

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch fase IIB-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid van pirepemat op de valfrequentie bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 17-11-2022 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primair: Het evalueren van de effecten van pirepemat op de valfrequentie in vergelijking met placebo. Secundair: Het evalueren van de effecten van pirepemat op de door de ziekte van Parkinson veroorzaakte motorische symptomen in vergelijking met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56278

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INRE_pirepemat op de valfreq bij ptnt met Parkinson.

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Integrative Research Laboratories Sweden AB (IRLAB)

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Parkinson, Pirepemat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in valfrequentie vanaf de baselineperiode (1 maand voorafgaand aan de randomisatie) tot het einde van het behandelingsbezoek zoals beoordeeld door middel van het valdagboek (1 maand voorafgaand dat de dosis wordt ge-de-escaleerd)

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

Verandering in de totale score van MDS-UPDRS deel 2 (M-EDL) vanaf de baseline tot week 11.

Verandering in de totale score (Frequentie*Ernst) en belasting van de verzorger van NPI Item G (Apathie/Onverschilligheid) vanaf de baseline tot week 11.

Andere:

- Verandering in MDS-UPDRS deel I vanaf de baseline tot week 11.
- Verandering in MDS-UPDRS deel II vanaf de baseline tot week 11.
- Verandering in MDS-UPDRS deel III vanaf de baseline tot week 11.
- Verandering in MDS-UPDRS deel IV vanaf de baseline tot week 11.
- Verandering in MDS-UPDRS deel IV item 4.3 (Tijd doorgebracht in *off*-

episode) vanaf de baseline tot week 11.

- Verandering in de somscore van de MDS-UPDRS-items 2.13 (Freezing) en 3.11

(Freezing of gait) vanaf de baseline tot week 11.

- Verandering in individuele scores vanaf de baseline tot week 11 voor de

volgende MDS-UPDRS deel I items: 1.2 (Hallucinaties en psychose), 1.3

(Depressieve stemming), 1.5 (Apathie), 1.6 (Kenmerken van dopamine

dysregulatiesyndroom), 1.8 (Slaperigheid overdag), 1.9 (Pijn en andere

gewaarwordingen), 1.13 (Vermoeidheid).

- Verandering in individuele scores vanaf de baseline tot week 11 voor de

volgende MDS-UPDRS deel II items: 2.1 (Sprak), 2.12 (Lopen en evenwicht).

- Verandering in de gemodificeerde Hoehn & Yahr-score vanaf de baseline tot

week 11.

Verandering in scores vanaf de baseline tot week 11 voor de volgende testen:

- Single leg stance test (SLST)

- Tandem-looptest

Zoals gemeten door het aantal behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen,

klinisch significante veranderingen in vitale functies en lichamelijk

onderzoek, klinische laboratoriumveiligheidstests en ECG's.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vallen is een veel voorkomende en ernstige complicatie van de ziekte van Parkinson (PD). Uit prospectieve onderzoeken blijkt dat 60% van patiënten met PD minstens één val per jaar maakt en dat 39% herhaaldelijk valt. Het risico op vallen bij PD neemt toe met de ernst van de ziekte. In een prospectief onderzoek was de 7 jaars cumulatieve incidentie van vallen bij patiënten met de diagnose PD bij wie geen valincident was vastgesteld bij de baseline 57,5%, met een relatief risico ten opzichte van controles van minstens 3,1. Gevolgen van vallen bij PD zijn onder andere fractures en verwondingen, angst om in de toekomst te vallen, ziekenhuisopname, en een verhoogde belasting voor de verzorger, waarbij vallen wordt genoemd als een van de ergste aspecten van de ziekte.

Bij de sterke neiging tot vallen bij PD spelen waarschijnlijk meerdere factoren een rol. De belangrijkste risicofactoren voor vallen blijken te zijn: valgeschiedenis, bevrozing, verstoorde houdingsfunctie en cognitieve achteruitgang.

