

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van palovaroteen bij proefpersonen met multiple osteochondromen

Gepubliceerd: 05-11-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstelling • De werkzaamheid beoordelen van twee doseringsschema's palovaroteen in vergelijking met placebo bij het tegengaan van nieuwe osteochondromen (OC*s) bij proefpersonen met multiple osteochondromen (MO) vanwege exostosine 1 (Ext1...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48469

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MO-Ped

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Multiple osteochondromen of Hereditaire Multiple Exostosen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Clementia Pharmaceuticals Inc

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 2, kinder, multipele osteochondromen, palovaroteen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het uitblijven van nieuwe osteochondromen (OC*s) bij proefpersonen met multipele osteochondromen (MO) vanwege exostosine 1 (Ext1)- of exostosine 2 (Ext2)-mutaties.

Secundaire uitkomstmaten

Voor de secundaire doelstellingen worden de volgende effecten van palovaroteen vergeleken met placebo:

- De hoeveelheid OC*s zoals vastgesteld door magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).
- Het percentage proefpersonen zonder nieuwe OC*s.
- De frequentie van nieuwe of verslechterende misvormingen van het skelet.
- De frequentie van operaties in verband met MO.

Bijkomende secundaire doelstellingen:

- Algehele veiligheid van palovaroteen.
- De farmacokinetiek van palovaroteen bij steady state.
- De eetbaarheid van het middel wanneer het over bepaalde etenswaren wordt gestrooid.

Verkennde doelstellingen

Voor de verkennende doelstellingen worden de volgende effecten van palovaroteen vergeleken met placebo:

- De veranderingen in de hoeveelheid kraakbeenkapjes door OC*s, zoals vastgesteld door MRI.
- De frequentie van nieuwe of verslechterende functionele beperkingen.
- Pijn en hinder door pijn vanwege OC*s.
- Kwaliteit van leven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipale osteochondromen (MO), of hereditaire multipale exostosen (HME), is een autosomaal-dominante skeletaandoening die voornamelijk wordt veroorzaakt door mutaties met functieverlies in exostosine 1 (Ext1)- of exostosine 2 (Ext2)-genen. Hoewel zeldzaam, met prevalentieschattingen in de Verenigde Staten (VS) en Europa van 1 op de 50.000 mensen, is MO een van de meest voorkomende erfelijke skeletaandoeningen.

De belangrijkste klinische eigenschappen van MO zijn goedaardige bottumoren met kraakbeenkapjes die ontstaan uit de groeischijven van lange botten, ribben, wervels en het bekken en die osteochondromen (OC*s) worden genoemd.

Osteochondromen beginnen zich te ontwikkelen en blijven groeien tijdens de eerste twee decennia van het leven en stoppen met zich ontwikkelen en groeien wanneer de groeischijven dichtgaan in de puberteit. Om die reden is MO een ziekte die alleen bij kinderen voorkomt, met een gemiddelde leeftijd bij diagnose/begin van ongeveer 4 jaar.

Op dit moment is er nog geen medicinale behandeling om de ontwikkeling van OC*s en de klinische gevolgen als skeletmisvormingen, functionele beperkingen en pijn tegen te gaan. Operatieve excisies worden uitgevoerd wanneer OC*s pijn veroorzaken, functiebeperkend zijn of leiden tot cosmetische klachten. Er bestaat echter wel een risico van onomkeerbare schade aan groeischijven. Daarom is er een aanzienlijke on vervulde medische behoefte aan een medicinale behandeling om de vorming en groei van OC*s te voorkomen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- De werkzaamheid beoordelen van twee doseringsschema's palovaroteen in vergelijking met placebo bij het tegengaan van nieuwe osteochondromen (OC*s) bij proefpersonen met multiële osteochondromen (MO) vanwege exostosine 1 (Ext1)- of exostosine 2 (Ext2)-mutaties.

