

Een fase 1/2 onderzoek naar de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van een sterk geconcentreerde buccale formulering van apomorfine (APORON®) in proefpersonen met de ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 08-10-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het primaire doel van het onderzoek als geheel (deel A-C) is het beoordelen van de farmacokinetiek en veiligheid van buccale apomorfine in vergelijking met geregistreerde apomorfineformuleringen (subcutaan, sublinguaal). Secundaire doelstellingen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52414

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Buccale apomorfine (APORON) toediening

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Criceto

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Apomorfine, Buccaal, OFF state, Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair deel A

-Apomorfine plasmaconcentraties

o Afgeleide parameters inclusief maar niet beperkt tot Cmax, Tmax, Tlag, T1/2,

AUC, relatieve biologische beschikbaarheid

o Dosis-genormaliseerde AUC en Cmax

o Verhouding tussen buccale en subcutane AUC en Cmax

Primair deel B

* Apomorfine plasmaconcentraties (parameters zoals hierboven, met als enige verandering dat in deel B de verhouding van buccale tot sublinguale AUC en Cmax zal worden berekend)

* Tijdens de behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S)AE's).

* Gelijktijdige medicatie

* Klinische laboratoriumtests

o Hematologie

o scheikunde

o Coagulatie

- o Urineonderzoek

- * Vitale functies

- o Pulsfrequentie (bpm)

- o Systolische bloeddruk (mmHg)

- o Diastolische bloeddruk (mmHg)

- o Orthostatische hypotensie (delta mmHg sit-sta)

- o Ademhalingsfrequentie (ademhalingen/min)

- o Pulsoximetrie (SpO₂) (%)

- * ECG

- o Hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcF

Primair deel C

- Tijdens de behandeling optredende (S) bijwerkingen

- Gelijktijdige medicatie

- Klinische laboratoriumtesten (zoals hierboven)

- Vitale functies (zoals hierboven)

- ECG (zoals hierboven)

- C-SSRS

Secundaire uitkomstmaten

Secundair deel A

- Tijdens de behandeling optredende (S) bijwerkingen

- Gelijktijdige medicatie

- Klinische laboratoriumtesten (zoals hierboven)

- Vitale functies (zoals hierboven)

- ECG (zoals hierboven)

Secundair deel B

- Apomorfine plasmaconcentraties (parameters zoals hierboven voor deel A)
- Tijdens de behandeling optredende (S)AE's

Secundair deel C

- Percentage patiënten in elke responscategorie (geen verbetering / lichte verbetering / matige verbetering / volledige ON-respons binnen 30 minuten na toediening van buccale apomorfine) op basis van telefonisch interview en patiëntdagboeken.
- Vraag tijdens telefoongesprek die de voorkeur van de patiënt voor buccale of subcutane toediening bepaalt.
- Gemiddelde buccale dosis gebruikt in deel C van de studie
- Dagelijks gebruikte subcutane dosis in de klinische praktijk vóór aanvang van de studie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

APORON is een nieuwe formulering van apomorfine. Apomorfine is een geregistreerd middel voor het bestrijden van off periodes in patiënten met de ziekte van Parkinson. Momenteel wordt apomorfine meestal toegediend door middel van subcutane injecties, die kunnen leiden tot pijn en reacties op de injectieplaats, en die bovendien lastig zelf toe te dienen zijn ten tijde van een off periode. APORON is een hoog-geconcentreerde buccale apomorfine spray formulering, die naar verwachting makkelijk en pijnloos zelf toe te dienen is en dezelfde werkzaamheid heeft als de subcutane injectie of de sublinguale

toediening.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek als geheel (deel A-C) is het beoordelen van de farmacokinetiek en veiligheid van buccale apomorfine in vergelijking met geregistreerde apomorfineformuleringen (subcutaan, sublinguaal). Secundaire doelstellingen zijn de karakterisering van de PK-AE-relatie en het evalueren van de door de patiënt gerapporteerde werkzaamheid van buccale toediening van apomorfine.

Onderzoeksopzet

Deel A is een single-center, open label, cross-over studie om de farmacokinetiek van apomorfine te karakteriseren na buccale en subcutane toediening bij 12 patiënten met de ziekte van Parkinson.

Deel B is een single-center, open-label vergelijkende PK-studie ter evaluatie van een verbeterde buccale apomorfineformulering en een in de VS op de markt gebrachte dual film van apomorfine voor sublinguale toediening (Kynmobi) bij 12 patiënten met de ziekte van Parkinson.

Deel C is een open-label onderzoek van 12 weken om de veiligheid en (lokale) verdraagbaarheid van dagelijkse buccale toediening van apomorfine te karakteriseren bij 16-18 patiënten met de ziekte van Parkinson.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: 2 mg subcutane apomorfine (APO-go® 5 ml ampullen 10 mg/ml) en 3 doseringen met buccaal apomorfine (APORON) (toenemende doseringen tot maximaal 8 mg) Deel B: 2 doseringen buccale apomorfine spray (APORON) (dosis gebaseerd op gegevens van deel A), 1 dosering KYNMOBI 30 mg. Deel C: Buccale apomorfine spray (APORON) (dosering zoals gebruikt in deel B)

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen bezoeken CHDR meerdere keren. Tijdens het onderzoek zullen verschillende beoordelingen en activiteiten worden uitgevoerd, zoals bloedafname, meting van vitale functies, ECGs, lichamelijk en neurologisch onderzoek en vragenlijsten.

