

Een 76 weken durend, prospectief, open-label, multicenter onderzoek naar de lange termijn veiligheid van Exelon capsule en Exelon transdermale pleister met betrekking tot het verslechteren van de onderliggende motorische symptomen van de ziekte van Parkinson (PD) bij patiënten met lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Parkinson (PDD)capsule en Exelon® transdermale pleister.

Gepubliceerd: 16-11-2007 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Het doel van dit onderzoek is het verzamelen van veiligheidsgegevens over langdurig gebruik van Exelon® capsules en Exelon® transdermale pleisters en in het bijzonder gegevens over het bij gebruik van Exelon® mogelijk verergeren van de motorische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Dementie en amnestische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31692

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lange termijn effect van Exelon bij patiënten met PDD.

Aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Dementie bij de ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dementie, Exelon, open-label, Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Vooraf gedefinieerde ongewenste voorvallen (AE*s of adverse events) die (mogelijk) worden veroorzaakt door het verergeren van de motorische symptomen van PD (tremoren, spierstijfheid, bradykinesie, vallen)
- * Staken van de studiemedicatie wegens vooraf gedefinieerde AE*s die (mogelijk) worden veroorzaakt door het verergeren van de motorische symptomen van PD (tremoren, spierstijfheid, bradykinesie, vallen)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire veiligheidsparameters:

- * Ongewenste voorvallen en ernstige ongewenste voorvallen (SAE*s of serious adverse events)
- * Unified Parkinson*s Disease Rating Scale (UPDRS), Deel III (motorische subschaal)

- * Geforceerd expiratoir volume in één seconde (FEV1) en Piek Expiratoire Flow (PEF)
- * Schellong Test (orthostatische hypotensie)
- * Epworth Sleepiness Scale (ESS)
- * Vitale functies
- * ECG met 12 electrodes
- * Nevenmedicatie voor het CZS (Centrale ZenuwStelsel)

Secundaire werkzaamheidsparameters:

- * Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)
- * Ten Point Clock Test (TPCT)
- * Neuropsychiatrische inventarisatie (NPI-10)
- * Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL)
- * Modified Hoehn and Yahr staging (UPDRS, Deel V)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Exelon® (rivastigmine) is een geneesmiddel dat in veel landen voor gebruik is goedgekeurd, met inbegrip van de landen van de Europese Unie en de Verenigde Staten, voor behandeling van de symptomen van de ziekte van Alzheimer (AD) in lichte tot matig ernstige vorm en lichte tot matig ernstige dementie die verband houdt met de ziekte van Parkinson (PDD). Exelon® is al door meer dan 300.000 patiënten in de hele wereld gebruikt.

De goedkeuring van de gezondheidsautoriteit voor het gebruik van de Exelon® capsule bij patiënten met dementie bij de ziekte van Parkinson is gebaseerd op de resultaten van een groot, internationaal onderzoek. Bij dit onderzoek bleek Exelon® een gunstige uitwerking te hebben op het geheugen, de aandacht, concentratie en het gedrag, en patiënten konden actiever zijn in het dagelijkse

leven dan de patiënten die een placebo (een niet-werkzame stof) hadden gekregen. De behandeling met Exelon® capsules bleek over het algemeen goed te worden verdragen.

Er is een dunne, ondoorzichtige, kunststof Exelon® pleister ontworpen die op de huid kleeft en door de huid heen Exelon® toedient. De Exelon® pleister is al goedgekeurd in de Verenigde Staten voor de behandeling van lichte tot matige ziekte van Alzheimer en lichte tot matige dementie bij de ziekte van Parkinson. Daarnaast is de Exelon® pleister aanbevolen voor goedkeuring in de Europese Unie voor de behandeling van lichte tot matige ziekte van Alzheimer.