Secundaire doelstellingen

Voor de secundaire doelstellingen worden de volgende effecten van palovaroteen vergeleken met placebo:

- De hoeveelheid OC*s zoals vastgesteld door magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).
- Het percentage proefpersonen zonder nieuwe OC*s.
- De frequentie van nieuwe of verslechterende misvormingen van het skelet.
- De frequentie van operaties in verband met MO.

Bijkomende secundaire doelstellingen:

- Algehele veiligheid van palovaroteen.
- De farmacokinetiek van palovaroteen bij steady state.
- De eetbaarheid van het middel wanneer het over bepaalde etenswaren wordt gestrooid.

Verkennde doelstellingen

Voor de verkennde doelstellingen worden de volgende effecten van palovaroteen vergeleken met placebo:

- De veranderingen in de hoeveelheid kraakbeenkapjes door OC*s, zoals vastgesteld door MRI.
- De frequentie van nieuwe of verslechterende functionele beperkingen.
- Pijn en hinder door pijn vanwege OC*s.
- Kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Het PVO-2A-201-onderzoek is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin verschillende aspecten van ziekteprogressie bij pediatrische proefpersonen met MO worden beoordeeld. In de primaire werkzaamheidsanalyse wordt het effect van twee doseringsschema's palovaroteen op de frequentie van nieuwe OC*s gedurende 2 jaar vergeleken met placebo. Het onderzoek vergelijkt ook de veranderingen ten opzichte van baseline in de totale hoeveelheid OC*s, zoals bepaald door MRI, de frequentie van nieuwe of verslechterende misvormingen van het skelet, de frequentie van nieuwe of verslechterende functionele beperkingen, de frequentie van operaties vanwege MO, pijn vanwege OC*s en de kwaliteit van leven. Om de consistentie van beoordelingen van OC*s en misvormingen te bewaken, wordt beeldvorming door MRI*s van het hele lichaam en röntgenfoto*s van de armen en benen beoordeeld door een voor de behandeling geblindeerd centraal beeldvormingslaboratorium volgens gestandaardiseerde procedures.

Voor centra in de Europese Unie kunnen in eerste instantie proefpersonen van 7 tot 15 jaar worden opgenomen. Jongere proefpersonen (van 2 tot <7 jaar) worden

pas opgenomen nadat botveiligheidsgegevens na 6 maanden van ten minste 20 proefpersonen van wie het skelet nog niet volgroeid is in het fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)-programma met palovaroteen volgens de onafhankelijke toezichtscommissie (Data Monitoring Committee) gunstig zijn. Voorafgaand aan opname in het onderzoek wordt bij proefpersonen ≤ 7 jaar beoordeeld of ze de MRI-procedure verdragen. Dit wordt ook gedaan bij proefpersonen van wie de onderzoeker denkt dat ze tijdens de procedure sedatie nodig hebben. Een sedatieteam voor pediatrische patiënten voert beoordelingen uit van het niveau van sedatie tijdens de procedure dat de proefpersoon nodig heeft om een MRI-sessie te voltooien.

Op baseline worden geschikte proefpersonen onderzocht door middel van een MRI van het hele lichaam en röntgenfoto's van de armen en benen om het aantal, de grootte en de plaats van OC's vast te stellen, evenals gewrichtsmisvormingen en andere skeletafwijkingen.

