

Een open-labelonderzoek in meerdere centra waarbij de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid worden beoordeeld van pridopidine bij patiënten met de ziekte van Huntington

Gepubliceerd: 24-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair doel: Het primaire doel van dit onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van pridopidine bij patiënten met de zvh.
Secundaire doelen: De secundaire doelen van het onderzoek zijn het beoordelen van de effecten van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44008

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

0075/0091 Open PRIDE-HD

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

progressieve erfelijke aandoening van de hersenen, Ziekte van Huntington

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TEVA Pharma

Overige ondersteuning: TEVA Branded Pharmaceutical Products R&D

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: pridopidine, TV7820-CNS-20016, Ziekte van Huntington

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van dit onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van pridopidine bij patiënten met de zvh.

Veiligheidseindpunten:

De volgende veiligheidsmetingen worden uitgevoerd:

- * bijwerkingen (AE*s)
- * beoordeling van vitale functies
- * gelijktijdig geneesmiddelengebruik
- * bevindingen van het lichamelijk onderzoek
- * resultaten klinisch laboratoriumonderzoek (hematologie, klinische chemie en urineanalyse)
- * resultaten elektrocardiogram (ecg)
- * suïcidaliteit [op basis van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)] en de Problem Behaviors Assessment - Short form (PBA-s)

Eindpunten verdraagbaarheid:

- * Percentage proefpersonen (%) dat vroegtijdig is gestopt met het onderzoek

* Percentage proefpersonen (%) dat vroegtijdig is gestopt met het onderzoek vanwege bijwerkingen

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelen van het onderzoek zijn het beoordelen van de effecten van langdurige open-labeldosering met pridopidine op de ernst van de motorische symptomen, het algeheel functioneren van de patiënt, de fysieke prestaties en de kwaliteit van leven wat gezondheid betreft.

Eindpunten werkzaamheid:

- * Unified Huntington's Disease Rating Scale * Total Motor Score (UHDRS-TMS)
- * Modified Physical Performance Test (mPPT)
- * Unified Huntington's Disease Rating Scale - Total Functional Capacity (UHDRS-TFC)
- * Vragenlijst Short Form 12 (SF-12) (acute versie)
- * Formulier Problem Behaviors Assessment-Short (PBA-s) (als onderdeel van het beoordelen van de veiligheid)
- * Quantitative motor (Q-motor) assessment

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Huntington (HD) is een fatale neurodegeneratieve aandoening met een autosomaal dominante overerving. De ziekte wordt geassocieerd met een triade aan motorische, gedragsmatige en cognitieve symptomen. Motorische stoornissen vormen het bepalende kenmerk voor de ziekte met chorea als het meest opvallende motorische symptoom. Hoewel nuttig voor de diagnose, is chorea een gebrekkige indicator voor de ernst van de ziekte. Daarentegen correleren

invaliditeit en de ernst van de ziekte het best met negatieve motorische kenmerken, zoals verslechtering van de fijne motoriek, bradykinesie en coördinatievaardigheden van de grove motoriek, waaronder spraakmoeilijkheden, gait en posturele disfunctie (Mahant et al 2003).

Dopamine wordt alom beschouwd als een belangrijke neurotransmitter die verschillende aspecten van hersenfuncties moduleert, waaronder de motoriek (Nieoullon en Coquerel, 2003). Bij een aantal neurologische en psychiatrische aandoeningen is een verstoorde dopaminerge signalering geïmpliceerd, (Zhan et al 2011; Dunlop en Nemeroff, 2007) en er is een aanzienlijke hoeveelheid klinisch en preklinisch bewijsmateriaal dat erop duidt dat ook bij de zvh dopaminerge functies zijn aangetast (Kung et al 2007; Huot et al 2007).

Er is een aantal geneesmiddelen voorgeschreven om de motorische en emotionele problemen bij zvh te verbeteren; het wetenschappelijke bewijs voor het nut van diverse geneesmiddelen voor de zvh is echter zwak (Mestre et al 2009a; Mestre et al 2009b). Slechts één geneesmiddel, tetrabenazine, dat de dopaminebeschikbaarheid en -transmissie reduceert, is specifiek geregistreerd voor de behandeling van patiënten met de zvh voor de behandeling van chorea. Voor de behandeling van de veelzijdige motorische symptomen zijn geen geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar. Als zodanig is er een significante, on vervulde medische behoefte aan de ontwikkeling van geneesmiddelen om de symptomen van de zvh te verbeteren.

