

EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD, 18 MAANDEN DUREND FASE 2A-ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID, VEILIGHEID, VERDRAAGBAARHEID EN FARMACOKINETIEK VAN ORALE UCB0599 BIJ ONDERZOEKSDEELNEMERS MET VROEGE ZIEKTE VAN PARKINSON

Gepubliceerd: 24-02-2021 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Het hoofddoel van PD0053 is het verschaffen van POC voor de werkzaamheid van de ASYN-remmer voor misvouwing UCB0599 bij het verminderen van ziekteprogressie bij studiedeelnemers met PD in een vroeg stadium, en het instrueren van latere...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52354

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PD0053

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

1 - EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD, 18 MAANDEN DUREND FASE 2A ...
8-05-2025

Synoniemen aandoening

Vroege ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Pharma

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2a, UCB0599, vroege ziekte van parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelmatigheidsdoelstelling

- De superioriteit van UCB0599 ten opzichte van placebo aantonen met betrekking tot klinische symptomen van ziekteprogressie gedurende 12 en 18 maanden bij deelnemers bij wie de diagnose van de ziekte van Parkinson in een vroeg stadium (PD) is gesteld

Primaire veiligheidsdoelstelling

- De veiligheid en verdraagbaarheid van UCB0599 beoordelen bij deelnemers bij wie PD in een vroeg stadium is vastgesteld

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelmatigheidsdoelstellingen

- De superioriteit van UCB0599 ten opzichte van placebo aantonen met betrekking tot neurodegeneratie van dopaminerge neuronen gedurende 12 en 18 maanden bij deelnemers met de diagnose PD in een vroeg stadium

- Om het effect van UCB0599 versus placebo te beoordelen met betrekking tot de inname van ST gedurende 18 maanden bij deelnemers met de diagnose PD in een vroeg stadium.

Verkennde PK-doelstelling.

-De farmacokinetiek (PK) van UCB0599 en zijn N-oxide-metaboliet beoordelen bij deelnemers met de diagnose PD in een vroeg stadium.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve aandoening die zich presenteert met een spectrum van motorische en niet-motorische tekenen en symptomen. De gemiddelde leeftijd bij aanvang is 60 jaar. De incidentie van PD is ongeveer 20 / 100.000 personen per jaar; het is echter veel hoger bij de bevolking van 65 jaar of ouder (> 100 / 100.000 personen per jaar) (Twelves, 2003). Evenzo neemt de prevalentie van PD toe met de leeftijd. Geschat wordt op 1,4% van de bevolking van 55 jaar of ouder en 4,3% van de bevolking van 85 jaar en ouder (de Rijk, 1995).

De klinische diagnose van PD is gebaseerd op de aanwezigheid van de kardinale motorische symptomen: bradykinesie, rigiditeit, tremor en posturale instabiliteit. Niet-motorische symptomen zoals verlies van reuk, depressie, obstipatie en snelle oogbewegingen, slaapgedragsstoornis, kunnen echter enkele jaren vóór het begin van motorische symptomen optreden.

Vroege PD wordt gekenmerkt door milde, beheersbare motorische symptomen die mogelijk niet nodig zijn symptomatische behandeling (ST), of die een goede respons vertonen op levodopa, wat de standaardbehandeling vertegenwoordigt. Andere veelgebruikte medicatie voor standaardzorg zijn dopamine-agonisten, monoamineoxidase B-remmers en catechol-O-methyltransferaseremmers. Naarmate PD voortschrijdt, worden de motorische en niet-motorische symptomen hinderlijk en kunnen patiënten motorische complicaties krijgen. Na 2 tot 5 jaar behandeling met levodopa ontwikkelt 30% tot 50% van de patiënten motorische fluctuaties. Gevorderde PD wordt gekenmerkt door een uitgesproken motorische handicap met verlies van

zelfstandig lopen. Na 210 jaar sinds het begin, lijden de meeste patiënten aan moeilijk te behandelen motorische symptomen (bijv. Vallen, bevrozing van de gang, dysartrie en dysfagie) en aan niet-motorische symptomen waarvoor de behandelingsopties beperkt zijn (bijv. Dementie, psychose, depressie, autonome disfunctie en pijn). Patiënten zijn vaak bedlegerig na 10 tot 14 jaar (Poewe, 2006). Tot op de dag van vandaag blijft vertraagde ziekteprogressie de belangrijkste onvervulde medische behoefte bij PD.

