

Een Fase 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, cross-over studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en effectiviteit van NBI-827104 te onderzoeken in proefpersonen met essentiële tremor.

Gepubliceerd: 10-03-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

- Beoordelen van de effectiviteit van NBI-827104 bij proefpersonen met ET - Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van NBI-827104 bij proefpersonen met ET- De farmacokinetiek van NBI-827104 en metabolieten (indien gekwantificeerd)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51977

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid en effectiviteit van NBI-827104 bij essentiële tremor

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Essentiële tremor, ET

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Neurocrine Biosciences

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Calcium kanaal blokker, Essentiële tremor, Tremolytische activiteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verandering ten opzichte van baseline in amplitude bij piekfrequentie (mg2/Hz) van posturale tremor (gestrekte handpositie) in de meest aangedane hand gemeten met behulp van tremografie op de laatste dag van elke behandelingsperiode.

- Incidentie van:

o ongewenste voorvallen (AE's)

o Suïcidaliteit beoordeelt aan de hand van de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

- Absolute waarden en veranderingen ten opzichte van de baseline in:

o klinische laboratoriumresultaten (hematologie, chemie)

o vitale functies

o 12-Lead ECG's

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering ten opzichte van baseline per tijdstip in:

2 - Een Fase 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, cross-over stu ... 27-06-2025

- De Essential Tremor Rating Assessment Scale (TETRAS) Prestatiescore
(onafhankelijke, geblindeerde videobeoordeling)
- TETRAS ADL-score
- Klinische globale indruk van verandering (CGI-C).
- PK parameters voor NBI-827104 en metaboliëten zullen worden bepaald door standaard niet-compartmentele analyse van de plasmaconcentratie-tijd data, inclusief maar niet beperkt tot:
 - o AUCtau, CL/F, Cmax, Ctrough, lambdaz, t1/2, tmax
 - o Dosis-genormaliseerde PK parameters: AUCtau, Cmax, Ctrough

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Essentiële tremor (ET) is een van de meest voorkomende bewegingsstoornissen en komt voor bij ongeveer 5% van de volwassenen van 65 jaar of ouder. ET wordt beschouwd als een tremorsyndroom dat wordt gekenmerkt door bilaterale actietremor van de bovenste ledematen, gedefinieerd als tremor die optreedt tijdens spieractiviteit en resulteert in een kinetische en/of posturale tremor. Hoewel tremor van de bovenste ledematen als het belangrijkste symptoom wordt beschouwd, kunnen ook andere lichaamsdelen, zoals het hoofd, de stem en de benen, worden aangedaan. Vastgesteld werd dat T-type calciumkanalen een cruciale fysiologische en pathologische rol spelen bij ziekten of aandoeningen zoals ET, waarbij abnormale oscillatoire activiteit in de hersenen optreedt. Zij komen tot expressie in verschillende gebieden van het netwerk dat in verband wordt gebracht met tremor, met name in neuronen van de onderste olijfkern, maar ook in Purkinje-cellen en neuronen van de diepe cerebellaire kernen. Het oorzakelijk verband tussen T-type calciumkanalen en ET is voornamelijk gebaseerd op studies met harmaline, een bèta carboline derivaat, waarvan bekend is dat het een actietremor met een frequentie van 8 tot 12 Hz induceert bij verschillende diersoorten.

NBI-827104, een nieuwe, selectieve, en oraal toedienbare T-type calciumkanaalblokker, die een krachtige remmer van de 3 T-type calciumkanalen (Cav) subtypes Cav3.1, 3.2, en 3.3 is, waarvan het tremolytische activiteit aangetoond is in 2 actietremor diermodellen bij knaagdieren, waaronder het

harmaline-geïnduceerde rattenmodel van ET. NBI-827104 werd goed verdragen in klinische studies met gezonde volwassen proefpersonen met eenmalige doseringen tot 400 mg en meervoudige doseringen tot 100 mg eenmaal daags volgens een titratieschema. Op basis van het werkingsmechanisme, de activiteit in niet-klinische modellen van actietremor en het klinische veiligheidsprofiel, wordt NBI-827104 in deze fase 2 klinische studie geëvalueerd voor de behandeling van ET bij volwassen proefpersonen.

Doel van het onderzoek

- Beoordelen van de effectiviteit van NBI-827104 bij proefpersonen met ET
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van NBI-827104 bij proefpersonen met ET
- De farmacokinetiek van NBI-827104 en metabolieten (indien gekwantificeerd) evalueren voor elke behandeling bij proefpersonen met ET

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, 2-behandelingsperiodes cross over studie met doseren volgens een titratieschema om de veiligheid, verdraagzaamheid, PK, en effectiviteit van eenmaal daags oraal toegediende NBI-827104 te onderzoeken in proefpersonen met ET.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Placebo en NBI 827104 gedurende 28 dagen (cross-over), met een titratieschema voor NBI 827104; wekelijks ophogen (10, 30, 60 en 100 mg)

Inschatting van belasting en risico

De onderzoekspopulatie van mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 18 tot 75 jaar is geschikt, gezien ET zich op volwassen leeftijd manifesteert. Zowel mannelijke als vrouwelijke proefpersonen worden geïnccludeerd, gezien er geen bewijs is dat ET voornamelijk voorkomt bij mannen of bij vrouwen. Door het gebruik van een titratieschema wordt het risico voor de deelnemers van deze studie verminderd. Het besluit om de dosis op te hogen naar het volgende dosisniveau zal op individuele basis, aan de hand van de veiligheidsmetingen, genomen worden. We zullen ook specifiek toezicht houden op de doelwitorganen van toxiciteit, zoals bleek uit de (pre)klinische gegevens, namelijk de ooglens, de schildklier en het centrale zenuwstelsel. Een potentiële voordelen voor patiënten met essentiële tremor is dat zij de kans krijgen een experimenteel geneesmiddel te gebruiken dat hun tremor effectiever en met minder bijwerkingen behandeld dan de huidige standaardbehandeling (bv. propranolol en primidon).

