennde maatstaven van bijkomende klinische manifestaties van LAL

Deficientie die in de literatuur tot dusver niet goed werden gekarakteriseerd, zullen veranderingen in de uitkomsten van functionele beoordelingen omvatten.

Farmacokinetiek:

FK-parameters (bij proefpersonen voor wie deze beoordelingen worden uitgevoerd) worden in rapporten opgenomen, naarmate dit mogelijk is met de gegevens, en kunnen serumklaring en schattingen van schijnbaar distributievolumen omvatten, samen met secundaire parameters van gebied onder de concentratietijd curve, maximale waargenomen concentratie, tijd tot maximale waargenomen concentratie,

en terminale eliminatiewaardetijd ($t_{1/2}$). Het effect van ADA's op sebelipase alfa FK zal ook worden onderzocht. De FK-analyse zal in het statistische analyseplan (SAP) worden besproken.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven:

Verkennde maatstaven voor HRQOL omvatten het volgende: veranderingen ten opzichte van de baselinescores voor de schaal voor de functionele beoordeling van chronische ziektebehandeling-vermoeidheid (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale), de vragenlijst over chronische leverziekte (Chronic Liver Disease Questionnaire), of de generische kernscores op de Pediatrische inventaris van kwaliteit van leven (Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL*), afhankelijk van wat toepasselijk is op de leeftijd van de proefpersoon.

Farmacodynamica:

Verkennde ziekte-gerelateerde biomarkers, die mogelijk kunnen worden geïdentificeerd op basis van informatie die aan het licht komt door het sebelipase alfa ontwikkelingsprogramma en uit wetenschappelijke literatuur, zullen worden geanalyseerd op veranderingen of procentuele verandering in de loop van de tijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lysosomale zure lipase deficiëntie (Lysosomal Acid Lipase Deficiency, LALD) is een ziekte die ophoping van vet (lipiden) veroorzaakt in de lever en andere delen van het lichaam. Dit is het gevolg van een tekort aan het enzym lysosomale zure lipase, een stof die normaal gesproken vet afbreekt. De ophoping veroorzaakt gezondheidsproblemen, waaronder zwelling en beschadiging (littekenvorming) bij de lever en een hoge concentratie cholesterol in het bloed. Een hoge concentratie cholesterol in het bloed kan het risico op hartziekte verhogen. Het kan ook problemen veroorzaken door blokkering van de betreffende slagaders. Er zijn geen goedgekeurde behandelingen voor LALD. Dit onderzoek is bedoeld om te bekijken of een experimenteel geneesmiddel met de naam sebelipase alfa een veilige en effectieve behandeling voor deze ziekte is. Bij onderzoeken met dieren die ook een tekort aan dit enzym hebben, is gebleken dat het experimentele geneesmiddel een gunstig effect op de lever heeft. Er is één klinisch onderzoek met het experimentele geneesmiddel bij volwassenen met LALD afgerond. Op dit moment lopen er drie onderzoeken bij zuigelingen, kinderen of volwassenen met LALD.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de veiligheid van sebelipase alfa bij een bredere populatie van patiënten met LAL Deficientie dan die reeds eerder werd bestudeerd.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn (1) het evalueren van de effecten van sebelipase alfa ten opzichte van de baselinebeoordeling van het lipidenmetabolisme en de leverfunctie (inclusief histopathologie); (2) het evalueren van de effecten van sebelipase alfa op bijkomende klinische parameters van LAL Deficientie inclusief de parameters die tot dusver niet goed gekarakteriseerd zijn in de literatuur, en (3) het evalueren van de effecten van sebelipase alfa op groeiparameters bij pediatrische patiënten met tekenen van vertraagde groei, (4) het evalueren van immunogeniciteit bij sebelipase alfa.

De verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn (1) het verder karakteriseren van de FK van sebelipase alfa bij pediatrische patiënten, patiënten met ernstige leverdisfunctie, en patiënten die eerder een lever- of hematopoïetische stamceltransplantatie hebben ondergaan; en (2) het evalueren van het effect van sebelipase alfa op beoordelingen van de HRQOL.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter onderzoek. Het onderzoek bestaat uit een screeningperiode van maximaal 45 dagen, een behandelperiode van maximaal 96 weken (met een verlengde behandelperiode voor de duur van maximaal 48 weken), en een telefonisch opvolgingsgesprek ten minste 4 weken na de laatste dosis sebelipase alfa.

