

Een open-label, gerandomiseerde fase 2-studie ter bepaling van het dosisbereik, de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van AG-348 bij volwassen patiënten met pyruvaat kinase deficiëntie

Gepubliceerd: 01-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

KERN PERIODEPrimair:* Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AG-348 toediening aan patiënten met pyruvaat kinase deficiëntie (PK-deficiëntie) tot 24 weken.Secundair:* Beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van AG-348 en de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47068

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AG348-C-003

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

bloedarmoede; enzymdefecten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Agios Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Agios Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AG-348, Fase II, Open Label, Pyruvaat Kinase Deficiëntie, Rode Bloedcel Stoornis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire uitkomst maat voor de studie is de beschrijving van veiligheid en verdraagbaarheid: AE's, waaronder bepalen van ernstige bijwerkingen (SAE's), AESI's en bijwerkingen die resulteren in stopzetten, veiligheidslaboratoriumparameters (hematologie, chemie, urineanalyse, bloedstolling), bevindingen uit lichamelijke onderzoeken; vitale functies, 12-afleidingen-ECG's en DXA-scans. Bijwerkingen zullen worden beoordeeld volgens CTCAE, versie 4.03. Geslachtshormoonconcentraties in serum (testosteron [totaal en vrij], oestron en estradiol), markers van botturnover ((serum osteocalcin-N-mid en serum C terminaal telopeptide [CTX]), 25-hydroxy vitamine D2 en D3, totaal cholesterol, hogedichtheidlipoproteïne-C (HDL-C) en triglyceriden zullen worden gemonitord voor bewijs van potentiële remming van aromatase door AG-348. Menstruerende vrouwelijke patiënten zullen ook een papieren menstruele cyclus dagboek bij houden gedurende de studie

Indicatoren van klinische activiteit:

Monitoring van mogelijke indicatoren van klinische activiteit zal het beoordelen van veranderingen van Hb, HCT, reticulocytentelling, COHb, ETCO, LDH, totaal en indirect bilirubine, EPO, hepcidine, ferritine en

transferrineverzadiging omvatten.

Farmacokinetiek:

Ongeveer de eerste 10 patiënten die worden behandeld, afhankelijk van de haalbaarheid van het klinisch centrum, zullen uitgebreide FK-staalafname ondergaan, zoals wordt uitgelegd in Bijlage 15.1, tabel 5. De rest van de behandelde patiënten zal beperkte FK-staalafname ondergaan, zoals beschreven in Bijlage 15.1, tabel 6. Seriële bloedbemonstering voor het bepalen van de concentratie-tijdprofielen van AG-348 en diens metaboliet AGI-8702 zal worden uitgevoerd na de eerste dosis en de ochtenddosering van dag 15, en bijkomende dalconcentraties van AG-348 en AGI-8702 zullen worden verkregen. AG-348 en AGI-8702 zullen worden geanalyseerd aan de hand van gepaste assays voor het bepalen van de concentraties in plasma. Farmacokinetische parameters op dag 1 en dag 15 zullen worden berekend met standaard niet-compartmentspecifieke methoden, op basis van de geobserveerde plasmaconcentraties van AG-348 en AGI-8702.

Farmacodynamiek:

Farmacodynamische evaluaties zullen het volgende omvatten: 2,3-DPG, ATP (secundaire doelstellingen) en PKR-activiteitsassay, PKR-eiwit, en glycolytische fluxassay (verkennende doelstellingen). De PKR-fluxassay en PKR-activiteitsassay zullen alleen worden uitgevoerd in klinische centra die in staat zijn om deze beoordelingen uit te voeren. Ongeveer de eerste 10 patiënten die worden behandeld, zullen uitgebreide FD-staalafname ondergaan, zoals wordt uitgelegd in Bijlage 15.1, tabel 5. De rest van de behandelde patiënten zal beperkte FD-staalafname ondergaan, zoals beschreven in Bijlage 15.1, tabel 6.

Seriële bloedbemonstering voor het bepalen van de concentraties ATP en 2,3-DPG zal worden uitgevoerd na de eerste dosis en de ochtenddosis van dag 15, en bijkomende dalconcentraties van ATP en 2,3-DPG zullen worden verkregen. Adenosinetrifosfaat en 2,3-DPG zullen worden geanalyseerd met geschikte assays om de concentraties in volbloed te bepalen. Farmacodynamische parameters op dag 1 en dag 15 zullen worden berekend op basis van de geobserveerde ATP- en 2,3-DPG-concentraties in volbloed.

Secundaire uitkomstmaten

Verkenkend

Er zullen bloedstalen worden afgenomen voor de beoordeling van de PKR-activiteit in RBC's, en ook voor een beoordeling van de glycolytische flux in volbloed met behulp van ex vivo labelling met ¹³C-glucose. Er zal ook bloed worden afgenomen om de totale PKR-eiwitconcentraties te bepalen. Concentraties van bijkomende metabolieten kunnen ook worden beoordeeld in bloedstalen om het mechanisme en de effecten van PKR-activering door AG-348 verder op te helderen. Als er voldoende gegevens worden verkregen, zal de blootstelling-responsanalyse voor het beoordelen van de relatie van AG-348-blootstelling en FD-effecten met wijzigingen in indicatoren van klinische activiteit (bv. wijzigingen in Hb-concentraties) worden uitgevoerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pyruvaat kinase (PK) deficiëntie met de bijbehorende chronische hemolytische anemie, transfusie therapie, frequente behandeling in de vroege jeugd van

splenectomie en ijzerstapeling is redelijk beschouwd als een ernstige medische aandoening. Elke therapie die zou de behoefte aan bloedtransfusie, de frequentie van splenectomie zou beperken en ijzeroverbelasting zou minimaliseren ijzeroverbelasting, zou een betekenisvol voordeel voor getroffen patiënten.