De ziekte van Parkinson wordt pathologisch gekenmerkt door het verlies van dopaminerge neuronen in de substantia nigra, geassocieerd met ASYN-pathologie (neuronale cytosolische insluitsels genaamd Lewy-lichaampjes die bestaan **uit verkeerd gevouwen, pathologische aggregaten van ASYN). Hoewel de meeste PD-gevallen sporadisch zijn, wordt een klein deel veroorzaakt door mutaties in PD-gerelateerde genen, waaronder variaties in het aantal kopieën en puntmutaties van het ASYN-coderende gen (SNCA) (Siddiqui, 2016). De variaties in het aantal genkopieën zijn van bijzonder belang, omdat ze aangeven dat een verhoogde frequentie van het wildtype ASYN voldoende is om PD te veroorzaken. Dit wordt verder versterkt door de waarnemingen in families met variaties in het aantal SNCA-kopieën waarbij het pathogene effect afhangt van de gendosering (Devine, 2011). Bovendien is aangetoond dat enkelvoudige nucleotidepolymorfismen in SNCA die zijn geassocieerd met PD in genomebrede associatiestudies de ASYN-expressie verhogen, wat de relevantie van genetische variatie in SNCA bij sporadische PD benadrukt (Soldner, 2016; Nalls, 2014). Het 140 aminozuren tellende ASYN-eiwit komt in hoge mate tot expressie in de hersenen, maar wordt ook aangetroffen in het cerebrospinale vocht (CSF) en de periferie (dwz rode bloedcellen en plasma). Als een intrinsiek ongeordend eiwit komt ASYN voor in een oplosbare monomere vorm in het cytoplasma en in het extracellulaire compartiment. Wanneer het een gedeeltelijk geordende, verlengde spiraalvormige structuur aanneemt, heeft ASYN ook een natuurlijke affiniteit voor membranen, zoals synaptische blaasjes. Onder bepaalde omstandigheden kan ASYN worden omgezet in oligomere structuren die rijk zijn aan bètavellen, waarbij een dergelijke aggregatie wordt aangedreven door het centrale gebied van het molecuul, dat rijk is aan hydrofobe residuen (residuen 61 tot 95), bekend als het nonamyloïde bètabestanddeelgebied. Aangenomen wordt dat deze oligomere structuren de giftige soort zijn die verantwoordelijk is voor de verspreiding van pathologie van neuron naar neuron (Chen, 2015). Behandelingen die misvouwing en aggregatie van ASYN voorkomen, kunnen de neurodegeneratie bij PD vertragen, wat resulteert in een langzamere progressie van motorische symptomen, wat een therapeutisch voordeel oplevert voor patiënten met PD.

UCB0599 is een oraal beschikbare remmer van ASYN-misvouwing en stroomafwaartse ASYN-aggregatie. Niet-klinische farmacologische onderzoeken hebben aangetoond dat UCB0599 ASYN-misvouwing remt in de aanwezigheid van lipidemembranen. In vivo farmacologische studies toonden aan dat UCB0599 de totale ASYN-niveaus in de hersenen verlaagde, evenals proteïnase K-resistente (dwz geaggregeerde) ASYN in een transgeen muismodel dat SNCA tot overexpressie bracht. Bovendien verminderde het glia-fibrillair zuur eiwit, een marker van neuro-inflammatie,

en genormaliseerd verlies van dopaminetransporters waargenomen in dit model, die beide worden beschouwd als een functioneel gevolg van ASYN-aggregatie. Deze gegevens suggereren dat UCB0599 de neurodegeneratie bij PD kan vertragen, wat resulteert in een langzamere ziekteprogressie, wat een therapeutisch voordeel oplevert voor patiënten met PD. Tot op heden blijft het vertragen van de progressie van de ziekte van PD de belangrijkste on vervulde medische behoefte bij PD.

UCB0599 is op de datum van dit document niet goedgekeurd door enige gezondheidsautoriteit wereldwijd. UCB heeft vijf klinische Fase 1-onderzoeken uitgevoerd ter ondersteuning van de ontwikkeling van UCB0599: 1 onderzoek, uitgevoerd met het UCB1332-racemaat en een enkele microdosis van het UCB0599 R-enantiomeer (UP0023), en 4 onderzoeken met UCB0599-toediening in klinisch relevante doses (UP0030, TM0017, UP0077 en UP0078).