Beoordelingen van de veiligheid en doeltreffendheid vinden met regelmatige intervallen plaats tijdens het hele verloop van het onderzoek. Verkennende beoordelingen van de veiligheid en doeltreffendheid kunnen, naar goeddunken van de onderzoeker in overleg met de sponsor, worden uitgevoerd voor patiënten die specifieke atypische manifestaties van LAL Deficientie vertonen (bv. longfunctietests voor een individuele persoon met aanzienlijke longbetrokkenheid enz.). Verder wordt de FK van sebelipase alfa beoordeeld voor de pediatrische populatie (waar de lokale regelgeving dit toestaat), voor patiënten met ernstige leverdisfunctie) en voor patiënten die eerder een lever- of hematopoïetische stamceltransplantatie hebben ondergaan. Effecten op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (Health-Related Quality of Life, HRQOL) worden voor alle patiënten gekarakteriseerd op geselecteerde tijdpunten. Er worden ook bloedstalen afgenomen voor een aanvullende analyse van mogelijke ziektegerelateerde biomarkers bij deze populatie.

Een onafhankelijke veiligheidscommissie op programmaniveau, aangesteld door de sponsor, zal bijkomend toezicht uitoefenen op de patiëntveiligheid in dit onderzoek via periodieke en ad-hoccontroles van de veiligheidsgegevens.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten starten de behandeling met sebelipase alfa aan een dosis van 1 mg/kg-1 via intraveneuze toediening om de andere week. Dosisescalaties tot 3 mg/kg-1 eenmaal per week zijn toegestaan indien de patient voldoet aan de criteria voor het verhogen van de dosering (bv. aanzienlijke klinische progressie) na een minimale periode met de vorige dosis. Alle infusies worden eerst in een onderzoekscentrum toegediend. Na week 48 zijn thuisinfusies toegestaan voor patiënten zonder matige-tot-ernstige overgevoeligheidsreacties waarvoor een medische interventie/behandeling nodig is, en zonder ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE>s) gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel binnen de vorige 24 weken, afhankelijk van goedkeuring door de sponsor, de lokale regelgeving, en de beschikbaarheid van een bestaande regionale infrastructuur en middelen voor thuisinfusies.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke nadelen van deelname omvatten het risico op bijwerkingen door behandeling met sebelipase alfa of door onderzoeksgelateerde procedures.

Sebelipase alfa is een experimentele enzymvervangende therapie. Er zijn grotere aantallen patiënten met andere lysosomale stapelingsziektes (zoals LALD) behandeld met enzymvervangende therapieën. Het is mogelijk dat de risico's en ongemakken van sebelipase alfa vergelijkbaar zijn met die van deze geneesmiddelen.

- Lichte bijwerkingen omvatten: blozen, huiduitslag, snelle hartslag, snelle ademhaling, hoofdpijn en lichte koorts.
- Hevige infusiereacties en ernstige bijwerkingen in verband met toediening van

enzymvervangende therapie komen zelden voor. Deze bijwerkingen omvatten kortademigheid of ademhalingsproblemen, een zeer lage of zeer hoge bloeddruk, en een zeer snelle of zeer langzame hartslag.

Andere nadelen van deelname zijn dat men u extra bezoeken aan het ziekenhuis dient af te leggen en de instructies voor deelname aan het onderzoek dient op te volgen.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals Inc

Hayden Avenue 33
Lexington 02421
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals Inc

