

Een multi-center, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, dubbelblind, dubbeldummy, klinisch onderzoek met parallele groepen, naar de werkzaamheid, veiligheid, en verdraagbaarheid van continue subcutane infusie met ND0612 ten opzichte van oraal IR-LD/CD bij proefpersonen met de ziekte van Parkinson die motorische schommelingen ondervinden (BouNDless)

Gepubliceerd: 13-01-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van het effect van ND0612 op de dagelijkse *AAN*-tijd zonder hinderlijke dyskinesie (gedefinieerd als de som van de *AAN*-tijd zonder dyskinesie en de *AAN*-tijd met niet...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52856

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BouNDless

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

bewegingsziekte, Neurodegeneratieve bewegingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Neuroderm Ltd.

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: infusie, LD/CD oplossing, ND0612, Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de verandering van Baseline naar het einde van de DBDD

Onderhoudsperiode (DB W12) in de gemiddelde dagelijkse "AAN" tijd zonder

lastige dyskinesie ("GOED AAN") aangepast aan de proefpersoon wakker uur en

genormaliseerd naar 16 uur wakker, op basis van onderwerp "AAN/UIT"

dagboekbeoordelingen op de 3 opeenvolgende dagen voor het bezoek.

"GOED AAN" wordt gedefinieerd als de som van "AAN" tijd zonder dyskinesie en

"AAN" tijd met niet-lastige dyskinesie.

Secundaire uitkomstmaten

Het belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt is de verandering van

baseline naar de einde van de DBDD Onderhoudsperiode (DB W12) in de gemiddelde

dagelijkse "UIT" tijd aangepast aan de wakkere uren van het onderwerp en

genormaliseerd naar 16 wakker uur, gebaseerd op de "AAN / UIT"

dagboekbeoordelingen van het onderwerp op de 3 opeenvolgende dagen vóór de bezoeken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Parkinson (PD) is een neurodegeneratieve bewegingsstoornis die gekenmerkt wordt door tremor, bradykinesie, spierstijfheid en gangverslechtering als gevolg van duidelijk dopaminetekort in de basale ganglia van de hersenen door het gebrek aan dopaminerge neuronen. Dopamine zelf gaat niet door de bloed-hersenbarrière, maar de metabolische voorloper, levodopa (LD), kan binnendringen in striataal weefsel en was dus een belangrijk geneesmiddel bij de behandeling van de ziekte. De afgelopen 40 jaar is LD (of L-Dopa) de meest effectieve behandeling voor PD gebleven.

Er worden pogingen gedaan om te zorgen voor meer duurzame dopamineconcentraties in het centrale zenuwstelsel, bekend als continue dopaminerge stimulatie, met behulp van nieuwe LD-preparaten. De huidige beschikbare langwerkende orale LD-therapieën zijn er niet in geslaagd om het risico van complicaties in de gecontroleerde onderzoeken te verlagen. Daarentegen werd langdurige en aanzienlijke verlaging van de motorische complicaties in verband met verminderde dyskinesie en *UIT*-perioden (fasen zonder respons op medicatie en aanzienlijke motorische symptomen) waargenomen bij PD patiënten behandeld met continue infusie van LD (intraveneus of intraduodenaal) of dopamineagonisten. Helaas hebben de infusiebenaderingen tot op heden inherente beperkingen in de zin dat het geen handige en praktische behandelingsopties zijn en dopamineagonisten slagen er niet in om de werkzaamheid van LD te bereiken en hebben belangrijke bijwerkingen.