Contactpersonen

Publiek

Neurocrine Biosciences

El Camino Real 12780
San Diego CA 92130
US

Wetenschappelijk

Neurocrine Biosciences

El Camino Real 12780
San Diego CA 92130
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)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemmingsformulier voorafgaand aan studie gerelateerde procedures.
2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, 18 tot 75 jaar oud, inclusief bij screening.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 35 kg/m², inclusief, bij screening.
4. Gediagnosticeerd met essentiële tremor (inclusief essentiële tremor plus) aan de hand van de Movement Disorders Society Consensus Criteria for Tremor

5. Bevestiging van bilaterale actietremor in de bovenste ledematen, zonder zichtbare dystonie, ataxie of parkinsonisme, zoals beoordeeld op basis van de bij screening verrichte video-opname van het gestandaardiseerde test; TETRAS Performance Subscale.
6. De eerste symptomen van tremor begonnen vóór de leeftijd van 65 jaar.
7. Tremor Performance score van *2 op ten minste 2 van de 6 bovenste ledemaat manoeuvres (item 4) op de TETRAS Performance Subscale en een totale TETRAS Performance score *15 bij screening (onderzoeker en onafhankelijke videobeoordeling).
8. Alle vrouwen die zwanger kunnen worden en alle mannen moeten effectieve anticonceptie (zoals gedefinieerd in sectie 4.5.1 van het protocol) gebruiken tijdens het onderzoek en bereid en in staat zijn om anticonceptie te blijven gebruiken gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosering.
9. In staat zijn om goed in het Nederlands of Engels te communiceren met de Onderzoeker en bereid zijn om aan de studie eisen te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwijzingen voor een acute (bij de screening of vóór de eerste dosering) of chronische ziekte, of een aandoening, waarbij deze of de behandeling daarvan, naar oordeel van de onderzoeker de uitvoering van het onderzoek kan verstoren of een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon kan vormen (na een gedetailleerde anamnese, lichamelijk onderzoek, vitale functies [systolische en diastolische bloeddruk, polsfrequentie, lichaamstemperatuur] en een ECG met 12 afleidingen). Bijvoorbeeld, andere neurologische aandoeningen dan ET [plus] zoals cognitieve stoornissen of myasthenia gravis, ongecontroleerde psychiatrische stoornissen of maligniteit. Geringe afwijkingen van de normaalwaarden zijn acceptabel, indien de onderzoeker beoordeeld dat deze niet klinische relevant zijn.
2. Direct of indirect trauma aan het zenuwstelsel gedurende een periode van 3 maanden voorafgaand aan het begin van de tremor.
3. Voorgeschiedenis van andere medische of neurologische aandoeningen die de tremor van de proefpersoon zou kunnen veroorzaken of verklaren, waaronder, maar niet beperkt tot: Ziekte van Parkinson, dystonie, cerebellaire ziekte anders dan ET, traumatisch hersenletsel, alcoholmisbruik of -ontwenning, kwikvergiftiging, hyperthyreoïdie, feochromocytoom, hoofdtrauma of cerebrovasculaire ziekte (binnen 3 maanden voorafgaand aan het begin van ET), multiple sclerose, en positieve familiale voorgeschiedenis van het Fragiele X-syndroom.
4. De patiënt heeft eerder een gerichte, magnetische resonantie geleide ultrasonische of chirurgische interventie ondergaan (bv. diepe hersenstimulatie, ablatieve thalamotomie of gammaknife thalamotomie).
10. Klinisch significante evenwichtsstoornissen of een verhoogd risico op vallen, inclusief het onvermogen om veilig zelfstandig te lopen.

11. Huidig gebruik van niet toegestane medicatie voor dit onderzoek, zoals vermeld in Bijlage 2. Proefpersonen die deze medicatie in het verleden gebruikt hebben, moeten daar ten minste 30 dagen voor de eerste dosering mee gestopt zijn. Stabiele dosering van 1 ander anti-tremor medicijn, exclusief primidon, is toegestaan vanaf 30 dagen voor screening, indien verwacht wordt dat dit stabiel blijft vanaf de screening tot aan het einde van het onderzoek. Bij primidon gebruik is het toegestaan de screeningsperiode met 2 weken te verlengen (voor een totaal van 6 weken) en primidon te staken onder toezicht van de onderzoeker.

22. Een significant risico op suïcidaal of gewelddadig gedrag. Proefpersonen worden uitgesloten indien zij:

- Een levenslange geschiedenis van suïcidaal gedrag hebben of
- een levenslange geschiedenis van zelfmoordgedachten van type 4 (actieve zelfmoordgedachten met enige intentie tot handelen, zonder specifiek plan) of type 5 (actieve zelfmoordgedachten met specifiek plan en intentie) op basis van de C-SSRS.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-04-2021
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NBI-827104

Generieke naam: NBI-827104

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2020-006012-24-NL
CCMO	NL76780.056.21