De doelstellingen van deze studie zijn het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (FK) en farmacodynamiek (FD) en indicatoren van de klinische activiteit van de AG-348 bij patiënten met PK deficiëntie. De keuze van de dosis en het toedieningsschema van AG -348 voor Arm 1 en 2 was gebaseerd op de hoogste veilig getolereerde dosis (Arm 1: 300 mg BID) en de laagste dosis met potentieel relevante PD-activiteit (Arm 2: 50 mg tweemaal daags) van de voorloper AG348-C-002 meervoudige oplopende dosis (MAD) studie bij gezonde vrijwilligers blootgesteld aan 14-daagse dosering. Beslissingen over voortzetting van inclusie en behandeling zal worden gebaseerd op gegevens Data Review Team (DRT, samengesteld uit de behandelende onderzoekers bekend om hun bekendheid en expertise in de hematologie en geneeskunde) review van de veiligheid, PK en PD gegevens en indicatoren van de klinische activiteit verzameld van alle patiënten . De DRT zal z'n taak om de 6 weken uitvoeren, en ad hoc als nodig, gedurende het onderzoek. Dit ontwerp werd gekozen om de risico's voor de patiënten te minimaliseren terwijl de evaluatie van veilige en farmacologisch actieve doses van AG-348, en om de nodige flexibiliteit toe te staan om de dosis en het schema aan te passen in geval dat de veiligheid, verdraagbaarheid, FK, en / of FD anders is in patiënten met PK deficiëntie vergeleken met gezonde vrijwilligers. Voorgaande onderzoek van AG-348 bij gezonde volwassen vrijwilligers verstrekke belangrijke veiligheids- en dosering informatie om risico's te minimaliseren bij patiënten in de voorgestelde studie. De huidige veiligheidsprofiel van AG-348 is afgeleid van twee studies bij gezonde volwassen vrijwilligers; de aanzienlijke heilzame farmacodynamische effecten op de glycolytische route waargenomen bij gezonde vrijwilligers op goed verdragen doses van AG-348; en de strenge controle van de veiligheid (DRT) in de voorgestelde studie worden passend geacht om het potentiële risico van deelname aan de studie bij patiënten met een ziekte zo ernstig als PK-deficiëntie verzachten en te rechtvaardigen

Doel van het onderzoek

KERN PERIODE

Primair:

- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AG-348 toediening aan patiënten met pyruvaat kinase deficiëntie (PK-deficiëntie) tot 24 weken.

Secundair:

- * Beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van AG-348 en de metaboliet AGI-8702.
- * Beoordelen van de farmacodynamische (FD) respons van adenosinetrifosfaat (ATP) en 2,3-difosfoglyceraat (2,3-DPG) na toediening van AG-348.
- * Beoordelen van indicatoren van klinische activiteit van AG-348 bij patiënten

met PK-deficiëntie, met inbegrip van veranderingen in de concentraties hemoglobine (Hb), hematocriet (HCT), reticulocyten, haptoglobine (Hp), carboxyhemoglobine (COHb), end tidal carbon monoxide (ETCO), lactaatdehydrogenase (LDH), totaal en indirect bilirubine, erytropoëetine (EPO), hepcidine, ferritine en transferrineverzadiging (serumijzer/ijzerbindingscapaciteit).

Verkenkend:

- * Beoordelen van de relatie van bijkomende FD-biomarkers, waaronder pyruvaatkinase R (PKR) activiteitassay, glycolytische fluxassays en totale PKR-eiwitconcentraties in volbloed, na toediening van AG 348.
- * Beoordelen van de relatie van AG-348-blootstelling en FD-effecten met veranderingen in indicatoren van klinische activiteit.

UITBREIDINGSPERIODE

Primair:

- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AG-348 toediening aan patiënten met PK deficiëntie gedurende 4,5 jaar.

Secundair:

- * Beoordelen van de FK van AG-348 en de metaboliet AGI-8702.
- * Beoordelen van FD respons van ATP en 2,3-DPG na toediening van AG-348.
- * Beoordelen van indicatoren van klinische activiteit van AG-348 in patiënten met PK deficiëntie, met inbegrip van veranderingen in Hb, HCT, reticulocyten, HP, COHb, LDH, totaal en indirecte bilirubine, EPO, hepcidine, ferritine en transferrineverzadiging (serumijzer /ijzerbindingscapaciteit).
- * Beoordelen van de optimale onderhoudsdosis AG-348 voor elk individueel proefpersoon tijdens de uitbreidingsperiode.

