

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamische en farmacokinetische effecten van BMS-708163 bij de behandeling van patiënten in de prodromale fase van de ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 08-06-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het vaststellen van de veiligheid en tolerantie van BMS-708163 bij patiënten met prodromale ziekte van Alzheimer.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33225

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CN156-018

Aandoening

- Overige aandoening
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Beginstadium van de ziekte van Alzheimer

Aandoening

Milde geheugenstoornissen, amnestische stoornissen, prodromale stoornissen ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb
Overige ondersteuning: Pharma Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-708163, Fase 2, Prodromale stadium van de ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire resultaat van het onderzoek is het vaststellen of BMS-708163 veilig is en goed verdragen wordt.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire resultaten van het onderzoek is het vaststellen of BMS-708163 A β 40 en A β 42 in CSF en plasma verlaagt en of het de klinische progressie vertraagt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is de tweede ervaring van een klinisch onderzoek met meervoudige doses naar BMS-708163 een gamma- secretaseremmer bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Het eerste onderzoek met meervoudige doses bij milde tot matige ziekte van Alzheimer is gaande. Dit onderzoek evalueert en vergelijkt BMS-708163 125 mg/dag versus placebo met betrekking tot veiligheid, tolerantie en farmacodynamische en farmacokinetische effecten. De informatie uit dit

onderzoek zal primair worden gebruikt voor het verschaffen van gegevens over de veiligheid en de tolerantie, maar zal ook dienen ter verificatie van inclusiecriteria van biomarkers, bijdragen aan de selectie van doses en informatie bieden voor schattingen voor een fase 3-programma voor prodromale ziekte van Alzheimer met BMS-708163.

De selectie van de doses voor dit onderzoek is gebaseerd op de strategie voor het veilig afgeven van voldoende gamma- secretaseremming (reductie van A β concentraties in de hersenen) met minimale Notch-remming. Aangezien er geen klinische data zijn die een bepaald minimumniveau voor gamma-secretaseremming aangeven dat noodzakelijk is voor klinische werkzaamheid, is de maximale dosis van 125 mg/dag, die in dit fase 2-onderzoek is gekozen, gebaseerd op de veiligheid. Dat wil zeggen, de dosis van BMS 708163 van 125 mg/dag bestaat uit een targetblootstelling geassocieerd met een acceptabele tolerantie en veiligheid in fase 1-onderzoeken, met een reductie van circa > 50% van CSF A β .

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het vaststellen van de veiligheid en tolerantie van BMS-708163 bij patiënten met prodromale ziekte van Alzheimer.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een multicenter, gerandomiseerd, 2-armig, dubbelblind, placebogecontroleerd, 176 weken durend onderzoek met parallelle groepen bij patiënten met prodromale ziekte van Alzheimer, om de veiligheid, tolerantie, farmacodynamische en farmacokinetische effecten vast te stellen van een eenmaal daagse dosis van BMS-708163. Alle patiënten zullen willekeurig dubbelblind worden toegewezen aan een van de volgende behandelingsgroepen: placebo of 125 mg BMS-708163 eenmaal daags. Alle patiënten zullen initieel worden behandeld met 50 mg gedurende 2 weken en de dosis zal dan verhoogd worden tot 125 mg voor de rest van de behandelingsperiode.

Patiënten die niet voldoen aan de CSF-criteria voor insluiting (CSF A β ₄₂ < 200 pg/ml or Total tau/A β ₄₂ ratio $\geq$ 0.39), maar anderszins wel aan de inclusiecriteria van het onderzoek voldoen, kunnen verder gevolgd worden, maar kunnen niet gerandomiseerd worden naar een behandelingsgroep. Ongeveer 100 patiënten zullen deel uitmaken van de niet-gerandomiseerde observatiegroep. De patiënten in dit niet-gerandomiseerde observatiecohort zullen dienen voor het verschaffen van te verzamelen vergelijkingsgegevens met betrekking tot CSF-grenswaarden en percentages van progressie tot dementie. Zodra patiënten in dit observatiecohort een diagnose van dementie krijgen, worden ze uit het onderzoek verwijderd en zullen ze de standaardzorg krijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

BMS-708163 is een onderzoeksproduct in dit onderzoek. Alle patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria van het onderzoek krijgen placebo of 125 mg BMS-708163 eenmaal daags.

