

Dubbelblind placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van meerdere doseringen van in een ader toegediende MIJ821 en uitgebreide standaardbehandeling voor een snelle vermindering van een ernstige depressieve stoornis bij proefpersonen met gedachten en/of plannen voor zelfdoding

Gepubliceerd: 23-03-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Het belangrijkste doel van het onderzoek is om de dosisselectie te ondersteunen voor toekomstige klinische fase 3-onderzoeken door de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van vier MIJ821-doses (0,0048, 0,016, 0,048 en 0,16 mg / kg) die om de week...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51020

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CMIJ821A12201

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

depressie, een ernstige depressieve stoornis bij proefpersonen met zelfmoordgedachten en/of plannen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV (sponsor/verrichter van het onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ernstig depressieve stoornis, MIJ821, suicidale gedachten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de MADRS-totaalscore 24 uur na de start van de eerste infusie

Secundaire uitkomstmaten

* Aantal en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen

(TEAE's), inclusief AE's van bijzonder belang in de behandelperiode

* Percentage deelnemers dat voldoet aan de responscriteria ($\geq 50\%$ afname van de MADRS-totaalscore ten opzichte van baseline) in de tijd in de behandelperiode.

Percentage deelnemers dat voldoet aan de criteria

voor aanhoudende respons ($\geq 50\%$ afname ten opzichte van de uitgangswaarde van de totale MADRS-score gedurende een periode van ten minste vier weken) in de behandelperiode

Percentage deelnemers dat voldoet aan remissiecriteria (MADRS-totaalscore van

≤ 12) in de loop van de tijd in de behandelperiode

Percentage deelnemers dat voldoet aan de criteria voor aanhoudende remissie

(MADRS-totaalscore van ≤ 12 gehandhaafd gedurende een periode van ten minste vier weken) in de behandelperiode

Percentage deelnemers dat voldoet aan de criteria voor terugval in de gehele gerandomiseerde populatie gedurende een vaste periode in de verlengingsperiode

Percentage terugkerende deelnemers dat voldoet aan de responscriteria of remissiecriteria na de eerste infusie van MIJ821-herbehandeling in de verlengingsperiode

* PK-parameters van MIJ821 in plasma na 1e infusie beschreven door AUClast, Cmax, Tmax (parameters niet beperkt) en na elke infusie beschreven door Cmax en Tmax.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Depressie is een ernstige en levensbedreigende aandoening met hoge morbiditeitscijfers en een chronisch ziekteverloop. Ernstig depressieve stoornis (MDD) is de psychiatrische diagnose die het meest geassocieerd wordt met zelfmoord. Wereldwijd sterven jaarlijks bijna 800.000 mensen als gevolg van zelfmoord. De tijd tussen het begin van suïcidale ideevorming en zelfmoordpoging is vaak erg kort en kan minuten of een paar dagen duren, wat de noodzaak van een dringende interventie en ontwikkeling van nieuwe antidepressieve therapieën met een snel begin benadrukt. Gezamenlijke inspanningen in de afgelopen 40 jaar hebben geleid tot de introductie van veiligere, beter verdragen en gemakkelijker voor te schrijven antidepressiva, met name selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's). Niettemin reageert ongeveer 30 tot 40% van de patiënten met MDD niet op eerstelijnsbehandelingen, waaronder orale antidepressiva van alle klassen (SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva (TCA's, enz.) en psychotherapie. Bovendien duurt de eerste reactie op de behandeling, zelfs als deze effectief is, vaak minstens vier

weken, wat leidt tot meer lijden, meer kosten en suïcidaal risico. Er blijft een aanhoudende grote behoefte aan snelwerkende, ofwel effectievere ofwel beter verdragen behandelingen die op een effectieve manier een depressieve episode kunnen onderbreken, suïcidaliteit kunnen verminderen en ook toekomstige depressieve episodes kunnen voorkomen.

Ketamine en esketamine (N-methyl-D-aspartaat (NMDA) -receptorantagonisten) hebben een bepaald niveau van werkzaamheid aangetoond en vertoonden een snelle werking; hun veiligheidsprofiel is niet zonder bijwerkingen die betekenisvol zijn voor zowel patiënten als klinici. Het richten op een specifieke subset van NMDA-receptor (NMDAR) is een benadering om mogelijk de nadelige effecten van NMDAR-remming te verminderen terwijl de antidepressieve werkzaamheid behouden blijft.

