

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek ter evaluatie van de effectiviteit en veiligheid van mitapivat bij proefpersonen met transfusie-afhankelijke alfa- of bèta-thalassemie (ENERGIZE-T)

Gepubliceerd: 29-11-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512747-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onderzoek AG348-C-018 is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek dat is opgezet om...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56084

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AG348-C-018 (ENERGIZE-T)

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

α- of β- transfusie-afhankelijke thalassemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Agios Pharmaceuticals, Inc.
Overige ondersteuning: Agios Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dubbelblind, Effectiviteit en Veiligheid, Gerandomiseerd, Placebogecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling is het vergelijken van het effect van mitapivat versus placebo op anemie bij proefpersonen met transfusieafhankelijke α - of β -thalassemie. Het primaire eindpunt is transfusiereductierespons (TRR), gedefinieerd als een reductie van $\geq 50\%$ in getransfuseerde eenheden rode bloedcellen (RBC) met een reductie van ≥ 2 eenheden getransfuseerde RBC*s in elke periode van 12 opeenvolgende weken t/m week 48 in vergelijking met baseline.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire doelstelling is het vergelijken van de duur van het effect van mitapivat versus placebo op de transfusielast.

Andere secundaire doelstellingen zijn het evalueren van het effect van mitapivat versus placebo op aanvullende maten voor transfusielast, het evalueren van het effect van mitapivat versus placebo op ijzermetabolisme, het evalueren van de veiligheid van mitapivat en het evalueren van de farmacokinetische en farmacodynamische effecten van mitapivat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij thalassemie veroorzaakt de onbalans in de globineketensynthese metabole stress bij de RBC's, met name in de vorm van overmatige vorming van reactieve zuurstofsoorten en een verhoogde vraag naar adenosinetrifosfaat (ATP)

-afhankelijke proteolytische mechanismen om overvloedige globineketens op te ruimen. In thalassemische RBC's lijkt de ATP-toevoer onvoldoende te zijn om de geschiktheid van het RBC-membraan en de klaring van globine-precipitaten in stand te houden, wat leidt tot een vroege en verhoogde afbraak van RBC-precursoren in het beenmerg en op extramedullaire plaatsen.

Deze pathofysiologische veranderingen leiden tot de kenmerken van de ziekte: ineffectieve erythropoëse, perifere hemolyse en daaropvolgende bloedarmoede.

Klinische implicaties van de onbalans in α - en β -globine zijn onder meer een tekort aan voldoende RBC's en Hb voor effectief zuurstoftransport, en ineffectieve erythropoëse en hemolyse, wat kan leiden tot splenomegalie, beenmergexpansie (extramedullaire hematopoëse), gelijktijdig optredende botmisvormingen, en ijzerstapeling.

Alfa- en β -thalassemie zijn genetisch heterogeen en verschillen per fenotype en ernst.

Klinische behandeling met RBC-transfusies is een essentiële factor bij het classificeren van thalassemie als ofwel transfusieafhankelijke thalassemie (TDT) of niet-transfusieafhankelijke thalassemie (NTDT). Patiënten met TDT hebben levenslang regelmatige transfusies nodig om te overleven. Patiënten met NTDT hebben niet levenslang regelmatige transfusies nodig om te overleven; ze kunnen echter transfusies nodig hebben tijdens perioden van erythroïde stress, zoals infectie, zwangerschap, chirurgie of aplastische crisis. Dit kan op latere leeftijd veranderen. Ze kunnen dan wel regelmatige transfusies nodig hebben en afhankelijk worden van transfusies.

