

Connection:EEN WERELDWIJD, DUBBELBLIND PLACEBO- GECONTROLEERD FASE 3-ONDERZOEK NAAR DE VEILIGHEID EN WERKZAAMHEID VAN ORALE DIMEBON IN PATIËNTEN MET LICHTE TOT MATIG ERNSTIGE ZIEKTE VAN ALZHEIMER .

Gepubliceerd: 08-09-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

* De werkzaamheid van Dimebon vergeleken met een placebo bepalen aan de hand van de belangrijkste maatstaf voor cognitie en geheugen, de Diagnoseschaal voor de ziekte van Alzheimer, cognitieve subschaal (ADAS-cog); en* De werkzaamheid van Dimebon...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hersenenuwaandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33588

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Connection

Aandoening

- Hersenenuwaandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

ZIEKTE VAN ALZHEIMER

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medivation, Inc.

Overige ondersteuning: Medivation;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: de ziekte van Alzheimer, Dimebon

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Een vergelijking van de gemiddelde verandering vanaf de baseline tot week 26 voor de behandelingsgroep die 3x 20 mg/dag Dimebon krijgt toegediend en de placebogroep, volgens ADAS-cog; en
- * Een vergelijking van de spreidingen van de CIBIC-plus (ADCS CGIC) in week 26 voor de behandelingsgroep die 3x 20 mg/dag Dimebon krijgt toegediend en de placebogroep.

Secundaire uitkomstmaten

- * Secundair hoofdeindpunt: Een vergelijking van de gemiddelde verandering vanaf de baseline tot week 26 voor de behandelingsgroep die 3x 20 mg/dag Dimebon inneemt en de placebogroep, volgens ADCS-ADL;
- * Een vergelijking van de gemiddelde verandering vanaf de baseline tot week 26 voor de behandelingsgroep die 3x 20 mg/dag Dimebon inneemt toegediend en de placebogroep, volgens NPI;
- * Een vergelijking tussen de behandelingsgroep die 3x 20 mg/dag Dimebon inneemt en de placebogroep wat betreft nieuwe waanideeën en hallucinaties of de

vermindering van waanideeën en hallucinaties die getest worden in subdomeinen
2 - Connection:EEN WERELDWIJD, DUBBELBLIND PLACEBO-GECONTROLEERD FASE 3-ONDERZOEK NA ...

24-05-2025

van de NPI;

* Een vergelijking van de gemiddelde verandering vanaf de baseline tot week 26 voor de behandelingsgroep die 3x 20 mg/dag Dimebon inneemt en de placebogroep, volgens MMSE;

* Een vergelijking van de gemiddelde verandering vanaf de baseline tot week 26 voor de behandelingsgroep die 3x 20 mg/dag Dimebon inneemt en de placebogroep, volgens RUD Lite;

* Vergelijkingen van alle gemeten resultaten tussen de groep die 3x 20 mg/dag Dimebon inneemt en de placebogroep, waarbij de gemiddelde verandering wordt gebruikt van baseline tot week 12 van 3x 20 mg/dag Dimebon.

* Vergelijkingen van alle gemeten resultaten tussen de groep die 3x 5 mg/dag Dimebon inneemt en de placebogroep, waarbij de gemiddelde verandering wordt gebruikt van baseline tot week 26.

De veiligheid van Dimebon binnen de drie behandelingsgroepen wordt geëvalueerd aan de hand van de frequentie van ernstige bijwerkingen, de frequentie waarmee de behandeling met Dimebon wordt gestaakt wegens een bijwerking, de frequentie en ernst van bijwerkingen en de frequentie van nieuwe abnormaliteiten die uit laboratoriumtests en ECGs blijken.

De impact van co-variabelen wordt geëvalueerd om te bepalen welke onderliggende factoren verantwoordelijk zijn voor de variabiliteit van farmacokinetische parameters en om subpopulaties te identificeren. Al het mogelijke wordt in het werk gesteld om een model te ontwikkelen dat de opname van Dimebon (bijv. de maximale plasmaconcentratie na één uur [C_{1h}] en de minimum- of *dal*

plasmaconcentratie [C_{min}]) te koppelen aan de maatstaven voor de twee

hoofdresultaten, evenals de hoofdbijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CONNECTION: Een wereldwijd dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 3-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van orale Dimebon bij patiënten met een lichte tot middelmatige vorm van de ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer(AD) is een progressieve en fatale neurodegeneratieve aandoening gekenmerkt door een aanhoudende verslechtering van geheugen en cognitieve functies, progressieve verslechtering van de activiteiten van het dagelijkse leven, en een verscheidenheid aan neuropsychiatrische symptomen en gedragsstoornissen.

