

Een fase 2, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallelle studie om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en biomarkereffecten van PTC857 te beoordelen bij volwassen proefpersonen met Amyotrofische Laterale Sclerose (CARDINALS)

Gepubliceerd: 11-10-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510317-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beoordelen van de werkzaamheid van PTC857 in het vertragen van de ziekteprogressie bij proefpersonen met amyotrofische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53503

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CARDINALS

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

motorneuronziekte, Ziekte van Lou Gehrig

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PTC THERAPEUTICS, INC.

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amyotrofische Laterale Sclerose, klein molecuul, Neurodegeneratieve ziekten, PTC857

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de verandering op de ALS Functionele beoordelingsschaal - herzien (ALS Functional Rating Scale-Revised, ALSFRS-R) in de Intent-To-Treat 1 (mITT1) analyseset na 24 weken behandeling, ten opzichte van de baseline.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van het onderzoek zijn de volgende:

1. Verandering op de ALSFRS-R in de Intent-to-Treat 2 (ITT2) analyseset na 24 weken behandeling, ten opzichte van de baseline
2. Veiligheid en verdraagbaarheid van PTC857 zoals gemeten met de ernst en het aantal tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (treatment-emergent adverse events, TEAE's) en ernstige tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (treatment-emergent serious adverse events, TESAЕ's), verandering in klinische laboratoriumonderzoeken, lichamelijk onderzoek, vitale functies, Columbia-Suicide Severity Rating schaal (C-SSRS) en 12-afleidingen elektrocardiogrammen (ECG's), tijdens de behandelperiode

3. Verandering in ademhalingsfunctie zoals beoordeeld met de longfunctietests (pulmonary function tests, PFT's) na 24 weken behandeling, ten opzichte van de baseline
4. Verandering in motorische functie/functie van ledematen zoals beoordeeld met de gewijzigde Norris-schaal na 24 weken behandeling, ten opzichte van de baseline
5. Verandering in neuropsychologische functie zoals beoordeeld met de ALS cognitieve gedragsscreening (ALS Cognitive Behavioral Screen, ALS CBS) na 24 weken behandeling, ten opzichte van de baseline
6. Overleving zoals beoordeeld met het percentage van en duur tot het moment van noodzaak tot ademhalingsondersteuning/intubatie en/of overlijden
7. Overleving en functionele verandering zoals beoordeeld met de gecombineerde beoordeling van functie en overleving (Combined Assessment of Function and Survival, CAFS) na 24 weken behandeling
8. Kwaliteit van leven zoals beoordeeld met de ALSAQ-40 na 24 weken behandeling
9. Plasma-PK en blootstelling van hersenvocht (cerebrospinal fluid, CSF) aan PTC857

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel is er geen remedie voor amyotrofische laterale sclerose (ALS), en de behandeling van patiënten met ALS is grotendeels beperkt tot het beheersen van symptomen. De enige goedgekeurde behandelingen, in sommige landen, voor ALS zijn riluzole (Rilutek, oraal toegediend; Tiglutik, orale oplossing; en Exservan, orale film) en edaravone (Radicava, intraveneus toegediend). Aangezien deze bestaande goedgekeurde therapieën beperkt effectief zijn in het

veranderen van ziekteprogressie, blijft er een grote on vervulde medische behoefte aan nieuwe behandelingen voor ALS. PTC857 (ook bekend als utreloxastat) is een oraal biologisch beschikbare kleine molecule (een gepatenteerde cyclohexadien-dionverbinding) die wordt ontwikkeld door PTC Therapeutics, Inc. voor de behandeling van neurologische ziekten die worden gekenmerkt door hoge niveaus van oxidatieve stress en mitochondriale pathologie, waaronder ALS. Bij ziekten die worden gekenmerkt door hoge niveaus van oxidatieve stress, overtreft de productie van reactieve zuurstofsoorten (ROS) de beschikbare toevoer van glutathion, wat resulteert in uitputting van glutathion en ROS-gemedieerde celbeschadiging en celdood. PTC857 werkt als een remmer van het oxidoreductase 15-lipoxygenase (15-LO) enzym om oxidatieve stress te verminderen en gereduceerd glutathion te sparen. Deze studie is bedoeld om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische (PK) en biomarkereffecten van PTC857 te beoordelen bij volwassen mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met de diagnose ALS. PTC857 werd geëvalueerd in onderzoek PTC857-CNS-001-PD, een driedelige, fase 1, single-center, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, enkelvoudige en meervoudig oplopende dosis, evenals voedsel-effectstudie van PTC857 bij gezonde vrijwilligers. Er waren geen tijdens de behandeling optredende ernstige bijwerkingen (TESAE's), geen tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) die leidden tot stopzetting van PTC857 en geen TEAE's die tot de dood leidden. PTC857 werd ook geëvalueerd in onderzoek PTC857-CNS-002-HV, een fase 1, 2-periode, cross-over, relatieve biologische beschikbaarheidsstudie van 2 formuleringen bij gezonde vrijwilligers. Er waren geen TESAE's, geen TEAE's die leidden tot stopzetting van PTC857 en geen TEAE's die tot de dood leidden. Blootstelling aan PTC857 in onderzoeken PTC857-CNS-001-PD en PTC857-CNS-002-HV bevatte 84 proefpersonen (gezonde vrijwilligers) in doses variërend van 100 tot 1000 mg. De langste behandelingsduur was 14 dagen. De klinische veiligheidsgegevens suggereren dat PTC857 veilig is en goed wordt verdragen. Er werden geen TESAE's gemeld.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510317-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het beoordelen van de werkzaamheid van PTC857 in het vertragen van de ziekteprogressie bij proefpersonen met amyotrofische laterale sclerose (ALS).

