

Effecten van N-Acetyl-L-Leucine op de ziekte van Niemann-Pick type C (NPC): Een fase III, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, cross-over studie

Gepubliceerd: 18-01-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510278-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: In alle jurisdicties behalve de Verenigde Staten (VS) is het primaire doel de werkzaamheid van N-Acetyl-L-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53762

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een studie naar N-Acetyl-L-Leucine bij Niemann-Pick type C

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Erfelijke stofwisselingsziekte, NPC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IntraBio Ltd

Overige ondersteuning: IntraBio Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: N-Acetyl-L-Leucine, Niemann Pick type C

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

In Europa en Australië is het primaire eindpunt de Scale for the Assessment and

Rating of Ataxia (SARA). SARA is een acht-item klinische beoordelingsschaal

(bereik 0-40, waarbij 0 de beste neurologische status is en 40 de slechtste).

Het is een betrouwbare en valide klinische schaal met een hoge interne

consistentie die de ernst van ataxie meet en toeneemt met het ziektestadium van ataxie.

In de Verenigde Staten (VS) is het primaire eindpunt de gemodificeerde Scale

for the Assessment and Rating of Ataxia (mSARA). De mSARA is een klinische

beoordelingsschaal met zes items (bereik 0-30, waarbij 0 de beste neurologische status is en 30 de slechtste).

Het primaire eindpunt is gedefinieerd als de totale SARA / mSARA waarde aan het eind van Periode I (Bezoek 4) versus het eind van Periode II (Bezoek 6).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

De volgende secundaire evaluaties zullen worden geëvalueerd:

- Spinocerebellaire Ataxie Functionele Index (SCAFI)

- SARA (belangrijk secundair eindpunt - alleen VS)
- Kwaliteit van leven EQ-5D-5L voor patiënten van ≥ 18 jaar; EQ-5D-Y voor kinderen tot 18 jaar
- Modified Disability Rating Scale (mDRS)
- Klinische globale indruk van verbetering (CGI-I) van behandelend arts, verzorger (indien van toepassing) en patiënt (indien in staat)

Verkennd eindpunten:

- Sparse PK sampling zal worden verzameld om de PK van N-Acetyl-L-Leucine bij patiënten met NPC te karakteriseren
- Gewijzigde SARA (alleen Europa/Australië)
- Klinische ernstschaal van de ziekte van Niemann-Pick type C (NPC-CSS)
- 5-domeinen NPC-CSS
- Klinische globale impressie van ernst (CGI-S) van behandelend arts, verzorger (indien van toepassing), en patiënt (indien in staat)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van deze studie is om aan te tonen dat N-Acetyl-L-Leucine werkzaam is in het verbeteren van de symptomen, het functioneren en de kwaliteit van leven tegen de gedefinieerde eindpunten bij patiënten met de ziekte van Niemann-Pick Type C (NPC) met als doel de baten/risico-balans van het onderzoeksgeneesmiddel in de voorgestelde klinische setting vast te stellen.

NPC is een zeldzame, progressieve neurodegeneratieve lysosomale stapelingsziekte. Patiënten presenteren zich met de eerste symptomen over het algemeen op de kinderleeftijd. In het algemeen hebben patiënten met vroeg

ernstige neurologische symptomen, een slechtere prognose, gaan sneller achteruit en overlijden eerder. NPC komt naar schatting voor bij 1:100.000 levendgeborenen.

Er zijn wereldwijd beperkte en geen curatieve behandelingen goedgekeurd voor NPC, en geen goedgekeurde behandelingen in de Verenigde Staten. Daarom is er een grote behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe en meer effectieve therapieën om deze hardnekkige ziekten te behandelen.

N-Acetyl-L-Leucine is het L-enantiomeer van N-Acetyl-DL-Leucine, een gemodificeerd aminozuur dat sinds 1957 in Frankrijk verkrijgbaar is onder de handelsnaam Tanganil® (Pierre Fabre Laboratories) als behandeling voor acute duizeligheid en is verkrijgbaar als oplossing voor injectie en als tablet.

N-Acetyl-L-Leucine is momenteel nergens ter wereld toegelaten voor de behandeling van welke aandoening dan ook. De veiligheidsprofielen van zowel N-Acetyl-DL-Leucine als N-Acetyl-Leucine zijn gekarakteriseerd in zowel preklinische als klinische studies, waaronder observationele/klinische studies bij patiënten met NPC.

