



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Clinical pharmacology studies investigating novel formulations of dopaminergic drugs**

Thijssen, E.

### **Citation**

Thijssen, E. (2024, June 12). *Clinical pharmacology studies investigating novel formulations of dopaminergic drugs*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3763512>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3763512>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## APPENDICES



NEDERLANDSE SAMENVATTING

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve aandoening die wereldwijd miljoenen mensen treft. Ondanks alle onderzoeksinspanningen is er momenteel geen ziekte-modificerende behandeling beschikbaar en blijft symptomatische behandeling de enige behandelingsmethode.

Naarmate de ziekte vordert, ervaren patiënten motorische en niet-motorische symptoomschommelingen die aanzienlijke invloed hebben op hun dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven. Ze wisselen tussen perioden van een goede respons op medicatie (*ON*) en perioden van onvoldoende respons (*OFF*). Apomorfine is een dopamineagonist die al drie decennia lang wordt gebruikt om *OFF*-perioden te behandelen. Het is beschikbaar als subcutane intermitterende injecties en als subcutane continue infusie. De intermitterende injecties zijn met name geschikt voor patiënten met slechts enkele *OFF*-perioden per dag (de focus van dit proefschrift). Ondanks de effectiviteit van apomorfine, wordt het onvoldoende gebruikt omdat de beschikbare toedieningsroutes niet erg gebruiksvriendelijk zijn. Zo moeten patiënten in staat zijn om zichzelf te injecteren tijdens hun *OFF*-perioden en is de plaats waar ze moeten injecteren vaak bedekt met kleding. Ook reacties op de injectieplaats en angst voor naalden kunnen ervoor zorgen dat patiënten apomorfine liever niet gebruiken. Er is dus behoefte aan een gebruiksvriendelijkere manier van toedienen.

## APOMORFINE

In dit proefschrift onderzochten we twee nieuwe apomorfine formuleringen die naar verwachting gebruiksvriendelijker zijn. In [hoofdstuk 2 en 3](#) werd de absorptie, veiligheid en effectiviteit van apomorfine orale inhalatie onderzocht in gezonde vrijwilligers en Parkinson patiënten. Staccato apomorfine (AZ-009) bereikte maximale plasmaconcentraties 1-2 minuten na inhalatie en verbeterde de motorische functie (gemeten met MDS-UPDRS III) bij Parkinson patiënten tijdens een geïnduceerde *OFF*-periode vanaf de eerste meting 10 minuten na toediening. In vergelijking met de subcutane apomorfine injectie, waarbij het ongeveer 30 minuten duurde om maximale

plasmaconcentraties te bereiken, was de systemische absorptie bij inhalatie dus aanzienlijk sneller. Dit betekent dat apomorfine inhalatie mogelijk voor een snellere overgang van *OFF* naar *ON* kan zorgen dan subcutane injectie. Om dit met zekerheid vast te stellen, is een directe vergelijking van beide formuleringen in een volgend onderzoek nodig.

In gezonde vrijwilligers werd apomorfine inhalatie slecht verdragen met misselijkheid, braken en lage bloeddruk als de meest problematische bijwerkingen. Parkinson patiënten daarentegen verdroegen dosissen tot en met 4 mg goed in zowel enkele als meervoudige doseringen. De meest voorkomende bijwerkingen waren gerelateerd aan de inhalatie, namelijk hoesten en keelirritatie. Deze bijwerkingen waren mild en van voorbijgaande aard, en verdwenen meestal binnen enkele minuten. Bij driemaal daags doseren met 2 uur tussen opeenvolgende doseringen werden geen duidelijke plasma accumulatie en veranderingen in het veiligheidsprofiel waargenomen. In de klinische praktijk wordt subcutaan apomorfine gestart met een lage dosis (1 of 2 mg) en stapsgewijs verhoogd tot een dosis is bereikt met een optimale balans tussen bijwerkingen en effectiviteit. In de studies beschreven in hoofdstuk 2 en 3 kregen patiënten een vooraf bepaalde dosis. Dit heeft waarschijnlijk geleid tot een suboptimale dosering, waarbij de dosis voor sommige patiënten te hoog was en daardoor bijwerkingen veroorzaakte, en voor anderen mogelijk te laag was om optimale effectiviteit te bereiken. Hoewel deze eerste studies aantonen dat AZ-009 de motorische functie verbetert, zijn de beschreven effecten waarschijnlijk een onderschatting vanwege deze suboptimale dosering. Toekomstige studies moeten daarom het effect van AZ-009 onderzoeken wanneer het wordt toegediend in de optimale dosis voor de patiënt. Momenteel loopt er een fase 2 studie met een open-label titratiefase gevolgd door een dubbelblinde thuisbehandelingsperiode. Dit onderzoek zal dus meer informatie geven over de effectiviteit van een getitreerde dosis en over het gebruiksgemak van de inhalator door patiënten tijdens een *OFF*-periode in de thuissituatie. Toekomstige studies moeten ook de (pulmonale) veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn onderzoeken.