Pridopidine (TV-7820, voorheen bekend als ACR16) is een geneesmiddel in ontwikkeling uit een klasse farmaceutische middelen, dopidines, die dopaminerge stabiliserende eigenschappen geacht worden te hebben. Dopaminerge stabilisatoren zijn verbindingen die dopamine-afhankelijke functies in het centrale zenuwstelsel (CZS) kunnen versterken en remmen, afhankelijk van het uitgangsniveau van de dopaminerge activiteit. Dopaminerge stabilisatoren onderdrukken de hyperactieve gedragingen die door stimulantia als amfetamine worden geïnduceerd. Daarentegen versterken de dopaminestabilisatoren bij een lage dopaminefunctie de gedragsmatige activiteit. Verwacht wordt dat het primaire effect van pridopidine op zvh-gerelateerde motorische symptomen zal optreden via de dopaminetransmissiemodulerende eigenschappen van pridopidine (Ponten et al 2010).

Doel van het onderzoek

Primair doel: Het primaire doel van dit onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van pridopidine bij patiënten met de zvh.

Secundaire doelen: De secundaire doelen van het onderzoek zijn het beoordelen van de effecten van langdurige open-labeldosing met pridopidine op de ernst van de motorische symptomen, het algeheel functioneren van de patiënt, de fysieke prestaties en de kwaliteit van leven wat gezondheid betreft.

Sub-studie titel: Objectief gegevens over chorea te verzamelen met behulp van een draagbare sensor/polshorloge (Digital Health).

Datum: 31 maart 2016

Versie: onderdeel van Clinical Study Protocol Amendement 02

Doel: Het testen met behulp van een draagbare sensor voor een schatting van klinisch relevante metingen bij patiënten met zvh tijdens hun medicijngebruik.

Het doel is om een algoritme te ontwikkelen om objectief chorea te kwantificeren door het analyseren van de data van de draagbare sensors.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-labelonderzoek in meerdere centra om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid te beoordelen van pridopidine 45 mg tweemaal daags (bid) bij patiënten met de zvh.

Volgens de planning zullen maximaal 300 patiënten uit het PRIDE-HD en Open-HART onderzoek deelnemen.

Het volgende titratieschema wordt gevolgd:

* Week 1: De patiënten krijgen 1 capsule met 22,5 mg pridopidine bid (22,5 mg bid, totale dagelijkse dosis van 45 mg pridopidine).

* Week 2 tot voltooiing onderzoek: De patiënten krijgen 1 capsule met 45 mg pridopidine bid (totale dagelijkse dosis van 90 mg pridopidine).

De patiënten worden gedurende 52 weken behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel. Na 4, 12, 26, 52, 78 en 104 weken behandeling en bij het einde-onderzoeksbezoek (EO) (week 106) wordt de veiligheid beoordeeld. In week 18 en 38 wordt telefonisch contact gelegd om de veiligheid te beoordelen. Op dit moment worden in het lopende PRIDE-HD onderzoek doses onderzocht tot 112,5 mg bid. Na voltooiing van PRIDE-HD en na analyse van de gegevens ten aanzien van veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid kan naar goeddunken van de sponsor en na een titratieperiode de in het kader van dit onderzoek toegediende dosis worden aangepast tot maximaal 112,5 mg bid.

Tijdens het onderzoek worden de verzamelde veiligheidsgegevens beoordeeld door een onafhankelijke Beoordelingscommissie gegevens en veiligheid (BCGV). De BCGV komt bijeen volgens de planning in het charter. Wanneer er een mogelijk significant veiligheidsprobleem aan het licht komt, heeft de BCGV de bevoegdheid om de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel aan de deelnemende patiënten te staken en de registratie van nieuwe patiënten stop te zetten.

