

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde en parallelle groep studie in meerdere centra ter bepaling van de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van Lucerastat als enkelvoudige orale therapie bij volwassenen met de ziekte van Fabry.

Gepubliceerd: 16-05-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstelling van de studie is het bepalen van het effect van lucerastat op de neuropathische pijn bij proefpersonen met de ziekte van Fabry (FD). **Secundaire doelstellingen*** Het bepalen van de effecten van lucerastat...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50474

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Modify

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Alfa-Galactosidase A Deficiëntie, Ziekte van Fabry

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Idorsia Pharmaceuticals Ltd

Overige ondersteuning: Idorsia Pharmaceuticals Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lucerastat, Neuropatische pijn, Volwassene, Ziekte van Fabry

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de verandering van de BPI-SF3-score van de *ergste neuropathische pijn in de laatste 24 uur* vanaf de aanvang van de studie tot maand 6.

Secundaire uitkomstmaten

* Een verandering vanaf de aanvang van de studie tot maand 6 in de Numerical Rating Scale (NRS-11)-score (tussen 1 en 11 punten) van de *ergste buikpijn in de laatste 24 uur* bij proefpersonen met GI-symptomen bij aanvang van de studie.

Hoofdstuk 10.1.4 van het protocol beschrijft de definitie van een proefpersoon met GI-symptomen bij aanvang van de studie.

* Een verandering vanaf de aanvang van de studie tot maand 6 in het aantal dagen met minstens één ontlasting van consistentietype 6 of 7, volgens de Bristol Stool Scale (BSS), bij proefpersonen met GI-symptomen bij aanvang van de studie;

* Een verandering vanaf de aanvang van de studie tot maand 6 in globotriaosylceramide in het plasma (Gb3).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie protocol hoofdstuk 1 "Background" p. 39-48.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling van de studie is het bepalen van het effect van lucerastat op de neuropathische pijn bij proefpersonen met de ziekte van Fabry (FD).

Secundaire doelstellingen

- * Het bepalen van de effecten van lucerastat op gastro-intestinale (GI) symptomen (buikpijn en diarree) bij proefpersonen die FD- en GI-symptomen hebben bij aanvang van de studie;
- * Het bevestigen van het effect van lucerastat op de biomarkers van FD;
- * Het bepalen van de veiligheid en verdraagzaamheid van lucerastat bij proefpersonen met FD.

Overige doelstellingen

De overige doelstellingen worden beschreven in hoofdstuk 2.3 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde en parallelle groep fase 3 studie in meerdere centra.

Ongeveer 99 volwassen proefpersonen met FD die matige tot ernstige Fabry-gerelateerde pijn ervaren, worden gerandomiseerd in een 2:1 verhouding in ofwel de groep met lucerastat (ongeveer 66 proefpersonen) of in de groep met placebo (ongeveer 33 proefpersonen).

De toewijzing van de behandeling zal worden gestratificeerd volgens geslacht en volgens specifieke FD behandeling bij screening (proefpersonen die worden behandeld met Enzymvervangtherapie *ERT*, ook *switch*-proefpersonen genoemd, aangezien ze de ERT bij het screeningsbezoek zullen moeten stopzetten, vs. proefpersonen die bij de screening niet met ERT worden behandeld).

Proefpersonen die bij de screening niet met ERT worden behandeld, zijn:

- (i) *behandelingsnaïeve* proefpersonen die nooit met ERT werden behandeld.
- (ii) *pseudonaïeve* proefpersonen die minstens 6 maanden vóór de screening de ERT hebben stopgezet.

Zodra de proefpersonen gerandomiseerd zijn, beginnen ze een 6 maanden durende dubbelblinde behandelingsperiode.

De studie bestaat uit de volgende opeenvolgende periodes:

Screeningsperiode: duurt ongeveer 6-7 weken. Start bij de ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF; tijdens het screeningsbezoek) en eindigt op de dag vóór het randomiseren van de proefpersonen.

