

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met actieve controle naar de veiligheid en werkzaamheid van PRX-102 vergeleken met agalsidase bèta met betrekking tot de nierfunctie van patiënten met de ziekte van Fabry die eerder zijn behandeld met agalsidase bèta

Gepubliceerd: 17-01-2017 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van PRX-102 in vergelijking met agalsidase bèta bij patiënten met de ziekte van Fabry met een verminderde nierfunctie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45301

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BALANCE studie

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

lysosomale stapelingsziekte, Ziekte van Fabry

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Protalix Ltd

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Pegunigalsidase alfa, PRX-102, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsparameter is de vergelijking van de gemiddelde verandering op jaarbasis (curve) van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFRCKD-EPI) van de verschillende behandelgroepen.

Secundaire uitkomstmaten

- * Linkerventrikelmassa-index (g/m²) d.m.v. MRI
- * LysoGb3 in plasma
- * Gb3 in plasma
- * LysoGb3 in urine
- * Eiwit/creatinine-ratio in urinespottest
- * Frequentie van gebruik van pijnstillers
- * Inspanningstolerantie (stresstest)
- * Korte versie Brief Pain Inventory (BPI)
- * Mainz Severity Score Index (MSSI)
- * Kwaliteit van leven aan de hand van EQ-5D-5L

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Fabry is een progressieve lysosomale stapelingsziekte die sterk invaliderend en uiteindelijk levensbedreigend is. De ziekte wordt veroorzaakt door een X-gebonden tekort aan het enzym alfa-galactosidase A (alfa-GAL-A) en komt voor bij zowel mannen als vrouwen. De ziekte wordt gekenmerkt door een subnormale of afwezige activiteit van alfa-GAL-A. De eerste symptomen doen zich gewoonlijk voor in de kindertijd of adolescentie en later in het leven, rond de leeftijd van 30 tot 50, komen nierziekte, hartcomplicaties en beroertes/TIA's voor. Hoewel de ziekte van Fabry X-gebonden is, komt deze ook voor bij vrouwen, die symptomen van de ziekte vertonen als gevolg van het niet optreden van kruiscorrectie tussen cellen met een normale activiteit van alfa-GAL-A (gemuteerd X-chromosoom is uitgeschakeld) en cellen met een enzymtekort (niet-gemuteerd X-chromosoom is uitgeschakeld). De klinische afwijkingen bij vrouwen lopen meer uiteen en treden op latere leeftijd op dan bij mannen. De ziekte van Fabry wordt als een zeldzame ziekte beschouwd; naar schatting heeft 1 op de 40.000 mannen de ziekte, en de geschatte prevalentie in de algehele bevolking is 1 op de 117.000.

Protalix heeft PRX-102 ontwikkeld, een chemisch gemodificeerde vorm van recombinant humaan alfa-GAL-A die tot expressie is gebracht in plantencelculturen. Als gevolg van deze modificatie heeft PRX-102 een stabielere homo-dimeer met actief enzym over een langere periode, een langere verblijftijd in de bloedsomloop en een grotere biobeschikbaarheid van het enzym in vergelijking met het commerciële geneesmiddel. Zo biedt PRX-102 een constante aanwezigheid van het enzym gedurende het doseringsinterval van 2 weken.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van PRX-102 in vergelijking met agalsidase bèta bij patiënten met de ziekte van Fabry met een verminderde nierfunctie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met actieve controle naar PRX-102 bij patiënten met de ziekte van Fabry met een verminderde nierfunctie. Patiënten die ongeveer 1 jaar behandeld zijn met agalsidase bèta en ten minste 6 maanden een stabiele dosis hebben gebruikt, worden geselecteerd en vervolgens gerandomiseerd naar voortzetting van de behandeling met 1 mg/kg agalsidase bèta of naar behandeling met 1 mg/kg PRX-102. Noch de patiënt noch de onderzoeker weet welk enzym de patiënt ontvangt. Patiënten krijgen elk twee weken een intraveneus infuus toegediend.

Patiënten worden gerandomiseerd naar PRX-102 of agalsidase bèta met een ratio van 2:1. De randomisatie wordt gestratificeerd op basis van een eiwit/creatinine-ratio in de urine van < of * 1 g/g in een spot-urinemonster.

Op het moment van randomisatie wordt premedicatie die eventueel vóór insluiting in het onderzoek werd gebruikt voor de infusen met agalsidase bèta, voortgezet en geleidelijk afgebouwd naar het oordeel van de arts gedurende de eerste 3 maanden van het onderzoek. De eerste infusen met geblindeerd agalsidase bèta of PRX-102 worden onder gecontroleerde omstandigheden toegediend in het ziekenhuis. De patiënt kan de infusen toegediend krijgen bij zijn/haar vooraf bepaalde infuusfaciliteit of in de thuisomgeving als de onderzoeker en de Medisch Directeur van de sponsor vinden dat dat veilig is.

