

Een open-label onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van PRX-102 bij patiënten met de ziekte van Fabry die momenteel worden behandeld met REPLAGAL® (agalsidase alfa)

Gepubliceerd: 17-10-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van PRX-102 bij patiënten met de ziekte van Fabry die momenteel worden behandeld met agalsidase alfa

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47873

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PB-102-F30 / BRIDGE onderzoek

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

VEILIGHEIDSEINDPUNTEN:

Wijzigingen ten opzichte van baseline in:

- * klinische laboratoriumonderzoeken;
- * lichamelijke onderzoeken;
- * beoordeling van de injectieplaats;
- * elektrocardiogram;
- * complicaties die optreden tijdens de behandeling;
- * het kunnen afbouwen van premedicatie voor de infusen in de eerste 2 maanden van het onderzoek;
- * noodzaak van het gebruik van premedicatie om infuusreacties onder controle te houden;
- * aanmaak van anti-PRX-102-antilichamen als gevolg van de behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

WERKZAAMHEIDSEINDPUNTEN:

- * gemiddelde op jaarbasis berekende verandering in de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFRCKD-EPI);
- * massa-index van het linkerventrikel (g/m^2), bij voorkeur vastgesteld door middel van een MRI-scan (als alternatief kan een echocardiogram worden gebruikt);

- * LysoGb3 in plasma;
- * Gb3 in plasma;
- * LysoGb3 in urine;
- * Eiwit/creatinine-ratio in urinespottest;
- * frequentie van het 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 homodimeer 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 bij patiënten met de ziekte van Fabry die momenteel worden behandeld met agalsidase alfa

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label onderzoek met overgang ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van PRX-102. Patiënten die gedurende ten minste 2 jaar zijn behandeld met agalsidase alfa en sinds ten minste 6 maanden een stabiele dosis (>80% van de dosis op het etiket/kg) gebruiken. Patiënten zullen gedurende 3 maanden worden beoordeeld terwijl ze elke twee weken een infuus met agalsidase alfa in deze dosis krijgen (deel A van het onderzoek); hierbij worden veiligheids- en werkzaamheidsgegevens verzameld voor het genereren van baselinegegevens. Vervolgens gaan ze van de behandeling met agalsidase alfa over op een behandeling met intraveneuze (IV) infusen met PRX-102 1 mg/kg eenmaal per twee weken gedurende 12 maanden (deel B van het onderzoek). Maximaal 25% van de behandelde patiënten zal uit vrouwen bestaan. Op het moment van insluiting wordt het gebruik van eventuele premedicatie die vóór aanvang van het onderzoek werd genomen voor de infusen met agalsidase alfa voortgezet tijdens deel A van het onderzoek; na het eerste infuus met PRX-102-behandeling (deel B van het onderzoek) wordt de premedicatie op basis van het oordeel van de onderzoeker geleidelijk afgebouwd in de eerste 2 maanden. De eerste infusen met PRX-102 worden onder gecontroleerde omstandigheden toegediend in het onderzoekscentrum. De patiënt kan de infusen met PRX-102 toegediend krijgen in zijn/haar gebruikelijke infuusfaciliteit van vóór het onderzoek of in de thuisomgeving als de onderzoeker en de Medisch Directeur van de sponsor vinden dat dat veilig is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende de eerste 3 maanden, deel A van het onderzoek, ontvangen de patiënten om de week een infuus met agalsidase alfa overeenkomend met hun eerdere dosis en infuussnelheid. Bij deel B van het onderzoek gaan de patiënten over op PRX-102 1 mg/kg, elke 2 weken intraveneus toegediend in de loop van 3 uur. Na de eerste 3 maanden van de behandeling met PRX-102 kan de infuustijd geleidelijk worden afgebouwd naar 1,5 uur,

afhankelijk van de verdraagbaarheid door de patiënt, de beoordeling van de onderzoeker en de goedkeuring van de Medisch Toezichthouder/Directeur van de sponsor.

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

Snunit St Science Park 2
Carmiel 20100
IL

Wetenschappelijk

Protalix Ltd

Snunit St Science Park 2
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. Leeftijd: 18-60 jaar
2. Een gedocumenteerde diagnose van de ziekte van Fabry
3. Mannen: activiteit van alfa galactosidase in plasma en/of leukocyten (bepaald door middel van activiteitassay) lager dan de ondergrens van normaal volgens het laboratoriumbereik en één of meerdere van de karakteristieke kenmerken van de ziekte van Fabry
 - i. neuropathische pijn;
 - ii. cornea verticillata;
 - iii. geclusterde angiokeratomen.
4. Vrouwen: eerdere genetische testresultaten die consistent zijn met Fabry-mutaties, of in het geval van nieuwe mutaties een eerstegraads mannelijk familielid met de ziekte van Fabry en één of meerdere van de karakteristieke kenmerken van de ziekte van Fabry
 - i. neuropathische pijn;
 - ii. cornea verticillata;
 - iii. geclusterde angiokeratomen.
5. Behandeling met agalsidase alfa gedurende ten minste 2 jaar en gebruik van een stabiele dosis (>80% van de dosis op het etiket/kg) gedurende ten minste 6 maanden
6. eGFR ≥ 40 ml/min/1,73 m² berekend op basis van de CKD-EPI-vergelijking
7. Beschikbaarheid van ten minste 2 eerdere serumcreatininebeoordelingen sinds de start van de behandeling met agalsidase alfa, niet ouder dan 2 jaar
8. Vrouwelijke patiënten en mannelijke patiënten wiens partners kinderen kunnen krijgen, moeten bereid zijn om een medisch aanvaardbare 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 alfa
2. History of renal dialysis or transplantation
3. History of acute kidney injury in the 12 months prior to screening, including specific kidney diseases (e.g., acute interstitial nephritis, acute glomerular and vasculitic renal diseases); non-specific conditions (e.g, ischemia, toxic injury); as well as extrarenal pathology (e.g., prerenal azotemia, and acute postrenal obstructive nephropathy)
4. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB)

therapy initiated or dose changed in the 4 weeks prior to screening

5. Urine protein to creatinine ratio (UPCR) > 0.5 g/g and not treated with an ACE inhibitor or ARB

6. Bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor gadolinium-contrastmiddel die niet onder controle is door het gebruik van premedicatie

7. Vrouwen die zwanger zijn, van plan zijn om zwanger te worden tijdens het onderzoek of borstvoeding geven

8. Cardiovasculaire gebeurtenis (myocardinfarct, onstabiele angina) in de 6 maanden vóór screening

9. Congestive heart failure NYHA Class IV

10. Cerebrovasculaire gebeurtenis (beroerte, transiënte ischemische aanval) in de 6 maanden vóór screening

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
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-08-2018
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Pegunigalsidase alfa

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2018

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

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	EUCTR2016-001318-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03018730
CCMO	NL60570.018.17