

Internationaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met parallelle groepen ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van 2 doses PXT3003 bij patiënten met de ziekte van Charcot-Marie-Tooth type 1A die gedurende 15 maanden worden behandeld.

Gepubliceerd: 17-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling: Evaluatie van de werkzaamheid van PXT3003 in vergelijking met placebo op de invaliditeit gemeten aan de hand van de ONLS-score bij CMT1A-patiënten die gedurende 15 maanden zijn behandeld. Secundaire doelstellingen: - Evaluatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46863

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLN-PXP3003-02

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

HMSN hereditaire motorische en sensorische neuropathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharnext

Overige ondersteuning: Pharnext

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Charcot-Marie-Tooth type 1A, PXT3003

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verbetering in invaliditeit, gemeten met behulp van de score op de Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS).

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage responders op de behandeling met PXT3003, gedefinieerd als een betere score op de ONLS aan het einde van de behandeling;
- Het effect van de onderzochte PXT3003-doses op de volgende eindpunten:
 - * Arm- en beensubitems van de ONLS;
 - * Charcot-Marie-Tooth-neuropathiescore versie 2 (CMTNS-v2), inclusief de subitems;
 - * Nine-hole Peg Test (9-HPT) uitgevoerd met de niet-dominante hand;
 - * Gekwantificeerde spiertest (Quantified Muscular Testing, QMT) met behulp van dynamometrie van de handgreep en dorsale flexie van de voet (gemiddelde van beide zijden);
 - * Tijd die nodig is om 10 meter te lopen;

- * Elektrofysiologische parameters ter evaluatie van sensorische en motorische responsen van de n. ulnaris en radialis (niet-dominante zijde), inclusief:
 - o Samengestelde spieractiepotentiaal (Compound Muscle Action Potential, CMAP) op de nervus ulnaris;
 - o Sensorische zenuwactiepotentiaal (SNAP) op de nervus radialis;
 - o Snelheid zenuwgeleiding (NCV);
- * Kwaliteit van leven gemeten met:
 - o EuroQol 5-Dimensional Health-related Quality of Life scale (EQ-5D);
 - o VAS voor zelfbeoordeling van de belangrijkste eigen invaliditeit tijdens dagelijkse activiteiten, samen met de patiënt gedefinieerd bij baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CMT1A, het meest frequente subtype van CMT (40 to 50% van alle CMT), behoort tot de groep hereditaire, progressieve, chronische, sensorische en motorische perifere neuropathieën die de ziekte van Charcot-Marie-Tooth (CMT) of ook *hereditaire motorisch-sensibele neuropathie* (HMSN) of *peroneale spieratrofie* (PMA) wordt genoemd.

CMT1A wordt veroorzaakt door een specifieke duplicatie in het gen dat codeert voor 'perifeer-myeline-eiwit van 22 kilodalton' (PMP22) dat tot expressie komt in schwanncellen en gedefinieerd kan worden als een gendoseringsziekte die tot een 1,5-voudige overexpressie van het PMP22-eiwit in schwanncellen leidt. De matig toegenomen expressie van dit gen verstoort de myelinisatie van de perifere zenuw door schwanncellen, vertraagt de signaaloverdracht langs de axonen en neemt belangrijke neurotrofische factoren weg, die normaal door rijpe schwanncellen worden geleverd. Uiteindelijk is het verlies aan axonen verantwoordelijk voor het klinische fenotype ten gevolge van denervatie van de spieren en sensorische organen.

PXT3003 is een vaste dosiscombinatie van (RS)-baclofen, naltrexonhydrochloride en D-sorbitol geselecteerd via een systeembioologische benadering en ontwikkeld door Pharnext, met als doel de toxische overexpressie van het PMP22-gen in CMT1A te verlagen.