Vervolgens beslist de BCGV of aanvullende bijeenkomsten noodzakelijk zijn en zo ja, wanneer deze zullen plaatsvinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pridopidine wordt verstrekt als een witte, harde gelatinecapsule, maat 2, met 45 mg pridopidine en een witte, harde gelatinecapsule, maat 4, met 22,5 mg pridopidine, of een lichtroze/witte, harde gelatinecapsule, maat 2 met zwart opschrift, met 45 mg pridopidine en een witte, harde gelatinecapsule, maat 4 met zwart opschrift, met 22,5 mg pridopidine. Wijze van toediening is oraal. De capsules worden in hun geheel doorgeslikt met water. Eén

capsule moet >s morgens worden ingenomen en één >s middags, 7 tot 10 uur na de ochtenddosering. Het onderzoeksgeneesmiddel hoeft niet in combinatie met voedsel te worden ingenomen. Elke geneesmiddelverpakking bevat duidelijk gelabelde flesjes overeenkomstig de betreffende dosissterkte. De capsules worden in 2 vormen geleverd: Elk flesje bevat 30 capsules (witte capsules van 22,5 mg of 45 mg, of witte capsules met opdruk van 22,5 mg), of 60 capsules (lichtroze/witte capsules met opdruk van 45 mg). De flesjes worden gebruikt om tot de dosering van de verschillende behandelmogelijkheden te komen, inclusief een mogelijke dosisverhoging of -verlaging. Elk flesje wordt gelabeld met een uniek pakketnummer.

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie E9.

Contactpersonen

Publiek

TEVA Pharma

Moore Rd 41
Frazer PA 19355
US

Wetenschappelijk

TEVA Pharma

Moore Rd 41
Frazer PA 19355
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)

a. De patiënt heeft in de afgelopen 6 maanden de PRIDE-HD trial voltooid, inclusief de follow-upperiode of is overgegaan vanuit de Open-HART. Voor patiënten die PRIDE-HD niet hebben voltooid, of die het PRIDE-HD onderzoek langer dan 6 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek hebben voltooid, maar wel aan alle overige inclusiecriteria voldoen, moet de geschiktheid voor deelname per individueel geval worden besproken met de Open-PRIDE medisch supervisor en de arts. ;b. Voor patiënten die een ernstige bijwerking (SAE, serious adverse event) van het geneesmiddel hebben ervaren, of tijdens PRIDE-HD of Open-HART ernstig therapieontrouw zijn geweest, moet de geschiktheid voor deelname worden besproken met de medisch supervisor en de arts van PRIDE-HD of Open-HART. Patiënten die als bijwerking/ ernstige bijwerking suïcidale gedachten hebben, zullen zonder discussie worden uitgesloten.;c. In staat en bereid zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voordat een onderzoeksgelateerde procedure wordt uitgevoerd. Voor patiënten met een wettelijke voogd moet toestemming worden gegeven volgens de ter plaatse geldende voorschriften. ;d. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gedurende het gehele onderzoek bereid zijn een adequate anticonceptiemethode te hanteren. Als adequate anticonceptiemethode geldt een consistent naleven van een effectieve en geaccepteerde anticonceptiemethode overeenkomstig de lokale regelgeving (een spiraaltje met hormoonafgifte, of een dubbele barrièremethode (d.w.z. condoom en pessarium). Onthouding is alleen een geaccepteerde anticonceptiemethode wanneer dit voor de proefpersoon de gebruikelijke en voorkeursmethode is. Periodieke onthouding (op basis van de kalender, de symptothermale of postovulatiemethode), terugtrekking (coïtus interruptus) en de lactatie-amenorroemethode (LAM) zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden. Mannelijke deelnemers aan het onderzoek moeten gedurende het gehele onderzoek bereid zijn adequate anticonceptiemethoden te hanteren met hun partners (als hierboven beschreven). ;e. Lichaamsgewicht ≥ 50 kg. Patiënten die wel tijdens de screening voldoen aan dit criterium, maar niet meer tijdens een volgend bezoek, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker of de sponsor uit het onderzoek worden verwijderd. Wanneer klinisch geïndiceerd kan de weging eenmaal worden herhaald.;f. In staat en bereid zijn orale geneesmiddelen in te nemen en de onderzoeksspecifieke procedures te doorlopen.;g. Ambulant zijn, in staat zijn naar het onderzoekscentrum te komen en door de onderzoeker worden aangemerkt als waarschijnlijk in staat om gedurende het gehele onderzoek naar het centrum te komen. ;h. De patiënt wordt op basis van het lichamelijk onderzoek, het ecg, het klinisch-chemisch en hematologisch onderzoek en de urineanalyse in goede gezondheid bevonden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