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel-onderzoek ter beoordeling van de effecten van een behandeling met PTC857 bij volwassen mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met de diagnose ALS. Het onderzoek bestaat uit 5 perioden: screening, behandeling, LTE, voortgezette LTE en opvolging.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen krijgen 1 van de 2 behandelingsschema's tijdens de behandelingsperiode van 24 weken: • PTC857 (250 mg) oraal tweemaal daags toegediend gedurende 24 weken • Overeenkomende placebo (250 mg) oraal tweemaal daags toegediend gedurende 24 weken Alle proefpersonen zullen open-label PTC857 250 mg tweemaal daags ontvangen tijdens de LTE-periode van 28 weken en tijdens de voortgezette LTE-periode van 108 weken.

Inschatting van belasting en risico

Geneesmiddelen die via de hersenen en het zenuwstelsel werken, kunnen mogelijk veranderingen in stemming en gedachten veroorzaken, waaronder zelfmoordgedachten De lumbaalpunctieprocedure kan hoofdpijn, misselijkheid en braken, duizeligheid, dubbelzien en oorsuizen veroorzaken.

Het is mogelijk dat de proefpersoon nieuwe bijwerkingen ervaart die niet zijn waargenomen in eerdere dier- of mensstudies. Er kunnen bijvoorbeeld allergische reacties of interacties met een ander medicijn optreden.

Omkeerbare veranderingen in het lipidenprofiel werden waargenomen bij kortdurende blootstelling bij gezonde menselijke vrijwilligers, maar werden niet waargenomen in de toxicologische studies bij apen bij blootstellingen van veelvoud van 11,8x klinische blootstellingen.

In een toxiciteitsonderzoek van 6 maanden werden enkele gevallen van borstadenocarcinoom waargenomen bij vrouwelijke ratten. Er waren echter geen borstklierbevindingen in het 9 maanden durende toxiciteitsonderzoek bij apen. De klinische relevantie van de bevindingen moet nog worden vastgesteld en zal verder worden onderzocht in niet-klinische studies. Op basis van het waarschijnlijke niet-genotoxische werkingsmechanisme, de veiligheidsmarge ten opzichte van de klinische dosis en de lage incidentie van waargenomen bevindingen, is er een adequaat risico-voordeel aanwezig voor proefpersonen met ALS in deze studie.

Voordeel - Over het algemeen was PTC857 veilig en werd het goed verdragen door proefpersonen in de 2 onderzoeken met gezonde vrijwilligers. Er is geen garantie dat ALS-patiënten persoonlijk voordeel zullen halen uit deelname aan deze studie. Maar op basis van de in-vitro-onderzoeken werd de beschermende activiteit en potentie van PTC857 tegen ferroptotische celdood in menselijke astrocyten aangetoond. In een ALS-muismodelstudie werd aangetoond dat PTC857 de innervatie van de neuromusculaire junctie in het lumbale ruggenmerg beschermt. Vanwege de voordelen die PTC857 in deze routes voor ALS heeft aangetoond, zijn verdere studies met PTC857 nodig bij proefpersonen met ALS om de potentiële klinische voordelen ervan bij deze populatie te begrijpen.

Contactpersonen

Publiek

PTC THERAPEUTICS, INC.

CORPORATE COURT 100
SOUTH PLAINFIELD, NJ 07080
US

Wetenschappelijk

PTC THERAPEUTICS, INC.

