

Een fase 2, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd dosisbepalingsonderzoek met parallelle groepen, naar de veiligheid en doeltreffendheid van pridopidine 45 mg, 67,5 mg, 90 mg en 112,5 mg tweemaal daags versus placebo voor symptomatische behandeling bij patiënten met de ziekte van Huntington

Gepubliceerd: 20-12-2013 Laatst bijgewerkt: 23-04-2024

Het hoofddoel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van pridopidine 67,5 mg tot 112,5 mg tweemaal daags voor motorische beperkingen van patiënten met HD na een 26 weken durende behandeling op basis van de Unified Huntington's...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44821

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TV7820-CNS-20002 (0075/0070) Ziekte van Huntington.

Aandoening

- 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: TV7820-CNS-20002, Ziekte van Huntington

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het hoofddoel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van pridopidine 67,5 mg tot 112,5 mg tweemaal daags voor motorische beperkingen van patiënten met HD na een 26 weken durende behandeling op basis van de Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Total Motor Score (TMS).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidsdoelstelling van het onderzoek is de beoordeling van het effect van de 26 weken durende behandeling met pridopidine 67,5 mg tot 112,5 mg tweemaal daags op de modified Physical Performance Test (mPPT).

De overige secundaire doelstellingen zijn als volgt:

- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een aantal doses pridopidine bij patiënten met HD gedurende de gehele studieperiode van 52 weken.
- * De farmacokinetica (FK) van pridopidine onderzoeken in de onderzoekspopulatie
- * Het onderzoeken van de relatie tussen blootstelling aan pridopidine en de resultaatmetingen (bijv. parameters van klinische werkzaamheid en toxiciteit)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Huntington's disease (HD) is een fatale neurodegeneratieve aandoening met een autosomaal dominante overerving. De ziekte is gekoppeld aan motor, gedrags- en cognitieve symptomen. Motorische verstoringen zijn het belangrijkste kenmerk van de ziekte. Arbeidsongeschiktheid en ernstigheid van de ziekte correleren met negatieve motorische functies zoals achteruitgang van fijne motoriek en grove motorische coördinatievaardigheden, inclusief spraakmoeilijkheden en lichaamshouding.

Dopamine wordt alom beschouwd als een belangrijke neurotransmitter die verscheidene aspecten van de hersenfuncties moduleert, waaronder motoriek. Een gestoorde dopamine signalering is geïmpliceerd in een aantal neurologische en psychiatrische aandoeningen en er zijn aanzienlijke klinische en preklinische aanwijzingen dat dopaminefuncties ook zijn gecompromitteerd in HD.

Een aantal medicijnen wordt voorgeschreven ter verbetering van de motorische en emotionele problemen die samenhangen met HD, maar het wetenschappelijke bewijs voor het nut van verschillende medicatie in HD is slecht. Slechts 1 medicijn, tetrabenazine, wat de dopamine beschikbaarheid en overdracht vermindert, is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met HD. Geen geregistreerde geneesmiddelen zijn beschikbaar voor het beheren van de veelzijdige motorische symptomen. Zo is er een aanzienlijke onvervulde medische noodzaak om medicijnen te ontwikkelen om de symptomen van HD te verzachten.

Pridopidine (TV-7820, eerder bekend als ACR16) is a medicijn in ontwikkeling.

Pridopidine hoort bij een nieuwe klasse van farmaceutische middelen, de dopidines, die worden beschouwd de eigenschap te hebben om dopamine te stabiliseren.

Dopidines zijn verbindingen die zowel dopamine-afhankelijke functies in het centrale zenuwstelsel (CZS) kunnen versterken en verzwakken, afhankelijk van het beginniveau van de dopamine activiteit. Het primaire effect van pridopidine op HD-gerelateerde motorische symptomen wordt daarom verwacht plaats te vinden via de dopamine transmissie-modulerende eigenschappen van pridopidine.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van pridopidine 67,5 mg tot 112,5 mg tweemaal daags voor motorische beperkingen van patiënten met HD na een 26 weken durende behandeling op basis van de Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Total Motor Score (TMS).

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, multinational, gerandomiseerd, dubbelblind,

placebogecontroleerd onderzoek met parallelle behandelingsgroepen om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van pridopidine 45, 67,5, 90 en 112,5 mg tweemaal daags versus placebo voor de behandeling van motorische beperkingen bij HD. De dosis van 45 mg wordt formeel niet opgenomen in de werkzaamheidsanalyse.

Er zullen in totaal ongeveer 400 patiënten deelnemen (80 in iedere behandelingsgroep).