Op onderzoeksdag 1 worden geschikte proefpersonen in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar een van de twee actieve behandelingen (op gewicht aangepaste dagelijkse dosis overeenkomend met 2,5 of 5,0 mg palovaroteen, oraal toegediend) of placebo, met stratificatie voor leeftijd, geslacht en Ext1/2-mutatie. Afwisselende bezoeken op de onderzoekslocatie en externe bezoeken (bijv. thuis of bij een lokale medische instelling) vinden elke 3 maanden plaats, tenzij de onderzoeker vindt dat een bezoek aan de onderzoekslocatie nodig is. Zwangerschapstests met urine worden elke maand uitgevoerd bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen. Tijdens de bezoeken aan de onderzoekslocatie elke 6 maanden worden de meeste procedures die op baseline zijn uitgevoerd, herhaald (waaronder röntgenfoto's van de knie en hand/pols voor de beoordeling van de groeischijven en *dual-energy x-ray*-absorptiometrie (DEXA). MRI's van het gehele lichaam en röntgenfoto's van de armen/benen worden elke 12 maanden uitgevoerd. Proefpersonen ondergaan alle beoordelingen en procedures die vermeld staan in het *schema van beoordelingen* in tabel 1. Aan het einde van het onderzoek hebben proefpersonen de mogelijkheid mee te doen aan een open-label vervolgonderzoek (PVO-2A-202).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Palovaroteen wordt geleverd als met poeder gevulde harde gelatinecapsules. De capsules kunnen in hun geheel worden ingeslikt. Ze kunnen ook worden geopend om de inhoud ervan toe te voegen aan specifieke etenswaren, zoals aangegeven in de toedieninstructies.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen in verband met palovarotene, met inbegrip van de bijwerkingen die tot dusver zijn gemeld in onderzoeken naar palovarotene bij patiënten met fibrodysplasia ossificans progressiva, omvatten effecten op de huid en slijmvliezen (bijv. de binnenkant van uw neus en mond), waaronder droge huid, droge lippen, jeuk, huiduitslag, roodheid van de huid, schilferen,

vervellen of schrammen van de huid, ontsteking van de lippen, droge mond, droge ogen en haaruitval. In aanvulling op de genoemde bijwerkingen kunnen spierpijn, nieuwe flare-upsymptomen, misselijkheid en hoofdpijn optreden.

In het kader van het onderzoek zullen de volgende procedures gedaan worden: Röntgenfoto van knie en hand/pols ter beoordeling van de groeischijf bij screening en 4 visites, ECG bij screening en 3 visites, MRI bij 3 visites, Röntgenfoto*s van de armen/benen (belast) bij 3 visites en DEXA bij 5 visites.

Tevens zal patiënten gevraagd worden om vragenlijsten in te (laten) vullen. Ze zullen gevraagd worden naar algemeen (inclusief mentaal) welbevinden en eerdere/huidige medicatie. Hen zal ook gevraagd worden voor afname van bloed, waaronder PK samples waardoor ze mogelijk een nacht in het ziekenhuis moeten doorbrengen. Indien van toepassing zullen zwangerschapstesten worden uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Clementia Pharmaceuticals Inc

De La Gauchetiere West, Suite 1200 1000
Montreal, Quebec H3B 4W5
CA

Wetenschappelijk

Clementia Pharmaceuticals Inc

De La Gauchetiere West, Suite 1200 1000
Montreal, Quebec H3B 4W5
CA

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Schriftelijke, ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming van de proefpersoon/ouder en instemming passend bij de leeftijd (uitgevoerd volgens lokale regelgeving)., 2. Een klinische diagnose van MO met een ziekteverwekkende Ext1 of Ext2 mutatie, bevestigd door een centraal laboratorium., 3. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met een chronologische leeftijd van 2 tot en met 14 jaar., 4. Vrouwelijke proefpersonen mogen bij screening nog niet menstrueren., 5. Botleeftijd bij screening van ≤ 14 jaar, 0 maanden volgens de Greulich-Pyle-methode zoals vastgesteld door een centrale uitlezing., 6. Symptomatische MO, gedefinieerd als het optreden bij screening van een van de volgende zaken:

- vijf of meer klinisch evidente OC*s en de aanwezigheid van een nieuw of groter wordend OC in de voorgaande 12 maanden;
- vijf of meer klinisch evidente OC*s en de aanwezigheid van een pijnlijk OC;
- een misvorming van het skelet;
- een gewrichtsbeperking;
- eerdere operatie voor een complicatie in verband met MO.,