LD en CD zijn via de orale toedieningsweg zeer veel gebruikt bij mensen. NeuroDerm, Ltd. (NeuroDerm) is bezig met de ontwikkeling van een LD/CD-oplossing voor continue subcutane (s.c.) toediening via een infuuspompsysteem voor de behandeling van idiopathische PD. De LD/CD-oplossing ND0612 bevat 60 mg/ml LD en 7,5 mg/ml CD. ND0612 wordt ontwikkeld voor patiënten met LD-responsieve PD die invaliderende motorische schommelingen en hyper-/dyskinesie onvoldoende onder controle hebben ondanks optimale behandeling met in de handel verkrijgbare PD-producten. Niet-klinische en klinische onderzoeken tot nu toe ondersteunen de voortgezette evaluatie van ND0612 als een manier om continue en stabiele bronnen van LD te bieden voor transport naar de hersenen voor de behandeling van PD.

Doel van het onderzoek

3 - Een multi-center, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, dubbelblind, dubbeldummy ... 6-05-2025

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van het effect van ND0612 op de dagelijkse *AAN*-tijd zonder hinderlijke dyskinesie (gedefinieerd als de som van de *AAN*-tijd zonder dyskinesie en de *AAN*-tijd met niet-hinderlijke dyskinesie) met behulp van door de proefpersoon in een dagboek genoteerde *AAN/UIT*-beoordelingen van de motorische functie bij proefpersonen met de ziekte van Parkinson (PD) die motorische schommelingen ervaren.

Secundaire doelstellingen

De belangrijkste secundaire doelstelling van het onderzoek is het bepalen van het effect van ND0612 op de dagelijkse *AAN*-tijd bij proefpersonen met PD die motorische schommelingen ervaren met behulp van door de proefpersoon in een dagboek genoteerde *AAN/UIT*-beoordelingen van de motorische functie.

Andere secundaire doelstellingen zijn het bepalen van het effect van ND0612 op:

- De Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part II (Motor Aspects of Experiences of Daily Living [M-EDL]).
- Patient Global Impression of Change (PGIC).
- Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I).
- MDS-UPDRS Part III (Motor Examination), gemeten in de *UIT*-status of ongeveer 15 minuten voorafgaand aan de volgende ingekapseld orale dosis (LD/CD of placebo).
- Dagelijks *AAN*-moment zonder dyskinesie (hinderlijke of niet-hinderlijke) met behulp van door de proefpersoon in een dagboek genoteerde *AAN/UIT*-beoordelingen van de motorische functie.
- Het percentage responders in *UIT*-tijd.
- Ziekte van Parkinson kwaliteit van leven (QoL) op basis van de uit 39 items bestaande PD Quality of Life questionnaire (PDQ-39).
- De Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS).

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek bestaat uit zes perioden:

- (1) een screeningperiode (1-4 weken);
- (2) een open-label-, orale IR-LD/CD-instellingsperiode (6 weken) bestaande uit 4 weken titratie en 2 weken met een stabiele dosis orale IR-LD/CD
- (3) een open-label-ND0612-omzettingsperiode (6 weken) bestaande uit 4 weken titratie en 2 weken met een stabiele dosis ND0612 en orale IR-LD/CD
- (4) een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbeldummy, actief gecontroleerde onderhoudsperiode (12 weken);
- (5) een optionele open-labelverlengingsperiode van de behandeling (1 jaar); en
- (6) een veiligheidsopvolgingsperiode (tot 4,5 jaar).

Alle proefpersonen moeten een benoemde onderzoekspartner hebben (bijv. partner, familielid, vriend, buurman, of verzorger) die bereid en in staat is om de patiënt gedurende het onderzoek te ondersteunen

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden bij het randomisatiebezoek in een 1:1 verhouding (ND D42/DB D1) gerandomiseerd aan 1 van 2 behandelingsgroepen: • Testgroep (groep A): ND0612-infusie + placebo IR-LD/CD (wit) + actieve IR-LD/CD (grijs) • Controlegroep (groep B): IR-LD/CD (wit) + placebo-infusie + placebo IR-LD/CD (grijs)

Inschatting van belasting en risico

Van patiënten wordt verwacht dat ze:

- vragenlijsten invullen:
- de Parkinson's Disease Sleep Scale (5x)
- de vragenlijst over kwaliteit van leven bij de ziekte van Parkinson (5x)
- de EuroQol 5-dimensies, 5-niveaus kwaliteit van leven vragenlijst (5x)
- een dagboekje bijhouden
- urinemonsters aanleveren (8x)
- een ecg ondergaan (5x)
- een lichamelijk en neurologisch onderzoek ondergaan (5x)
- bloedafnames ondergaan (8x)
- elke dag subcutane inbrenging van de infuuspomp ondergaan (met de hulp van een onderzoekspartner). De patiënt en partner moeten ook een training volgen om te leren hoe ze de infuuspomp moeten bedienen. Dit duurt op zijn minst 4 sessies van minimaal 6 uur in totaal.

De patiënt zal ongeveer 22 geplande bezoeken aan het ziekenhuis afleggen en er zal 9 keer telefonisch contact met hem/haar opgenomen worden

Als patiënten ervoor kiezen om deel te nemen aan de optionele verlengingsperiode van de behandeling, krijgen ze gedurende een periode van maximaal 4,5 jaar nog eens 20 ziekenhuisbezoeken en 9 telefonische bezoeken.

De werkzaamheid van continue infusie met LD/CD met Duodopa/Duopa is aangetoond in fase 3 klinische onderzoeken en wordt wereldwijd op de markt gebracht.

Duodopa/Duopa wordt direct in het jejunum toegediend via een J-buisje van polyethyleenglycol en daarvoor is een chirurgische interventie vereist en dit hangt samen met mogelijk

ernstige chirurgische en gastro-intestinale complicaties, waaronder een bezoar, ileus, erosie/zweer van de implantatieplaats, darmbloeding, darmischemie, darmobstructie, perforatie van de darm of van de omliggende anatomische structuren, pancreatitis, pneumoperitoneum en postoperatieve wondinfectie.

Sommige van deze ongewenste voorvallen hebben geleid tot ernstige uitkomsten, waaronder een langere ziekenhuisopname, operatie en/of overlijden.

De ND0612-behandeling wordt subcutaan toegediend waardoor de bijwerkingen en de last van een operatie worden vermeden. Uit de tot op heden verzamelde gegevens blijkt dat continue ND0612-infusie samenhangt met een gunstiger veiligheidsprofiel, met name wat betreft infecties van de infusieplaats (cellulitis en abces) die met succes zijn behandeld met antibiotica en/of

drainage en die zonder restletsel zijn opgelost en met lokale voorbijgaande effecten, waaronder subcutane knobbeltjes, erythema van de infusieplaats, oedeem, pijn en hematomen die spontaan weggaan.
Gezien het bovenstaand wordt de algehele verhouding tussen risico*s en voordelen voor onderzoek ND0612-317 als gunstig beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Neuroderm Ltd.

Ruhrberg Science building, Pekeris St. 3
Rehovot 7670212
IL

Wetenschappelijk

Neuroderm Ltd.