a. Een verlengde Fridericia-gecorrigeerde QT (QTcF) interval (gedefinieerd als een QTcF-interval van > 450 ms) tijdens het screeningbezoek. Tijdens het screeningbezoek worden ecg's in drievoud afgenomen en het gemiddelde van de 3 QTcF-metingen wordt gebruikt om te bepalen of de patiënt al dan niet in aanmerking komt voor deelname aan het onderzoek. ;b. Patiënten met een klinisch significante hartaandoening tijdens het screeningbezoek, als volgt gedefinieerd: (i) significant cardiaal voorval (bijv. myocardinfarct), angina pectoris of episode van congestief hartfalen met symptomen > graad 2 New York Heart Association-classificatie in de 12 weken voorafgaand aan randomisering, of bestaan van een hartziekte die naar de mening van de onderzoeker het risico op ventrikelfibrilleren vergroot, (ii) voorgeschiedenis van aritmie (multifocale premature ventrikelcontracties, bigeminie, trigeminie, ventrikeltachycardie) met symptomen of waarvoor behandeling vereist was (Common Terminology Criteria for Adverse Events graad 3), symptomatisch of ongecontroleerd atriumfibrilleren ondanks behandeling, of asymptomatische aanhoudende ventrikeltachycardie, (iii) bestaan van linkerbundeltakblok. ;c. Patiënten met een serumkalium-, magnesium- en/of calciumconcentratie die tijdens het screeningbezoek buiten het referentiebereik van het centrale laboratorium valt en door de onderzoeker als klinisch significant abnormaal wordt beschouwd. Herhaaldelijk testen is toegestaan (maximaal 3 tests) indien noodzakelijk om vast te stellen of de waarden binnen het normaalbereik vallen of klinisch significant abnormaal zijn. ;d. Patiënten die geneesmiddelen krijgen (in de 6 weken voorafgaand aan de baseline) anders dan pridopidine waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, of die mogelijk tijdens het onderzoek geneesmiddelen als onder andere niet-toegestane antipsychotica, tricyclische antidepressiva en/of klasse I-anti-aritmica nodig zullen hebben. ;e. Patiënten die geneesmiddelen krijgen (in de 6 weken voorafgaand aan de baseline) anders dan pridopidine die door cytochroom P450 (CYP) 2D6 worden gemetaboliseerd en die in potentie de drempelwaarde voor een insult verlagen. ;f. Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie of insulten in de afgelopen 5 jaar. ;g. Creatinineklaring < 60 ml/min tijdens de screening, berekend met behulp van de Cockcroft-Gault formule: $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht (kg)} \times [0,85 \text{ voor vrouwen}] / 72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}$. Indien klinisch geïndiceerd mag deze test eenmaal worden herhaald. ;h. Een klinisch significante, abnormale laboratoriumuitslag tijdens de screening die naar de mening van de onderzoeker de geschiktheid van de patiënt voor deelname aan het onderzoek beïnvloedt, of een risicofactor vormt voor de patiënt wanneer hij/zij aan het onderzoek zou deelnemen. ;i. Patiënten die als bijwerkingen suïcidale gedachten hebben of in het verleden ooit een poging hebben gedaan als bepaald door een score van *3 op de C-SSRS, of PBA-s, of patiënten die met *ja* antwoorden op een van de 5 C-SSRS-vragen over suïcidaal gedrag (daadwerkelijke poging, verstoorde poging, afgebroken poging, voorbereidende handelingen of gedragingen) als de poging of handelingen ooit in het verleden plaatsvond(en), of patiënten die naar mening van de onderzoeker een ernstig suïciderisico vormen.

j. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. ;k. Een behandeling met een experimenteel product anders dan pridopidine binnen 6 weken voorafgaand aan de screening of patiënten die van plan zijn tijdens dit onderzoek deel te nemen aan een ander klinisch onderzoek waarbij een experimenteel product wordt beoordeeld.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-02-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pridopidine
Generieke naam:	Pridopidine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2015-000904-24-NL
CCMO	NL53501.058.15