De belangrijkste oorzaken van valincidenten bij PD lijken niet vatbaar te zijn voor standaard anti-Parkinson therapie. Houdingsinstabiliteit is een belangrijke oorzaak van morbiditeit die verergert naarmate de PD vordert en die ook zelden verbetert met dopaminerge of chirurgische behandeling. Hoewel axiale motorische kenmerken zoals houdingsinstabiliteit en bevrozing van het lopen in verband zijn gebracht met vallen bij PD, is de relatie met de algehele motorische ernst complex en is er weinig gedetailleerde kwantitatieve informatie beschikbaar over individuele axiale en niet-axiale aspecten en hun relatieve vermogen om vallen te veroorzaken.

Er wordt gesuggereerd dat houdingsinstabiliteit en andere slecht op dopamine reagerende symptomen bij PD waarschijnlijk het gevolg zijn van andere 'extranigrale' letsels, die mogelijk een gebrek aan corticale controle inhouden. Tot de aangetaste neurotransmitters behoren o.a. noradrenaline, acetylcholine en serotonine. Vooral celverlies van noradrenerge input ter hoogte van de locus coeruleus is geïmpliceerd als oorzaak van houdingsinstabiliteit bij PD. Het is waarschijnlijk dat niet alleen subcorticaal celverlies aan de basis ligt van axiale motorische stoornissen bij PD, aangezien ook cognitieve stoornissen, waaronder metingen van de globale en uitvoerende functie, in verband zijn gebracht met vallen bij PD.

Piripemat vertoont een nieuw farmacologisch profiel dat zich richt op de pathologische ontregelingen die optreden in meerdere corticale transmittersystemen die betrokken zijn bij axiale motorische stoornissen en dementie. Neurochemische gegevens tonen aan dat piripemat therapeutisch nuttige effecten op monoaminerge, cholinerge en glutamaterge neurotransmissie in de hersenschors combineert, wat leidt tot activering van synaptische activiteit zowel in de cortex als in de basale ganglia, wat wijst op versterking van de corticale en cortico-striatale connectiviteit. Op het geïntegreerde niveau leiden de specifieke regionale effecten op biogene aminen, acetylcholine en down-stream effecten die verband houden met synaptische activering, tot een gedragsprofiel dat wijst op cognitieve en gedragsmatige voordelen zonder psychomotorisch stimulerende of antipsychotisch remmende eigenschappen. Piripemat richt zich dus op verschillende van de belangrijkste neurochemische

kenmerken waarvan wordt gesuggereerd dat ze aan de basis liggen van de risicofactoren voor vallen bij PD, zonder ongewenste bijwerkingen op het motorische systeem te veroorzaken.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het evalueren van de effecten van pirepemat op de valfrequentie in vergelijking met placebo.

Secundair:

Het evalueren van de effecten van pirepemat op de door de ziekte van Parkinson veroorzaakte motorische symptomen in vergelijking met placebo.

Het evalueren van de effecten van pirepemat op apathie in vergelijking met placebo.

Andere:

Het evalueren van de effecten van pirepemat op de door de ziekte van Parkinson veroorzaakte symptomen en ernst in vergelijking met placebo.

Het evalueren van de effecten van pirepemat op de posturale disfunctie in vergelijking met placebo.

Het evalueren van de effecten van pirepemat op de cognitieve functie in vergelijking met placebo.

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van pirepemat

Onderzoeken van de relatie tussen dosis en plasmaconcentratie van pirepemat en farmacodynamische effecten.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicentrisch onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen gedurende 84 opeenvolgende dagen driemaal daags een orale dosis (om ongeveer 8 uur 's morgens, 2 uur 's middags en 8 uur 's avonds) pirepemat of placebo innemen. De dosering zal beginnen met de helft van de maximale dosis gedurende de eerste behandelingsweek en zal de-escaleren volgens een vooraf gespecificeerd schema gedurende de laatste week van de onderzoeksbehandeling.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen directe voordelen voor de deelnemer.