Verkenkend:

- * Beoordelen van de relatie van totale PKR eiwit niveaus in volbloed na toediening van AG-348.
- * Beoordelen van de relatie van AG-348 blootstelling en PD effecten met veranderingen in indicatoren van klinische activiteit.

Onderzoeksopzet

AG348-C-003 studie is een open-label, multicentrische, gerandomiseerde fase 2-studie ter bepaling van het dosisbereik met twee behandelingsgroepen in volwassen patiënten met PK-deficiëntie, de studie is verdeeld in een Kern Periode en een Uitbreidingsperiode. Tijdens de Kern Periode zullen patiënten meerdere doses AG348 ontvangen voor een periode tot 24 weken; patiënten die in aanmerking komen kunnen doorgaan in de Uitbreidingsperiode om AG-348 te krijgen voor maximaal 4 jaar na het einde van de Kern Periode. Patiënten met PK-deficiëntie die is bevestigd door een PK-enzymassay in rode bloedcellen (RBC) en wordt uitgevoerd bij de screening, zullen in aanmerking komen om deel te nemen aan deze studie. In week 25 zullen patiënten, die AG 348

veilig verdragen en klinische activiteit van AG 348 vertonen, mogelijk in aanmerking komen om onmiddellijk over te schakelen naar de Uitbreidingsperiode waarin de behandeling wordt voortgezet.

Patiënten die de behandeling aan het eind van de Kern Periode (24 weken) hebben voltooid, zullen follow-up beoordelingen ondergaan 4 weken na toediening van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Als een patiënt stopt op een ander moment (met inbegrip van vroegtijdige beëindiging of stopzetting tijdens de Kern Periode of Uitbreidingsperiode), zullen de follow-up beoordelingen worden uitgevoerd 4 weken na het stoppen.

Patiënten met toxiciteit waarvan wordt vermoed dat deze gerelateerd is aan het onderzoeksgeneesmiddel, zullen verdergaan met de follow-up totdat de bijwerking (AE, Adverse Event) verdwijnt, door de onderzoeker als chronisch wordt genoemd of de patiënt verloren is voor follow-up.

Voor de Kern Periode zullen aanvankelijk tot 25 patiënten worden gerandomiseerd met open label in een verhouding van 1:1 aan elk van de twee tweemaal daagse (b.i.d.) doses AG-348 (tot 50 patiënten in totaal; zie Afbeelding 1, Studieschema). De dosis van groep 1 bedraagt 300 mg AG-348 oraal (PO) toegediend elke 12 uur (q12h, b.i.d.). De dosis van groep 2 bedraagt 50 mg AG-348 oraal toegediend elke 12 uur (PO q12h, b.i.d.). De randomisatie zal worden gestratificeerd volgens de PKR-mutatie om de balans zoveel mogelijk te behouden over de dosisgroepen voor de specifieke mutaties waarvan wordt verwacht dat ze het frequentst zullen worden geregistreerd. De stratificatiefactor PKR-mutatie zal bestaan uit 4 niveaus (R510Q, R486W en R479H) en alle andere mutaties ('andere'). De mutatiestatus wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van minstens een van de aangegeven mutaties; patiënten met meer dan één gestratificeerde mutatie zullen worden toegewezen volgens een beslissing van de sponsor.

De doses van elke groep van de Kern Periode zijn geselecteerd uit de studies AG348-C-001 met enkele oplopende dosis (SAD, Single Ascending Dose) en AG348-C-002 met meervoudige oplopende dosis (MAD, Multiple Ascending Dose) bij gezonde volwassen vrijwilligers om het bereik van doses/blootstellingen, die veilig werden verdragen en die resulteerden in maximale of bijna-maximale FD-effecten op 2,3-DPG en ATP, weer te geven.

Omdat PK-deficiëntie een zeldzame ziekte is met een beperkte geschikte patiëntenpopulatie en omdat de onderliggende pathofysiologie en het klinische fenotype van getroffen patiënten heterogeen is vanwege de grote variëteit aan mutaties van PKR, die de ziekte veroorzaken, is het belangrijk om ons goed te focussen op de dosisbevindingen in deze eerste studie bij patiënten. Daarom zal er, naast het aanvangen met deze studie met 2 verschillende doses AG-348 toegediend q12h, een Data Review Team (DRT) worden aangesteld om de studiegegevens op een regelmatige basis te analyseren en om de studieopzet, de dosis en het schema van AG-348 aan te passen.

De DRT zal de veiligheid continu bewaken en op regelmatige tijdstippen afspreken of ongeveer elke 6 weken, of ad hoc (indien nodig), zolang er nog patiënten in de Kern Periode zitten om bijwerkingen, vitale functies, klinische laboratoriumwaarden (hematologie, klinische chemie, bloedstolling en urineanalyse) en elektrocardiogrammen (ECG*s) te controleren. De DRT zal ook de beschikbare FK/FD-gegevens en indicatoren van klinische activiteit (bv. wijzigingen t.o.v. de baseline van Hb) controleren. Deze DRT bijeenkomsten omvatten ook de bespreking van gegevens voor alle patiënten die mogelijk onder behandeling zijn in de Uitbreidingsperiode. Als er geen patiënten meer in de Kern Periode behandeld worden en alleen patiënten die behandeld worden in de Uitbreidingsperiode, dan zal de frequentie van de DRT bijeenkomsten verminderen tot ongeveer elke 3 maanden ten einde om dit aan te passen aan de frequentie van de patiëntbezoeken (en nieuwe data verzameling) in de Uitbreidingsfase.