7. Als een proefpersoon eerder geopereerd is voor MO, kan hij/zij niet gescreend worden tot ten minste 8 weken na de operatie zodat de symptomen eerst ten minste 12 weken kunnen stabiliseren voor de eerste dosis. Chirurgische, orthopedische implantaten zijn toegestaan als ze voorafgaand aan de MRI op baseline al ≥ 12 weken in situ waren., 8. Als een proefpersoon op dit moment pijnmedicatie krijgt, moet de dosis stabiel zijn (d.w.z. variantie van $< 20\%$) gedurende 2 weken voorafgaand aan screening., 9. Een MRI van het hele lichaam kunnen ondergaan met of zonder sedatie/volledige verdoving., 10. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van vruchtbare leeftijd die heteroseksueel actief zijn moeten instemmen met het gebruik van twee effectieve anticonceptiemethoden, waarvan er een zeer effectief moet zijn tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na stopzetting van de behandeling, tenzij ze zich totaal onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap. Een heteroseksueel actieve vrouw van vruchtbare leeftijd, moet bij screening ook instemmen met het beginnen met effectieve anticonceptiemethoden. Een vrouw van vruchtbare leeftijd is gedefinieerd als een vrouw van 13 jaar of ouder of die post-menarchaal is, wat eerst voorkomt., 11. Proefpersonen moeten beschikbaar zijn voor de behandeling met het onderzoeksmiddel en follow-up.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een gewicht <10 kg., 2. Andere bekende syndromische aandoeningen zoals het syndroom van Langer Giedion of van Potocki Shaffer., 3. Elke proefpersoon met neurologische tekenen die wijzen op impingement van het ruggenmerg., 4. Als de proefpersoon op dit moment vitamine A of bètacaroteen, multivitaminen met vitamine A of bètacaroteen, kruidenpreparaten of visolie gebruikt en het gebruik van deze producten niet kan of wil stopzetten tijdens de behandeling met palovaroteen. Voor geschiktheid is geen uitwasperiode nodig voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel., 5. Blootstelling aan synthetische orale retinoïden in de 4 weken voorafgaand aan inschrijving., 6. Gelijktijdige behandeling met tetracycline of tetracyclinederivaten, vanwege het mogelijk verhoogde risico van pseudotumor cerebri., 7. Voorgeschiedenis van allergie of overgevoeligheid voor retinoïden, gelatine of lactose (met uitzondering van lactose-intolerantie)., 8. Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die krachtige remmers of inductoren zijn van de cytochroom P450 (CYP450) 3A4-activiteit., 9. Amylase of lipase >2 keer hoger dan de bovengrens van normaal (>2×ULN) of met een voorgeschiedenis van chronische pancreatitis., 10. Verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT) of alanine-aminotransferase (ALAT) >2,5×ULN., 11. Nuchtere triglyceridewaarden >400 mg/dl met of zonder behandeling., 12. Proefpersonen met ongecontroleerde cardiovasculaire, renale, hepatische, pulmonale, gastro-intestinale, endocriene, metabole, oftalmologische, immunologische, psychische of andere significante ziekte. Dit zijn onder andere proefpersonen die een glucocorticoïd nodig hebben in doses >0,2 mg/kg of dagelijks prednisonequivalent van maximaal 10 mg. , 13. Proefpersonen met zelfmoordgedachten (type 4 of 5) of suïcidaal gedrag in de afgelopen maand of suïcidaal gedrag in het afgelopen jaar zoals gedefinieerd door de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C SSRS)., 14. Proefpersonen die het onderzoek of alle onderzoeksgelateerde procedures, waaronder beeldvorming, niet kunnen of willen ondergaan., 15. Een chirurgisch implantaat waarbij MRI gecontra indiceerd is. Orthodontische beugels zijn toegestaan., 16. Deelname aan een klinisch onderzoek in de 4 weken voorafgaand aan deelname of gelijktijdige deelname aan een klinisch onderzoek., 17. Elke reden die, naar het oordeel van de onderzoeker, zou kunnen leiden tot het onvermogen van de proefpersoon en/of familie om het protocol na te leven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	22-03-2019
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Palovaroteen
Generieke naam:	Palovaroteen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2017-002751-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03173560
CCMO	NL67312.028.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-07-2020

Datum resultaten gemeld: 14-09-2021

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

29-08-2021