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

De volgende bijwerkingen komen vaak voor:

- Hoofdpijn

- Denk- en geheugenproblemen
- Verwardheid
- Hallucinaties
- Trillen
- Vallen
- Meer symptomen van Parkinson
- Verstopping
- Pijn in de bovenbuik
- Urineweginfectie
- Pijn in de handen en voeten
- Zweten

De volgende bijwerkingen komen weinig voor maar kunnen ernstig zijn: Enkele patiënten met Parkinson die met piropermat werden behandeld, vertoonden kortdurende verhogingen van bepaalde enzymen in hun bloed. Die enzymen zijn grote moleculen die helpen bij belangrijke chemische reacties in de lever. Als deze enzymgehalten in het bloed hoger of lager liggen dan normaal, kan dit wijzen op leverproblemen. Alle patiënten worden tijdens het onderzoek nauwlettend in de gaten gehouden. Als de deelnemer afwijkende leverwaarden heeft, kan de deelname aan het onderzoek worden beëindigd. De deelnemer krijgt dan geschikte behandeling en wordt nauwlettend opgevolgd. Aangezien middelen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden mogelijk depressieve gevoelens of zelfmoordgedachten kunnen veroorzaken, zal de onderzoeker de deelnemer en de verzorger van de deelnemer bij elk bezoek vragen of de deelnemer daar last van heeft.

Contactpersonen

Publiek

Integrative Research Laboratories Sweden AB (IRLAB)

Arvid Wallgrens Backe 20
Göteborg 413 46
SE

Wetenschappelijk

Integrative Research Laboratories Sweden AB (IRLAB)

Arvid Wallgrens Backe 20
Göteborg 413 46
SE

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. Man of vrouw, 55-85 jaar oud, inclusief
2. Diagnose van idiopathische ziekte van Parkinson, volgens de criteria van de UK Parkinson's disease Society Brain Bank.
3. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-score van ≥ 10 en < 26 bij screening.
4. Een gemodificeerde Hoehn & Yahr-score van $\geq 2,5$ in de "ON-toestand".
5. De afgelopen 3 maanden herhaaldelijke valincidenten hebben gehad (gebaseerd op een interview met de patiënt en/of verzorger) en ten minste 2 valincidenten in de afgelopen 4 weken voor de baseline.
6. Ten minste 30 dagen voorafgaand aan de baseline op een stabiel schema van antiparkinsonmedicatie zitten en bereid zijn om dezelfde doses en schema's te blijven gebruiken tijdens het onderzoek.
7. In staat zijn om mee te werken en deel te nemen aan onderzoeksgerelateerde procedures. Dit houdt ook het vermogen in om nauwkeurig een valdagboek in te vullen. Het valdagboek kan ook worden ingevuld door een verantwoordelijke verzorger. Bij patiënten die beantwoorden aan de DSM-IV TR-criteria voor Parkinson-dementie, moet het valdagboek worden ingevuld door de verzorger.
8. Beschikbaarheid van een verantwoordelijke verzorger minstens vijf dagen per week en minstens 2 uur per dag. Voor patiënten die beantwoorden aan de DSM-IV TR-criteria voor Parkinson-dementie is de beschikbaarheid van een verantwoordelijke inwonende verzorger vereist.
9. Vrouwelijke patiënten mogen niet in staat zijn kinderen te krijgen (gedefinieerd als premenopauzale vrouwen met een gedocumenteerde tubaligatie of hysterectomie; of postmenopauzale vrouwen gedefinieerd als 12 maanden amenorroe [in twijfelgevallen is een bloedmonster met gelijktijdig follikelstimulerend hormoon (FSH) 25-140 IE/L en oestradiol < 200 pmol/L een bevestiging]).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een van de volgende potentiële leveraandoeningen:
 - a. bekende voorgeschiedenis van alcoholmisbruik, chronische lever- of galaandoeningen, met uitzondering van het syndroom van Gilbert
 - b. totaal bilirubine hoger dan de bovengrens van het normale bereik (tenzij geassocieerd met geïsoleerde gevallen van vermoedelijk syndroom van Gilbert)
 - c. alkalische fosfatase (ALP) hoger dan 1,5 maal de bovengrens van het normale bereik
 - d. aspartaataminotransferase (AST) of alanineaminotransferase (ALT) hoger dan 2 maal de bovengrens van het normale bereik
 - e. voorgeschiedenis van herhaalde onverklaarde buikpijn in het rechterbovenkwadrant en/of misselijkheid, of geelzucht
2. Een positief Hepatitis B oppervlakte-antigeen of een positief Hepatitis C antilichaamresultaat.
3. Een score van 5 (rolstoel- of bedlegerig) in de "ON"-toestand op de gemodificeerde schaal van Hoehn & Yahr.
4. Ongecontroleerde symptomatische orthostatische hypotensie.
5. Klinisch significante polyneuropathie.
6. Gewicht <55 kg bij screening.
7. Patiënten met huidige of vroegere behandeling met diepe hersenstimulatie (DBS) of patiënten met een voorgeschiedenis van stereotaxische hersenchirurgie voor PD.
8. Een huidige diagnose van een primaire neurodegeneratieve aandoening anders dan idiopathische PD.
9. Een huidige diagnose van een behandelbare dementie (hypothyreoïdie, syfilis, vitamine B12- of foliumzuurtekort) die door de onderzoeker is geverifieerd als de oorzaak van dementie.
10. Een huidige diagnose van een depressieve episode volgens de DSM-IV-criteria.
11. De patiënt heeft delirium.
12. Elke voorgeschiedenis van een hartaandoening, met inbegrip van een verlengde QTc (>450 ms voor mannen en > 470 ms voor vrouwen, QTcF en/of QTcB), hartritmestoornissen, elke repolarisatiestoornis of elk ander klinisch significant abnormaal ECG naar het oordeel van de onderzoeker.
13. Ernstige of voortdurende instabiele medische aandoening, waaronder een voorgeschiedenis van slecht gecontroleerde diabetes; obesitas geassocieerd met het metabool syndroom; ongecontroleerde hypertensie; cerebrovasculaire aandoeningen, of enige vorm van klinisch significante hartziekte; nierfalen, voorgeschiedenis van abnormale nierfunctie.
14. Voorgeschiedenis van epileptische aanvallen binnen twee jaar voor de screening.
15. Voorgeschiedenis van kanker binnen vijf jaar voor screening, met de volgende uitzonderingen: adequaat behandelde niet-melanomateuze huidkankers, gelokaliseerde blaaskanker, niet-gemetastaseerde prostaatkanker of in situ baarmoederhalskanker.

