

Een gerandomiseerd open-label fase 2a-onderzoek ter beoordeling van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van PXL770-parameters na 12 weken behandeling bij mannelijke proefpersonen met adrenomyeloneuropathie (AMN)

Gepubliceerd: 17-02-2022 Laatste bijgewerkt: 04-06-2024

Primaire doelstelling Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van PXL770 bij AMN-proefpersonen bij een dosis van 500 mg eenmaal daags (OD) en 250 mg tweemaal daags (BID) na 4 weken behandeling

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51808

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PXL770-011 / START770

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Adrenoleukodystrofie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Poxel S.A.

Overige ondersteuning: Poxel S.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adrenomyeloneuropathie, PXL770, X-gebonden Adrenoleukodystrofie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire plasma PK-parameters van PXL770: Cmax en AUC0-24 bij B3 voor behandelingsgroep met 500 mg OD en Cmax en AUC0-8 bij B3 voor behandelingsgroep met 250 mg BID.

Secundaire uitkomstmaten

- Farmacokinetiek

Secundaire plasma PK-parameters van PXL770:

- o C-dal bij B3, B4 (week 8) en B5-EvB,
- o Cgemiddeld, CLss/F, AUC0-8 (voor behandelingsgroep met 500 mg OD), tmax en AUClaatst bij B3.

- Veiligheid

Veiligheid en verdraagbaarheid worden beoordeeld op de volgende parameters:

- o Bijwerkingen (AE's)
- o Lichamelijk onderzoek
- o Gewicht, Body Mass Index (BMI)
- o BD, hartslag (HR)

- o 12-afleidingen-elektrocardiogram (ecg)
- o Biologische parameters: biochemie, hematologie, stolling
- o Urineonderzoek

- Farmacodynamiek

Verandering ten opzichte van de baseline in de volgende parameters:

- o VLCFA in plasma in nuchtere toestand: C26:0, C26:0-Lyso-fosfatidylcholine (Lyso-PC), C24:0 en C22:0
- o NfL in plasma
- o Lipiden in serum: totaal cholesterol, high-density lipoproteïne cholesterol (HDL-c), low-density lipoproteïne cholesterol (LDL-c), triglyceriden
- o Glykemische parameters: nuchtere serum glucose en HbA1c

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

X-gebonden adrenoleukodystrofie (ALD) is een zeldzame en ernstige genetische neurometabole ziekte die ongeveer 1 op 17.000 mensen treft. Het wordt veroorzaakt door mutaties in het ABCD1-gen die leiden tot een defect in de afbraak van vetzuren met een zeer lange keten (VLCFA).

ALD is de meest voorkomende ziekte onder degenen die zijn geclassificeerd als leukodystrofieën. Symptomen van AMN kunnen beginnen met progressieve stijfheid en verlies van evenwicht, gevolgd door spastische paraparese, sensorische disfunctie, verlies van blaas- en darmfunctie en impotentie. Belangrijk is dat handicaps die verband houden met AMN vaak leiden tot verlies van het vermogen om te lopen, zodat loophulpmiddelen of rolstoelgebruik vaak nodig zijn in het zesde decennium van het leven. De levensverwachting van AMN-patiënten wordt verminderd wanneer patiënten

daarnaast cerebrale demyelinisatie en neuro-inflammatie ontwikkelen, die binnen 10 jaar bij ongeveer 20% van de AMN-patiënten voorkomt.

Momenteel is er geen effectieve behandeling voor AMN; in plaats daarvan worden medicijnen en therapieën op een palliatieve manier gebruikt.

Daarom is er dringend behoefte aan nieuwe medicamenteuze therapieën.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van PXL770 bij AMN-proefpersonen bij een dosis van 500 mg eenmaal daags (OD) en 250 mg tweemaal daags (BID) na 4 weken behandeling

Onderzoeksopzet

Het is een gerandomiseerd, open-label fase 2a-onderzoek in meerdere centra met 2 parallelle behandelingsgroepen bij proefpersonen met AMN.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar een van de 2 behandelingsgroepen: - PXL770 500 mg OD - PXL770 250 mg BID tijdens 12 weken 500 mg OD behandelingsgroep 2 tabletten per dag in één toediening. PXL770-tabletten worden >s ochtends ongeveer 15 minuten vóór het ontbijt ingenomen met een glas water, behalve bij B3 (week 4) en B5-EvB (week 12) waarbij proefpersonen vanaf de vorige avond tot 2 uur na de dosis vasten. 250 mg BID behandelingsgroep 1 tablet wordt >s ochtends en 1 tablet >s avond ongeveer 15 minuten vóór een maaltijd ingenomen (ontbijt en diner) met een glas water, behalve bij B3 en B5-EvB waarbij proefpersonen vanaf de vorige avond tot 2 uur na de ochtenddosis vasten.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van onderzoeksmiddel PXL770

In alle klinische onderzoeken werd PXL770 goed verdragen zonder ernstige zorgen met betrekking tot de veiligheid.