De patiënten worden gelijkmatig gerandomiseerd (1:1:1:1:1) naar groepen die 45, 67,5, 90 of 112,5 mg pridopidine of placebo ontvangen tweemaal daags gedurende 52 weken, inclusief een progressieve titratieperiode van 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosis onderzoeksgeneesmiddel, toedieningswijze en toedieningsfrequentie: De doses pridopidine zijn 45, 67,5, 90 en 112,5 mg tweemaal daags. Iedere patiënt ontvangt tweemaal daags 3 capsules, bijvoorbeeld 3 capsules 's ochtends en 3 capsules 's middags, gedurende de volledige onderzoeksperiode. Tijdens het eindbezoek (dag 364/voortijdige beëindiging) krijgt de patiënt geen middagdosis. Onderzoeksgeneesmiddel: Orale capsules pridopidine van 22,5 mg en 45 mg

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)

- a. Diagnose van HD op basis van klinische kenmerken en de aanwezigheid van * 36 cytosine-adenosine-guanine-herhalingen (CAG) in het huntingtin-gen (op basis van historische gegevens).
- b. Man of vrouw van * 21 jaar met HD na het 18e levensjaar.
- c. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten gedurende het volledige onderzoek en de opvolgingsperiode een geschikte anticonceptiemethode gebruiken. Een geschikt anticonceptiemiddel is het consistente gebruik van een doeltreffende en aanvaarde methode van anticonceptie (hormonaal, intra-uterien middel of een dubbele barrièremethode, d.w.z. condoom en pessarium). Onthouding van seksuele omgang is alleen een aanvaardbare anticonceptiemethode als dit de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon is. Periodieke onthouding (kalender, symptothermale methoden na de ovulatie), terugtrekking (coïtus interruptus) en de lactatie-amenorroe methode (LAM) zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden. Mannelijke onderzoeksdeelnemers moeten een geschikte anticonceptiemethode gebruiken met hun partner (zoals hierboven gedefinieerd) gedurende het volledige onderzoek.
- d. Lichaamsgewicht * 50 kg.
- e. Een totaal van * 25 punten op de UHDRS-TMS tijdens het screeningbezoek.
- f. UHDRS Independence Score (onafhankelijke score, IS) minder dan of gelijk aan 90% tijdens het screeningbezoek.
- g. In staat en bereid zijn om tijdens het screeningbezoek schriftelijke geïnformeerde toestemming te verlenen voordat er enige onderzoeksgerelateerde procedure wordt uitgevoerd. Van patiënten met een wettelijke voogd dient toestemming volgens de lokale vereisten te worden verkregen.
- h. Bereid zijn om een bloedmonster af te staan voor genetische analyses (waaronder CAG-analyse, cytochroom P450 [CYP] 2D6-status, genetische lange-QT-syndroom bij patiënten die na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een QT-verlenging hebben gehad of enige andere genetische analyses met betrekking tot de pridopidine-respons of HD) tijdens het screeningbezoek.

- i. In staat en bereid zijn om orale geneesmiddelen in te nemen en de onderzoeksprocedures na te leven.
- j. Mobiel zijn, in staat zijn om naar het onderzoekscentrum te komen en naar de mening van de onderzoeker in staat zijn om te kunnen blijven komen tijdens de duur van het onderzoek.
- k. Toegang tot een verzorger, informant of familielid die bereid is om de patiënt te vergezellen naar de kliniek voor de onderzoeksbezoeken waarbij CIBIC-Plus, HD Quality of Life (kwaliteit van leven, QoL) en de Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)/Clinical Global Impression of Change (CGI-C) worden beoordeeld. Voor de doelstellingen van dit onderzoek wordt aangeraden dat de verzorger de patiënt minstens 2 tot 3 keer per week, 3 uur per keer vergezelt. De geschiktheid van de verzorger dient beoordeeld te worden door de onderzoeker.
- l. Voor patiënten die toegestane antipsychotica, antidepressiva of andere psychoactieve geneesmiddelen gebruiken, moet de dosis van het geneesmiddel gedurende minimaal 6 weken vóór de baseline constant zijn geweest en deze moet constant blijven tijdens het volledige onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a. Een verlengd QT-interval gecorrigeerd volgens Fridericia (QTcF) (gedefinieerd als een QTcF-interval > 450 msec) tijdens het screeningbezoek. Als de eerste (enkele) meting tijdens de screening een verlengd QTcF-interval aantoont, wordt het ecg twee keer herhaald. Het gemiddelde van de drie screenings wordt gebruikt om te bepalen of de patiënt in aanmerking komt voor deelname aan het onderzoek.
- b. Patiënten met klinisch beduidende hartaandoeningen tijdens het screeningbezoek, als volgt gedefinieerd: (i) significante hartaanval (bijv. myocardiaal infarct), angina pectoris of congestief hartfalen met symptomen $>$ graad 2 volgens de classificatie van de New York Heart Association binnen 12 weken voor randomisatie, of de aanwezigheid van een hartaandoening die volgens de onderzoeker de kans op ventriculaire aritmie vergroot, (ii) een voorgeschiedenis van aritmie (multifocale premature ventriculaire samentrekkingen, bigemini, trigemini, ventriculaire tachycardie) die symptomatisch was of behandeling vereiste (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade 3), symptomatisch of ongecontroleerd boezemfibrilleren ondanks behandeling of asymptomatische voortdurende ventriculaire tachycardie, (iii) aanwezigheid van een linkerbundeltakblok.
- c. Patiënten met een bekende geschiedenis van lange-QT-syndroom of een eerstegraadsfamilielid met deze aandoening.
- d. Patiënten met een geschiedenis van epilepsie of aanvallen binnen de afgelopen 5 jaar.
- e. Een andere ernstige medische aandoening hebben (waaronder, maar niet beperkt tot, ongecontroleerde hypertensie, ademhalingsaandoeningen waaronder ernstige vormen van astma, nierziekten, aids, onstabiele psychiatrische of andere neurologische aandoeningen) die naar mening van de onderzoeker een risico kunnen vormen voor de patiënt bij deelname aan het onderzoek of die van invloed kunnen zijn op de resultaten van het onderzoek of het vermogen van de patiënt om deel te nemen aan het onderzoek.
- f. Patiënten met kalium-, magnesium- en/of calciumniveaus in het serum die tijdens het screeningbezoek buiten het referentiebereik van het centrale laboratorium liggen. Indien