Behandelingsperiode: duurt ongeveer 6 maanden. Start op de dag van de randomisatie van de proefpersonen (randomisatiebezoek) en eindigt bij het bezoek op het einde van de behandeling (EOT) (maand 6).

Observatieperiode na behandeling (PTOP): proefpersonen die vroegtijdig de studiebehandeling stopzetten, beginnen de PTOp die start op de dag na de laatste dosis van de studiebehandeling en ten laatste eindigt na het PTOp-bezoek in maand 6 .

Veiligheidsfollow-upperiode na behandeling (FU): de FU-periode geldt voor alle proefpersonen, behalve voor de proefpersonen die deelnemen aan de open-label uitbreidingsstudie (OLE). De periode start op de dag na de laatste dosis van de studiebehandeling:

- * Voor vrouwelijke en onvruchtbare mannelijke proefpersonen: dit omvat 1 veiligheids-FU telefoongesprek (FU1) dat ongeveer 1 maand na de laatste dosis van de studiebehandeling plaatsvindt;

- * Voor vruchtbare mannelijke proefpersonen: dit omvat 2 veiligheids-FU telefoongesprekken die ongeveer 1 maand (FU1) en 3 maanden (FU2) na de laatste dosis van de studiebehandeling plaatsvinden.

Proefpersonen die de 6 maanden durende dubbelblinde behandelingsperiode hebben voltooid, krijgen een uitnodiging om deel te nemen aan een OLE-studie die volgens een afzonderlijk protocol zal worden uitgevoerd (op voorwaarde dat het protocol voor de uitbreidingsstudie door de regelgevende overheid en ethische commissies (EC's)/institutionele beoordelingscommissies (IRB's) in het land/de site werd goedgekeurd).

Proefpersonen die om welke reden dan ook de studiebehandeling vroegtijdig hebben stopgezet, zullen worden behandeld met de plaatselijke standaardbehandeling volgens het oordeel van de onderzoeker en zullen worden opgevolgd in de PTOp tot het oorspronkelijk geplande bezoek in maand 6.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studiebehandeling: Lucerastat is op dit moment beschikbaar voor klinische studies in de vorm van harde gelatinecapsules. Deze capsules bevatten 250 mg lucerastat en inactieve excipiënten (watervrije lactose en talk). De placebocapsules zijn uiterlijk identiek aan de lucerastatcapsules, maar bevatten enkel inactieve excipiënten (watervrije lactose en talk). De aanvangsdosis van de studiebehandeling (lucerastat of vergelijkende placebo) is gebaseerd op de eGFR-waarde van de proefpersoon (zoals gemeld door het centrale laboratorium) bij het screeningsbezoek. Zie tabel 1 van het kernprotocol. Tijdens de studie wordt de dosis van de studiebehandeling aangepast als de eGFR-waarde van de proefpersoon (zoals bepaald door het centrale laboratorium tijdens geplande of ongeplande bezoeken) daalt en de volgende lagere eGFR-grens overschrijdt. Zie tabel 1 van het protocol. De studiebehandeling moet worden stopgezet als er aan een van de stopzettingscriteria voor de studiebehandeling wordt voldaan >zie hoofdstuk 5.1.10 van het protocol>.

Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld met lucerastat in 2 of meer

proefpersonen (van deop 96 mensen 110 proefpersonen):

- Hoofdpijn (7 proefpersonen; 6.4%)
- Huiduitslag, Verstopte neus en keelpijn (4 5 proefpersonen; 4,25 %)
- Huiduitslag, hoofdpijn, Diarree, verhoging van de leverenzymen, diarree (2 bijwerkingen zijn door de onderzoeker als niet medisch belangrijk gevonden) (3 proefpersonen; 3,12,7 %)
- Verstopping, flatulentie (veel winden laten), rugpijn, vermoeidheid, hoesten, vertigo (duizeligheid), maagpijn (2 proefpersonen; 2,1.8 %)

Bloedafnames: ongemak bij het inbrengen van de naald. Bloed nemen met een naald kan wat pijn en blauwe plekken op de arm veroorzaken.