De DRT zal bestaan uit de onderzoeker die de studie coördineert, de behandelende onderzoekers, de medische monitor, een klinische farmacoloog, een statisticus en de Responsible Medical Officer van de sponsor.

Te beginnen bij zes weken na dosering van de eerste patiënt in de Kern Periode of ad hoc indien nodig, en het verloopt volgens aangegeven schema (ongeveer elke 6 weken tijdens de Kern Periode, en ongeveer elke 3 maanden tijdens de Uitbreidingsperiode zodra alle patiënten de Kern Periode hebben afgerond) zal de DRT de cumulatieve veiligheidsgegevens, de beschikbare FK/FD-gegevens en de klinische activiteitsgegevens controleren. Op basis van de herhaalde controles, kan de DRT mogelijk een of meer van de volgende opties instellen tijdens de Kern Periode:

- * Doorgaan met de behandeling en includeren in de bestaande groepen zonder wijziging.
- * Toevoegen van 1 nieuwe dosisgroep (groep 3) om tot 25 patiënten extra te includeren op een nader te bepalen dosis; de dosis voor groep 3 kan lager of hoger zijn dan die van groep 1 en groep 2, maar mag niet hoger zijn dan 360 mg q12h. De dosering kan ook minder frequent dan q12h worden.
- * Beëindigen of opschorten van de inclusie om verdere controle van de klinische gegevens in groep 1 en/of groep 2 (en/of eventueel groep 3) mogelijk te maken. Inclusie in een groep kan worden stopgezet of opgeschort om verdere controle mogelijk te maken, bijvoorbeeld omwille van onaanvaardbare veiligheid/verdraagbaarheid, slechte FD-respons of ontbreken van tekenen van klinische activiteit.
- * Doses en schema's van patiënten opnieuw toewijzen in een stopgezette groep om overeen te komen met de dosis en het schema van een andere groep van de studie. In dit geval zullen de patiënten in de stopgezette groep in hun oorspronkelijke groep blijven, d.w.z. ze zullen niet tellen voor de inclusiequota van de groep waarvan de dosis en het schema worden overgenomen.
- * Implementeren van specifieke genotyperestricties voor de inclusie in een of meer groepen om een patiëntenvertegenwoordiging te garanderen met genotypes met de grootste klinische relevantie.

De DRT kan een of meer van de volgende opties instellen tijdens de Uitbreidingsperiode:

- * Doorgaan met behandeling zonder verandering;
- * Doses en schema van de patiënten opnieuw bepalen naar een bestaande dosering en schema dat is vastgesteld als veiliger en/of een betere PD respons heeft, of tekenen van klinische activiteit geeft;
- * de behandeling beëindigen of opschorten om verdere beoordeling van klinische gegevens mogelijk te maken (bijvoorbeeld onaanvaardbare veiligheidsrisico/verdraagbaarheid, slechte PD respons, of het ontbreken van tekenen van klinische activiteit).

De gegevens die de DRT zal controleren om deze beslissingen te maken, zullen naar verwachting, maar zijn niet noodzakelijk beperkt tot, het volgende bevatten:

- * Veiligheidsobservaties: alle bijwerkingen, vitale functies, klinische laboratoriumwaarden (hematologie, klinische chemie, bloedstolling en urineanalyse) en ECG;
- * FK- en FD-observaties: met inbegrip van wijzigingen in 2,3-DPG en ATP;
- * Indicatoren van klinische activiteit: waaronder veranderingen van Hb, HCT, reticulocyten telling, Hp, COHb, ETCO (alleen Core Periode), LDH, EPO, totaal en indirect bilirubine, hepcidine, ferritine en transferrine verzadiging.

Als er een derde dosisgroep wordt geïmplementeerd, zal de geselecteerde dosis AG-348 niet hoger zijn dan 360 mg b.i.d., omdat dit de hoogste dosis was die een aanvaardbare veiligheid en verdraagbaarheid vertoonde in de 14 daagse studie bij gezonde vrijwilligers met meerdere doses b.i.d. Het schema voor de FK-/FD-staalafname in een potentiële derde dosisgroep zal worden bepaald door de sponsor; dit schema kan zowel de uitgebreide als de beperkte FK-/FD-staalafnameschema's volgen.

De DRT zal de gegevens continue bewaken, zoals beschreven, en zal een beslissing maken om de inclusie in een groep stop te zetten als er onaanvaardbare bijwerkingen worden geobserveerd, de FD-activiteit beperkt is, en/of de markers van klinische activiteit geen effect aantonen. Onaanvaardbare bijwerkingen zijn gedefinieerd als bijwerkingen * graad 3 (volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAEv4.03]) die zijn beoordeeld als tenminste mogelijk gerelateerd aan AG 348, met uitzondering van hoofdpijn, opvliegers, misselijkheid, braken en/of diarree van graad 3 die voorbijgaand is van duur (< 24 uur) of die medisch kan worden behandeld naar * graad 2 binnen 24 uur. De DRT kan ook beslissen om de inclusie stop te zetten voor een groep als er wordt geobserveerd dat er een frequentie is van bijwerkingen van graad 2 die het moeilijk zouden maken om dosering op lange termijn te ondersteunen.