Samengevat geven hoofdstuk 2 en 3 vertrouwen voor de verdere ontwikkeling van Staccato apomorfine (AZ-009) in grootschaliger studies.

In **hoofdstuk 4** werd een oromucosale apomorfine oplossing voor buccale toediening onderzocht. De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van de oromucosale oplossing werden vergeleken met een subcutane apomorfine injectie en een sublinguale apomorfine film. Zowel de subcutane injectie als de sublinguale film waren op de markt toen de studie uitgevoerd werd. Echter, in 2023 werd de sublinguale apomorfine film door Sunovion van de markt gehaald vanwege 'beperkt gebruik'. Het bedrijf gaf geen verdere informatie over de reden van terugtrekking, maar het zou verband kunnen houden met de relatief hoge incidentie van orofaryngeale bijwerkingen bij herhaalde blootstelling. De bijwerkingen zijn waarschijnlijk het gevolg van auto-oxidatie van apomorfine in het speeksel, wat leidt tot de vorming van quinone derivaten en reactieve zuurstofverbindingen die zijn geassocieerd met cytotoxiciteit. Er wordt gedacht dat dit minder zal gebeuren wanneer apomorfine als oplossing wordt toegediend, maar dit zal in toekomstige studies bevestigd moeten worden. We toonden in hoofdstuk 4 al wel aan dat kortdurende behandeling met oromucosale apomorfine over het algemeen goed werd verdragen zonder orofaryngeale bijwerkingen en afwijkingen aan de buccale mucosa. Hoewel er relevante en reproduceerbare plasmaconcentraties werden bereikt, is de blootstelling naar verwachting niet voldoende om alle Parkinson patiënten te behandelen. Momenteel is de maximale dosis die kan worden toegediend 14 mg (0,2 mL). Het toedienen van een groter volume wordt afgeraden om speekselproductie en het opwekken van een slikreflex te voorkomen. Om de oromucosale oplossing bruikbaar te maken voor de hele Parkinson populatie, wordt aanbevolen andere opties te onderzoeken om de blootstelling te verhogen. Een optie die onderzocht kan worden, is het gebruik van een andere spraykop die in staat is de oplossing over een groter buccaal gebied te verspreiden. Dit vergroot het oppervlak waarover absorptie kan plaatsvinden. Ook het veranderen van de samenstelling van het oplosmiddel is iets dat onderzocht kan worden. Zo zou het toevoegen/verhogen van ethanol bijvoorbeeld de oplosbaarheid van apomorfine kunnen

verbeteren, de buccale absorptie verhogen en de dispergeerbaarheid van de oplossing verbeteren (waardoor het oppervlak opnieuw toeneemt). Tot slot zou de toevoeging van een permeatieverbeteraar aan de formulering de buccale absorptie kunnen verhogen. Vanwege het risico op lokale irritatie bij langdurig meermaal daags gebruik wordt dit echter als een minder geschikte optie gezien.