De klassieke klinische kenmerken van Alzheimer zijn een amnestische verslechtering van het geheugen, verslechtering (achteruitgang) van de taal en visuospatiale functies.

Van motorische en zintuiglijke afwijkingen, verstoringen van het lopen, en epileptische aanvallen wordt verondersteld dat ze niet gebruikelijk zijn tot de laatste fasen van de ziekte.

De dood treedt doorgaans op binnen vijf tot negen jaar nadat de diagnose is vastgesteld, meestal door complicaties van immobiliteit zoals longontsteking of een pulmonaire embolie.

Dit progressieve en dodelijke ziekte van de hersenen treft naar schatting 5,1 miljoen Amerikanen en vertegenwoordigt de zevende doodsoorzaak in de Verenigde Staten.

Wereldwijd lijden ongeveer 26 miljoen mensen aan de ziekte van Alzheimer.

Doel van het onderzoek

* De werkzaamheid van Dimebon vergeleken met een placebo bepalen aan de hand van de belangrijkste maatstaf voor cognitie en geheugen, de Diagnoseschaal voor de ziekte van Alzheimer, cognitieve subschaal (ADAS-cog); en

* De werkzaamheid van Dimebon vergeleken met een placebo bepalen aan de hand van de belangrijkste maatstaf voor algemeen functioneren, de Beoordeling van verandering, uitgevoerd door arts op basis van interview met patiënt en verzorger (CIBIC-plus).

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een wereldwijd, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 3-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van twee oraal toegediende doses Dimebon (3x 5 mg/dag en 3x 20mg/dag), die

gedurende 26 weken worden toegediend aan patiënten met een lichte tot middelmatige vorm van de ziekte van Alzheimer (AD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten ontvangen in week 1 driemaal daags twee tabletten onderzoeksmedicatie en gedurende de overige 25 weken driemaal daags één tablet onderzoeksmedicatie. Groep met lage dosis: Oraal 3x 5 mg/dag Dimebon (één tablet van 5 mg plus één placebotablet) gedurende 1 week, vervolgens oraal 3x 5 mg/dag Dimebon (één tablet van 5 mg) gedurende 25 weken. Groep met hoge dosis: Oraal 3x 10 mg/dag Dimebon (twee tabletten van 5 mg) gedurende 1 week, vervolgens oraal 3x 20 mg/dag Dimebon (één tablet van 20 mg) gedurende 25 weken

Inschatting van belasting en risico

Soms hebben mensen die Dimebon gebruiken kunnen last hebben van een droge mond, slaperigheid, hoofdpijn, slapeloosheid of onderbroken slaap, een somber humeur of prikkelbaarheid. Daarnaast is er altijd het risico van het optreden van onbekende bijwerkingen.

Gedurende het onderzoek zullen we bloedmonsters afnemen om te testen. De risico's van bloedafname zijn onder meer tijdelijke pijn van de naald in de arm, een blauwe plek, zwelling ter plaatse van de naald of (zelden) infectie. Het is mogelijk dat Dimebon de symptomen van de ziekte van Alzheimer vermindert, maar er is geen garantie. De resultaten van het onderzoek kunnen artsen helpen Dimebon en de ziekte van Alzheimer te begrijpen

Contactpersonen

Publiek

Medivation, Inc.

201 Spear Street
CA 94105 San Francisco
United states

Wetenschappelijk

Medivation, Inc.

201 Spear Street
CA 94105 San Francisco
United states

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)

Patiënten moeten aan de volgende deelnamecriteria voldoen:

- * Mannen of vrouwen van * 50 jaar oud;
- * Diagnose van vermoede AD volgens de volgende criteria:
- * Diagnostische en statistische handleiding voor geestelijke stoornissen, herziene tekst IV (DSM-IV-TR) zoals vermeld in bijlage A;
- * Amerikaans instituut voor neurologische en communicatievestoornissen en aanvallen * criteria van de vereniging voor de ziekte van Alzheimer en verwante stoornis (NINCDSADRDA) voor vermoede AD zoals vermeld in bijlage B;
- * MMSE-score tussen 10 en 24, inclusief;
- * Aangepaste ischemie-score van Hachinski van < 4 (bijlage C);
- * Hersenscan in de drie maanden voor deelname, zoals een magnetische resonantie-beeldvorming (MRI) en/of computertomografiescan (CT);
- * Patiënten moeten minimaal acht jaar scholing hebben gehad en (voorafgaande aan de AD-conditie) in staat zijn geweest om te lezen, schrijven en effectief met anderen te communiceren;
- * Patiënten moeten in staat zijn om mee te werken aan de toediening van onderzoeksmedicatie en de onderzoeksprocedures en om de onderzoeksregels te volgen;
- * Patiënten moeten ertoe bereid zijn en in staat zijn om geïnformeerde toestemming te geven. Als de patiënt niet competent is, moet een bekwame gevolmachtigde in hun naam geïnformeerde toestemming verlenen, en de patiënt moet ermee instemmen;