In het UCB0599 Fase 1 klinische ontwikkelingsprogramma toonden UP0023, UP0030, TM0017 en UP0077 aan dat UCB0599 goede farmacokinetische eigenschappen heeft (lineaire dosisblootstelling, snelle absorptie, $t_{1/2}$ van ongeveer 11 tot 13 uur en geen tijdsafhankelijk farmacokinetisch gedrag). waargenomen) en een aanvaardbaar veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel voor verdere klinische ontwikkeling. UP0078 toonde aan dat voedsel een minimaal effect had op het PK-profiel voor UCB0599. Gelijktijdige toediening van de sterke cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) -remmer, itraconazol, had een significant effect op de dispositie van UCB0599, wat een sterk geneesmiddel-geneesmiddelinteractie-effect aantoont.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van PD0053 is het verschaffen van POC voor de werkzaamheid van de ASYN-remmer voor misvouwing UCB0599 bij het verminderen van ziekteprogressie bij studiedeelnemers met PD in een vroeg stadium, en het instrueren van latere ontwikkelingsstadia. Het uiteindelijke doel is om nieuwe behandelingsopties te bieden aan PD-patiënten die het potentieel hebben om de progressie van de ziekte te veranderen.

Onderzoeksopzet

PD0053 is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2a-studie van 18 maanden om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van oraal toegediende UCB0599 te evalueren bij studiedeelnemers met een vroege PD die niet worden behandeld met symptomatische medicatie gericht op motorische symptomen van PD op het moment van opname. Het primaire doel van de studie is om de superioriteit van UCB0599 ten opzichte van placebo aan te tonen met betrekking tot klinische symptomen van ziekteprogressie gedurende 12 en 18 maanden bij deze patiëntenpopulatie. Het verschil tussen UCB0599 en placebo zullen worden geëvalueerd voor zowel de lage als de hoge dosis UCB0599 (180 mg/dag en 360 mg/dag). De vergelijking van de hoge dosis UCB0599 met placebo zal worden beschouwd als:

de primaire evaluatie. Orale UCB0599-capsules of bijpassende placebocapsules zullen tweemaal per dag (BID) worden toegediend, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur.

PD0053 omvat een screeningsperiode (inclusief, indien beschikbaar, een vertrouwdmakingsperiode voor draagbare sensoren voor de deelnemers die instemmen met het gebruik ervan), een behandelingsperiode van 18 maanden, (inclusief, indien beschikbaar, een gewenningsperiode voor draagbare sensoren voor degenen die deelnemers die na de screeningsperiode instemmen met het gebruik ervan), en een Safety Follow-up (SFU) -periode. Deelnemers aan het onderzoek die de behandelingsperiode voltooien, hebben de mogelijkheid om over te stappen naar een open-label vervolgonderzoek (OLE; PD0055). In dit geval zullen deelnemers de SFU-periode van PD0053 niet betreden.

De studie zal worden uitgevoerd volgens een gedecentraliseerd model, dwz studiebezoeken zullen bestaan **uit een combinatie van bezoeken ter plaatse en bezoeken op afstand. Tijdens bezoeken op afstand worden de studiebeoordelingen uitgevoerd met de studiedeelnemer vanuit zijn / haar huis. Dit wordt gedaan om de belasting van de deelnemers aan de studie te verminderen en een grotere deelname aan het onderzoek te stimuleren.

In een gedecentraliseerd model zal videocommunicatietechnologie worden geïntegreerd in het klinische onderzoeksproces om het beheer van onderzoeksactiviteiten te ondersteunen, inclusief gegevensverzameling en om deelnemers aan de studie een kanaal te bieden voor directe feedback. Mobiel medisch personeel (dwz een gekwalificeerde verpleegkundige) kan het huis van de deelnemer / verzorger bezoeken om bepaalde onderzoeksbeoordelingen af **te ronden. Video- en communicatietechnologie zal worden gebruikt voor interacties tussen de onderzoeker, mobiel medisch personeel en studiedeelnemers / zorgverleners voor bezoeken op afstand. Alle gegevens worden elektronisch verzameld met behulp van speciaal ontwikkelde technologie en op afstand worden gecontroleerd door klinische onderzoeksmedewerkers, waarbij wordt voldaan aan alle normen voor gegevensprivacy.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De dosis UCB0599 is 180 mg / dag of 360 mg / dag, oraal in te nemen in een doseringsschema van 90 mg of 180 mg BID, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur. UCB0599 en placebo zijn geformuleerd als capsules. De behandelingsduur is maximaal 18 maanden. Er is geen dosisaanpassing toegestaan.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzochte onderzoeksgeneesmiddel kan enkele bijwerkingen en mogelijke ongemakken veroorzaken. De patiënt kan geen, enkele of alle van de onderstaande bijwerkingen krijgen, omdat geneesmiddelen en hun mogelijke bijwerkingen individuele mensen op verschillende manieren kunnen treffen. Studies met nieuwe

onderzoeksproducten hebben over het algemeen het risico dat u bijwerkingen ervaart die momenteel onbekend en niet te voorzien zijn.