De ontwikkeling van Acetyl-Leucine voor NPC door de Sponsor (IntraBio Ltd.) begon met het commercieel beschikbare racemische mengsel, N-acetyl-DL-leucine ("racemaat") In 2015 rapporteerden de medewerkers van IntraBio voor het eerst in een case-serie bij 12 patiënten met NPC dat N-acetyl-DL-leucine (3 g/dag gedurende één week, gevolgd door 5 g per dag gedurende drie weken) de symptomen van NPC aanzienlijk verbeterde. N-acetyl-DL-leucine werd zeer goed verdragen, en er werden geen bijwerkingen gemeld behalve intermitterende duizeligheid. Latere cases toonden het neuroprotectieve, ziektemodificerende effect aan van langdurige behandeling met N-acetyl-DL-Leucine bij 10 patiënten met NPC die werden behandeld gedurende een gemiddelde duur van 7,7 maanden (maximum 21,2, minimum 2. 7 maanden) en 13 patiënten met NPC die minimaal een jaar werden behandeld .Primaire farmacologische studies in cel- en diermodellen van NPC hebben het nieuwe, multimodale werkingsmechanisme van N-Acetyl-Leucine rechtstreeks in verband gebracht met zijn symptomatische en neuroprotectieve, ziekte-modificerende effect. Deze studies hebben ook aangetoond dat het L-enantiomeer het actieve bestanddeel van het racemaat is dat verantwoordelijk is voor de neuroprotectieve, ziektemodificerende effecten, en wijzen op superieure klinische effecten bij onafhankelijk gebruik. IntraBio richt zich daarom op de ontwikkeling van N-Acetyl-L-Leucine zonder de aanwezigheid van D-enantiomeer.

Op basis van deze uitgebreide hoeveelheid niet-klinisch en observationeel klinisch bewijs voerde IntraBio een multinationale, open-label, rater-geblindeerde Fase II klinische studie uit met IB1001 voor NPC (IB1001-201). De studie voldeed aan de primaire en belangrijkste secundaire eindpunten en toonde een statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering aan bij pediatrische en volwassen patiënten met NPC. De belangrijkste bevindingen van de IB1001-201 studie waren: ten eerste, N-Acetyl-L-Leucine verbeterde de symptomen, met inbegrip van het lopen en de houding, de functie van de bovenste ledematen, en fijne motoriek, die verslechterden tijdens de washout na behandeling. Ten tweede, in

overeenstemming met de farmacologische werking, verbeterde N-Acetyl-L-Leucine de cerebellaire symptomen en het functioneren na 6 weken. Ten derde werd verbetering van de neurologische status waargenomen in alle demografische groepen van patiënten (leeftijd, geslacht, leeftijd van begin, ernst van de ziekte, etc.), waardoor IB1001 als behandeling voor alle NPC patiënten kan worden gebruikt. Ten vierde blijkt uit de lage frequentie (7 gerelateerde bijwerkingen bij 4 patiënten van 32 deelnemers) en de voorbijgaande, milde aard van deze bijwerkingen een gunstig baten-risicoprofiel.

Op basis van deze bevindingen voert IntraBio deze Fase III gerandomiseerde, placebogecontroleerde, cross-over studie uit om de werkzaamheid en veiligheid van N-Acetyl-L-Leucine (IB1001) te onderzoeken voor de behandeling van NPC.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510278-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

In alle jurisdicties behalve de Verenigde Staten (VS) is het primaire doel de werkzaamheid van N-Acetyl-L-Leucine (IB1001) te evalueren op basis van de Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) voor de chronische behandeling van NPC.

In de VS is het primaire doel om de werkzaamheid van N-Acetyl-L-Leucine (IB1001) te evalueren op basis van de gemodificeerde Schaal voor de Beoordeling en Beoordeling van Ataxie (mSARA) voor de chronische behandeling van NPC.

Let op: de mSARA wordt niet afzonderlijk van de oorspronkelijke SARA-schaal toegediend, maar omvat eerder een subset van domeinen van de oorspronkelijke SARA-schaal. Daarom zal de originele SARA bij elk bezoek in alle landen worden afgenomen.