Apomorfine is een bekend medicijn, dus het risico op onverwachte systemische bijwerkingen is beperkt. Apomorfine kan misselijkheid, braken en orthostatische hypotensie veroorzaken, voornamelijk bij apomorfine-naïeve patiënten. Om deze bijwerkingen te voorkomen, krijgen patiënten in onderzoeksdeel A en B driemaal daags 20 mg domperidon, te beginnen 2 dagen vóór de dosering en op de doseerdagen. De patiënten in deel A en B van de studie kunnen dyskinetisch worden omdat ze zowel hun normale Parkinson medicatie als de studiemedicatie

gebruiken. Om dit te voorkomen, mogen patiënten hun eigen medicatie indien nodig overslaan of uitstellen.

APORON kan lokale bijwerkingen veroorzaken. Daarom wordt het mondslijmvlies tijdens het onderzoek nauwlettend gemonitord. Na toediening van 2 mg buccale apomorfine zullen zowel veiligheidsgegevens (bijwerkingen) als farmacokinetische gegevens worden beoordeeld alvorens door te gaan met een hogere dosis.

Contactpersonen

Publiek

Criceto

Kerkstraat 29
Casteren 5529 AK
NL

Wetenschappelijk

Criceto

Kerkstraat 29
Casteren 5529 AK
NL

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)

Deel A en B

- 1) Man of vrouw, 30-85 jaar, inclusief bij keuring.
- 4) Klinische diagnose (bevestigd door een neuroloog) van de ziekte van Parkinson en beoordeeld door de onderzoeker als Hoehn en Yahr stadium I t/m IV in de ON fase.
- 5) Het hebben van duidelijke, zelf beschreven motorische fluctuaties.
- 6) Mini-Mental State Examination (MMSE) score van ≥ 20 en beoordeeld door de onderzoeker als wilsbekwaam (om toestemming te geven).

Deel C

- 1) Man of vrouw, 30-85 jaar, inclusief bij keuring.
- 4) Klinische diagnose (bevestigd door een neuroloog) van de ziekte van Parkinson en beoordeeld door de onderzoeker als Hoehn en Yahr stadium I t/m III in de ON fase.
- 5) Mini-Mental State Examination (MMSE) score van ≥ 20 en beoordeeld door de onderzoeker als wilsbekwaam (om toestemming te geven).
- 8) Op een stabiele dosis van 1 tot 4 mg subcutane apomorfine (APO-GO PEN) voor de behandeling van OFF periodes gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.
- 9) De subcutane apomorfine injectieplaats van de patiënt is de buik.
- 11) Personen die motorische fluctuaties met herkenbare OFF periodes ervaren, minstens één keer per dag.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel A en B:

- 1) Atypisch of secundair parkinsonisme, bijv. multi systeem atrofie of progressieve supranucleaire verlamming, of bewijs van door geneesmiddelen geïnduceerd parkinsonisme.
- 2) Proefpersonen met een borderline QT-interval gecorrigeerd voor hartfrequentie volgens de Fridericia's formule (QTcF) van > 450 ms voor mannen en > 470 ms voor vrouwen, PR-interval > 220 msec of QRS-duur > 120 msec bij keuring of voorgeschiedenis van lange QT syndroom.
- 6) Op dit moment medicijnen gebruikend die naar het oordeel van de onderzoeker de werkzaamheid van apomorfine kunnen beïnvloeden, zoals dopamine-antagonisten en dopamine-depleterende middelen, met uitzondering van domperidon.

Deel B

Zoals in deel A, maar met de volgende verschillen:

- 2) Proefpersonen met een borderline QT-interval gecorrigeerd voor hartslag

volgens Fridericia's formule (QTcF) van >450 ms voor mannen en >470 ms voor vrouwen, PR-interval > 220 msec of QRS-duur > 120 msec bij screening of voorafgaand aan de eerste dosis of een voorgeschiedenis van lang QT-syndroom.

3) Contra-indicaties voor de hulpstoffen van de buccale of sublinguale formulering van apomorfine, of contra-indicaties voor domperidon.

12) Verhoogd leverpanel, gedefinieerd als serumspiegels van ALT, AST, GGT, ALP of TBL hoger dan 2 keer de bovengrens van normaal.

19) Gebruik van een apomorfineformulering in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosering.

20) Gebruik van 5HT3-antagonisten.

Deel C:

1) Atypisch of secundair parkinsonisme, bijv. multi systeem atrofie of progressieve supranucleaire verlamming, of bewijs van door geneesmiddelen geïnduceerd parkinsonisme.

2) Proefpersonen met een borderline QT-interval gecorrigeerd voor hartfrequentie volgens de Fridericia's formule (QTcF) van > 450 ms voor mannen en > 470 ms voor vrouwen, PR-interval > 220 msec of QRS-duur > 120 msec bij screening of geschiedenis van lange QT syndroom.

4) Gebruik van apomorfine formuleringen anders dan subcutane injecties in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosering.

7) Op dit moment medicatie gebruikend die naar de mening van de onderzoeker de werkzaamheid van apomorfine kan beïnvloeden, zoals dopamine-antagonisten en dopamine-depleterende middelen, met uitzondering van domperidon.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-04-2021

Aantal proefpersonen: 40
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: APO-go
Generieke naam: Subcutane injectie van apomorfine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: APORON
Generieke naam: Buccaal apomorphine
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: KYNMOBI®
Generieke naam: APOMORFINEHYDROCHLORIDE HEMIHYDRAAT
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-10-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-11-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-04-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-04-2022
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

ID: 26898
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-003315-60-NL
CCMO	NL71179.056.20
OMON	NL-OMON26898