Patiënten in de Uitbreidingsperiode zullen verder gaan met de dosis waarin zij gerandomiseerd zijn in de Kern Periode, tenzij de DRT reden had om een andere dosis/ schema vast te stellen tijdens de Kern Periode (DRT zal geen dosis hoger

dan 360 mg q12h voorstellen), of tenzij de behandelend onderzoeker de optie voor intra-patiënt dosisverhoging uitoefent (zie paragraaf 9.7.2).

Vanwege het potentieel voor AG-348-gemedieerde aromataseremming zal er een 'dual-energy X-ray'-absorptiometrie (DXA-scan) (heup en wervelkolom) worden uitgevoerd tijdens de screening (als de patiënt geen DXA-scan heeft ondergaan binnen 3 maanden voor dag 1) om de T- en Z-scores te verkrijgen. Deze gegevens zijn bedoeld om te dienen als een baselinemeting van de botmineraaldichtheid voor alle in te sluiten patiënten en deze worden van speciaal belang beschouwd voor die patiënten die zullen overschakelen naar de langere termijn Uitbreidingsperiode na het voltooien van de behandeling van 24 weken (Kern Periode). Alle patiënten zullen een tweede DXA-scan ondergaan in het interval tussen week 24 en 28 voor de Kern Periode. Patiënten in de Uitbreidingsperiode zullen een extra DXA-scan in maand 12,18,24, 30, 42, 54 en 55.

Als het aantal inclusiegroepen verandert in de studie (bijvoorbeeld van 2 naar 3), zal het randomisatieschema worden aangepast om een gebalanceerde randomisatie in elke actief groeiende groep te verkrijgen. Randomisatie en stratificatie zullen ophouden als er slechts één groep overblijft die patiënten includeert.

Afhankelijk van het mogelijke vroegtijdig stopzetten van 1 of beide van de oorspronkelijke 2 groepen, of van de toevoeging van een derde groep, zullen voor de studie tot maximaal 75 patiënten worden geïnccludeerd.

Periode geleidelijke dosis vermindering

Bij de 1e geplande bezoek van de patient, zal de onderzoeksarts het proces van geleidelijke dosis vermindering uitleggen en wordt er gestart bij de eerste stap.

Na 1 week en na twee weken nadat de patient gestart met een lagere dosis, wordt bloed afgenomen in het ziekenhuis voor bloedtelling en haptoglobine, indien wenselijk en de dokter stemt ermee in, bij de patient thuis door een verpleegkundige, of bij de huisarts of bij een lokaal laboratorium.

Na drie weken nadat de patient met een lagere dosis is begonnen, komt de patient terug in het ziekenhuis waar de arts te kan beoordelen hoe het met de patient gaat en om te besluiten of de dosis verder kan worden verlaagd of naar het vorige niveau moet worden verhoogd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AG-348 sulfaathydraatcapsules zullen worden verstrekt in dosissen van 5, 25 of 100 mg (vrije-base-equivalent) AG-348 sulfaathydraat zonder hulpstoffen in donkergroene opake (5 mg), oranje opake (25 mg) of witte opake (100 mg) gelatinecapsules (capsules van grootte 2 voor alle dosisniveaus). AG-348 zal (oraal) PO worden toegediend, b.i.d. Het aantal capsules per dosis zal variëren volgens de toegewezen dosisgroep. AG-348 zal met water worden ingenomen, met of zonder voedsel. AG-348 is nu in capsule en tabletvorm. Aan het begin van

deze studie (AG348-C-003) werd met de capsulevorm gestart en de tabletvorm zal de capsulevorm geleidelijk vervangen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij het overgaan naar tabletvorm. Wanneer de patient van AG-348-capsules naar AG-348-tabletten overschakelt, zal dezelfde dosis tablet als de capsuledosis worden toegediend (bijv. als de patient 25 mg in capsulevorm inneemt, zal de patient bij het overschakelen naar de tablet voor elke 25 mg capsule één tablet van 20 mg en één tablet van 5 mg in moeten nemen). De patient gaat over naar de tabletvorm van AG 348 wanneer de capsules op zijn of eerder als de onderzoeksarts dit aangeeft. Patiënten die in aanmerking komen kunnen verder gaan in de Uitbreidingsperiode om AG-348 te ontvangen voor maximaal 4 jaar na het einde van de Kern Periode.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om de procedures te ondergaan zoals beschreven in het stroomschema van het studie protocol. Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, vitale functies, urine zwangerschapstest (vrouwelijke patienten in vruchtbare leeftijd, ECG, DXA scan, uitgebreide lab testen, het invullen van vragenlijsten, dagboeken en het toedienen van de onderzoeksmedicatie. Bovendien, vruchtbare patienten die seksueel actief zijn moeten akkoord gaan om een effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken met hun seksuele partners gedurende deelname aan de studie. Patiënten worden ook gevraagd om hun studie arts te informeren over hun medicatie gebruik en veranderingen in de gezondheidstoestand.