Hayden Avenue 33
Lexington 02421
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënt is > 8 maanden oud op het tijdstip van toediening.
2. De patiënt of de ouder of wettelijke voogd (indien van toepassing) van de patiënt geeft toestemming voor deelname aan het onderzoek. Indien de patiënt minderjarig is, is hij/zij bereid om instemming te geven waar vereist volgens de lokale regelgeving, en indien in staat geacht om dit te doen.
3. Bevestiging van de diagnose van LAL Deficientie vastgesteld door het centrale laboratorium; een patiënt die een lever- of hematopoïetische stamceltransplantatie heeft ondergaan en geen tekenen van LAL enzymdeficiëntie aan de hand van DBS vertoont wegens de effecten van transplantatie moet ofwel:
 - a. Een moleculaire genetische test ondergaan ter bevestiging van mutaties in beide allelen van het LIPA-gen (Opmerking: in een zeer suggestief geval van LAL-deficiëntie waarbij slechts 1 mutatie wordt geïdentificeerd, kunnen patiënten worden geïncludeerd op basis van een analyse van enzymactiviteit in fibroblasten); OF
 - b. Een adequaat gedocumenteerd (op basis van consultatie met de sponsor) resultaat uit het verleden van een enzymtest vóór de hematopoïetische of levertransplantatie (uitgevoerd in droge bloedvlekken, leukocyten of fibroblasten).
4. Patiënten in de leeftijd > 8 maanden maar < 4 jaar bij de screening moeten ten minste 1 van de volgende gedocumenteerde klinische manifestaties van LAL Deficientie hebben:
 - a. Dyslipidemie (gedefinieerd als screening LDL-C > 130 mg/dl; TG > 200 mg/dl);
 - b. Verhoogde transaminases (ALT $\geq$ 1,5x ULN (gebaseerd op de leeftijds- en geslachtsspecifieke normale waardebereiken van het centrale laboratorium dat de analyse uitvoert);
 - c. Verstoorde groei gedefinieerd als:
 - i. WFA of SFA lager dan het leeftijds- en geslachtsgebonden 5de percentiel op een standaard WHO (patiënten < 24 maanden) of CDC (patiënten $\geq$ 24 maanden en < 4 jaar) WFA- of SFA-diagram voor ten minste 3 maanden vóór opname in het onderzoek; OF
 - ii. Slechte gewichtstoename op basis van het berekende gewichtpercentiel dalend over 2 belangrijke percentiellijnen (99ste, 97ste, 95ste, 90ste, 75ste, 50ste, 25ste, 10de, 5de, 3de, en 1ste) op een standaard WFA-diagram van WHO (patiënten < 24 maanden) of CDC (patiënten $\geq$ 24 maanden en < 4 jaar) over een periode van 6 maanden vóór opname in het onderzoek;
 - d. Vermoedelijke malabsorptie met:
 - i. Aanhoudende onverklaarbare gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, diarree, buikpijn en opgeblazen gevoel; OF
 - ii. Onverklaarbare bloedarmoede, of andere afwijkingen die wijzen op malabsorptie (bv. osteomalacie, hypoalbuminemie, langdurige bloedingstijd door vitamine K-tekort); EN
 - iii. Gedocumenteerde aandoening van de dunne darm waarvoor een biopsie van de dunne darm werd uitgevoerd binnen 1 jaar vóór de screening
 - e. Een andere klinische manifestatie van LAL Deficientie naar mening van de onderzoeker en in overleg met de sponsor (bv. abnormale hart- of longfunctie, of aanwezigheid van lymfadenopathie bij beeldvorming of palpitatie).
5. Patiënten $\geq$ 4 jaar bij de screening moeten ten minste 1 van de volgende gedocumenteerde klinische manifestaties van LAL Deficientie hebben:

- a. Bewijs van gevorderde leverziekte (bv. cirrose bevestigd met beeldvorming of een biopsie en Child-Pugh C) bij de screening, gepaard gaand met:
 - i. Klinisch significante portale hypertensie gedefinieerd als een hepatische veneuze drukgradiënt (HVPG) hoger dan of gelijk aan 10 mmHg; OF
 - ii. Gedocumenteerde oesofagiale varices (in het verleden of via een oesofagogastroduodenoscopie (OGD) bij de screening (tenzij medisch gecontra-indiceerd door het hoge risico van endoscopie-gerelateerde bloeding op basis van de aanwezigheid van oesofagiale varices op een endoscopie die binnen 3 maanden vóór de beoordeling werd uitgevoerd).
- b. Ziekterecidief bij patiënten die in het verleden lever- of hematopoïetische stamceltransplantaties hebben ondergaan (bv. heropstapeling van lipiden met Kupffercellen, recidief van fibrose);
- c. Persisterende dyslipidemie (gedefinieerd als LDL-C > 130 mg/dl, triglyceriden > 200 mg/dl, of HDL-C < 40 mg/dl bij mannen, en < 50 mg/dl bij vrouwen) die blijft aanhouden ondanks 3 of meer maanden behandeling met een of meer lipidenverlagende therapieën zoals statines, cholesterolabsorptieremmers (ezetimibe), gecombineerde behandelingen (enkele pil; ezetimibe/simvastatine, niacine/simvastatine), fibraten (fenofibraat, gemfibrozil, fenofibrinezuur), niacine of galzuursequestranten (cholestyramine, colestipol, colesevelam);
- d. Vermoedelijke malabsorptie gebaseerd op de volgende manifestaties:
 - i. Gedocumenteerde aandoening van de dunne darm waarvoor een biopsie van de dunne darm werd uitgevoerd binnen 1 jaar vóór de screening; EN
 - ii. Onverklaarbaar ijzertekort, osteopenie, gewichtsverlies of chronische diarree; OF
 - iii. Verstoorde groei bij pediatrie patiënten gedefinieerd als:
 - 1. WFA of SFA is lager dan het leeftijds- en geslachtsgebonden 5de percentiel op een standaard WFA-diagram van CDC, gedurende ten minste 6 maanden vóór opname in het onderzoek; OF
 - 2. Slechte gewichtstoename op basis van een daling van het berekende gewichtpercentiel over 2 belangrijke percentiellijnen (99ste, 97ste, 95ste, 90ste, 75ste, 50ste, 25ste, 10de, 5de, 3de, en 1ste) op een standaard WFA-diagram van CDC over een periode van 6 maanden vóór opname in het onderzoek;
- e. Een andere klinische manifestatie van LAL Deficientie naar mening van de onderzoeker en in overleg met de sponsor (bv. abnormale hart- of longfunctie, of aanwezigheid van lymfadenopathie bij beeldvorming of palpitate).
- 6. Vruchtbare mannelijke en vrouwelijke patiënten moeten akkoord gaan om een hoogbetrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken (met verwachte faalgraad van minder dan 5% per jaar) vanaf het screeningbezoek tot en met 4 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
- 7. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben vóór opname in het onderzoek.
- 8. Patiënten die lipidenverlagende therapieën krijgen moeten een stabiele dosis van het geneesmiddel of een stabiel afereseregime krijgen gedurende ten minste 4 weken vóór de behandeling en bereid zijn om een stabiele te blijven gebruiken gedurende ten minste de eerste 12 weken van behandeling in het onderzoek.
- 9. Patiënten die medicatie krijgen voor de behandeling van niet-alcoholische vette leverziekte (bv. glitazonen, hoge-dosis vitamine E, metformine, ursodeoxycholinezuur [UDCA]) moeten gedurende ten minste 4 weken vóór de behandeling een stabiele dosis gebruiken en bereid zijn om een stabiele dosis te blijven gebruiken gedurende ten minste de eerste 12 weken van

behandeling in het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt beantwoordt aan de geschiktheidscriteria voor een ander interventioneel onderzoek naar sebelipase alfa bij LAL Deficientie dat open is voor registratie in de regio waar de patiënt zal worden behandeld.
2. De patiënt heeft gekende oorzaken van actieve leverziekte buiten LAL Deficientie die niet adequaat zijn behandeld (bv. chronische virale hepatitis, auto-immune hepatitis, alcoholische leverziekte).
3. De patiënt is niet in staat of niet bereid om de onderzoeksprocedures te volgen.
4. De patiënt heeft een hematopoïetische stamcel- of levertransplantatie ondergaan < 2 jaar vóór toediening.
5. Vrouwen die borstvoeding geven of die zwanger zijn.
6. Een patiënt met co-morbiditeiten buiten complicaties van LAL Deficientie die, naar de mening van de onderzoeker en in overleg met de sponsor, onomkeerbaar zijn of geassocieerd zijn met een hoog overlijdensrisico binnen 6 maanden, of die de naleving van het onderzoek of de gegevensinterpretatie van het onderzoek kunnen verstoren (bv. overmatig alcoholgebruik).
7. Blootstelling aan een experimenteel product binnen 30 dagen vóór de screening voor een kleine molecule en 60 dagen vóór de screening voor een biologisch middel.
8. Gekende overgevoeligheid voor eieren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-06-2015

Aantal proefpersonen: 1
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Sebelipase alfa
Generieke naam: Sebelipase alfa

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-04-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-05-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	08-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2017
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2011-00428730-NL

NCT02112994

NL52764.018.15