

Een multicentrisch, multinationalaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen om de doeltreffendheid en veiligheid van laquinimod (0,5, 1,0 en 1,5 mg/dag) als behandeling voor patiënten met de ziekte van Huntington te onderzoeken

Gepubliceerd: 15-10-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doelstelling van het onderzoek: De primaire doelstelling van dit onderzoek bestaat uit het beoordelen van de werkzaamheid van laquinimod 0,5mg en 1,0 mg q.d. bij patiënten met HD na 12 maanden behandeling met gebruikmaking van de UHDRS-TMS...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44575

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TV5600-CNS-20007 (0075/0075) LEGATO-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: laquinimod, TV5600-CNS-20007, ziekte van Huntington

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De/het primaire werkzaamheidsvariabele en -eindpunt voor dit onderzoek is de verandering ten opzichte van de baseline in de UHDRS-TMS (gedefinieerd als de som van de scores van alle UHDRS-TMS-subitems) in maand 12/bij vroegtijdige beëindiging (early termination, ET) (geëvalueerd bij de baseline en in maand 1, 3, 6 en 12).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidsvariabelen en -eindpunten voor dit onderzoek zijn:

- Percentage verandering ten opzichte van de baseline in het volume van de nucleus caudatus in maand 12/bij ET (geëvalueerd bij de baseline en in maand 12)
- Verandering ten opzichte van de baseline in de totale score van de HD-CAB (som van de gestandaardiseerde subcomponenten) in maand 12/bij ET (geëvalueerd bij de baseline en in maand 6 en 12)
- CIBIC-Plus-globale score in maand 12/bij ET (geëvalueerd in maand 6 en 12), vergeleken met de baseline (beoordeeld door een onafhankelijke beoordelaar)

- Verandering ten opzichte van de baseline in UHDRS-TFC in maand 12/bij ET

(geëvalueerd bij de baseline, in maand 6 en 12)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Huntington is een erfelijke aandoening die degeneratie van de neuronen in de hersenen veroorzaakt, hetgeen leidt tot ongecontroleerde bewegingen, progressief verlies van de gecontroleerde motoriek, cognitieve achteruitgang en emotionele stoornissen. Het begin en de progressie variëren, maar meestal openbaart de ziekte zich op een leeftijd tussen 30 en 40 jaar. De ziekte duurt normaal gesproken 15-20 jaar en heeft een fatale uitkomst. HD manifesteert zich in 4 gebieden: motorische verslechtering, cognitieve achteruitgang, psychiatrische problemen en functieverlies, alle beoordeeld aan de hand van diverse scoreschalen. Een aantal geneesmiddelen wordt off-label gebruikt om de motorische en emotionele problemen als gevolg van HD te controleren. Het wetenschappelijke bewijs voor deze geneesmiddelen voor HD is pover en het merendeel van deze geneesmiddelen heeft significante bijwerkingen. Geen van de geneesmiddelen die vandaag de dag worden gebruikt, heeft een effect op de progressie van de aandoening. Eén geneesmiddel, tetrabenazine, is goedgekeurd als behandeling voor chorea, gerelateerd aan HD. Het onderzoek is bedoeld om de mogelijke gunstige effecten na een behandeling met laquinimod van patiënten met HD te onderzoeken. De grondgedachte hiervoor is gebaseerd op de immunomodulatorische effecten in het CZS die verband houden met de behandeling met laquinimod, op bevindingen die indiceren dat laquinimod de atypische cytokineproductie van HD-monocyten en microglia down-reguleert, op rapporten in de wetenschappelijke literatuur die aangeven dat atypische inflammatoire fenotypische veranderingen een intrinsiek kenmerk zijn van patiënten met HD, en op diermodellen voor HD.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling van het onderzoek:

De primaire doelstelling van dit onderzoek bestaat uit het beoordelen van de werkzaamheid van laquinimod 0,5mg en 1,0 mg q.d. bij patiënten met HD na 12 maanden behandeling met gebruikmaking van de UHDRS-TMS. Secundaire doelstellingen van het onderzoek:

Secundaire doelstellingen van het onderzoek:

- Het beoordelen van het effect van laquinimod op hersenatrofie bij patiënten met HD na 12 maanden behandeling met gebruikmaking van magnetische resonantie beeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI)-maatstaven voor het volume van

de nucleus caudatus.