CORPORATE COURT 100
SOUTH PLAINFIELD, NJ 07080
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. Mannen of vrouwen in de leeftijd tussen de 18 en 80 jaar voorafgaand aan het moment van het eerste screeningsbezoek
2. ALS met behoud van functie, gedefinieerd als:
 - a. Start van de eerste symptomen die leiden tot de diagnose van ALS < 24 maanden voorafgaand aan het moment van het eerste screeningsbezoek
 - b. Herziene EL-Escorial criteria ofwel:
 - (i) Klinisch gezien zeker ALS
 - (ii) Klinisch gezien waarschijnlijk ALS

3. Een ALSFRS-R-totaalscore van ten minste 34 bij de start van de screeningsperiode
4. Geen belangrijke ademhalingsproblemen zoals blijkt uit een langzame vitale capaciteit $\geq 60\%$ bij de start van de screeningsperiode
5. Proefpersonen of hun aangewezen persoon (dwz wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger of verzorger) moeten de aard van het onderzoek begrijpen en moeten een ondertekend en gedateerd schriftelijk toestemmingsformulier overleggen voorafgaand aan het uitvoeren van onderzoeksgerelateerde procedures
6. Vrouwen moeten ofwel postmenopauzaal zijn gedurende ≥ 1 jaar (geen menstruatie gedurende 12 opeenvolgende maanden) ofwel 6 maanden chirurgisch steriel zijn (een tubaligatie, hysterectomie of bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan) of, indien vruchtbaar en seksueel actief, bereid zijn om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken vanaf de start van de screeningsperiode tot en met 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Vrouwen die zich onthouden van seksueel contact zijn niet verplicht om een anticonceptiemethode te gebruiken, tenzij ze seksueel actief worden
12. Vrouwelijke proefpersonen moeten binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek of tijdens de screeningperiode een negatieve screeningstatus voor borstkankerbeeldvorming hebben (niet als klinisch abnormaal beschouwd en/of waarvoor verdere evaluatie/behandeling nodig is).
13. De standaardtherapie voor de behandeling van ALS (riluzol, edaravon of natriumfenylbutyraat/taurursodiol) moet stabiel en onveranderd zijn vanaf 30 (-3) dagen vóór het begin van de screeningsperiode en moet stabiel en onveranderd blijven gedurende de hele studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van allergieën of allergische reacties voor een van de bestanddelen van de formulering van het onderzoeksgeneesmiddel
 2. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn om zwanger te worden tijdens het onderzoek
 3. Proefpersonen met klinisch significante gastro-intestinale, nier-, lever-, neurologische, hematologische, endocriene, oncologische, pulmonale, immunologische, psychiatrische of cardiovasculaire/ischemische ziekte of een andere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon in gevaar zou brengen of invloed zou kunnen hebben op de geldigheid van de onderzoeksresultaten
 4. Een klinisch significante medische of psychiatrische aandoening of medische voorgeschiedenis die, naar het oordeel van de onderzoeker of medische monitor, invloed kan hebben op het vermogen van de proefpersoon om aan het onderzoek deel te nemen of het deelnamerisico voor de patiënt kan vergroten.
- Opmerking: De lumbaalpunctie voor een individuele proefpersoon kan worden overgeslagen als de onderzoeker dit passend acht en na overleg met de medische

monitor. Proefpersonen met een contra-indicatie voor lumbaalpunctie, zoals maar niet beperkt tot ruimte-innemende laesie met massa-effect, toename van de intracraniale druk als gevolg van verhoogde CSF-druk, posterieure fossa-massa, misvorming van Arnold-Chiari, gebruik van antistollingsmedicatie, coagulopathie, niet-gecorrigeerde bloedingsdiathese, aangeboren ruggengraatafwijking, eerdere bijwerking in verband met een lumbaalpunctie of huidinfectie op de punctieplaats mogen geen lumbaalpunctie ondergaan zoals vermeld in het evenementenoverzicht. Deze proefpersonen kunnen nog steeds deelnemen aan de studie en moeten alle andere studieprocedures ondergaan.

5. Leverinsufficiëntie, gedefinieerd met leverfunctietests (LFT's) (d.w.z. AST en/of ALT) $\geq 3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN), of bilirubine $\geq 1,5 \times$ de ULN (behalve in het geval van de ziekte van Gilbert)

6. Matige tot ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van < 60 ml/min

7. Huidige deelname aan een ander experimenteel onderzoek met een experimenteel middel of deelname binnen 30 dagen voorafgaand aan de start van de screeningsperiode of 5 halfwaardetijden van het eerder ingenomen onderzoeksgeneesmiddel, naargelang wat het langste is

12. Voor vrouwelijke proefpersonen, elke medische voorgeschiedenis van borstkanker, ongeacht de remissiestatus, of een familielid in de eerste graad met een voorgeschiedenis van borstkanker

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-10-2023
Aantal proefpersonen:	10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: PTC857
Generieke naam: 2,3,5-trimethyl-6-nonyl-2,5- cyclohexadiene-1,4-dione

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-10-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-02-2024
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	CTIS2023-510317-26-00
EudraCT	EUCTR2021-006511-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05349721
CCMO	NL81540.041.22