Het verwachte effect van de combinatie van de drie geneesmiddelen voor de

behandeling van CMT1A is eerst preklinisch ex vivo en in vivo (Chumakov, Milet et al., 2014) aangetoond, en vervolgens in een fase II proof-of-concept-onderzoek waarin 3 doses van de combinatie in dezelfde verhouding werden getest en vergeleken met placebo bij 80 patiënten met CMT1A die gedurende 12 maanden werden behandeld. In dit fase II-onderzoek werd aangetoond dat de 3 geteste PXT3003-doses goed werden verdragen en veilig waren (primaire uitkomstmaat), en werd preliminair bewijs geleverd van de werkzaamheid met een significant *dosiseffect* en een toenemend effect voor de 3 geteste doses met alleen voor de hoogste dosis na 12 maanden bewijs van positieve resultaten op de geselecteerde relevante klinische en elektrofysiologische uitkomstmaten. In deze hoogste dosis werden baclofen, naltrexon en sorbitol toegediend in veel lagere doses (10 tot 100 maal minder) dan werd gebruikt voor hun respectieve goedgekeurde indicaties aangezien de dagelijkse doses 6 mg baclofen, 0,7 mg naltrexon en 210 mg sorbitol bedroegen (Attarian, Vallat et al., 2014).

Het wordt voorondersteld dat PXT3003 verder klinisch moet worden onderzocht in een bevestigend kernonderzoek bij een grotere CMT1A-populatie. Voor dit volgende onderzoek worden 2 doses getest en vergeleken met placebo: de hoogste dosis die werkzaam werd bevonden in het fase II-onderzoek en een hogere dosis (dubbele dosis met dezelfde ratio voor ieder actief bestanddeel van PXT3003). De keuze voor deze extra dosis werd beperkt door de baclofen-dosis die niet kon worden verhoogd tot meer dan 6 mg tweemaal daags om bekende bijwerkingen met dit geneesmiddel te voorkomen, met name bij langdurige toediening aan actieve jonge mensen, en om een goed veiligheidsprofiel in stand te houden. Aangezien er geen goedgekeurde behandeling bestaat voor CMT1A, kan er geen vergelijkend middel worden gebruikt, zoals gebruikelijk is in een fase III-onderzoek. De 2 geteste doses worden alleen met een placebo vergeleken in een gerandomiseerd, dubbelblind ontwerp met 3 gebalanceerde groepen (1:1:1).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Evaluatie van de werkzaamheid van PXT3003 in vergelijking met placebo op de invaliditeit gemeten aan de hand van de ONLS-score bij CMT1A-patiënten die gedurende 15 maanden zijn behandeld.

Secundaire doelstellingen:

- Evaluatie van de werkzaamheid van PXT3003 in vergelijking met placebo op klinische en functionele tests, elektrofysiologische parameters en maten voor de kwaliteit van leven.
- Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van PXT3003 in vergelijking met placebo.
- Evaluatie van plasmaconcentraties van PXT3003-componenten (piek- en dalwaarden) bij toediening in 2 verschillende doses.
- Evaluatie van de verandering over tijd van potentiële biomarkers in het bloed.
- Evaluatie van moleculaire veranderingen in een huidbiopt, wanneer deze

procedure mogelijk is (aanvullend subonderzoek).

- Exploratie van potentiële nieuwe beeldvormingsbiomarkers via een MRI van de kuit, wanneer deze procedure mogelijk is (aanvullend subonderzoek).

Onderzoeksopzet

Fase III, dubbelblind, internationaal, multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd-onderzoek met 3 parallelle groepen (PXT3003 Dose 1, PXT3003 Dose 2 of overeenkomstige placebo (1:1:1)) gedurende 15 maanden (65 weken).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In totaal worden 300 patiënten (1:1:1) gerandomiseerd naar 3 parallelle groepen: dosis 1 = 3 mg baclofen, 0,35 mg naltrexon en 105 mg sorbitol tweemaal daags; dosis 2 = 6 mg baclofen, 0,70 mg naltrexon en 210 mg sorbitol tweemaal daags; De controlegroep krijgt een overeenkomstige placebo. Vijf (5) ml onderzoeksgeneesmiddel (PXT3003 of overeenkomstige placebo) wordt gedurende 15 maanden tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds met voedsel) oraal toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De studie omvat de toediening van de studie geneesmiddel tweemaal per dag gedurende 15 maanden. Zoals bij alle geneesmiddelen, kunnen de patiënten bijwerkingen ervaren, zoals beschreven in paragraaf E9.

Patiënten zullen onderzoeken ondergaan zoals bloed afnames, 10 meter walking test, ECG, electromyogram. Uit deze tests kunnen wat ongemakken ontstaan, beschreven in paragraaf E9.