- Het beoordelen van het effect van laquinimod op de cognitieve capaciteit bij patiënten met HD na 12 maanden behandeling met gebruikmaking van de *cognitive assessment battery* (CAB) voor patiënten met HD [bestaande uit: *Symbol digit modalities test* (SDMT), *Emotion Recognition*, *Trail Making Test*, *Hopkins Verbal Learning Test*, herzien (HVLt-R), *Paced tapping* op 3 Hz, *One Touch Stockings of Cambridge* (OTS, verkorte 10 proefversie)].
- Het beoordelen van het effect van laquinimod op de globale klinische beoordeling bij patiënten met HD na 12 maanden behandeling met gebruikmaking van de *Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input* (CIBIC-Plus)
- Het beoordelen van het effect van laquinimod op de functionele capaciteit bij patiënten met HD na 12 maanden behandeling met gebruikmaking van de UHDRS-TFC-schaal

Onderzoeksopzet

Dit is een multinationalaal, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van dagelijkse orale toediening van laquinimod (0,5 mg en 1,0 mg) bij patiënten met HD. Gepland wordt om in totaal 330 patiënten (100 patiënten in iedere onderzoeksgroep, plus 30 patiënten dat al gerandomiseerd zijn voor de laquinimod behandeling met 1,5 mg) te randomiseren. Patiënten zullen gedurende 12 maanden worden behandeld met onderzoeksproduct of passende placebo, en de werkzaamheid en veiligheid zullen worden beoordeeld na 1, 3, 6, 9 en 12 maanden behandeling.

Aantal geplande onderzoekscentra: Ongeveer ~30 centra.

Geplande landen: Noord-Amerika en Europa.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosis, toedieningswijze en toedieningsfrequentie van het onderzoeksmiddel:

Onderzoeksproduct: De dosisniveaus van laquinimod zijn 0,5 mg en 1,0 mg q.d. Iedere patiënt zal gedurende de gehele onderzoeksperiode eenmaal daags, op hetzelfde tijdstip van de dag, 3 capsules innemen. • Patiënten die zijn gerandomiseerd voor de behandelingsgroep van laquinimod 1,0 mg q.d. krijgen 2 capsules met 0,5 mg laquinimod en 1 capsule met passende placebo. • Patiënten die zijn gerandomiseerd voor de behandelingsgroep van laquinimod 0,5 mg q.d. krijgen 1 capsule met 0,5 mg laquinimod en 2 capsules met passende placebo. Placebo: Patiënten die zijn gerandomiseerd voor de behandelingsgroep van placebo krijgen 3 capsules met passende placebo. De capsules worden oraal ingenomen en moeten in hun geheel met een glas water worden ingeslikt. De capsule mag niet worden geopend. Laquinimod kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Methode van blinding en randomisatie: Randomisatie zal worden uitgevoerd met behulp van interactieve responstechnologie (IRT) met gebruikmaking van dynamische randomisatie om de behandelingsgroepen binnen centra in evenwicht te brengen. Proefpersonen zullen in gelijke mate worden toegewezen aan de 3 behandelingsgroepen van het onderzoek (2 actieve

behandelingsgroepen en placebo, toekenningsverhouding van 1:1:1). In het geval dat de veiligheidscommissie geen goedkeuring geeft voor de voortzetting van één of meer doses laquinimod, zal het dynamische randomisatie-algoritme worden aangepast zodat eenzelfde toekenningsverhouding voor alle goedgekeurde overige behandelingsgroepen wordt toegepast.

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie E9.