Secundaire Doelstellingen:

- o Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van N-Acetyl-L-Leucine op symptomen, functioneren, en kwaliteit van leven voor patiënten met NPC;
- o De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van N-Acetyl-L-Leucine in een dosis van 4 g/dag bij NPC-patiënten van ≥ 13 jaar, en in gewichtsgedifferentieerde doses bij NPC-patiënten van 4 tot 12 jaar

Verkenkend doel:

- Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van N-Acetyl-L-Leucine bij patiënten met NPC

Onderzoeksopzet

Dit is een multinationale, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, cross-over fase III-studie.

Patiënten zullen gedurende drie onderzoeksperioden worden beoordeeld: een basislijnperiode, de eerste interventieperiode ("Periode I"), en de tweede interventieperiode ("Periode II").

De patiënten zullen tijdens elke interventieperiode tweemaal worden beoordeeld.

Sectie 7 van het protocol bevat meer gedetailleerde informatie over welke studiebeoordelingen en procedures zullen worden uitgevoerd voor elke studieperiode en elk studiebezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het studiegeneesmiddel is N-Acetyl-L-Leucine (interne ontwikkelingsnaam: IB1001), geformuleerd als 1000 mg korrels voor orale suspensie in een zakje. Chemische naam: 2(S)-(acetylamino)-4-methylpentaanzuur Generische naam: N-Acetyl-L-Leucine Handelsnaam: nog te bepalen Doseringsvorm: N-Acetyl-L-Leucine, 1000 mg korrels voor orale suspensie in zakje Beschrijving: De korrels voor orale suspensie bevatten de volgende hulpstoffen: - Isomalt - Hypromellose - Aardbei smaak Aardbeismaak bevat natuurlijke aromastoffen, aromatiserende preparaten en dragertoevoegingen. (maltodextrine (maïs), water, Arabische gom/acaciagom E414, propyleenglycol E1520, ethylalcohol en azijnzuur E260). Het placebo is geformuleerd als korrels voor orale suspensie in een zakje. De korrels voor orale suspensie bevatten de volgende hulpstoffen - Lactose - Microkristallijne cellulose - Isomalt - Hypromellose - Aardbeismaak - Citroenzuur - Denatoniumbenzoaat

Inschatting van belasting en risico

N-Acetyl-L-Leucine wordt ontwikkeld voor de behandeling van volwassenen en kinderen met NPC, een zeldzame en uiteindelijk fatale aandoening die voornamelijk pediatrie patiënten treft [Vanier, 2010; Utz et al, 2017]. Om de haalbaarheid van deze trial te verzekeren, werden NPC klinische experts [Dr Marc Patterson, MD, Mayo Clinic, Professor Pediatric Neurology] en de hoofden van multinationale NPC patiëntenorganisaties [Dr William Evans, Chairman Nieman-Pick UK; Joslyn Crowe, Executive Director, National Niemann-Pick Disease Foundation, Inc.] geraadpleegd en betrokken bij de opzet ervan.

De mate van belasting voor de deelnemers aan het onderzoek wordt bepaald door de beschrijving van de beoordelingen in hoofdstuk 7.

De gedragstests voor bewijs van werkzaamheid worden routinematig gebruikt bij de evaluatie van NPC en zijn relatief snel uit te voeren, waarbij de individuele subtests van de SCAFI zelden meer dan 2 minuten in beslag nemen voor patiënten met NPC om te voltooien [Bremova et al, 2015]. Wat de secundaire eindpuntbeoordelingen betreft, duurt het ongeveer 15 minuten om de Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA) in te vullen en de Niemann-Pick type C Clinical Severity Scale (NPC-CSS) ongeveer 45 minuten om in te vullen [Dr. Marc Patterson, MD, Mayo Clinic, Professor Pediatric Neurology]. Het gebruik van

deze tests werd bepaald samen met vertegenwoordigers van de patiëntengemeenschap en ouders van patiënten met NPC als zijnde klinisch zinvol voor de patiënten en families en reflecterend op het vermogen om handelingen van het dagelijks leven veilig en zeker uit te voeren, terwijl ze tegelijkertijd niet uitputtend zijn [Dr. William Evans, Voorzitter Nieman-Pick UK, persoonlijke mededeling; Joslyn Crowe, Uitvoerend Directeur, National Niemann-Pick Disease Foundation, Inc].