Maar patiënten die het onderzoeksgeneesmiddel gebruiken (groep dose 1 and 2) kunnen een verbetering van de ziekte ervaren.

Alle patiënten zullen worden voorgesteld om deel te nemen aan een vervolgonderzoek, waarbij het actief product hen wordtaangeboden.

Contactpersonen

Publiek

Pharnext

Rue des Peupliers 11
Issy Les Moulineaux 92130

FR

Wetenschappelijk

Pharnext

Rue des Peupliers 11
Issy Les Moulineaux 92130
FR

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. man of vrouw van 16 tot 65 jaar;
2. patiënt met aangetoonde genetische diagnose van CMT1A;
3. lichte tot matige ernst, geëvalueerd aan de hand van de CMTNS-v2 met een score > 2 en ≤ 18 ;
4. spierzwakte in tenminste dorsale flexie van de voet (klinische evaluatie);
5. motorische-zenuwgeleiding van de nervus ulnaris van ten minste 15 m/sec;
6. getekende schriftelijke geïnformeerde toestemming om deel te nemen aan het onderzoek, en bereid en in staat zijn om aan alle onderzoeksprocedures en geplande bezoeken te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Iedere andere samenhangende oorzaak van perifere neuropathie, zoals diabetes
2. Patiënten met een andere significante neurologische ziekte of een concomitante ernstige

systemische ziekte

3. Klinisch significante geschiedenis van een instabiele medische ziekte in de afgelopen 30 dagen (instabiele angina, kanker...) die deelname aan het onderzoek in gevaar kan brengen
4. Significante hematologische ziekte, hepatitis of leverfalen, nierfalen
5. Operatie aan een lidmaat binnen zes maanden vóór randomisatie of gepland voordat het onderzoek is afgerond
6. Klinische significante afwijkingen bij het laboratoriumonderzoek, lichamelijk onderzoek, elektrocardiogram (ecg) vóór aanvang van het onderzoek
7. Verhoogde ASAT-/ALAT-waarde ($> 3 \times \text{ULN}$) en verhoogde serumcreatininespiegel ($> 1,25 \times \text{ULN}$)
8. Geschiedenis van recent alcohol- of drugsmisbruik of niet-naleving van de behandeling of andere experimentele protocollen
9. Patiënten die niet toegestane concomitante behandelingen gebruiken, zoals baclofen, naltrexon, sorbitol (farmaceutische vorm), opioïden, levothyroxine en mogelijk neurotoxische geneesmiddelen, zoals amiodaron, chloroquine, kankergeneesmiddelen die perifere neuropathie kunnen induceren (lijst in bijlage 1). Patiënten die het gebruik van deze geneesmiddelen 4 weken vóór randomisatie en gedurende de gehele onderzoeksduur kunnen en willen stoppen, mogen aan het onderzoek deelnemen
10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (met uitzondering van patiënten die afdoende anticonceptiva gebruiken), zwanger zijn of borstvoeding geven
11. Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van PXT3003
12. Porfyrie aangezien dat een contra-indicatie is voor baclofen en het mogelijk ook neuropathie induceert
13. Vermoeden van onvermogen om de follow-up van het onderzoek te voltooien (buitenlandse werknemers, tijdelijke bezoekers, toeristen of anderen voor wie follow-up niet gegarandeerd is)
14. Beperkt mentaal vermogen of psychiatrische ziekte, waardoor de patiënt geen schriftelijke geïnformeerde toestemming kan geven of kan voldoen aan de evaluatieprocedures
15. Patiënten die de afgelopen 30 dagen hebben deelgenomen aan een ander onderzoek met (een) experimentele geneesmiddel(en)
16. Als een patiënt uit dezelfde familie afkomstig is, in hetzelfde huishouden woont, of al is opgenomen in dit onderzoek, kan geen andere patiënt uit dezelfde familie worden opgenomen om te voorkomen dat therapeutische eenheden verwisseld worden; daardoor zouden de blinde behandelingen kunnen worden omgekeerd, hetgeen de interpretatie van de onderzoeksresultaten in het gedrang zou kunnen brengen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-08-2016
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PXT3003
Generieke naam:	PXT3003

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2018
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	EUCTR2015-002378-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02579759
CCMO	NL55281.018.15