nodig, zijn herhaalde tests toegestaan (maximaal 3 tests) om te bepalen of de waarden binnen het normale bereik vallen.

g. Patiënten die geneesmiddelen krijgen (gedurende de laatste 6 weken vóór de baseline) waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of die dergelijke geneesmiddelen tijdens de onderzoeksperiode nodig kunnen hebben, zoals bijvoorbeeld, maar niet beperkt tot, niet-toegestane antipsychotische geneesmiddelen, tricyclische antidepressiva en/of klasse I-anti-aritmische middelen.

h. Patiënten die geneesmiddelen krijgen (gedurende de laatste 6 weken vóór de baseline) die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 en die de aanvalsdrempel kunnen verlagen.

i. Creatinineklaring < 60 ml/min tijdens screening, berekend volgens de Cockcroft-Gault-formule: $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{massa (kg)} \times [0,85 \text{ indien vrouwelijk}] / 72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}$. Indien klinisch nodig, mag de test 1 keer worden herhaald.

j. Alle klinisch beduidende, afwijkende laboratoriumuitslagen tijdens de screening die volgens de onderzoeker van invloed zijn op de geschiktheid van de patiënt voor deelname aan het onderzoek of die een risico vormen voor de patiënt als hij/zij deelneemt aan het onderzoek.

k. Alcohol- en drugsmisbruik binnen 6 maanden vóór de screening, zoals gedefinieerd door het Diagnostic and Statistical Manual * Fourth Edition Text Revision-criterium (DSM-IV TR) voor middelenmisbruik.

l. Patiënten met actieve zelfmoordgedachten zoals gemeten door een zeer ernstige zelfmoordgedachte-score van 4 (actieve zelfmoordgedachten met enige intentie om deze uit te voeren, zonder specifiek plan) of 5 op de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) of patiënten die 'Ja' antwoorden op één of meerdere van de 5 C-SSRS Suicidal Behavior Items (feitelijk geprobeerd, onderbroken poging, afgebroken poging, voorbereiding of gedrag) als de poging of daden binnen 1 jaar sinds de screening plaatsvond(en), of patiënten die volgens de onderzoeker een groot zelfmoordrisico vormen.

m. Patiënten met bekende intracraniale neoplasie, vasculaire misvormingen, een geschiedenis van een cerebrovasculair voorval of een intracraniale bloeding.

n. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

o. Bekende allergie voor bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel of de placebo (pridopidine, verkiezelde microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat).

p. Eerdere blootstelling aan pridopidine.

q. Behandeling met tetrabenazine binnen 6 weken vóór de onderzoeksbaseline.

r. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel binnen 6 werken vóór de screening of patiënten die tijdens het onderzoek deel willen nemen aan een ander klinisch onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-05-2014
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pridopidine
Generieke naam:	Pridopidine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2016
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	EUCTR2013-001888-23-NL
CCMO	NL46857.058.13