Ruhrberg Science building, Pekeris St. 3
Rehovot 7670212
IL

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. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met de ziekte van Parkinson van elk ras en van minstens 30 jaar oud, die een door een institutionele beoordelingscommissie/ethische commissie goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier (informed consent form, ICF) tekenen.
2. Een diagnose van de ziekte van Parkinson overeenkomstig de criteria van de UK Brain Bank.
3. Gemodificeerde Hoehn en Yahr-schaal stadium ≤ 3 in de *AAN*-toestand.
4. Proefpersonen moeten motorische schommelingen ervaren met een gemiddelde van op zijn minst 2,5 uur per dag (met een minimum van 2 uur elke dag) in de *UIT*-toestand tijdens wakkere uren, zoals bevestigd door een gedurende 3 dagen correct ingevuld *AAN/UIT*-dagboekje.
5. De behandeling van de proefpersoon moet op zijn minst 4 doses/dag LD/ Dopa Decarboxylase Inhibition (DDI) zijn (of op zijn minst 3 doses/dag LD/DDI met verlengde afgifte, bijv. Rytary) en op zijn minst 400 mg/dag LD, of equivalent volgens de conversietabel en, naar het oordeel van de onderzoeker, de proefpersoon moet motorische schommelingen ervaren die niet verbeterd kunnen worden middels het aanpassen van de medicatie tegen de ziekte van Parkinson.
6. Er zijn geen belemmeringen voor de proefpersonen en/of onderzoekspartners voor het bedienen van het pompsysteem.
7. Proefpersonen en/of onderzoekspartners moeten bekwaam zijn om het dagboekje met symptomen van de ziekte van Parkinson correct in te vullen (*AAN/UIT*-dagboekjes), met op zijn minst een overeenstemming met de geblindeerde werkzaamheidsbeoordelaar van 75%, na de dagboektrainingssessie tijdens de screeningsperiode, waaronder op zijn minst 1 *UIT*-beoordeling.
8. Mini-onderzoek naar mentale toestand (Mini-Mental State Examination, MMSE) score van ≥ 24 .
9. Vrouwelijke proefpersonen moeten chirurgisch gesteriliseerd zijn (hysterectomie, bilaterale ovariëctomie of tubaligatie); postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als sinds ten minste 1 jaar stoppen van de menstruatie); of bereid zijn om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken. Alle vrouwelijke proefpersonen mogen geen borstvoeding geven en niet zwanger zijn en moeten een negatieve zwangerschapstest op urine hebben bij de screening en inschrijving (IR1 D1). Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (dergelijke methoden omvatten gecombineerd [oestrogeen en progestageen bevattend] hormonale anticonceptie geassocieerd met de remming van de ovulatie: oraal / intravaginaal; transdermale / hormonale anticonceptie met alleen progestageen, geassocieerd met remming van de ovulatie: oraal / injecteerbaar; implanteerbaar / intra-uterien apparaat [IUD] / intra-uterien hormoonafgiftesysteem [IUS] / bilateraal eileidersocclusie / vasectomie partner / seksuele onthouding) vanaf 1 maand voorafgaand aan de inschrijving (IR D1/V2) tot 1 maand na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling. Als alternatief is daadwerkelijke onthouding acceptabel wanneer dit in overeenstemming is met de voorkeur en normale leefstijl van de proefpersoon. Als een proefpersoon normaal gesproken niet seksueel actief is maar seksueel actief wordt, moeten de proefpersoon en zijn/haar seksuele partner de bovenstaande anticonceptievereisten naleven.
10. Bereidheid om de onderzoeksvereisten na te leven en hiertoe in staat zijn.