De goedkeuring van de gezondheidsautoriteit voor het gebruik van de Exelon® pleister bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is gebaseerd op de resultaten van een groot, internationaal onderzoek naar de ziekte van Alzheimer waarbij de Exelon® pleister van 10 cm² even effectief en veilig bleek te zijn als de Exelon® capsule, en de pleister werd zeer goed verdragen. Uit dit onderzoek bleek ook dat een dagelijks gebruik van de Exelon® pleister van 10 cm² de beste dosering was in de eerste 6 behandelmaanden bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. De Exelon® pleister is nog niet onderzocht bij patiënten met dementie bij de ziekte van Parkinson.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het verzamelen van veiligheidsgegevens over langdurig gebruik van Exelon® capsules en Exelon® transdermale pleisters en in het bijzonder gegevens over het bij gebruik van Exelon® mogelijk verergeren van de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson (PD) bij patiënten met lichte tot matig ernstige dementie (PDD).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label onderzoek in parallelle groepen, naar het verergeren van de onderliggende motorische symptomen van de ziekte van Parkinson (PD) en naar de verdraagbaarheid en veiligheid in het algemeen van de beide toedieningsvormen bij patiënten met lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Parkinson (PDD) die langdurig (76 weken) behandeld worden met Exelon® capsules of transdermale pleisters.

Na een screeningsperiode van 5 weken worden de veiligheids- en werkzaamheidsstatus van de patiënten op baseline vastgelegd. Hierna worden de patiënten 1:1 gerandomiseerd naar groepen die behandeld worden met Exelon® capsules (dosering 12 mg/dag) of Exelon® pleisters (grootte 10 cm²). De patiënten die capsules krijgen, beginnen de behandeling met 3 mg per dag, waarna ze om de 4 weken in stappen van 3 mg/dag worden opgetitreerd naar de streefdosis van 12 mg/dag (of de hoogste verdraagbare dosis). Patiënten die zijn gerandomiseerd naar de groep met transdermale pleisters beginnen de

behandeling met pleisters van 5 cm² en worden na 4 weken in één stap opgetitreerd naar de pleister van 10 cm² (of de hoogste verdraagbare dosis).

Na de titratieperiode blijft de dosis (de streefdosis of de hoogste verdraagbare dosis) voor iedere individuele patiënt in principe gehandhaafd tot aan het einde van het onderzoek. Het blijft echter mogelijk om de dosis aan te passen (dit kan ook buiten het vastgestelde bezoekschema om).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden 1:1 gerandomiseerd naar groepen die behandeld worden met Exelon® capsules (dosering 12 mg/dag) of Exelon® pleisters (grootte 10 cm²).

Inschatting van belasting en risico

De risico's bestaan uit de mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie of andere geneesmiddelen en uit de mogelijke bijwerkingen van het afnemen van bloed. De bijwerkingen van deze behandeling zijn licht tot matig en gaan meestal vanzelf, zonder medisch ingrijpen, over. De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, tremor (trillen), diarree, verminderde eetlust, duizeligheid, vallen en lage bloeddruk. Deze effecten zijn doorgaans van voorbijgaande aard, niet ernstig en verdwijnen meestal vanzelf als de patiënt een dosering gebruikt die het best bij de patiënt past. Het is mogelijk dat de huid op de plaats waar de Exelon® pleister is aangebracht een reactie vertoont. De meeste reacties zijn klein, maar in zeldzame gevallen kunnen ze ernstiger of algemener zijn.

Wat de ziekte van Parkinson betreft, naarmate de dosering van de medicatie wordt verhoogd, is er een kans van ongeveer 10% dat de tremor van de patiënt tijdelijk verergert of dat er een andere tremor ontstaat. De ernst van de tremor kan verminderen als de patiënt eenmaal een gelijkblijvende dosering gebruikt of na een vermindering van de dosering. Ook als de tremor inderdaad tijdelijk verergert, kan de patiënt toch baat hebben bij Exelon®. De motorische symptomen van de patiënt zullen hoogstwaarschijnlijk blijven verslechteren tijdens het 18 maanden durende onderzoek, net als dat zou gebeuren als de patiënt niet aan dit onderzoek zou deelnemen. Maar de behandeling met Exelon® leidt er als het goed is niet toe dat de ziekte van Parkinson sneller verslechtert. Er kunnen ook problemen of bijwerkingen optreden die nu nog niet bekend zijn.

De onderzoeken die tijdens elke visite worden verricht, zijn gebruikelijke medische onderzoeken. Het meest onaangename is vaak het afnemen van bloedmonsters. De risico's van bloedafname kunnen zijn: flauwvallen, pijn en/of bloeditstorting.