Op basis van klinische onderzoeken die tot dusver zijn uitgevoerd, kregen in totaal 98 deelnemers aan het onderzoek het onderzoeksgeneesmiddel toegediend in doses die vergelijkbaar waren met de dosis die in dit onderzoek werd gebruikt. Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor tussen 1 en 10 op de 100 deelnemers aan de studie) die werden waargenomen bij deelnemers aan eerdere studies, zijn als volgt opgesomd:

- hoofdpijn
- zich slaperig voelen of geen energie hebben
- Slaperigheid of duizeligheid
- Onvrijwillige spiercontracties
- Lichamelijke zwakte of vermoeidheid
- Lage of verhoogde bloeddruk
- Allergische reactie (op medicijn)
- Netelroos of zwelling van de lippen als onderdeel van een allergische reactie op het geneesmiddel
- Toegenomen of verminderde eetlust
- Gordelroos
- Moeilijkheden om duidelijk te zien
- Regelmatige losse stoelgang of obstipatie
- Indigestie of maagpijn
- Frequent urineren
- Verandering van de nierfunctie
- Hoesten

Overgevoeligheid voor geneesmiddelen:

De meest ernstige bijwerking (en) die zijn opgetreden bij deelnemers aan de studie die het onderzoeksgeneesmiddel in andere onderzoeken hebben gebruikt, waren overgevoeligheidsreacties (allergie-achtige reacties). Deze allergie-achtige reacties omvatten meestal jeuk, huiduitslag (roodheid, gezwollen plekken of netelroos) en zwelling van handen, voeten, lippen of tong. Ernstige, allergie-achtige reacties kunnen ademhalingsmoeilijkheden en lage bloeddruk veroorzaken en kunnen levensbedreigend zijn als ze niet worden behandeld. Tot dusver zijn er matig intense maar niet ernstige allergie-achtige reacties opgetreden bij drie deelnemers aan het onderzoek die het onderzoeksgeneesmiddel gebruikten. In deze drie gevallen begonnen matig intense maar niet ernstige allergie-achtige reacties binnen een maand na aanvang van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel. Het kan echter niet worden uitgesloten dat een allergie-achtige reactie op elk moment tijdens het onderzoek kan optreden.

Er is goede wetenschappelijke ondersteuning die suggereert dat het onderzoeksgeneesmiddel een effectieve behandeling van uw ziekte zou kunnen zijn. Er is momenteel echter beperkte kennis over welke bijwerkingen kunnen optreden. Mogelijke bijwerkingen geschat op basis van gegevens bij dieren en

uit een eerste studie bij gezonde vrijwilligers worden hieronder vermeld, hoewel er ook andere bijwerkingen kunnen optreden.

- Bloedeffecten: verhoogde kans op vorming van een bloedstolsel, mogelijk leidend tot verstopte ader of slagader. Verhoogde kans op bloedingen, waardoor mogelijk blauwe plekken of bloedingen ontstaan.
- Harteffecten: tragere hartslag, snellere hartslag.
- Gastro-intestinale effecten: braken (ziek zijn en overgeven).
- Effecten op de functie van de lever.
- Effecten op de functie van de nieren.
- Schade aan de spieren.

Mogelijke risico's van de studieprocedures:

Bloedafname:

Tijdens het onderzoek worden bloedmonsters genomen uit een ader in de arm of hand van de patiënt. Bloed kan worden afgenomen met een naald of een canule (flexibele plastic buis) die in een ader in de arm is ingebracht. Dit minimaliseert het gebruik van naalden, hoewel soms (als de canule verstopt raakt) een nieuwe canule moet worden ingebracht of het gebruik van een naald nodig kan zijn. Het afnemen van een bloedmonster kan enig ongemak en blauwe plekken veroorzaken, en er bestaat een risico op infectie. Andere risico's, hoewel zeldzaam, zijn onder meer duizeligheid en flauwvallen. In zeer zeldzame gevallen kan zenuwbeschadiging optreden.