* De patiënt moet een zorgverlener hebben die de patiënt minimaal vijf dagen per week en minimaal drie uur per dag helpt en die helemaal op de hoogte is van de cognitieve, functionele en emotionele staat van de patiënt en van de persoonlijke verzorging van de patiënt. De zorgverlener moet ertoe bereid zijn om de patiënt naar alle onderzoekscontroles te begeleiden en de toediening van onderzoeksmedicatie te overzien. De zorgverlener moet ertoe bereid zijn om geïnformeerde toestemming te verlenen, moet kunnen lezen en schrijven en moet in staat zijn om antwoorden te geven op tests zoals CIBIC-plus, ADCS-ADL, NPI, en RUD Lite;

* De patiënt kan in een zorgcentrum wonen zolang hij of zij zelfstandig woont;

* Vrouwelijke patiënten moeten chirurgisch zijn gesteriliseerd of postmenopauzaal zijn (minimaal twee jaar) of ermee instemmen om voorbehoedsmiddelen te gebruiken die een dubbele fysieke barrière bieden. Mannelijke patiënten moeten ermee instemmen om tijdens het onderzoek en tot dertig dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie voorbehoedsmiddelen te gebruiken die een dubbele fysieke barrière bieden. Door twee van de volgende voorbehoedsmiddelen te combineren, ontstaat een dubbele barrière: condoom, anticonceptie-spons, pessarium of vaginale ring met zaaddodende pasta of schuim.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten mogen NIET aan de volgende uitsluitingscriteria voldoen:

* Ernstige structurele hersenaandoening (bijv. ischemische infarcten, subduraal hematoom, hemorragie, hydrocephalus, hersentumors, meerdere subcorticale ischemische laesies of een enkele laesie in een kritiek gebied [zoals thalamus, hippocampus]);

* Een ernstige medische aandoening of labiele medische conditie in de zes maanden vóór de screening, die het vermogen van de patiënt om de onderzoeksprocedures en -regels na te leven wellicht hinderen, waaronder:

* Een fysieke handicap die het afronden van de onderzoeksprocedures of -tests wellicht kan hinderen (bijv. blindheid, doofheid, niet aan AD gerelateerd spraakstoornis, sensorische of motorische handicap);

* Een actieve peptische zweer in de afgelopen drie maanden;

* Diabetes mellitus waarvoor behandeling met insuline nodig is;

- * Een voorgeschiedenis van kanker in de vijf jaar voorafgaande aan deelname, met uitzondering van nietmelanoma huidkankers en prostaatkanker, die zes maanden stabiel is geweest;
 - * Hypotensie (systolische bloeddruk < 86 mmHg) of meerdere voorvallen van bradycardie met een hartslagfrequentie van minder dan 46 slagen per minuut in de drie maanden voorafgaande aan deelname;
 - * Onbeheerste hypertensie zoals blijkt uit een systolische bloeddruk van > 170 mmHg (bij rust) of een diastolische bloeddruk van > 105 mmHg bij de screening of meerdere keren in de drie maanden voorafgaande aan deelname;
 - * Klinisch significante ECG-afwijkingen of bij de screening een ECG met een gecorrigeerd QT-interval volgens de correctieformule van Fridericia van > 450 milliseconden (msec) voor mannen en > 460 msec voor vrouwen.
- OPMERKING: Aanwijzingen voor een oud hartinfarct of atriale fibrillatie of flutter met stabiele frequentiecontrole gedurende minimaal zes maanden voor de screening, pacemaker, asafwijking, eerstegraads atrioventriculair block, hemiblok of rechterbundeltakblok zijn aanvaardbaar;
- * Een voorgeschiedenis van klinisch relevante ventriculaire aritmie, tweedegraads of volledige hartblok zonder plaatsing van pacemaker, of linkerbundeltakblok;
 - * Een voorgeschiedenis van een klinisch aanwijsbare beroerte;
 - * Een voorgeschiedenis van traumatisch hersenletsel met blijvende neurologische problemen;
 - * Naast AD een andere neurodegeneratieve aandoening (bijv. ziekte van Parkinson, ziekte van Huntington, amyotrofische laterale sclerose);
 - * Een voorgeschiedenis van epilepsie of aanvallen waarvoor aanhoudende behandeling nodig is, of een aanval of bewustzijnsverlies in de zes maanden voor deelname;
 - * Een psychiatrische diagnose volgens DSM-IV-TR, die het vermogen van de patiënt om deel te nemen aan het onderzoek en alle tests wellicht hindert (bijv. alcohol- of drugsmisbruik, alcoholverslaving [bijlage D], dementie door alcohol of drugs, ernstige depressie, mentale retardatie, schizofrenie, bipolaire stoornis enz.);
 - * Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven;
 - * Verblijfplaats is een verpleeghuis of zorgcentrum en er is 24 uur per dag zorg en begeleiding nodig;
 - * Zorgverlener heeft geen opleiding in de gezondheidszorg en wordt betaald om meer dan twee patiënten te verzorgen;
 - * Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor Dimebon of andere antihistamines;
 - * Bekende seropositiviteit voor het human immunodeficiency