In zeldzame gevallen kan er sprake zijn van een klein bloedpropje of infectie

op de plaats waar de naald de huid in ging. De manchet van de bloeddrukmeter kan ook enig ongemak of bloeditstorting in de bovenarm veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma B.V.

Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel
CH

Wetenschappelijk

Novartis Pharma B.V.

Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel
CH

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. Patiënten die 50 t/m 80 jaar zijn
2. mannen, en vrouwen die niet in de vruchtbare leeftijd zijn (operatief onvruchtbaar of een jaar post menopauzaal)

3. patiënten die de klinische diagnose *idiopathische ziekte van Parkinson* hebben gekregen volgens de Parkinson's Disease Society Brain Bank klinische diagnostische criteria
4. patiënten die een klinische diagnose *dementie bij de ziekte van Parkinson* hebben gekregen volgens DSM-IV criteria (Code 294.1), met start van de symptomen van dementie tenminste 2 jaar na de eerste diagnose *idiopathische ziekte van Parkinson*
5. patiënten die een MMSE score van * 10 and * 24 hebben (uitsluitend bij Screening visite, Visite 1)
6. patiënten die voldoende onderwijs hebben om te kunnen lezen, schrijven en effectief te kunnen communiceren tijdens de
6. have sufficient education to have been able to read, write, and communicate effectively during the terminale staat;
7. patiënten die welwillend en bereidwillig zijn om alle aspecten van de studie af te ronden en in staat zijn dit te doen, ofwel alleen of met hulp van een verantwoordelijke verzorger, volgens het oordeel van de onderzoeker
8. patiënten die met iemand samenwonen gedurende de studie. Of, indien alleenwonend, regelmatig in contact zijn met de primaire zorgverlener.
9. patiënten die een enkele verzorger hebben (betaald of onbetaald) die bereid zijn de verantwoordelijkheid te accepteren om toezicht te houden op de behandeling (bijv. dagelijkse toediening en verwijdering van de pleister op ongeveer dezelfde tijd van de dag) en de gezondheid van de patiënt gedurende de studie te beoordelen, en om input te leveren in de veiligheid en werkzaamheidsbeoordelingen volgens de protocol benodigdheden.
10. patiënten die, indien wilsbekwaam (of indien wilsonbekwaam, hun wettelijk vertegenwoordiger) schriftelijke toestemming geven voor hun deelname in de studie. Verzorgers geven ook schriftelijke toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. elk type van een gevorderde, ernstige, of onstabiele ziekte dat kan interfereren met de primaire en secundaire variabele evaluaties;
2. een score van 5 in de *on*-status van de Modified Hoehn and Yahr Staging (UPDRS Part V) beoordeling bij screening;
3. een huidige diagnose van elke primaire neurodegeneratieve aandoening anders dan idiopathische PD bv. Alzheimer, Frontotemporale dementie, Huntington's ziekte, Dementie met Lewy bodies, Parkinson-Plus-Syndromen anders dan PDD (bv. progressieve supranucleaire palsy of olivopontocerebellar degeneratie);
4. een huidige diagnose van elke behandelbare dementie (hypothyroïdisme, syfilis, vitamine B12 of folaat deficiëntie, hydrocephalus, chronische subdurale hematoom) geverifieerd door de onderzoeker als zijnde de reden van dementie. Patiënten die een stabiele therapie krijgen voor hypothyroïdisme, vitamine B12 en folaatdeficiëntie, welke niet door de onderzoeker wordt beschouwd als zijnde de reden van dementie, mogen worden geïncludeerd. Patiënten met abnormale laboratorium diagnostische testen bij screening die niet eerder gedocumenteerd of verder onderzocht zijn, zijn niet geschikt voor inclusie;
5. een huidige diagnose van mogelijk vasculaire dementie conform het Nationale Instituut van Neurologische Aandoeningen en Beroerte en de Association Internationale pour la

Recherche et l'Enseignement en Neurosciences criteria (NINDS-AIREN) criteria (zie Bijlage 4);