Elektrocardiogram (ECG):

Als de patiënt een ECG heeft, worden er kleine plakkussentjes op de armen, benen en borst geplaatst en meet een machine de elektrische activiteit van het hart. Het kan nodig zijn dat het studiepersoneel kleine stukjes haar in deze gebieden moet knippen / scheren. Deze plakkerige kussentjes kunnen plaatselijke huidirritatie veroorzaken en kunnen ongemakkelijk zijn om te verwijderen. Zowel vrouwelijke als mannelijke deelnemers moeten zich vanaf hun middel uitkleden om een **correcte ECG-opname te garanderen.

Bloeddruk:

Wanneer de bloeddruk wordt gemeten, wordt een opblaasbare manchet om de arm van de patiënt geplaatst en zal een machine de bloeddruk en hartslag meten nadat de patiënt 5 minuten heeft gelegen en terwijl hij opstaat. De patiënt kan een licht ongemak in zijn of haar arm ervaren terwijl de manchet wordt opgeblazen.

Magnetic Resonance Imaging (MRI; indien niet eerder gedaan met een beschikbaar rapport):

Een MRI is een soort scan die magnetische velden en radiogolven gebruikt om foto's te maken van de binnenkant van het hoofd en / of lichaam. De procedure maakt geen gebruik van röntgenstraling. Er zijn geen nadelige effecten gemeld door blootstelling aan de magnetische golven of radiogolven die bij MRI worden gebruikt. Het is echter mogelijk dat in de toekomst schadelijke effecten worden

herkend. Een bekend risico is dat de magneet bepaalde soorten metaal kan aantrekken die letsels kunnen veroorzaken. De patiënt zal worden gevraagd naar metaal in zijn of haar lichaam (dit omvat bijvoorbeeld piercings of een pacemaker). Bovendien maakt de MRI-scanner een hard, kloppend geluid dat in zeer zeldzame en extreme gevallen het gehoor kan beïnvloeden. Het studiepersoneel zal de patiënt oordopjes of andere bescherming bieden voor zijn of haar gehoor in de MRI-scanner. Liggen in de kleine, besloten ruimte kan u wat ongemak of angst geven. De onderzoeksarts kan ervoor kiezen om de patiënt medicatie te geven om hem of haar te helpen ontspannen tijdens de procedure.

DaT-SPECT:

DaT-SPECT is een hulpmiddel dat wordt gebruikt om de diagnose van PD te bevestigen. Het is een specifiek type beeldvormende techniek die helpt bij het kijken naar cellen in de hersenen die belangrijk zijn voor de werking van dopamine (een chemische stof in de hersenen) in de hersenen. Het gaat om het ontvangen van een injectie die een kleine hoeveelheid van een radioactieve stof bevat. Bijwerkingen kunnen zijn: hoofdpijn, duizeligheid, verhoogde eetlust en een ongewoon gevoel onder de huid.

Monster van cerebrospinale vloeistof (CSF) door lumbaalpunctie:

Een lumbaalpunctie (ook bekend als spinale tap) zal worden uitgevoerd voor het verzamelen van een kleine hoeveelheid CSF, de vloeistof die de hersenen en het ruggenmerg omringt. CSF zal worden gebruikt om te testen op biomarkers. Een lumbaalpunctie wordt gedaan door een dunne, holle naald tussen twee botten in de onderrug te steken. Voorafgaand aan de lumbaalpunctie kan een plaatselijke verdoving worden toegepast om het gebied te verdoven. De meest voorkomende bijwerking van een lumbaalpunctie is ernstige hoofdpijn die gepaard kan gaan met misselijkheid, braken en duizeligheid. Het inbrengen van de naald kan enig ongemak en blauwe plekken veroorzaken, en er is een risico op infectie. Hoewel het uiterst zeldzaam is, kan de procedure ook bloedingen veroorzaken in de vloeistof rond het ruggenmerg en de hersenen of een abnormale beweging van de hersenen van de patiënt in de schedel, die beide fataal kunnen zijn.

Contactpersonen

Publiek

UCB Pharma

Ilée de la Recherche, 60 -
Brussels 1070
BE

Wetenschappelijk

UCB Pharma

Ilée de la Recherche, 60 -
Brussels 1070
BE

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)

Diagnose en belangrijkste inclusiecriteria:

Inclusiecriteria

Deelnemers kunnen in het onderzoek worden opgenomen als alle volgende criteria van toepassing zijn:

Leeftijd

1. De onderzoeksdeelnemer moet tussen de 40 en 75 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.

Type deelnemer en ziektekenmerken

2. De onderzoeksdeelnemer heeft de ziekte van Parkinson, met een diagnose gesteld door een neuroloog volgens de criteria van de Movement Disorder Society (MDS) 2015, in de 2 jaar voorafgaand aan het baselinebezoek (inclusief diagnose tijdens Screening).