Opvangen ontlasting: Wanneer ontlasting thuis wordt opgevangen (de voorkeur is in het ziekenhuis), is er het risico dat de vloeistoffen uit de buisjes per ongeluk in contact met de ogen of huid komen, of worden ingeademd of ingeslikt. Extreme zorgvuldigheid wordt gevraagd bij het openen en vullen van deze buisjes.

Contactpersonen

Publiek

Idorsia Pharmaceuticals Ltd

Hegenheimermattweg 91
Allschwil 4123
CH

Wetenschappelijk

Idorsia Pharmaceuticals Ltd

Hegenheimermattweg 91
Allschwil 4123
CH

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)

Criteria voor het screeningsbezoek

1. Ondertekend en gedateerd ICF vóór elke door de studie opgelegde procedure;
2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen; 18 jaar en ouder;
3. FD-diagnose die aan de hand van plaatselijke genetische testresultaten werd bevestigd (i.e. aanwezigheid van minstens 1 mutatie in GLA, het gen dat codeert voor α -galactosidase A (α -GalA));
4. Fabry-gerelateerde neuropathische pijn in de laatste 3 maanden vóór de screening zoals bepaald door de proefpersonen;
5. Status ERT-behandeling:
 - a) Proefpersoon werd nooit behandeld met ERT; of
 - b) Proefpersoon werd niet behandeld met ERT gedurende minstens 6 maanden vóór de screening; of
 - c) Proefpersoon werd op het moment van het screeningsbezoek met ERT behandeld en voldoet op het moment van de screening aan de volgende criteria:
 - i) Toediening van ERT gedurende de laatste 12 maanden;
 - ii) Stabiel ERT-dosisregime gedurende de laatste 3 maanden;
 - iii) Proefpersoon gaat akkoord om toediening van ERT bij het screeningsbezoek gedurende ongeveer 8 maanden stop te zetten (6-7 weken screening + 6 maanden dubbelblinde behandeling).
6. Een vrouw die zwanger kan worden [zie definitie in hoofdstuk 4.5.1 van het protocol], komt enkel in aanmerking als het volgende van toepassing is:
 - Negatieve zwangerschapsbloedtest op het moment van de screening en een negatieve zwangerschapsurinetest bij de randomisatie;
 - Akkoord om tijdens de studie en tot minstens 30 dagen na het stopzetten van de studiebehandeling een maandelijkse zwangerschapsurinetest uit te voeren;
 - Akkoord om tijdens de studie en tot minstens 30 dagen na het stopzetten van de studiebehandeling geen eicellen te doneren.
 - Akkoord om een zeer effectief contraceptieschema te volgen zoals beschreven in hoofdstuk 4.5.2 van het protocol, vanaf de screening tot minstens 30 dagen na het stopzetten van de studiebehandeling.
7. Een vruchtbare man (fysiologisch in staat om een kind te verwekken volgens

het oordeel van de onderzoeker) die seksueel actief is met een vrouw die zwanger kan worden, komt enkel in aanmerking als het volgende van toepassing is:

- Akkoord om tijdens de behandelingsperiode (die start op het moment van de randomisatie) en tot 3 maanden na het stopzetten van de studiebehandeling een condoom te gebruiken; en
- Akkoord om tijdens deze periode geen kind te verwekken.

Tevens dienen mannelijke deelnemers akkoord te gaan geen sperma te doneren gedurende en tot 3 maanden na de studiebehandeling. Dit in uitzondering van het monster sperma dat voor de studie zal worden verzameld.