6. een huidige diagnose van een ernstige depressieve episode conform de DSM-IV criteria (Code 296) (zie Bijlage 5), of elke andere DSM-IV Axis I diagnose dat kan interfereren met de respons van de patiënt op de studiemedicatie, inclusief een bipolaire aandoening of schizofrenie, zoals beoordeeld dmv een psychiatrische evaluatie. Patiënten met ernstige depressie bij baseline die klinisch stabiel zijn mbv therapie, mogen worden geïncludeerd;
7. een huidige diagnose van actieve, ongecontroleerde attaque aandoeningen;
8. een handicap dat voorkomt dat de patiënt alle studievereisten afmaakt en, in het bijzonder, interfereert met de beoordeling van dementie (bv., blindheid, doofheid, ernstige extrapyramidale symptomen gedurende de *on*-status);
9. een geschiedenis van stereotaxische hersenchirurgie voor de ziekte van Parkinson (bv. pallidotomie, diepe breinstimulatie, weefseltransplantatie);
10. een huidige diagnose of ECG, bij screening of baseline, dat bewijs laat zien van bradycardie (<50 bpm), sick-sinus syndroom, conductie defecten (sino-atrial blok, tweede of derde graads atrio-ventricular blok);
11. een huidige diagnose van acute, ernstige, of onstabiele astmatische condities;
12. een klinisch significante urinaire obstructie;
13. een huidige diagnose van actieve, ongecontroleerde peptische ulceratie of gastrointestinale bloeding binnen de laatste 3 maanden;
14. verhoogde lever functie testen, specifiek verhoogde alkaline fosfatase (AP), ALT (SGPT), AST (SGOT), of gamma-glutamyl-transferase (GGT) hoger dan 3 keer de hoogste limiet van de normalwaarde;
15. een bekende overdreven farmacologische gevoeligheid of hypersensitiviteit voor medicatie dat vergelijkbaar is met Exelon® of voor andere cholinergische bestanddelen;
16. patiënten die anti-psychotica krijgen, die niet op een stabiele dosering van atypische anti-psychotica zijn vier weken voorafgaand aan baseline;
17. patiënten die eerder hebben deelgenomen aan een klinische studie met anti-dementie medicatie;
18. elk van de onderstaande bestanddelen hebben genomen gedurende de vier weken voorafgaand aan randomisatie:
 - * cholinesterase remmers of cholinergische medicatie (bv., rivastigmine, donepezil, tacrine, galantamine, succinylcholine-type spierverslappers). Topische pilocarpine zal worden toegestaan.
 - * centraal-werkende anticholinergische medicatie, inclusief tricyclische en tetracyclische antidepressiva
 - * neuroleptica anders dan clozapine of quetiapine
 - * lithium
 - * paroxetine
 - * memantine
 - * een onderzoeksgeneesmiddel
 - * een medicijn of behandeling waarvan bekend is dat het ernstige orgaansysteem toxiciteit veroorzaakt

Notitie: Stabiele patiënten met een cholinesterase behandeling en/of memantine zullen niet een uitwasperiode hoeven doorgaan om in de studie te mogen. Echter, als patiënten deze medicatie gebruiken en er volgens de onderzoeker een legitieme medische reden voor discontinuatie is (d.w.z. bijwerkingsprofiel, geen voordeel), dan zou het geschikt zijn voor deze patiënten om de 4-weekse uitwasperiode te ondergaan, om in de studie te mogen.

19. gestart zijn met enig nieuwe, of wijziging in dosering gedurende de vier weken voorafgaand aan randomisatie van:

* psychotropische medicatie (clozapine, quetiapine, antidepressants, anxiolytics of hypnotica inclusief benzodiazepines, anticonvulsanten);

* anti-parkinson medicatie;

* periferal anticholinergische medicatie: Als nieuw-beginnende urinaire urgentie of urinaire incontinentie een belangrijk probleem vormt welke niet adequaat behandelt kan worden met niet-farmacologische middelen, dan is toegestaan om te beginnen met de behandeling met een perifeer anticholinergische medicijn zoals tolterodine of oxybutynin.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-07-2008
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Exelon® capsules
Generieke naam:	Rivastigmine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Exelon® pleister

Generieke naam: Rivastigmine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-08-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

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	EUCTR2007-000350-31-NL
CCMO	NL20470.003.07