Inschatting van belasting en risico

Ongemakken: onderzoeksprocedures (lichamelijke onderzoeken, afname van bloed, MRI-scan, lumbaalpunctie, invullen van vragenlijsten) en regelmatige bezoeken aan het ziekenhuis tijdens de behandelfase.

Risico's: mogelijke bijwerkingen van BMS-708163.

Voordeel: mogelijkheid dat BMS-708163 de progressie van de ziekte vertraagt.

Groepssamenhang: de toegenomen kennis door dit onderzoek kan in de toekomst andere patiënten helpen.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden
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)

- a) De patiënt voldoet aan de criteria voor prodromale ziekte van Alzheimer zoals gedefinieerd door:
 - i) Geheugenklachten door de patiënt of de onderzoekspartner, geverifieerd door een onderzoekspartner.
 - ii) Abnormale geheugenfunctie, gedocumenteerd door een score onder de minimumscore, gecorrigeerd voor genoten onderwijs, van de Logical Memory II subschaal (Delayed Paragraph Recall) van de Wechsler Memory Scale - Herzien (de maximumscore is 25):
 - minder dan of gelijk aan 8 voor 16 of meer onderwijsjaren.
 - minder dan of gelijk aan 4 voor 8 - 15 onderwijsjaren.
 - minder dan of gelijk aan 2 voor 0 - 7 onderwijsjaren of Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) Totale score ≤ 39 .
- b) CSF A β 42 waarden lager dan 200 pg/ml of Totale Tau/A β 42 ratio ≥ 0.39 . Daarnaast kunnen patiënten die aan alle andere inclusie-/exclusiecriteria voldoen met uitzondering van het CSF criterium zoals hierboven vermeld in aanmerking komen om opgevolgd te worden in een niet-gerandomiseerd observatiecohort voor het vaststellen van de snelheid van progressie.
- c) Score in Mini-Mental State Exam tussen 24 en 30 (tot en met)
- d) Algehele score Clinical Dementia Rating moet zijn = 0,5 tijdens screening en baseline en de score voor geheugenbox moet ten minste 0,5 zijn zowel tijdens screening en baseline
- e) Heeft de patiënt een CT- of MRI-hersenscan gehad 12 maanden voor de baseline visite, dan moeten de resultaten of normaal zijn, of atrofie laten zien overeenkomend met een diagnose voor de ziekte van Alzheimer;
- f) Patiënt heeft een score van gelijk aan of < 4 op de Modified Hachinski Scale (MHIS) bij screening
- g) Post-menopauzale vrouwen en mannen in de leeftijd van 45 tot 90.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a) Patiënten met een diagnose van dementie volgens de DSM-IV-criteria;
- b) Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen
- c) Patiënten die memantine of ginkgo biloba nemen
- d) Patiënten die een middel genomen hebben met een primair werkingsmechanisme gerelateerd aan A β waarden of functie (bijv., gamma-secretaseremmers, A β antilichamen of vaccins die zich richten op beta-amyloïd) binnen 12 maanden voorafgaand aan de baseline visite
- e) Patiënten die medicatie nodig hebben voor agitatie of psychotische eigenschappen binnen

- de 3 maanden voorafgaand aan de baseline visite (inclusief alle antipsychotische medicatie).
- f) Patiënten die een nieuw anxiolyticum of slaapmiddel hebben gekregen, dat niet wordt ingenomen als stabiele dosis binnen de 30 dagen voorafgaand aan de baseline visite. Een lage dosis anxiolytica als pre-medicatie voorafgaand aan screenings onderzoek (bijv. hersenscan, lumbaalpunctie etc.) is toegestaan.
- g) Pg-p substraten met een smalle therapeutische index, Digoxine
- h) Patiënten die zijn behandeld voor of bij wie de diagnose gesteld is van schizofrenie of bipolaire stoornis binnen de 3 jaar voorafgaand aan screening
- i) Patiënten die een actieve depressieve periode hebben gehad binnen de zes maanden voorafgaand aan screening
- j) Patiënten met een voorgeschiedenis van neurosyfilis (vastgesteld door middel van een positieve RPR-test en bevestigd met een positieve FTA-ABS-test)
- k) Patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik binnen de 12 maanden voorafgaand aan de screening, zoals gedefinieerd door de DSM-IV-TR-criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-10-2009
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A

Generieke naam: gamma-secretase remmer

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2009-010067-16-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT00890890

NL28084.028.09