16. Voorgeschiedenis van ernstige allergie/overgevoeligheid of aanhoudende allergie/overgevoeligheid, zoals beoordeeld door de onderzoeker, of voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor geneesmiddelen met een vergelijkbare chemische structuur of klasse als pirepemat.
 17. Creatinineklaring <30 ml/min (berekend volgens de Cockcroft-Gault-formule).
 18. Behandeling met warfarine binnen drie maanden voor de onderzoeksbehandeling.
 19. Behandeling met amantadine binnen 6 weken voor de onderzoeksbehandeling.
 20. Behandeling met selegiline binnen 6 weken voor de onderzoeksbehandeling.
 21. Toediening van een andere nieuwe chemische stof (gedefinieerd als een verbinding die niet is goedgekeurd voor het in de handel brengen) of deelname aan een ander klinisch onderzoek met medicamenteuze behandeling waarbij er minder dan drie maanden ligt tussen de toediening van de laatste dosis en de eerste dosis onderzoeksmiddel in dit onderzoek.
 22. Huidige of voorgeschiedenis van drugsgebruik volgens de DSM-IV-criteria.
 23. Elke geplande grote operatie binnen de duur van het onderzoek.
 24. Andere aandoeningen of symptomen die naar het oordeel van de onderzoeker de deelname van de patiënt aan het onderzoek in de weg staan.
- Wanneer de klinische betekenis van een afwijkend screeningtestresultaat (laboratoriumtest of andere tests) onzeker wordt geacht, kan de test naar goeddunken van de onderzoeker eenmaal worden herhaald, zolang het herhaalde testresultaat beschikbaar is binnen de screeningperiode van 6 weken om te bepalen of de patiënt in aanmerking komt.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	05-04-2024

Aantal proefpersonen: 3
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Pirepemat
Generieke naam: Pirepemat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-11-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-03-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-10-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-12-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-02-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2024
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.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-002627-16-NL
Ander register	IRL752C003
CCMO	NL82410.091.22