3. Er moet voldaan worden aan onderstaande diagnostische criteria: bradykinesie EN minstens EEN van het onderstaande: spierstijfheid of tremor in rust.

4. Een screening DaT-SPECT of een historisch DaT-SPECT binnen 3 maanden na de Screening Bezoek (V1) dat is gekwalificeerd door de centrale lezer, toont bewijs van dopamine per studie voorwaarden (zie sectie 4.2 protocol), zoals bepaald met gecentraliseerde interpretatie.

5. Verwijderd

10 - EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD, 18 MAANDEN DUREND FASE 2A ...

8-05-2025

6. De onderzoeksdeelnemer bevindt zich in het ≤ 2.5 gewijzigde Hoehn en Yahr-stadium bij de screening.

7. De onderzoeksdeelnemer heeft nooit medicatie gebruikt voor de behandeling van motorische symptomen van de ziekte van Parkinson en het wordt hoogstwaarschijnlijk niet verwacht dat hiermee gestart wordt in de komende 6 maanden, voor zover klinische beoordeling dit mogelijk maakt. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- a) Levodopa
- b) Catechol-o-methyltransferase (COMT)-remmers
- c) Dopamine-agonisten
- d) Monoamine-oxidase (MAO)-B-remmers
- e) Anticholinerge geneesmiddelen
- f) Trihexyphenidyl
- g) Amantadine
- h) Safinamide

(Uitzonderingen op het bovenstaande zijn de volgende:

i. Acute farmacologisch onderzoek voor diagnostische doeleinden is toegestaan tot 1 week voorafgaand aan de screening).

j. Historische behandeling met symptomatische behandeling (ST) voor een duur van maximaal 1 maand

is toegestaan **tot 3 maanden voor het eerste screeningsbezoek (zie details in uitsluiting)

criterium #26a)

8. De onderzoeksdeelnemer heeft nooit meegedaan aan onderzoeken naar ziekteverloop beïnvloedende behandelingen gericht op neurodegeneratieve aandoeningen (neurodegenerative disease, NDD).

9. De onderzoeksdeelnemer gebruikt niet regelmatig N-acetylcysteïne of andere cysteïne-donoren of glutathion-recursors als voedingssupplement.

10. De onderzoeksdeelnemer is bereid, geschikt en in staat om aan alle aspecten van het protocol te voldoen, inclusief het follow-upschema en afname van lichaamsmateriaal.

Lichaamsgewicht

11. De body mass index van de onderzoeksdeelnemer bevindt zich tussen de 16 tot en met 34 kg/m².

Geslacht

12. Anticonceptie

Een mannelijke deelnemer moet instemmen met het gebruik van anticonceptie tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en zich onthouden van het doneren van sperma tijdens deze periode.

Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en ten minste een van de onderstaande voorwaarden van toepassing is:

o Ze geen vruchtbare vrouw is (women of childbearing potential, WOCBP)

OF

11 - EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD, 18 MAANDEN DUREND FASE 2A ...

8-05-2025

Ze een vruchtbare vrouw is die instemt met het opvolgen van het anticonceptie-advies tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. De onderzoeksdeelnemer moet een negatieve zwangerschapstest op serum hebben bij de screening (bezoek 1), die moet worden bevestigd met een urinetest voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel bij de baseline (bezoek 3). Indien orale anticonceptie wordt gebruikt, is het gebruik van een extra barrièremethode tijdens het onderzoek vereist, aangezien een met het onderzoeksgeneesmiddel samenhangende gastro-intestinale stoornis of een -geneesmiddelinteractie met cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-inductie invloed kan hebben op de werkzaamheid.