virus (HIV) of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS);
voorgeschiedenis van infectie met hepatitis B (HBV) of
hepatitis-C-virus (HCV). OPMERKING: Test voor HIV,
HBV en HCV worden niet uitgevoerd als deel van de
laboratoriumtests voor de screening;

* Een van de volgende abnormale laboratoriumuitslagen bij de
screening:

* Klinisch significant vitamine B12 gehalte dat onder de
normale ondergrens ligt of minimaal 3 maanden vóór
deelname een vitamine B12 supplement;

* Klinisch significant folaatgehalte dat onder de normale
ondergrens ligt of minimaal 3 maanden vóór deelname een
folaat-supplement;

* Schilddklier stimulerend hormoongehalte boven de
bovengrens van normaal EN vrije thyroxine die onder de
ondergrens van normaal ligt;

* Positieve reaginetest (RPR) bevestigd door Absorptietest van
fluorescente treponemale antisoffen [FTA-ABS]);

* Totale gehalten van bilirubine (Tbili), alanineaminotransferase
(ALT) en aspartaataminotransferase (AST)
die meer dan tweemaal zo hoog liggen als de bovengrens van
normaal;

* Nierstoornis met een serum creatinine (Cr) van >
133 μ mol/L (1,5 mg/dL);

* Hematocriet (Hct) van minder dan 37% voor mannen en
minder dan 32% voor vrouwen, absolute telling van
neutrofiële cellen van minder dan of gelijk aan
1.500/microliter ($\times 10^9$), of telling van bloedplaatjes van
minder dan 100.000/ $\times 10^9$;

* Gebruik van cholinesteraseremmers (bijv. donepezil,
galantamine, rivastigmine of huperzine) of memantine in de
90 dagen voorafgaande aan deelname;

* Gebruik van medisch voedsel (bijvoorbeeld Axona*) of nutriceuticals op voorschrift, op de
markt gebracht voor AD of cognitieve stoornissen, binnen 30 dagen voor het screening visite
en gedurende de ganse studie.

* Gebruik van non-selectieve antihistamines in de 7 dagen voor
deelname;

* Gebruik van de volgende medicatie in de 30 dagen
voorafgaande aan deelname:

* Narcotica, meer dan twee keer per week tegen de pijn;

* Zwakke antipsychotica (bijv. chloorpromazin, thioridazine);

* Middelen tegen hypertensie met veelvoorkomende
bijwerking op het centrale zenuwstelsel (bijv. clonidine);

* Medicatie tegen de ziekte van Parkinson (bijv. selegiline,
levodopa, amantadine);

* Lithium;

* Clozapine;

* Bupropion.

OPMERKING: Proefpersonen die anxiolytica, kalmerende middelen, slaapmiddelen of atypische of sterke antipsychotische medicijnen gebruiken voorafgaande aan onderzoeksdeelname, worden toegestaan als de doses in de 30 dagen voor deelname onveranderd zijn gebleven.

OPMERKING: Het gebruik van antidepressiva of antiepileptische medicijnen voor een behandeling die niet in verband staat met aanvallen is toegestaan als de dosis minimaal 60 dagen voor deelname onveranderd is gebleven;

* Eerdere deelname aan een klinisch onderzoek naar Dimebon;

* Deelname aan een onderzoek naar onderzoeksmedicatie of -apparaten in de 30 dagen voor deelname aan het onderzoek, of
* als het medicatieonderzoek medicijnen tegen AD betrof * in de 90 dagen voor deelname aan het onderzoek;

* Behandeling met immunomodulators tegen AD (vaccines, antilichamen, intraveneus toegediende immunoglobuline enz.) in de afgelopen twee jaar.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-01-2009
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dimebon
Generieke naam:	Dimebon

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2009
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	ID
EudraCT	EUCTR2008-000095-25-NL
CCMO	NL23983.029.08