De meest frequent gemelde bijwerkingen die zijn waargenomen, waarvan de meeste licht tot matig waren:

- Diarree
- Misselijkheid
- Buikpijn
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Verhoogde niveaus van leverenzymen in het bloed

Bij één proefpersoon met NAFLD werd een ernstige bijwerking gemeld van verhoogde leverenzymwaarden in het bloed. Dit voorval werd beschouwd als gerelateerd aan PXL770.

Een allergische reactie is ook mogelijk.

Mogelijke risico's in verband met onderzoeksprocedures

Bloedafname : flauwvallen, ontsteking van de ader, pijn, blauwe plekken of bloeding op de prikplaats. Er bestaat ook een kleine kans op infectie.

Elektrocardiogram : ongemak ervaren tijdens het verwijderen van de sensoren, lichte huidirritatie door de ecg-pleister.

Magnetische resonantiebeeldvorming : Voor deze test moet de deelnemer in een kleine, gedeeltelijk afgesloten ruimte worden geplaatst. op de rug zonder te bewegen. Sommige deelnemers kunnen zich ongemakkelijk of angst voelen om in een besloten ruimte te zijn.

Soms wordt er via een ader (intraveneus) contrastvloeistof aan een deelnemer toegediend.

Dit kan leiden tot ongemak van de naaldprik wanneer de IV wordt ingebracht.

De kleurstof kan een metaalachtige smaak in de mond veroorzaken en ervoor zorgen dat de deelnemer zich warm voelt.

Het kan ook misselijkheid en braken veroorzaken, maar dit komt zelden voor. De kleurstof kan ook schade aan de nieren veroorzaken, wat kan leiden tot nierfalen. Deelnemers kunnen ook allergische reacties hebben op de kleurstof, maar dit komt ook zelden voor.

Onbekende risico's

Naast de hierboven vermelde risico's kunnen er andere zeldzame, onvoorspelbare risico's en bijwerkingen zijn die worden veroorzaakt door het onderzoeksmiddel, waaronder allergische reacties, of interacties met andere geneesmiddelen.

Contactpersonen

Publiek

Poxel S.A.

Avenue Jean Jaurès 259-261
Lyon 69007
FR

Wetenschappelijk

Poxel S.A.

Avenue Jean Jaurès 259-261
Lyon 69007
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. Mannelijke proefpersonen met ofwel een bevestigde diagnose van AMN door genetische tests (mutatie in de ATP-bindende cassette subfamilie D (ABCD1-gen)) of een familiegeschiedenis van X-gebonden adrenoleukodystrofie (ALD) samen met een verhoging in VLCFA verkregen uit een plasmamonster na een nacht vasten bij het screeningsbezoek (B1).
2. Leeftijd: ≥ 18 tot ≤ 65 jaar bij ondertekening van geïnformeerde toestemming.
3. Normale magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) of MRI van de hersenen toont niet-specifieke afwijkingen die kunnen worden waargenomen bij proefpersonen met AMN zonder tekenen van cerebrale vorm van ALD (C-ALD). MRI moet binnen 6 maanden voorafgaand aan B2 worden uitgevoerd. Als er binnen deze periode geen MRI van de hersenen beschikbaar is, moet een MRI van de hersenen worden uitgevoerd vóór B2.
4. Passende vervanging van steroïden/bijnierhormonen als bijnierinsufficiëntie aanwezig is.
5. Proefpersonen met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om zich seksueel te onthouden of condooms te gebruiken tijdens de behandelingsfase tot 2 weken na de laatste inname van het onderzoeksmiddel. Daarnaast moeten proefpersonen bereid zijn om spermadonatie gedurende deze periode stop te zetten.
6. In staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven. Proefpersonen moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben gegeven voordat onderzoeksgelateerde activiteiten worden uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Doel ziekte-exclusies

1. Elke progressieve neurologische ziekte anders dan AMN.
2. Gestopte of progressieve C-ALD zoals gedefinieerd door cerebrale laesies (met uitzondering van niet-specifieke afwijkingen die kunnen worden waargenomen bij proefpersonen met AMN).
3. Eerdere ontvangst van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie of gentherapie.

Medische voorgeschiedenis en uitsluitingen voor gelijktijdige ziekte

Hart- en vaatziekten

4. Elke ongecontroleerde cardiovasculaire aandoening naast die vermeld in Exclusiecriteria #5, 6 en 7 die de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek verhindert naar het oordeel van de onderzoeker.
5. Onstabiele aritmie of klinisch significante aritmie gediagnosticeerd tijdens de screeningsperiode, lang QT-syndroom, kort QT-syndroom, voorgeschiedenis van geneesmiddelgeïnduceerde Torsade de Pointes.
6. Ongecontroleerde hoge bloeddruk (BD): diastolische BD ≥ 100 mmHg of systolische BD ≥ 160 mmHg met of zonder antihypertensieve behandeling bij B1.
7. Een van de volgende ziektes binnen 6 maanden voorafgaand aan B2:
 - Myocardinfarct
 - Instabiel congestief hartfalen
 - Hartfalen klasse III of IV volgens de New York Heart Association (NYHA)
 - Coronaire revascularisatie (coronaire bypass graft (CABG) / percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA))
 - Instabiele angina
 - Voorbijgaande ischemische aanval, beroerte of cerebrovasculaire ziekte.