Geïnformeerde toestemming

13. In staat tot het geven van ondertekende geïnformeerde toestemming, inclusief naleving van de vereisten en beperkingen in het toestemmingsformulier en dit protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria

Deelnemers worden uitgesloten van het onderzoek als een van de volgende criteria van toepassing is:

Medische omstandigheden

1. De deelnemer aan de studie heeft een huidige of vroegere medische of psychiatrische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid of het vermogen van de deelnemer om aan deze studie deel te nemen in gevaar zou kunnen brengen of zou brengen.
2. De deelnemer aan het onderzoek heeft een actuele geschiedenis van alcohol- of drugsgebruiksstoornis, zoals gedefinieerd in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V, in het voorgaande jaar voorafgaand aan de screening.
3. De deelnemer aan het onderzoek heeft een bekende overgevoeligheid voor componenten (en / of hulpstoffen) van de onderzoeksmedicatie of vergelijkende geneesmiddelen, zoals vermeld in het protocol.
4. De deelnemer aan het onderzoek heeft een bekende relevante allergie (exclusief milde seizoensgebonden hooikoorts en / of conjunctivitis of lichte voedselintoleranties), een reeds bestaande geschiedenis van een relevante en klinisch significante allergische aandoening of een aanleg voor een allergische reactie (bijv. totale immunoglobuline E-waarde boven normaal bereik (volgens het centrale laboratoriumreferentiebereik van de studie) bij screening naar de mening van de onderzoeker.
5. Deelnemers aan het onderzoek die een implanteerbaar apparaat dragen, inclusief pacemakers, pompen en implanteerbare cardioverters, worden

uitgesloten van het dragen van het draagbare sensor, maar mogen wel deelnemen aan het hoofdonderzoek.

6. Deelnemer aan het onderzoek met een bekende nikkelallergie die ernstig genoeg is om 24 uur per dag uit te sluiten dag / 7 dagen per week zal het dragen van een sensorapparaat met een behuizing die een nikkellegering bevat, worden gedragen uitgesloten van het dragen van het draagbare sensor maar mag wel deelnemen aan het hoofdonderzoek.

7. Deelnemers aan het onderzoek met enige aandoening of in elke omstandigheid die naar de mening van de Onderzoeker de deelnemer ongeschikt maakt voor het dragen van het draagbare sensor. Deze deelnemers aan de studie zullen worden uitgesloten van het dragen van de draagbare sensor, maar kunnen wel deelnemen aan de hoofdstudie.

8. De deelnemer aan het onderzoek heeft een magnetische resonantie beeldvorming (MRI) -scan van de hersenen laten maken tijdens screening die wijst op een klinisch significante afwijking of een historische MRI-scan gedurende de 6 maanden voorafgaand aan screening. Bezoek 1 van voldoende kwaliteit om dergelijke afwijkingen aan te tonen. In geval van twijfel wordt de significantie van geval tot geval bepaald in nauwe samenwerking met de Medische Monitor en mag afwijkingen zoals leeftijdsafhankelijke hersenatrofie, lichte signalen van witte stof of milde vasculopathie niet worden meegerekend.

9. De deelnemer aan het onderzoek heeft enige contra-indicatie voor de MRI van de hersenen of DaT-SPECT-beeldvorming.

10. De deelnemer aan het onderzoek heeft aanhoudende significante inflammatoire gastro-intestinale stoornissen en / of klinische tekenen van significante gastro-intestinale problemen bij screening. Deelnemers aan de studie met PD-geassocieerde gastro-intestinale motiliteitsproblemen hoeven niet te worden uitgesloten.

11. Deelnemer aan het onderzoek heeft een MoCA-score van minder dan 23, wat duidt op milde cognitieve stoornissen of andere significante cognitieve stoornissen of klinische dementie bij screening die, naar de mening van de onderzoeker, de evaluatie van de studie zou verstoren.

12. De deelnemer aan het onderzoek heeft een levenslange geschiedenis van zelfmoordpogingen (inclusief een daadwerkelijke poging, onderbroken poging of afgebroken poging), of heeft zelfmoordgedachten in de afgelopen 6 maanden, zoals aangegeven door positieve antwoorden ('Ja') op vraag 4 of vraag 5 van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) bij screening.

13. De deelnemer aan het onderzoek heeft een diagnose van een andere significante CZS-ziekte dan PD of een voorgeschiedenis van epilepsie of een andere epileptische aandoening dan koortsstuipen als kind.

14. De deelnemer aan het onderzoek heeft afwijkingen in de lumbale wervelkolom die eerder bekend waren of vastgesteld zijn door een lumbale röntgenfoto van Screening (indien uitgevoerd) die naar de mening van de onderzoeker een lumbaalpunctie kunnen uitsluiten. De deelnemer moet worden uitgesloten van een lumbaalpunctie, maar niet van onderzoek deelname.