Voor risico's zie sectie E9.

Contactpersonen

Publiek

Agios Pharmaceuticals, Inc.

Sidney Street 88
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Agios Pharmaceuticals, Inc.

Sidney Street 88
Cambridge MA 02139
US

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)

Voor deelname aan de Kern Periode moeten de patiënten aan de volgende criteria tijdens de Screening of andere bepaalde periode voldoen:

1. Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming, verkregen vóór het uitvoeren van enige studieprocedure, inclusief de screeningprocedures.
2. Man of vrouw van 18 jaar of ouder.
3. Bekende medische voorgeschiedenis van PK-deficiëntie.
4. Alle patiënten moeten gedocumenteerde klinische laboratoriumbevestiging hebben van PK-deficiëntie door een enzymassay van pyruvaatkinase van RBC, uitgevoerd tijdens de screening door een aangewezen centraal laboratorium of door een lokaal hematologie laboratorium van een deelnemend onderzoekscentrum. Patiënten met voorgaande documentatie van PK-deficiëntie bevestigd door een enzymassay van RBC zullen dit resultaat opnieuw bevestigd krijgen tijdens de screening als een voorwaarde voor de inclusie.
 - a. In het geval de screening van het enzymassay van pyruvaatkinase negatief is (d.w.z. vertoont normale pyruvaatkinaseactiviteit), komt de patiënt in aanmerking voor registratie als de genotypering een gemuteerd genotype vertoont dat eerder in de literatuur is gedocumenteerd als geassocieerd te zijn met FK deficiëntie. Als de genotypering een eerder onbeschreven mutatie van het PKR-gen vertoont, dan zal de geschiktheid voor inclusie worden bepaald op individuele basis door de coördinerende onderzoeker en de medische monitor in overleg met de onderzoeker. De patiënt komt niet in aanmerking voor deelname als er geen mutatie wordt gedefinieerd.
5. ALLE patiënten moeten een bloedmonster hebben voor genotypische karakterisering van het gemuteerde PKR-gen, uitgevoerd door een aangewezen centraal laboratorium bij de screening. Het aangewezen centrale laboratorium die het genotype bepaald zal in het algemeen als basis dienen voor genotypering bij includering. Echter patiënten bij wie de genotype reeds is bepaald door een ander laboratorium kunnen worden geïncludeerd op basis van dit rapport, met goedkeuring van de Medische Monitor in het geval van onverwachte vertraging in de ontvangst van het resultaat door de aangewezen centrale

laboratorium gedurende de Screening Periode. Includering op basis van een resultaat van een andere dan het aangewezen centrale genotypering laboratorium betekent niet vrijstelling van de inclusie verplichting dat alle patiënten een monster moeten sturen aan de aangewezen centrale genotypering laboratorium.

6. Alle patiënten moeten een genotypische karakterisering hebben van het UGT1A1-gen, uitgevoerd door een aangewezen centraal laboratorium om te documenteren of de patiënt het syndroom van Gilbert als onderliggende aandoening heeft. Patiënten met het syndroom van Gilbert komen in aanmerking voor inclusie.

7. Mannen moeten een Hb-waarde hebben van $\geq 12,0$ g/dl en vrouwen $\geq 11,0$ g/dl.

8. Alle patiënten moeten als transfusieonafhankelijk worden beschouwd, zoals gedefinieerd door: niet meer dan 3 eenheden van RBC-transfusie in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dag van studiedosering en geen transfusies 4 maanden voorafgaand aan de eerste dag van studiedosering. Patiënten die meer transfusies ontvingen dan hierboven beschreven, zullen op individuele basis beoordeeld worden door de medische monitor om de geschiktheid voor deelname te bepalen.

9. In aanmerking komende patiënten kunnen hun milt nog hebben, of een voorafgaand splectenomie hebben ondergaan. Voor patiënten die een splenectomie ondergingen:

a. Moeten hun procedure minstens 6 maanden voorafgaand aan de screening hebben ondergaan.

b. Moeten up-to-date zijn wat betreft vaccinaties voor pneumokokkenconjugaat (PCV13), pneumokokkenpolysacharide PPSV23), quadrivalent meningokokkenvaccin en Haemophilus influenzae type b zoals aanbevolen door het Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) van het centrum voor ziektepreventie en -bestrijding of adviesgroepen voor vaccinaties in Canada en de Europese Unie (voor patiënten die in Canada en de EU geïncubeerd worden).

[<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf>] [Ontbrekende vaccinaties kunnen worden toegediend bij start van de Screening periode en tijdens het onderzoek na aanvang van de AG-348 dosering zo nodig volgens de aanbevolen vaccinatie richtlijn.]

10. Performance status van ≤ 2 volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) .

11. Patiënten moeten dagelijks minstens 1 mg foliumzuur innemen gedurende minstens 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis en dit dagelijks blijven doen tijdens de studiedeelname.