Andere ziekten

8. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≤ 60 ml/min/1,73m² bij B1 berekend door de formule voor chronische nierziekte - epidemiologische samenwerking (CKD-EPI).
9. Actieve maligniteit of maligniteit met een volledige remissiedatum binnen 2 jaar voorafgaand aan B2 (met uitzondering van behandeld basaalcelcarcinoom of behandeld plaveiselcelcarcinoom van de huid).
10. Ongecontroleerde leveraandoening (aspartaataminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) > 2 x de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) bij B1).
11. Diabetes mellitus type 1.
12. Diabetes mellitus type 2 (T2DM) indien niet op stabiele behandeling (d.w.z. dezelfde doses en hetzelfde/dezelfde geneesmiddel(en)) gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan B1 of ongecontroleerde T2DM (geglyceerd hemoglobine (HbA1c) $> 7,5\%$ bij B1).
13. Ongecontroleerde hypothyreoïdie (schildklier stimulerend hormoon (TSH) > 2 x ULN bij B1).

Andere exclusievoorwaarden

14. Contra-indicaties voor MRI-procedures (bijv. de aanwezigheid van paramagnetische materialen in het lichaam, zoals aneurysmaclips, pacemakers, intraoculaire metalen of cochleaire implantaten waaronder allergieën voor anesthetica of contrastmiddelen en claustrofobie).
15. Positieve screening bij B1 voor hepatitis B-oppervlakteantigeen (HbsAg), antilichaam tegen het hepatitis C-virus (Anti-HCV) met gedetecteerd circulerend ribonucleïnezuur (RNA), antilichamen tegen het humaan immunodeficiëntievirus (Anti-HIV) 1 en 2 virus.
16. Overmatig alcoholgebruik (≥ 14 eenheden alcohol/week) binnen 1 jaar voorafgaand aan B2 waarbij een eenheid alcohol gelijk is aan ongeveer 250 ml bier, 100 ml wijn of 35 ml sterkedrank.
17. Elk recent drugsmisbruik (< 6 maanden voorafgaand aan B2) of medisch ongecontroleerde huidige drugsverslaving naar het oordeel van de onderzoeker (bijv.: opiaat, tetrahydrocannabinol/cannabidiol, enz.).
18. Proefpersonen met een verzwakt immuunsysteem, zoals proefpersonen die een orgaantransplantatie ondergingen.
19. Elke andere bekende ernstige ziekte of andere ziekte die naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon zou uitsluiten van het onderzoek.
20. Geestelijke handicap, beperkte herkenningcapaciteit, onvermogen om de onderzoeksprocedures te volgen zoals beoordeeld door de onderzoeker.
21. Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen of hulpstoffen van het onderzoeksmiddel, of een voorgeschiedenis van relevante geneesmiddel- en/of voedselallergieën (bijv. anafylactische, anafylactoïde reacties).
22. Gebruik van Lorenzo's olie, peroxisoomproliferator-geactiveerde receptor γ (PPAR γ)-agonisten (inclusief thiazolidinedionen), valproïnezuur, bezafibraat of 4-fenylbutyraat (4PBA) binnen 3 maanden voorafgaand aan B1 en/of tussen B1 en B2.
23. Gebruik van statines, vitamine A, E of liponinezuur of dieetregimes en alle andere medicatie (inclusief vitamines, kruiden en voedingssupplementen) genomen voor AMN, tenzij het doseringsschema hiervan stabiel is geweest gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan B1 en tussen B1 en B2.
24. Gebruik van niet-toegestane medicatie in verband met het risico op geneesmiddelinteractie (DDI) bij B2: cytochroom P450 (CYP) 1A2-gevoelige substraten (agomelatine, alosetron, duloxetine, melatonine, pirfenidon, ramelteon, selegiline, tacrine, tasimelteon, tizanidine, clozapine, olanzapine). Als de proefpersoon in aanmerking komt op basis van alle andere inclusie-/exclusiecriteria en als deze naar het oordeel van de onderzoeker medisch aanvaardbaar zijn, moeten deze geneesmiddelen vóór B2 worden stopgezet of overgeschakeld, anders moet de proefpersoon uit het onderzoek worden teruggetrokken.
25. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met inname van een actief onderzoeksmiddel (bijv.: PPAR γ - en PPAR-agonisten, schildklierhormoonreceptor β (THR β)-agonisten...) in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan B1.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PXL770
Generieke naam:	PXL770

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2021-006223-18-NL
CCMO	NL79930.018.22