15. De deelnemer aan het onderzoek heeft een voorgeschiedenis van klinisch

13 - EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD, 18 MAANDEN DUREND FASE 2A ...

significante rugpijn, rugpathologie en / of rugletsel (bijvoorbeeld degeneratieve ziekte, spinale misvorming of spinale chirurgie) die naar de mening van de onderzoeker voldoende ernstig is om de deelnemer mogelijk vatbaar te maken tot complicaties of technische problemen met een lumbaalpunctie. De deelnemer moet worden uitgesloten van een lumbaalpunctie, maar niet van onderzoek deelname.

16. Bewijs of geschiedenis van significante actieve bloeding of stollingsstoornis of gebruik van geneesmiddelen die de stolling of bloedplaatjesfunctie beïnvloeden binnen 14 dagen voorafgaand aan de lumbaalpunctie. De deelnemer moet worden uitgesloten van een lumbaalpunctie, maar niet van onderzoek deelname.

17. Allergie voor lidocaïne (Xylocaine®) of zijn derivaten. De deelnemer moet worden uitgesloten van een lumbaalpunctie, maar niet van onderzoek deelname.

18. Medische of chirurgische aandoeningen die naar de mening van de onderzoeker een contra-indicatie vormen voor een lumbaalpunctie. De deelnemer moet worden uitgesloten van een lumbaalpunctie, maar niet van onderzoek deelname.

19. Totaal bilirubine > bovengrens van normaal (ULN) ($\geq 1,5 \times \text{ULN}$ totaal bilirubine indien bekend Gilbertsyndroom). Als de deelnemer aan het onderzoek verhogingen van het totale bilirubine heeft die > ULN en $< 1,5 \times \text{ULN}$ zijn, fractioneer dan bilirubine om mogelijk niet-gediagnosticeerd Gilbertsyndroom te identificeren (dwz direct bilirubine $< 35\%$).

20. Huidige of chronische geschiedenis van leverziekte of bekende lever- of galafwijkingen (met uitzondering van het Gilbert-syndroom of asymptomatische galstenen).

een. Alanineaminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST) of alkalische fosfatase (ALP) zijn $> 1,5 \times \text{ULN}$.

b. Voor gerandomiseerde studiedeelnemers met een basislijnresultaat $> \text{ULN}$ voor ALT, ASAT, ALP of totaal bilirubine, moet een basislijndiagnose en / of de oorzaak van een klinisch betekenisvolle verhoging worden begrepen en vastgelegd in de eCRF.

c. Als de onderzoeksdeelnemer $> \text{ULN}$ ALT, AST of ALP heeft die niet voldoet aan de uitsluitingslimiet bij screening, herhaal dan de tests, indien mogelijk, voorafgaand aan de dosering om er zeker van te zijn dat er geen verdere aanhoudende klinisch relevante toename is. In geval van een klinisch relevante toename dient de opname van de onderzoeksdeelnemer te worden besproken met de Medische Monitor.

d. Tests die resulteren in ALT, AST of ALP tot 25% boven de uitsluitingslimiet, kunnen ter bevestiging worden herhaald. Dit omvat herscreening.

21. De deelnemer aan het onderzoek heeft bij screening een voorgeschiedenis of huidige aandoening van ademhalings- of cardiovasculaire aandoeningen (bijv. Hartinsufficiëntie, coronaire hartziekte, ongecontroleerde hypertensie, aritmie, tachyritmie of myocardinfarct) die door de onderzoeker als klinisch significant wordt beschouwd.

22. De deelnemer aan het onderzoek heeft een medische geschiedenis of de huidige diagnose van diabetes type 1 of ongecontroleerde diabetes type 2. Goed gecontroleerde diabetes type 2 in lijn met lokale standaarden is acceptabel.

23. Studiedeelnemer heeft volgens de onderzoeker een klinisch significante ECG-afwijking bij screening. Bovendien wordt elke deelnemer aan het onderzoek met een van de volgende bevindingen uitgesloten:
a. QT gecorrigeerd voor hartslag met behulp van Fridericia's formule (QTcF) inte

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	08-09-2021
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	UCB0599
Generieke naam:	UCB0599

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2021

Soort: Eerste indiening

15 - EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD, 18 MAANDEN DUREND FASE 2A ...
8-05-2025

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

17 - EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD, 18 MAANDEN DUREND FASE 2A ...
8-05-2025

In overige registers

Register

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2020-003265-19-NL

NCT04658186

NL75963.091.21