De mediane tijd waarop de maximale plasmaconcentraties van de oromucosale apomorfine oplossing werden bereikt, varieerde tussen de 32 en 53 minuten in de verschillende dosisgroepen. De volledige range besloeg 15-120 minuten. De absorptie was dus trager dan van subcutane injecties in de buik (19 minuten, range: 8-40 minuten (hoofdstuk 4)) en vergelijkbaar, zij het aan de lagere kant, met subcutane injecties in het dijbeen, zoals beschreven in hoofdstuk 2 (30 minuten, range: 20-60 minuten). Daarnaast was het ook aanzienlijk langzamer dan apomorfine inhalatie zoals beschreven in de hoofdstukken 2 en 3. Toekomstige studies moeten daarom de aanvang van het effect onderzoeken om te bevestigen dat deze formulering daadwerkelijk geschikt is als noodmedicatie voor *OFF*-perioden.

Een beperking van de apomorfine studies die we in dit proefschrift beschrijven, is het ontbreken van onderzoek naar het gebruiksgemak van de inhalator en de spray. Aangezien de ontwikkeling van nieuwe apomorfine formuleringen gericht is op het vinden van een minder invasieve en gemakkelijker te gebruiken formulering, is het van cruciaal belang dat toekomstige studies verifiëren dat Parkinson patiënten de inhalator en de spray zelfstandig kunnen gebruiken tijdens een *OFF*-periode. Er zijn echter al bemoedigende resultaten gepubliceerd over het gebruik van poederinhalatoren door Parkinson patiënten. Luinstra en collega's toonden aan dat de meeste Parkinson patiënten een poederinhalator konden gebruiken, een voldoende hoge inademingssnelheid hadden en in staat waren hun adem tot 5 seconden in te houden na inhalatie. Bovendien is een levodopa poederinhalator reeds goedgekeurd voor de behandeling van *OFF*-perioden. In een fase 2b-studie met deze inhalator waren patiënten in staat om de inhalator voor te bereiden voor gebruik en zelf de medicatie toe te dienen. Wel uitten sommige patiënten bezorgdheid over het gebruik van de inhalator tijdens tussentijds

telefonisch contact (7% placebo, 14% levodopa). Over het algemeen bevestigt dit dat een inhalator kan worden gebruikt door (de meeste) Parkinson patiënten.

## ACUTE EFFECTEN VAN DOPAMINERGE MEDICATIE

Om het effect van nieuwe snelwerkende medicatie te onderzoeken, zijn objectieve, kwantitatieve en snelle metingen ideaal. Vooral voor de behandeling van *OFF*-perioden is het bepalen van de aanvang van het effect essentieel om te kijken of een medicijn geschikt is voor deze indicatie. Momenteel wordt vaak de vrij uitgebreide MDS-UPDRS deel III-schaal gebruikt om de effectiviteit van medicijnen te beoordelen. Hoewel deze schaal goed werkt, vereist het een getrainde beoordelaar, duurt het relatief lang om uit te voeren (ongeveer 15 minuten) en is het onderhevig aan variatie tussen en binnen beoordelaars. In de hoofdstukken 5 tot en met 7 van dit proefschrift hebben we meerdere vingertaptaken geëvalueerd op hun geschiktheid als objectieve, kwantitatieve en snelle farmacodynamische metingen.

In **hoofdstuk 5** werden vier verschillende touchscreen vingertaptaken onderzocht in een technische validatiestudie in gezonde vrijwilligers. Er werden twee soorten taken getest, namelijk afwisselend wijs- en middelvinger tappen met 2,5 cm tussen cirkels ('IMFT'), en afwisselend wijsvinger tappen met 20 cm tussen cirkels ('IFT'). Beide taken werden onderzocht met en zonder een visuele aanwijzing ('cue'). De resultaten gaven aan dat de visuele aanwijzing, in plaats van het signaleren van de volgende cirkel, onmiddellijke visuele feedback gaf. Wanneer deelnemers buiten de cirkel taptten, verscheen de volgende cirkel niet, waardoor de deelnemers pauzeerden en de fout corrigeerden. Dit resulteerde in een verminderde tap snelheid en minder vermoeidheid in beide taken. Of en hoe deze resultaten zich zouden vertalen naar een Parkinson populatie was onzeker en zou verdere validatie in een Parkinson populatie hebben vereist. Deze onzekerheid, gecombineerd met de goede prestaties van de taken zonder aanwijzing, leidde tot de beslissing om alleen de taken zonder aanwijzing verder te valideren in hoofdstuk 6.

