



Update: Onderzoek naar medicijnen tegen de ziekte van Charcot-Marie-Tooth type 1A

Auteur: Camiel Verhamme, neuroloog en klinisch neurofysioloog in het Amsterdam UMC, locatie AMC, en medisch adviseur van de diagnosewerkgroep Erfelijke polyneuropathieën

De firma Pharnext doet al een aantal jaar onderzoek naar een combinatie van geneesmiddelen bij de ziekte van Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A), ofwel hereditaire motorische en sensorische neuropathie type 1a (HMSN 1a). Het gaat om een combinatie van baclofen, naltrexon en sorbitol, ook bekend als PXT3003, die als drank of gel tweemaal daags wordt gegeven. Heel recent is een nieuwe studie afgerond. De resultaten zullen nog in een medisch vakblad worden gepubliceerd, maar Pharnext heeft zelf al informatie vrijgegeven.

Achtergrond

CMT1A is de meest voorkomende erfelijke demyeliniserende perifere neuropathie. Bij CMT1A is er sprake van een verdubbeling van het PMP22-gen in het erfelijk materiaal (DNA). Hierdoor ontstaat er een verandering in (overmaat aan) PMP22-eiwit, een eiwit dat normaal in kleinere hoeveelheden aanwezig is in het vette omhulsel (myeline) van de zenuwvezels. Het myeline wordt bij CMT1A daarom niet goed aangelegd en functioneert niet goed (demyelinisatie). De zenuwgeleiding is daarom trager, maar belangrijker: de zenuwvezels (axonen) functioneren ook minder goed en raken beschadigd. Dit leidt tot spierzwakte en gevoelsstoornissen.

Studies in kweek- en diermodellen

De drie afzonderlijke componenten van PXT3003 (baclofen, naltrexon en sorbitol) werden geselecteerd omdat zij alle drie afzonderlijk al in lage doseringen de overmaat van het PMP22-eiwit wat kunnen verminderen. Een groot voordeel is dat alle drie de componenten al afzonderlijk worden gegeven voor andere indicaties, waardoor al veel bekend is over veiligheid en verdraagzaamheid. In kweek- en diermodellen leek PXT3003 goed te werken, waarbij het wel van belang bleek dat werd behandeld met de combinatie van de drie componenten. Om die reden werd een klinisch ontwikkelingsprogramma bij patiënten met CMT1A gestart.

Studies bij patiënten met CMT1A

Het veiligheids-, verdraagbaarheid- en voorlopige werkzaamheidsprofiel van PXT3003 toegediend gedurende 12 maanden werd voor het eerst beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 80 licht tot matig aangedane CMT1A-patiënten. PXT3003 bleek veilig en werd goed verdragen in alle drie de geteste doses. Er werd een kleine verbetering gezien op de Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS), waarbij dit voor de hoogste dosering het duidelijkst was. De ONLS is een bekende en eerder onderzochte schaal die functionele beperkingen meet.

Daarna volgde een internationaal multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 15 maanden, waarin de werkzaamheid en veiligheid van PXT3003 verder werd onderzocht. Twee dosisniveaus (hoogste dosis gebruikt in de eerdere studie en tweemaal die dosis) van PXT3003 in vergelijking met placebo (nepmedicijn, zonder werkzame stof) werden getest bij 323 licht tot matig aangedane CMT1A-patiënten. Bij de medicatie met hoge dosis ontstond in de loop van de studie onverwacht een scheikundig probleem in de samenstelling van het middel. Deze had geen invloed op veiligheid, maar was wel reden om het onderzoek bij deze subgroep voortijdig stop te zetten. Het statistisch analyseplan werd herzien om rekening te houden met het grote aantal ontbrekende gegevens als gevolg van het staken van patiënten in deze onderzoeksgroep. Opnieuw werd een kleine verbetering gezien op de Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS), waarbij dit voor de hoogste dosering het duidelijkst was. Er waren geen problemen met de veiligheid en verdraagbaarheid.

Naar aanleiding van de genoemde problemen tijdens de laatst beschreven studie, hebben bureaus van de Verenigde Staten (FDA) en de Europese Unie (EMA), die toezicht houden op de ontwikkeling, evaluatie en veiligheid van geneesmiddelen, verzocht om een aanvullende studie om de werkzaamheid en veiligheid van PXT3003 te bevestigen. Deze grote, internationale studie bij meer dan 300 licht tot matig aangedane volwassen CMT1A-patiënten is heel recent afgerond. Pharnext heeft in een persbericht aangegeven dat deze studie geen positief effect laat zien op de belangrijkste uitkomst: er is geen verschil in veranderingen op de ONLS schaal tussen patiënten die PXT3003 hebben gehad en de patiënten die een placebo (nep-medicijn)

hebben gehad. Er wordt overigens in het persbericht aangegeven dat in bepaalde groepen patienten er wel een positief effect zou kunnen zijn, maar de vrijgegeven data zijn op dit moment te beperkt om hierover een oordeel te kunnen geven. Op een later moment zullen ook nog resultaten volgen van een soortgelijke studie uit China en van een langdurige vervolgstudie.

PXT3003 niet in Nederland verkrijgbaar

Het ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel en de goedkeuring binnen de Europese Unie en in Nederland kent een lange weg. De FDA en EMA zullen de resultaten van de laatste studie nog beoordelen, maar op grond van de huidige vrijgegeven resultaten is het meest waarschijnlijke dat PXT3003 niet zal worden toegelaten tot de Amerikaanse of Europese markt: de werkzaamheid is op grond van de laatste studie niet aangetoond.