Het onderzoeksgeneesmiddel mitapivat (ook bekend als mitapivatsulfaat en AG-348) is een *first-in-class*, oraal biologisch beschikbare, krachtige, allosterische activator van een wildtype RBC-specifieke vorm van pyruvaatkinase (PKR) en een reeks PKR-mutante enzymen. De RBC-specifieke vorm van pyruvaatkinase is 1 van de 4 iso-enzymen van pyruvaatkinase die in menselijke weefsels tot expressie wordt gebracht door 2 afzonderlijke genen, leverspecifieke vorm van pyruvaatkinase (PKL) en pyruvaatkinase-spierisozym (PKM). Zowel PKR als PKL zijn splice-isovormen van het PKLR-gen, terwijl PKM1 en PKM2 beide tot expressie worden gebracht door het PKM-gen. Mitapivat is een allosterische activator van de PKR-, PKL- en PKM2-iso-enzymen, met een vergelijkbare werkzaamheid tegen elk van hen.

Mitapivat werkt door allosterisch te binden aan het PKR-tetrameer en de affiniteit ervan voor fosfoenolpyruvaat (PEP) te vergroten, waardoor de omzetting van PEP + adenosinedifosfaat in pyruvaat + ATP toeneemt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512747-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onderzoek AG348-C-018 is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek dat is opgezet om de klinische effectiviteit en veiligheid van mitapivat aan te tonen bij proefpersonen met α - of β -TDT. De primaire doelstelling van het onderzoek is het vergelijken van het effect van mitapivat versus placebo op de transfusielast. Secundaire doelstellingen zijn onder meer de evaluatie van markers van ijzerstapeling, veiligheidsparameters en farmacokinetische en farmacodynamische parameters.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek ter evaluatie van de effectiviteit en veiligheid van mitapivat versus placebo bij volwassen proefpersonen met α - of β -TDT gevolgd door een open-label extensieperiode. Het is de bedoeling dat er ongeveer 240 proefpersonen in dit onderzoek worden gerandomiseerd. Dit multicenter onderzoek wordt internationaal uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen 100 mg b.i.d. (tweemaal daags) mitapivat of uiterlijk identieke placebo voor orale toediening. Tabletten moeten heel worden doorgeslikt met water en mogen met of zonder voedsel worden ingenomen. Proefpersonen die het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel staken, dienen de aanbevolen dosisafbouw te ondergaan en dienen te worden gemonitord (indien klinisch geïndiceerd) op tekenen en symptomen van acute hemolyse en verergerende anemie. Indien het vanwege een ongewenst voorval of medisch noodgeval noodzakelijk is om het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel onmiddellijk of abrupt te staken, dienen proefpersonen te worden gemonitord (indien klinisch geïndiceerd) op tekenen van acute hemolyse of verergerende anemie.

Inschatting van belasting en risico

Mitapivat werd over het algemeen goed verdragen door zowel gezonde volwassen proefpersonen als volwassen proefpersonen met hemolytische anemie, hoewel er gevallen van aromataseremming en transaminasestijgingen zijn waargenomen. De doses mitapivat die voor toekomstige klinische onderzoeken worden gepland, zullen niet hoger zijn dan een totale dagelijkse dosis van 200 mg, wat naar verwachting de risico's van mogelijke levertoxiciteit zal verminderen.

In klinische onderzoeken met mitapivat zullen leverfunctietesten worden gemonitord en een transaminasewaarde die meer dan $2,5 \times$ hoger is dan de individuele baselinewaarde van de patiënt of een verhoging van de transaminasewaarde tot graad 2 zal worden gemeld als een AESI (ongewenste

vooral van bijzonder belang). Bovendien geven de gegevens die op dit moment beschikbaar zijn ook aan dat mitapivat niet leidt tot significante verlenging van het QT/QTc-interval. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens wegen de gemelde voordelen van behandeling met mitapivat op tegen de waargenomen risico's van de behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Agios Pharmaceuticals, Inc.

88 Sidney Street 88 Sidney Street
Cambridge MA 02139-4169
US

Wetenschappelijk

Agios Pharmaceuticals, Inc.