Om het aantal bloedafnames tot een minimum te beperken, zal een spaarzame PK-bemonstering worden uitgevoerd op dezelfde tijdstippen dat bloed wordt afgenomen voor de bloedlaboratoriumtesten in het kader van de ouderstudie. Voor de bloedafname kan een plaatselijke verdoving worden toegepast. De totale hoeveelheid bloed die per proefpersoon wordt afgenomen tijdens de Parent Study zal ongeveer 78 mL bedragen (42 mL voor veiligheidsanalyse en 24 mL voor de PK analyse, 12 mL voor onderzoeksdoeleinden). De patiënten zullen ≥ 15 kg wegen en het totale bloedvolume zal worden afgenomen in overeenstemming met de maximaal toelaatbare onderzoeksgelateerde bloedmonstervolumes die worden vermeld in de inkomende ethische overwegingen van de EU voor klinische proeven met geneesmiddelen die worden uitgevoerd met minderjarigen [EudraLex Volume 10, 2017].

Het effect van de interventies zal worden beoordeeld aan de hand van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (meting van de globale indruk, zie punt 6.1.5, indien haalbaar, en beoordelingen van de levenskwaliteit (EQ-5D-5L en EQ-5D-Y, zie punt 6.1.3).

De onderzoeker zal de mate van stress voor de patiënten en de risicodrempel gedurende de hele proef monitoren. Patiënten zullen worden geïnstrueerd om alle AEs die zij ervaren aan de onderzoeker te melden en de onderzoeker zal bij elk bezoek vragen naar het optreden van AEs. Zoals beschreven in punt 11.6 kan het klinisch onderzoek na passend overleg tussen de betrokken partijen worden beëindigd als de onderzoeker (of de opdrachtgever of medisch toezichthouder) kennis krijgt van omstandigheden of voorvallen die wijzen op een mogelijk gevaar voor de patiënten als het onderzoek wordt voortgezet.

Daarnaast zal, zoals beschreven in punt 11.5, de Data Safety Monitoring Board (DSMB) in samenwerking met de medische studiebegeleider en/of de opdrachtgever gedurende de gehele studie regelmatig toezicht houden op de mate van risico. De DSMB is een multidisciplinaire groep bestaande uit klinici met pediatrische ervaring en een biostatisticus. De DSMB is opgericht om de belangen van de deelnemers aan het onderzoek te behartigen door een onafhankelijke beoordeling van de gegevens over de veiligheid van de patiënten te verstrekken om erop toe te zien dat de patiënten geen onnodige schade wordt berokkend als gevolg van hun deelname. De DSMB kan, indien nodig, IntraBio wijzigingen in de uitvoering van de studies aanbevelen om de veiligheid van de patiënten in de studie en de goede uitvoering van de studies te verzekeren. De DSMB kan ook aanbevelen de rekrutering op te schorten of de studie vroegtijdig te beëindigen wegens

onnodige veiligheidsrisico's voor patiënten of eventuele problemen met betrekking tot de rechten van patiënten. Daartoe ontvangt de DSMB regelmatig updates over de veiligheid en beoordeelt hij alle veiligheidsgegevens op regelmatige basis.

Op basis van de aard van het geneesmiddel, de beschikbare niet-klinische en klinische gegevens voor N-Acetyl-L-Leucine en N-Acetyl-DL-Leucine, het huidige gebrek aan doeltreffende behandelingen van NPC, en in de context van een op de markt gebracht racemaat, wordt geconcludeerd dat deze klinische proef een aanvaardbaar niveau van risico en belasting voor de deelnemers inhoudt

Contactpersonen

Publiek

IntraBio Ltd

Berkeley Street 17-Flat 1
Londen W1J 8EA
GB

Wetenschappelijk

IntraBio Ltd

Berkeley Street 17-Flat 1
Londen W1J 8EA
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

zie Nederlandse Synopsis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

zie Nederlandse Synopsis

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-07-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: N-Acetyl-L-Leucine
Generieke naam: N-Acetyl-L-Leucine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-04-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2023

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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	CTIS2023-510278-14-00
EudraCT	EUCTR2021-005356-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05163288
CCMO	NL79787.018.21