Contactpersonen

Publiek

TEVA Pharma

41 Moores Rd -
Frazer PA 19355
US

Wetenschappelijk

TEVA Pharma

41 Moores Rd -
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)

Patiënten kunnen in het onderzoek worden opgenomen als ze voldoen aan alle volgende criteria: ;a. Documentatie van eerdere positieve genetische test voor HD, of een klinische diagnose van symptomatische HD (Diagnostic Confidence Level 4) ;b. Aanwezigheid van 36 t/m 49 CAG-herhalingen in het Huntington-gen op basis van gecentraliseerde CAG-tests tijdens de screening.;c. Man of vrouw in de leeftijd van 21 t/m 55 jaar, met een begin van HD op of na de leeftijd van 18 jaar.;d. Vruchtbare vrouwen (vrouwen die niet postmenopauzaal zijn en die geen chirurgische sterilisatie hebben ondergaan) moeten gedurende 30 dagen vóór het begin van de onderzoeksbehandeling een aanvaardbare methode van anticonceptie toepassen, en 2 aanvaardbare methoden van anticonceptie tijdens de gehele duur van het onderzoek en tot 30 dagen nadat de laatste dosis van de behandeling werd toegediend. Aanvaardbare methoden van anticonceptie in dit onderzoek zijn onder meer: Spiraaltje, barrièremethode (condoom of pessarium met zaaddodend middel) en hormonale methoden van anticonceptie (bijv. oraal anticonceptivum, anticonceptiepleister, langwerkend injecteerbaar anticonceptivum). ;e. Een totaal van > 5 punten op de UHDRS-TMS tijdens het screeningbezoek;f. UHDRS-TFC $\geq$ 8 tijdens het screeningbezoek.;g. In staat en bereid om op schriftelijke wijze geïnformeerde toestemming te geven voordat tijdens het screeningbezoek onderzoeksgerelateerde procedures worden uitgevoerd. Van patiënten die een wettelijk voogd hebben, dient instemming te worden verkregen volgens plaatselijke vereisten.;h. Bereid om tijdens het screeningbezoek een bloedmonster af te staan voor genomische CAG-analyse.;i. Bereid en in staat om orale medicatie in te nemen en in staat om zich te houden aan de onderzoeksspecifieke procedures. ;j. Ambulant, in staat om naar het onderzoekscentrum te komen en naar het oordeel van de onderzoeker waarschijnlijk in staat om dit voor de duur van het onderzoek te kunnen blijven doen ;k. Beschikbaarheid en bereidheid van een verzorger, informant of familielid om een bijdrage te leveren tijdens onderzoeksbezoeken voor het beoordelen van CIBIC-Plus, CDR-SB, PBA-s en HD-QoL. Aanbevolen wordt dat een verzorger iemand is die ten minste 2 tot 3 keer per week gedurende ten minste 3 uur per gelegenheid voor de patiënt zorgt, en de geschiktheid van de verzorger dient door de onderzoeker te worden beoordeeld.;l. Voor patiënten die toegestane antidepressiva gebruiken, moet de dosering van de medicatie gedurende ten minste 30 dagen vóór de baseline constant zijn gehouden en moet tijdens het onderzoek constant worden gehouden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden uitgesloten van deelname aan dit onderzoek indien wordt voldaan aan 1 of meer van de volgende criteria: ;a. Gebruik van immunosuppressiva of cytotoxische middelen, waaronder cyclofosfamide en azathioprine, binnen 12 maanden vóór de screening;b. Voorafgaand gebruik van laquinimod;c. Gebruik van matige/sterke blokkers van cytochroom P450 (CYP)3A4 binnen 2 weken vóór de randomisatie.;d. Gebruik van CYP3A4-induceerders binnen 2 weken vóór de randomisatie. ;e. Is zwanger of geeft borstvoeding.;f. Serumniveaus

>= 2x de bovengrens van het normale bereik (upper limit of the normal range, ULN) van alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaat-aminotransferase (ASAT) tijdens de screening. ;g. Serumniveau van direct bilirubine is >= 1.5xULN tijdens de screening. ;h. Geraamde creatinineklaring < 60 ml/min tijdens de screening, berekend met gebruikmaking van de Cockcroft-Gault-vergelijking: $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{massa (kg)} \times [0,85 \text{ indien vrouw}] / 72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}$;i. Proefpersonen met een klinisch significante of instabiele medische of chirurgische aandoening die de patiënt in gevaar kan brengen tijdens deelname aan het onderzoek, of die de resultaten van het onderzoek kan beïnvloeden of invloed kan hebben op het vermogen van de patiënt om deel te nemen aan het onderzoek, zoals vastgesteld aan de hand van de medische voorgeschiedenis, lichamelijke onderzoeken, ECG of laboratoriumtests. Dergelijke aandoeningen zijn onder meer:

1. Een ernstig cardiovasculair voorval (bijv. myocardinfarct, acuut coronair syndroom, gedecompenseerd congestief hartfalen, longembolie, coronaire revascularisatie, angina) dat optrad vóór de randomisatie. ;2. Belangrijke cardiovasculaire risicofactoren (zoals, maar niet beperkt tot, ongecontroleerde hoge bloeddruk, ongecontroleerde diabetes), per onderzoeker discretie. ;3. Een acute longaandoening ;4. Een aandoening van het centraal zenuwstelsel (CZS) anders dan HD die de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek in gevaar kan brengen, waaronder aandoeningen die worden aangetoond op de MRI-scan bij de baseline (gebaseerd op plaatselijke aflezing). ;5. Een gastro-intestinale aandoening die de absorptie van de onderzoeksmedicatie kan beïnvloeden. ;6. Acute of chronische nierziekte, met inbegrip van acuut niervalen ;7. Elke vorm van acute of chronische leverziekte. ;8. Bekende positieve status voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Patiënten zullen tijdens de screening volgens de plaatselijke vereisten een hiv-test ondergaan, indien van toepassing. ;9. Maligniteiten, behalve basaalcelcarcinoom, in de 5 jaar vóór de randomisatie. ;j. Een klinisch significant, abnormaal laboratoriumresultaat tijdens de screening dat, naar de mening van de onderzoeker, invloed heeft op de geschiktheid van de patiënt voor het onderzoek of dat de patiënt in gevaar brengt als hij/zij zou toetreden tot het onderzoek ;k. Ongeschikt voor MRI (bijv. claustrofobie, metalen implantaten) ;l. Alcohol- en/of drugsmisbruik binnen 12 maanden vóór de screening, zoals gedefinieerd aan de hand van de criteria van de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition Text Revision* (DSM-IV TR) voor middelenmisbruik. Voor voormalig alcohol- en/of drugmisbruikers, de onthouding moet worden bevestigd door laboratorium testen (drugs testen en/of koolhydraatdeficiënt transferrine niveau in het bloed). ;m. Patiënten met actieve zelfmoordgedachten gedurende de afgelopen maand, zoals gemeten aan de hand van een zeer ernstige zelfmoordgedachtescore van 4 (Active Suicidal Ideation with Some Intent to Act, without Specific Plan) of 5 (Active Suicidal Ideation with Specific Plan and Intent) op de *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) bij de baselinescreening, of proefpersonen die *Ja* antwoorden op een van de 5 C-SSRS *Suicidal Behavior Items* (feitelijke poging, onderbroken poging, afgebroken poging, voorbereidende handelingen of gedrag) indien de poging of handelingen binnen 1 jaar vóór de screening werden uitgevoerd, of proefpersonen die, naar de mening van de onderzoeker, een ernstig risico op zelfmoord lopen. ;n. Patiënten met bekende intracraniale neoplasmen, vasculaire misvormingen of intracraniale hemorrhagie ;o. Bekende geneesmiddelenovergevoeligheid die de toediening van laquinimod of placebo zou beletten, zoals overgevoeligheid voor mannitol, meglumine of natriumstearyl-fumaraat. ;p. Slikproblemen die de toediening van laquinimod- of placebocapsules zouden beletten. ;q. Behandeling met een onderzoeksproduct binnen 30 dagen vóór de screening, of patiënten die van plan zijn om tijdens het onderzoek deel te nemen aan een ander klinisch onderzoek

waarin een onderzoeksproduct wordt beoordeeld. Patiënten in niet-interventionele en/of observationele onderzoeken zullen niet worden uitgesloten van deelname aan dit onderzoek.;r. Behandeling met tetrabenazine binnen 30 dagen vóór het baselinebezoek van het onderzoek;s. Behandeling met antipsychotische medicatie binnen 30 dagen vóór het baselinebezoek van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-05-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	laquinimod
Generieke naam:	laquinimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-11-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-03-2016
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2017
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:

METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.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
EudraCT	EUCTR2014-000418-75-NL
CCMO	NL50246.058.14