12. Een adequate orgaanfunctie, gedefinieerd als:

a. Aspartaat-aminotransferase (ASAT) in serum $\leq 2,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN; tenzij de verhoogde ASAT wordt beoordeeld door de onderzoeker als gevolg van hemolyse en/of ijzer afzetting in de lever) en alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq 2,5$ keer ULN (de bovenlimiet van normaal) (tenzij de verhoogde ALAT beoordeeld wordt door de onderzoeker als gevolg van ijzer afzetting in de lever).

b. Normale of verhoogde concentraties serumbilirubine. Bij patiënten met serumbilirubine $> ULN$ moet de stijging worden toegeschreven aan hemolyse met of zonder het syndroom van Gilbert en niet aan choledocholithiasis, cholecystitis, galwegobstructie of hepatocellulaire ziekte.

c. Serumcreatinine $\leq 1,25 \times ULN$. Indien serumcreatinine $> 1,25 \times ULN$, moet de op 24 uren gemeten of berekende (Cockcroft-Gault) glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥ 60 ml/min zijn.

d. Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$.

e. Bloedplaatjestelling $\geq 100 \times 10^9/l$.

f. Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en internationaal genormaliseerde ratio (INR) * 1,25 x ULN, tenzij de patiënt therapeutische antistolling ontvangt.

13. Vrouwen van vruchtbare leeftijd (WOCBP, Women of Child-Bearing Potential) moeten ermee akkoord gaan om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of om een aanvaardbare/doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken (d.w.z. condoom plus zaaddodend middel, condoom plus oraal anticonceptiemiddel, condoom plus spiraaltje, condoom plus pessarium met zaaddodend middel) van zo snel als mogelijk is tijdens de screeningperiode tot 30 dagen na de laatste dosis AG-348.

i. WOCBP omvat alle vrouwen die menarche hebben ervaren en die geen succesvolle chirurgische sterilisatie (hysterectomie, bilaterale tubaligatie en/of bilaterale ovariëctomie) ondergaan hebben of vrouwen die niet postmenopauzaal zijn. Postmenopauzaal wordt gedefinieerd als:

ii. Amenorroe * 12 opeenvolgende maanden zonder andere oorzaak en een gedocumenteerde concentratie van follikelstimulerend hormoon (FSH) in serum van > 35 mIE/ml;

iii. Amenorroe * 12 opeenvolgende maanden bij vrouwen * 62 jaar oud (FSH-test is niet vereist).

14. WOCBP moeten een negatieve zwangerschapstest in serum of urine hebben binnen 72 uur voor de start van dosering met AG 348.

15. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.

16. Mannelijke patiënten, met uitzondering van zij die een vasectomie hebben ondergaan minstens 6 maanden voorafgaand aan de screening, moeten ermee akkoord gaan zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of, indien ze seksueel actief zijn, een condoom met een zaaddodend middel als anticonceptie te gebruiken (ongeacht de vruchtbaarheid van de vrouwelijke partner of het eigen gebruik van anticonceptie van de vrouwelijke partner) vanaf dag 1 van de dosering tot 30 dagen na de laatste dosis AG-348.; Voor deelname aan de Uitbreidingsperiode, moeten de patiënten voldoen aan de volgende criteria:

17. Getekend schriftelijk toestemming verkregen voor het uitvoeren van elke studie procedure tijdens de Uitbreidingsperiode.

18. Patiënt moet de 24 weken behandeling hebben afgerond tijdens de Kern Periode en AG-348 verdragen (gedefinieerd als 24 weken hebben voltooid met of zonder toegestane dosis wijzigingen).

19. De behandelend onderzoeker van de patiënt is van mening dat er een mogelijk klinisch voordeel is bij het voortzetten van behandeling en beveelt deelname aan in de Uitbreidingsperiode.

20. De door de sponsor aangewezen Medical Monitor of Verantwoordelijke Medical Officer keurt de deelname van de patiënt in de verlengingsperiode goed.

21. Voor zover van toepassing, moet de patiënt het eens zijn met het opvolgen van dezelfde seksuele onthouding/anticonceptie regels zoals vermeld in Inclusie Criteria 13 en 16.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan één van de volgende criteria bij Screening of voorafgaand aan dosering op dag 1 zullen niet worden geïncludeerd in de Kern Periode:

1. Hemoglobineconcentratie > 12,0 g/dl voor mannen, > 11,0 g/dl voor vrouwen.

2. Bijkomende diagnose van enige andere congenitale of verworven bloedafwijking, waaronder deficiëntie van glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD), of enige ander hemolytisch anemieproces met uitzondering van lichte allo-immunisatie als gevolg van een transfusietherapie.
3. IJzerstapeling (hemosiderose of gelijktijdige hemochromatose) die voldoende ernstig is om te resulteren in een klinische diagnose door de onderzoeker van hart-, lever- of pancreasinsufficiëntie.
4. Eerdere beenmerg- of stamceltransplantatie.
5. Klinische symptomatische cholelithiasis of cholecystitis. (Eerdere cholecystectomy geldt niet als exclusie criterium. Patiënten met symptomatische cholelithiasis of cholecystitis kunnen opnieuw worden gescreend zodra de aandoening is behandeld en de klinische symptomen zijn verdwenen.)
6. Gelijktijdig geïncorporeerd in een ander therapeutisch klinisch onderzoek met lopende behandeling met een experimenteel of goedgekeurd product of placebo. Gelijktijdige deelname aan de Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study (NCT02053480) is toegestaan.
7. Blootstelling aan enige experimenteel geneesmiddel, hulpmiddel of experimentele procedure binnen 28 dagen voorafgaand aan de screening of gedurende de deelnamen aan het onderzoek.
8. Gelijktijdige medische aandoening die de deelname aan de studie in gevaar zou kunnen brengen, zoals:
 - a. Slecht gecontroleerde hypertensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk (BD) > 150 mm Hg of diastolische BD > 90 mm Hg) refractair voor medische behandeling.
 - b. Voorgeschiedenis van recent (binnen < 6 maanden voorafgaand aan de screening) congestief hartfalen; myocardinfarct of instabiele angina pectoris; of hemorragische, embolische of trombotische beroerte; diep veneuze trombose; of pulmonale of arteriële embolie.
 - c. Huidige actieve infectie waarvoor het gebruik van parenterale antimicrobiële agentia nodig is of die ernstiger is dan graad 3 (CTCAEv4.03) binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis.
 - d. Een patroon of frequentie van sepsis na een splenectomie waarvan, volgens de beoordeling van de onderzoeker, redelijkerwijs kan worden verwacht dat deze zal interfereren met het vermogen van de patiënt om de studiedeelname van 24 weken in de Kern Periode te voltooien.
 - e. Positieve test voor hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of antilichamen voor hepatitis C-virus (HCV) met tekenen van actieve hepatitis B- of C-virusinfectie.
 - f. Positieve test voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) 1- of 2-antilichaam.
 - g. Diabetes mellitus waarvan door de onderzoeker wordt beoordeeld dat deze niet goed onder controle is of waarvoor > 3 antidiabetesmiddelen inclusief insuline (alle insuline wordt als één middel beschouwd) nodig zijn; het gebruik van insuline geldt op zich niet als exclusie criterium.
 - h. Voorgeschiedenis van primaire maligniteit met uitzondering van: curatief behandelde niet-melanoom huidcarcinoom, curatief behandeld cervix- of mammacarcinoom in situ, of andere primaire tumor behandeld met curatief doel en geen bekende actieve ziekte aanwezig en geen behandeling toegediend in de laatste 3 jaar.
9. Ondergaan hebben van grote chirurgische ingreep binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis.

10. Huidige psychiatrische aandoening, of recente voorgeschiedenis daarvan, die volgens de mening van de onderzoeker of medische monitor het vermogen van de patiënt in gevaar zouden kunnen brengen om de studiebezoeken en -procedures na te leven.
11. Gebruik van een van de producten op de verboden lijst van producten waarvan bekend is dat ze het cytochrome P450 (CYP) 3A4-geneesmiddelmetabolisme sterk remmen (Bijlage 15.4, tabel 9) binnen 5 dagen voorafgaand aan de dosis van dag 1; of die het CYP3A4-metabolisme sterk induceren (Bijlage 15.4, tabel 10) binnen 28 dagen voorafgaand aan de dosis van dag 1; of die P-glycoproteïne (P-gp) transporter sterk remmen (Bijlage 15.4, tabel 11) binnen 5 dagen voorafgaand aan de dosering van dag 1; of digoxine binnen 5 dagen voorafgaand aan de dosering van dag 1.
12. Serumbilirubine > ULN toe te schrijven aan factoren anders dan hemolyse en/of het syndroom van Gilbert.
13. Mannelijke patiënten met een hartslag-gecorrigeerde QT interval Fridericia's methode (QTcF) interval > 450 msec, of vrouwelijke patiënten met een QTcF-interval > 470 msec met uitzondering van patiënten met een linkerbundeltakblok (LBTB). Goedkeuring van de medische monitor is vereist bij patiënten met een LBTB.
14. Cardiale dysritmieën beoordeeld als klinisch significant door de onderzoeker of waarvoor behandeling met geneesmiddelen nodig is die primaire substraten zijn van CYP3A4.
15. Voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden indien gekenmerkt door acute hemolytische anemie, anafylaxie of uitslag van het type erythema multiforme of het syndroom van Stevens-Johnson.
16. Enige andere medische of psychologische aandoening die door de onderzoeker wordt beoordeeld als mogelijk interfererend met het vermogen van de patiënt om de geïnformeerde toestemming te begrijpen en ondertekenen, om mee te werken aan de studiebezoeken, -testen en -procedures, of om in het algemeen op een veilige en betrouwbare manier deel te nemen aan de studie.; Patiënten zullen niet worden toegestaan in de verlengingsperiode als:
17. De patiënt bijwerkingen ervaart tijdens de Kern Periode die door de behandelend onderzoeker of door de sponsor aangewezen Medical Monitor of Verantwoordelijke Medical Officer worden beschouwd als een aanzienlijk veiligheidsrisico voor de patiënt als de behandeling zal worden verlengd.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 13-01-2016
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: AG-348 sulfaathydraat
Generieke naam: AG-348 sulfaathydraat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-10-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2015-000484-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02476916

Register

CCMO

ID

NL53542.041.15