Er werden geen significante verschillen waargenomen in vingertap metingen binnen een dag, maar wel tussen dagen. Het leek erop dat deelnemers hun tapstrategie tijdens het tweede bezoek veranderden, waarbij ze snelheid prioriteerden boven nauwkeurigheid, mogelijk als gevolg van bekendheid met de taak. Het ontbreken van een leereffect binnen een dag ondersteunde de verdere evaluatie van deze touchscreen taken als reactie op snelwerkende medicatie, zonder de noodzaak van uitgebreide trainingssessies. Vanwege de waargenomen veranderingen tussen dagen werd de vervolgstudie uitgevoerd met een gebalanceerd crossover design (hoofdstuk 6).

Samengevat, liet deze technische validatiestudie zien dat de IMFT en IFT taken goed functioneerden en herhaalbaar waren, en dat snelheids-, nauwkeurigheds- en ritme-gerelateerde parameters een goede potentiële gevoeligheid hadden in gezonde vrijwilligers.

Daarom werden in **hoofdstuk 6** deze twee touchscreen vingertaptaken, samen met een duim-wijsvinger-taptaak (TIFT), verder geëvalueerd in een vervolgstudie in Parkinson patiënten tijdens een geïnduceerde *OFF*-periode. Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde crossover studie beoordeelde hun vermogen om dopaminerge medicatie effecten te detecteren en kwantificeren.

Van de drie taptaken presteerde de IMFT taak het slechtst, dat wil zeggen, had de laagste effectgroottes. De effectgroottes waren ook lager dan die van de gouden standaard MDS-UPDRS III. Bovendien was de taak soms moeilijk uit te voeren voor Parkinson patiënten, wat resulteerde in een hoog percentage dubbele taps. Deze problemen met het correct uitvoeren en/of registreren van de IMFT taak, gecombineerd met de relatief kleine effectgroottes, maken de taak in de huidige configuratie het minst geschikt voor gebruik in medicatie effect studies in Parkinson patiënten. In tegenstelling tot de IMFT taak, konden patiënten de IFT en TIFT taken zonder problemen uitvoeren. Levodopa/carbidopa zorgde voor significant sneller tappen (totaal aantal taps), een verbeterd ritme (standaarddeviatie van tussen-tap intervals) en verminderde nauwkeurigheid (totale ruimtelijke fout) in vergelijking met placebo in de IFT taak. Het totaal aantal taps en de totale ruimtelijke fout hadden de grootste gestandaardiseerde effectgroottes en hun grootte was vergelijkbaar met die van de

MDS-UPDRS III. In de TIFT taak resulteerde levodopa/carbidopa vergeleken met placebo in sneller tappen (open- en sluitsnelheid) met een grotere amplitude en verbeterd ritme (standaarddeviatie van tussen-tap intervals). Gemiddelde open- en sluitsnelheid hadden de grootste effectgroottes en waren vergelijkbaar met de effectgrootte van MDS-UPDRS III. De snelheids-gerelateerde parameters in beide taptaken vertoonden een matige tot sterke correlatie met de MDS-UPDRS III ( $r=0,45-0,70$ ). Bovendien vertoonde de standaarddeviatie van de tussen-tap intervals een sterke correlatie met de MDS-UPDRS III in de levodopa/carbidopa groep ( $r=0,66$ ) en een trend naar een matige correlatie ( $r=0,45$ ) in de placebo groep.

Samenvattend boden de IFT en TIFT taken korte, beoordelaar-onafhankelijke metingen die gevoelig waren voor dopaminerge medicatie effecten met vergelijkbare effectgroottes als de MDS-UPDRS III.