11. Proefpersonen moeten een onderzoekspartner hebben benoemd die het informatie- en toestemmingsformulier heeft ondertekend.
12. Goedkeuring om aan het onderzoek deel te nemen van een onafhankelijke eindpunt beoordelingscommissie (Endpoint Assessment Committee, EAC).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Atypisch of secundair parkinsonisme.
2. Acute psychose of vervelende hallucinaties in de afgelopen 6 maanden.
3. Proefpersonen met klinisch significante of onstabiele medische, chirurgische of psychiatrische aandoening of afwijkende laboratoriumwaarde, die naar de mening van de onderzoeker of de EAC een veiligheidsrisico vormt, worden als ongeschikt voor deelname aan het onderzoek beschouwd, of mogelijk niet in staat om alle aspecten van het onderzoek te voltooien.
4. Klinisch significant afwijkend ecg.
5. Nier- of leverfalen wat het geneesmiddelmetabolisme kan veranderen, inclusief serum creatinineniveaus bij het screeningsbezoek van $> 1,5$ mg/dl, aspartaat-aminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) $> 2 \times$ de bovengrens van normaal en totaal bilirubine $> 2,5$ mg/dl.
6. Elke maligniteit in de 5 jaar vóór inschrijving, behalve basale cel carcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom in situ of baarmoederhals carcinoom in situ die met succes zijn behandeld.
7. Gebruik van subcutane (SC) apomorfine-injecties, sublinguale apomorfine of geïnhaleerde LD binnen 4 weken voorafgaand aan de inschrijving.
8. Concomitante behandeling of behandeling binnen 28 dagen voorafgaand aan de inschrijving met: metoclopramide, reserpine, methyلفenidaat of amfetaminen, evenals neuroleptica; uitgezonderd in geval van gebruik van quetiapine en pimavanserin: (1) alleen toegestaan in het geval het gedurende een periode van op zijn minst 3 maanden vóór de inschrijving is gebruikt, (2) de behandeling van de proefpersoon gedurende minstens 3 maanden stabiel is, (3) de onderliggende psychose onder controle is en er geen veranderingen in de geneesmiddeldosis worden verwacht tijdens het onderzoek.
9. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van alcohol- of middelenmisbruik in de afgelopen 12 maanden.
10. Proefpersonen die experimentele medicatie hebben gebruikt binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving.
11. Proefpersonen die eerder aan onderzoeken ND0612H-006 en/of ND0612H-012 hebben deelgenomen.
12. Proefpersonen die eerder een chirurgische behandeling voor de ziekte van Parkinson hebben ondergaan (bijv. pallidotomie, thalamotomie, transplantatie, diepe hersenstimulatieprocedures), gentherapie, behandeld zijn met Duodopa®/Duopa® of die continue dopamine- of apomorfine-infusies krijgen. Proefpersonen die op zijn minst 6 maanden voorafgaand aan de inschrijving gestopt zijn met de behandeling met Duodopa®/Duopa® en die op zijn minst 6 maanden voorafgaand aan

de inschrijving een stomasluitingsoperatie hebben ondergaan, mogen geïnccludeerd worden in dit onderzoek. Proefpersonen die van plan zijn om een chirurgische behandeling voor de ziekte van Parkinson te ondergaan, mogen naar het oordeel van de onderzoeker ingeschreven worden.

13. Proefpersonen met ernstig invaliderende dyskinesie, gebaseerd op de inschatting van de onderzoeker.

14. Voorgeschiedenis van belangrijke huidaandoeningen (bijv. psoriasis, atopische dermatitis etc.) of sporen van verschillende laesies (bijv. zonverbrande huid, acne, littekenweefsel, tatoeages, een open wond, brandmerken of pigmentatie) die, naar het oordeel van de onderzoeker, de infusie met het onderzoeksmiddel kunnen hinderen of de onderzoeksbeoordelingen kunnen hinderen.

15. Proefpersonen met onvoldoende SC-weefsel voor een behandeling met een SC-infuus.

16. Gebruik van niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (bijv. fenelzine, isocarboxazide, tranylcypromine) binnen 4 weken voorafgaand aan de inschrijving.

17. Gebruik van monoamine-afbrekende middelen (bijv. reserpine, tetrabenazine, deutetrabenazine, valbenazine, xenazine) binnen 4 weken voorafgaand aan de inschrijving.

18. Huidige of eerdere diagnose van het dopamine dysregulatie syndroom of een stoornis in de impulsbeheersing.

19. Stoornis in de impulsbeheersing in de afgelopen 2 jaar, indien overwogen klinisch significant door de onderzoeker.

20. Proefpersonen die in de afgelopen 5 jaar *ja* hebben geantwoord op vragen 4 en 5 van de C-SSRS.

21. Bekende allergie voor het onderzoeksmiddel of placebo of voor één van de hulpstoffen.

22. Personen met nauwe kamerhoek glaucoom

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 05-11-2020
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Carbidopa and Levodopa tabletten
Generieke naam: Carbidopa and Levodopa tabletten
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: levodopa/carbidopa
Generieke naam: levodopa/carbidopa

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-01-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-06-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2018-004156-37-NL

NL71718.018.19