88 Sidney Street 88 Sidney Street
Cambridge MA 02139-4169
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)

1. Ten minste 18 jaar oud op het moment dat geïnformeerde toestemming wordt gegeven.
2. Gedocumenteerde diagnose van thalassemie (β -thalassemie met of zonder mutaties in het α -globine-gen, HbE/ β -thalassemie, of α -thalassemie/HbH-ziekte) op basis van DNA-analyse op basis van het medisch dossier van de proefpersoon. Als deze informatie niet beschikbaar is in het medisch dossier van de proefpersoon, kan DNA-analyse tijdens de screeningsperiode door een lokaal laboratorium worden uitgevoerd. Als een lokaal laboratorium niet in staat is om de test uit te voeren, kan gebruik worden gemaakt van de resultaten van de uitgebreide genotypering van α - en β -globinegenen die door het centrale laboratorium van het onderzoek is uitgevoerd.
3. Transfusieafhankelijk, gedefinieerd als 6 tot 20 getransfuseerde RBC-eenheden en een transfusievrije periode van ten hoogste 6 weken tijdens de 24 weken durende periode vóór randomisatie.
4. Als de proefpersoon hydroxyurea gebruikt, moet de dosis hydroxyurea stabiel zijn gedurende ten minste 16 weken vóór randomisatie.
5. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten zich onthouden van seksuele activiteiten die tot een zwangerschap kunnen leiden (als onderdeel van hun gebruikelijke leefstijl) of instemmen met het gebruik van 2 vormen van anticonceptie, waarvan 1 moet worden beschouwd als uiterst effectief. Dit geldt vanaf het moment van het geven van de geïnformeerde toestemming, gedurende het onderzoek en gedurende 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. De tweede vorm van anticonceptie kan een aanvaardbare barrièremethode zijn.
6. Heeft schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven voordat onderzoeksgelateerde procedures worden uitgevoerd en is bereid om gedurende het gehele onderzoek medewerking te verlenen aan alle onderzoeksprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Is zwanger, geeft borstvoeding of barend.
2. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van homozygote of heterozygote HbS of HbC.
3. Eerdere blootstelling aan gentherapie of eerdere beenmerg- of stamceltransplantatie.
4. Ontvangt momenteel behandeling met luspatercept; de laatste dosis moet ten minste 36 weken vóór randomisatie.
5. Ontvangt momenteel een behandeling met bloedvormingstimulerende middelen; de laatste dosis moet ten minste 36 weken vóór randomisatie.
6. Voorgeschiedenis van maligniteit (actief of behandeld) binnen 5 jaar vóór het geven van geïnformeerde toestemming, behalve voor niet-melanome huidkanker in situ, cervixcarcinoom in situ of mammacarcinoom in situ.
7. Voorgeschiedenis van actieve en/of ongecontroleerde hart- of longziekte binnen 6 maanden vóór het geven van geïnformeerde toestemming, waaronder maar niet beperkt tot:

- a. Hartfalen of klinisch significante hartritmestoornis van klasse III of IV zoals gedefinieerd door de NYHA (New York Heart Association)
- b. Myocardinfarct of instabiele angina pectoris; hemorrhagische, embolische of trombotische beroerte; diep-veneuze trombose; of pulmonale of arteriële embolie
- c. Voor hartslag gecorrigeerd QT-interval met gebruikmaking van de methode van Fridericia >450 milliseconden, (mannetjes) of ≥ 470 milliseconden (vrouwtjes), behalve voor rechter- of linkerbundeltakblok
- d. Ernstige pulmonale fibrose zoals gedefinieerd door ernstige hypoxie, bewijs van rechtszijdig hartfalen en radiografische pulmonale fibrose $>50\%$
- e. Ernstige pulmonale hypertensie zoals gedefinieerd door ernstige symptomen die gepaard gaan met hypoxie, rechtszijdig hartfalen en zuurstofindicatie
- 8. Lever- en galstoornissen, waaronder, maar niet beperkt tot:
 - a. Leverziekte met histopathologisch bewijs van cirrose of ernstige fibrose
 - b. Klinische symptomatische cholelithiasis of cholecystitis (een eerdere cholecystectomy is geen exclusiecriteria)
 - c. Voorgeschiedenis van geneesmiddel-geïnduceerde cholestatische hepatitis
 - d. Aspartaataminotransferase $>2,5 \times$ de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN); tenzij ten gevolge van hemolyse en ijzerdepositie in de lever) en alanine-aminotransferase $>2,5 \times$ ULN (tenzij ten gevolge van ijzerdepositie in de lever)
- 9. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <45 ml/min/1,73 m², berekend met de creatinine-formule van de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Samenwerking op het gebied van epidemiologie inzake chronische nierziekte).
- 10. Niet-nuchtere triglyceriden >440 mg/dl (5 mmol/l).
- 11. Actieve infectie die systemische antimicrobiële therapie vereist op het moment dat geïnformeerde toestemming wordt gegeven. Als tijdens de screeningsperiode antimicrobiële therapie vereist is, mogen er geen screeningsprocedures worden uitgevoerd terwijl de antimicrobiële therapie wordt toegediend, en moet de laatste dosis van de antimicrobiële therapie ten minste 7 dagen vóór randomisatie worden toegediend.
- 12. Positieve test voor antilichamen (Ab) tegen het hepatitis C-virus (HCV) met bewijs van actieve HCV-infectie, of positieve test voor hepatitis B-oppervlakteantigeen.
- 13. Positieve test voor HIV-1 Ab of HIV-2 Ab.
- 14. Voorgeschiedenis van een grote operatieve ingreep (waaronder splenectomy) binnen 6 maanden vóór het geven van geïnformeerde toestemming en/of een grote chirurgische ingreep die tijdens het onderzoek is gepland.
- 15. Huidige inschrijving of eerdere deelname (binnen 12 weken vóór toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of een tijdsperiode die overeenkomt met 5 halfwaardetijden van de onderzoeksbehandeling, wat langer is) in een ander klinisch onderzoek met een experimentele behandeling of een experimenteel apparaat.
- 16. Ontvangen van krachtige remmers van cytochroom P450 (CYP)3A4/5 waarvan het gebruik niet is stopgezet gedurende een duur van ten minste 5 dagen of een tijdsperiode die overeenkomt met 5 halfwaardetijden (wat langer is), of krachtige inductoren van CYP3A4 waarvan het gebruik niet is stopgezet gedurende

een duur van ten minste 4 weken of een tijdsperiode die overeenkomt met 5 halfwaardetijden (wat langer is), vóór randomisatie.

17. Ontvangen van anabole steroïden, waarvan het gebruik niet is stopgezet gedurende een duur van ≤ 4 weken vóór ten minste 4 weken vóór randomisatie. Testosteronvervangingstherapie om hypogonadisme te behandelen is toegestaan; de testosterondosis en het voorbereiden moeten stabiel zijn gedurende ≥ 12 weken vóór randomisatie.

18. Bekende allergie, of een andere contraindicatie, voor mitapivat of zijn hulpstoffen (microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, natriumstearylformaat, mannitol en magnesiumstearaat, Opadry® II Blue [hypromellose, titaniumdioxide, lactosemonohydraat, triacetine en FD&C Blue #2]).

19. Elke medische, hematologische of psychologische aandoening of gedragsstoornis of eerdere of huidige therapie die, naar de mening van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico kan opleveren voor deelname aan het onderzoek en/of de interpretatie van de onderzoeksgegevens zou kunnen verstoren. Ook uitgesloten zijn:

- Proefpersonen die op grond van regelgeving of gerechtelijk bevel zijn opgenomen in een instelling

- Proefpersonen met enige aandoening(en) die ongepaste invloed zou kunnen creëren (inclusief maar niet beperkt tot opsluiting, onvrijwillige psychiatrische opsluiting en financiële of familiale banden met de onderzoeker of sponsor).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-06-2022

Aantal proefpersonen: 21
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-09-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2024-512747-23-00
EudraCT	EUCTR2021-000212-34-NL
CCMO	NL77086.041.21