In **hoofdstuk 7** werden de resultaten uit de klinische studie in hoofdstuk 6 gebruikt om machine learning algoritmen te trainen voor het selecteren van de optimale combinatie van vingertap parameters ('samengestelde biomarker') om de behandeling te voorspellen (d.w.z. ontving de patiënt actieve behandeling of een placebo?) en de ernst van de ziekte te schatten (d.w.z. de MDS-UPDRS III score). Er werd een samengestelde biomarker gecreëerd voor elke tap taak afzonderlijk, voor de drie taptaken gecombineerd en voor de MDS-UPDRS III. Over het algemeen presteerden de modellen na correctie voor de baseline beter dan de ongecorrigeerde modellen. De baseline-gecorrigeerde IFT samengestelde biomarker had de beste classificatieprestatie (83,50% nauwkeurigheid, 93,95% precisie, effectgrootte  $2,58 \pm 0,90$ ) en overtrof de MDS-UPDRS III samengestelde biomarker (75,75% nauwkeurigheid, 73,93% precisie, effectgrootte  $2,12 \pm 1,25$ ). De IFT samengestelde biomarker includeerde het totale aantal taps en de totale ruimtelijke fout, wat in lijn was met de verwachtingen op basis van de effectgroottes die gezien werden in hoofdstuk 6. De baseline-gecorrigeerde IFT samengestelde biomarker behaalde ook de beste prestaties bij het schatten van de MDS-UPDRS III score.

Samengevat hebben we aangetoond dat de IFT samengestelde biomarker beter in staat was om medicatie effecten aan te tonen dan

de MDS-UPDRS III samengestelde biomarker en de samengestelde biomarker op basis van de drie taptaken gecombineerd. Het combineren van de meest relevante parameters in plaats van het gebruik van één enkele parameter verbetert het vermogen om medicatie effecten aan te tonen. Dit levert bewijs om de IFT samengestelde biomarker te includeren in toekomstige klinische studies voor de detectie van medicatie effecten. Ondanks deze positieve resultaten is het essentieel om op te merken dat deze conclusies gebaseerd zijn op een relatief klein aantal patiënten. Om deze beperking aan te pakken, maakte hoofdstuk 7 gebruik van nested cross-validatie. Desondanks blijft de generaliseerbaarheid van de bevindingen van deze groep Parkinson patiënten naar de bredere en heterogene Parkinson populatie onzeker. Hoewel vingertaptaken goed zijn in het detecteren van bradykinesie in onderarm- en fijne vingerbewegingen, bieden ze mogelijk geen alomvattende meting van de motorische functie. Het zou dus zo kunnen zijn dat bepaalde subsets van Parkinson patiënten geen verbetering laten zien in vingertappen, terwijl ze wel een verbeterde algehele motorische functie hebben. Daarom is het essentieel om de geldigheid, betrouwbaarheid en generaliseerbaarheid van onze methoden te bevestigen met een onafhankelijke dataset. Daarom stellen we voor om een vervolgstudie uit te voeren met een groter cohort Parkinson patiënten met uiteenlopende MDS-UPDRS III-scores, waarin zowel akinetisch-rigide dominante als tremor-dominante Parkinson subtypen zijn vertegenwoordigd.

Omdat de vingertaptaken slechts 15 tot 30 seconden duren, kunnen ze herhaaldelijk worden uitgevoerd tijdens klinische studies. Om deze reden kunnen ze de aanvang van effect en de tijd tot het maximale effect beter detecteren dan de MDS-UPDRS III. Een goede volgende stap is om (tenminste) de IFT taak te includeren in aankomende studies met de in dit proefschrift beschreven nieuwe apomorfine formuleringen. De IFT taak zou mogelijk ook geschikt kunnen zijn voor het testen van medicatie effecten of het monitoren van ziekteprogressie in een thuisomgeving, maar dit zou verdere validatie vereisen van de variabiliteit over een langere periode wanneer de taak uitgevoerd wordt zonder toezicht van onderzoekspersoneel.