Criteria voor het randomisatiebezoek

8. Proefpersoon heeft tijdens de screeningsperiode het elektronisch dagboek (eDiary) voldoende bijgehouden;

9. Proefpersonen met matige of ernstige neuropathische pijn, zoals vastgesteld met de dagelijkse notities in het gewijzigde Brief Pain Inventory-Short Form item 3 (BPI-SF3), houden tijdens de screeningsperiode een score van de *ergste neuropathische pijn in de laatste 24 uur* in de eDiary bij.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Criteria bij het screeningsbezoek:

Ziekte/aandoening:

1. Zwanger/van plan om zwanger te worden tijdens de studie of tot 30 dagen na het stopzetten van de studiebehandeling of proefpersonen die borstvoeding geven;
2. Ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd door een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) volgens de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-creatininevergelijking van $< 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ op het moment van de screening (bepaald door het centrale laboratorium);
3. Proefpersoon ondergaat regelmatige dialyse voor de behandeling van een chronische nieraandoening;
4. Proefpersoon heeft een niertransplantatie of transplantatie van een ander orgaan ondergaan, of staat op een wachtlijst voor een dergelijke transplantatie of er staat een dergelijke transplantatie gepland;
5. Bekende en gedocumenteerde transiënte ischemische aanval, beroerte, onstabiele angina of myocardinfarct in de 6 maanden vóór de screening;
6. Klinisch significante onstabiele hartaandoening volgens het oordeel van de onderzoeker (bv. ongecontroleerde symptomatische aritmie, congestief hartfalen - New York Heart Association klasse III of IV);
7. Enig andere aandoening, waarbij hoog risico is op het ontwikkelen van klinische tekenen van organ-betrokkenheid binnen de tijdsduur van de studie, ter interpretatie van de onderzoeker.
8. Bekende factoren of aandoeningen die de therapietrouw, het studieverloop of de interpretatie van de resultaten kunnen belemmeren, zoals:
 - a) een andere ziekte of aandoening die gepaard gaat met een pijncomponent die

- verwarring kan veroorzaken bij de beoordeling van neuropathische pijn (bv. diabetische neuropathie, perifere neuropathie als gevolg van chemotherapie of bestraling, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie);
- b) een andere aandoening van het GI-kanaal die de beoordeling van GI-symptomen bij FD kan belemmeren (bv. inflammatoire darmziekte);
- c) gedocumenteerde slecht gecontroleerde diabetes mellitus (i.e. HbA1c > 8,0 % op het moment van de screening, zoals bepaald door het centrale laboratorium);
- d) een significante neurologische stoornis;
- e) een significante psychiatrische aandoening; zelfmoordneigingen op het moment van de screening of een voorgeschiedenis van zelfmoordpoging of -gedrag in de 6 maanden vóór de screening, volgens het oordeel van de onderzoeker;
- f) een voorgeschiedenis van drugsverslaving (inclusief opiaten) of alcoholverslaving;
- g) onvermogen om dagelijks een eDiary bij te houden.
9. Een bekende concomitante levensbedreigende ziekte met een levensverwachting van < 18 maanden;
- Behandelingen:
10. Proefpersoon staat op het punt om een ERT-behandeling op te starten;
11. Gekende overgevoeligheid aan lucerastat of een medicijn van dezelfde chemische klasse van iminosuikers (bv. miglitol, miglustat, migalastat), of aan een van de excipiënten;
12. Het opstarten of behandeling met onstabiele dosissen van de volgende medicijnen in de 4 weken vóór de screening:
- a) Angiotensine-converterende-enzymremmer (ACE) en/of angiotensine-receptorblokker (ARB);
- b) Anti-epileptica;
- c) Tricyclische antidepressiva (TCA) en/of andere antidepressiva die behoren tot de serotonine- -norepinefrine-heropnameremmers (SNRI) en de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI).
13. Een geplande of lopende behandeling met een andere onderzoeksbehandeling in de 3 maanden vóór de screening;
14. Een behandeling met een remmer van het glucosylceramidesynthase (GCS) (bv. miglustat, lucerastat, eliglustat, ibiglustat/venglustat) of een α -GalA chaperonne (bv. migalastat) in de 6 maanden vóór de screening;; Criteria voor het randomisatiebezoek:
15. Behandeling met ERT (agalsidase alfa, agalsidase beta) tijdens de screeningsperiode.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-09-2018
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	lucerastat
Generieke naam:	lucerastat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2020
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	EUCTR2017-003369-85-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03425539
CCMO	NL64566.018.18