Na 12 maanden wordt een tussentijdse analyse uitgevoerd, de eindanalyse vindt plaats na 24 maanden behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pegunigalsidase alfa (PRX-102) 1 mg/kg of agalsidase bèta 1 mg/kg, intraveneuze toediening in de loop van 3 uur, eenmaal per 2 weken. Na de eerste 3 maanden van de behandeling kan de infuustijd geleidelijk worden afgebouwd naar 1,5 uur, afhankelijk van hoe goed de patiënt het infuus tolereert, de beoordeling van de hoofdonderzoeker en de goedkeuring van de Medisch Toezichthouder/Directeur.

Inschatting van belasting en risico

PRX-102 is gedurende ruim een jaar toegediend aan 16 mensen, maar de specifieke bijwerkingen zijn nog niet goed bekend. Het veiligheidsprofiel van PRX-102 lijkt echter niet heel anders dan dat van andere enzymen die gebruikt worden voor de behandeling van de ziekte van Fabry.

Het is mogelijk dat de symptomen tijdens het onderzoek niet verbeteren of zelfs verergeren. Raadpleeg de onderzoekersbrochure en/of het toestemmingsformulier voor een overzicht van alle mogelijke bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Protalix Ltd

2 Snunit St Science Park
Carmiel 20100
IL

Wetenschappelijk

Protalix Ltd

2 Snunit St Science Park
Carmiel 20100
IL

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. Volwassen patiënten met symptomatische ziekte van Fabry in de leeftijd van 18-60 jaar
 - a. Minder dan 30% restactiviteit van alfa-galactosidase in plasma en/of leukocyten (gemeten met activiteitsessay) in vergelijking met gezonde personen
 - b. Eén of meer van de beschreven karakteristieke kenmerken van de ziekte van Fabry:
 - i. neuropathische pijn;
 - ii. cornea verticillata;
 - iii. geclusterde angiokeratomen.
2. Bij screening een eGFR van 40 tot 90 ml/min/1,73 m² op basis van de CKD-EPI-formule
3. Afname van eGFR van ≥ 2 ml/min/1,73 m² per jaar op basis van ten minste 3 serumcreatininewaarden in ongeveer 1 jaar (uiteenlopend van 9 tot 18 maanden, inclusief de tijdens het screeningsbezoek verkregen waarde)
4. Behandeling met een dosis van 1 mg/kg agalsidase bèta via een infuus eenmaal per 2 weken gedurende ten minste een jaar en een totale dosis van ten minste 80% van 13 (10,4) mg/kg gedurende de afgelopen 6 maanden
5. Vrouwelijke patiënten en mannelijke patiënten wiens partners kinderen kunnen krijgen, zijn bereid om een medisch geaccepteerde anticonceptiemethode te gebruiken. Periodieke onthouding valt hier niet onder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van anafylaxie of een overgevoeligheidsreactie type 1 door agalsidase bèta
2. Voorgeschiedenis van nierdialyse of -transplantatie
3. Voorgeschiedenis van acute nierschade in de 12 maanden voorafgaand aan de screening, waaronder specifieke nierziekten (bijv. acute interstitiële nefritis, acute glomerulaire nierziekten en nierziekten bij vasculitis), niet-specifieke aandoeningen (bijv. ischemie, toxisch letsel) of extrarenale pathologie (bijv. prerenale azotemie en acute postrenale obstructieve nefropathie)
4. Behandeling met angiotensine-converterend enzyme (ACE)-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) gestart of dosis aangepast in de 4 weken voorafgaand aan de screening
5. Eiwit/creatinine-ratio in de urine $> 0,5$ g/g, niet behandeld met een ACE-remmer of ARB
6. Cardiovasculaire event of aandoening (myocardinfarct, onstabiele angina) in de 6 maanden vóór randomisatie
7. Congestief hartfalen NYHA-klasse IV
8. Cerebrovasculair accident (beroerte, TIA) in de 6 maanden vóór randomisatie
9. Bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor gadolinium-contrastmiddel
10. Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn of willen worden tijdens het onderzoek of borstvoeding geven
11. Aanwezigheid van een medische, emotionele of psychologische aandoening of gedragsstoornis die, naar het oordeel van de onderzoeker en/of de Medisch Directeur, gevolgen zou hebben voor het vermogen van de patiënt om te voldoen aan de vereisten van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 05-10-2017
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Fabrazyme
Generieke naam: AGALSIDASE BETA
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: Pegunigalsidase alfa

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-01-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 24-05-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO

Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
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	EUCTR2016-000378-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02795676

Register

CCMO

ID

NL59184.018.16