MIJ821 is een zeer krachtige, selectieve en reversibele NR2B-NMDA-receptor NAM met laag molecuulgewicht. MIJ821 is bedoeld om te worden bestudeerd als een kortdurende behandeling gedurende 6 weken in combinatie met farmacologische antidepressiva SoC-behandeling, voor de snelle vermindering van depressieve symptomen bij volwassen patiënten met MDD die opzettelijke suïcidale gedachten hebben. Deze behandelingsaanpak is bedoeld om deze patiënten in staat te stellen snel een significante verbetering van hun depressieve symptomen en zelfmoordgedachten te bereiken.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van het onderzoek is om de dosisselectie te ondersteunen voor toekomstige klinische fase 3-onderzoeken door de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van vier MIJ821-doses (0,0048, 0,016, 0,048 en 0,16 mg / kg) die om de week worden toegediend via intraveneuze infusie bovenop farmacologische behandeling met antidepressiva, in vergelijking met placebo plus farmacologische behandeling met antidepressiva, voor de snelle vermindering van de symptomen van MDD bij deelnemers met suïcidale gedachten en/of plannen. Daarnaast zal de studie het effect onderzoeken van toediening van een eenmalige dosis MIJ821 0,16 en 0,048 mg / kg voor de behandeling van MDD bij deelnemers met suïcidale gedachten en/of plannen.

De studie zal ook een verlengingsperiode van 12 maanden hebben om de duur van het effect van de studiebehandeling en het effect van MIJ821 op het aantal recidieven te onderzoeken, evenals de veiligheid van herhaalde toediening van MIJ821.

Onderzoekopzet

Dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie met meerdere doseringen. Het onderzoek bestaat uit een screeningperiode (maximaal 48 uur), een dubbelblinde behandelperiode (6 weken) en een verlengingsperiode (maximaal 52 weken) voor deelnemers die aan het einde van de behandelperiode als responders of remitters zijn geclassificeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intraveneuze MIJ821 toegediend als een 40 minuten durend infuus naast uitgebreide standaardbehandeling. Behandelgroepen (verhouding 2:1:2:2:2:2:2): - placebo om de week - MIJ821 0,0048 mg / kg eenmaal per twee weken - MIJ821 0,016 mg / kg eenmaal per twee weken - MIJ821 0,048 mg / kg eenmaal per twee weken - MIJ821 0,16 mg / kg eenmaal per twee weken - MIJ821 0,048 mg / kg eenmalig infuus met twee opeenvolgende placebodoseringen om de twee weken - MIJ821 0,16 mg / kg eenmalig infuus met twee opeenvolgende placebodoseringen om de twee weken

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van MIJ821:

- Zeer gebruikelijke bijwerkingen (bij ongeveer 1 op elke 10 mensen): duizeligheid, slaperigheid, abnormaal gevoel en verhoogde bloeddruk.
- Gebruikelijke bijwerkingen (bij 1 op elke 100 personen): dissociatieve stoornis (gevoel los te staan van jezelf, je gedachten, gevoelens en herinneringen), geheugenproblemen en misselijkheid.
- ECG wijzigingen (met of zonder verschijnselen) en gedachten voor zelfdoding zijn een enkele keer gemeld.
- Tot de risico*s van een infuus behoren pijn, zwelling, roodheid of infectie op de plaats van het infuus. De bijwerkingen verdwijnen weer binnen enkele uren na afloop van het infuus. Als een bijwerking blijft bestaan, moet u misschien langer ter observatie in het ziekenhuis blijven tot de bijwerking verdwenen of gestabiliseerd is.

Ongemakken en risico*s van onderzoekstesten en -procedures:

De onderzoekstesten worden ook tijdens de gebruikelijke medische behandeling regelmatig toegepast.

- Bloedafnames: bloedprikken kan pijn doen of een bloeditstorting geven. Soms valt iemand flauw.
- Een ECG of een Holter monitoring veroorzaakt niet of nauwelijks ongemak of risico.

Meedoen aan het onderzoek kost de proefpersoon extra tijd.

De proefpersoon moet opgenomen worden in het ziekenhuis.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende toestemmingsverklaring dient verkregen te worden voor deelname aan de studie.
2. Mannen en vrouwen van 18 t/m 65 jaar en lichaamsgewicht 50-120 kg (inclusief) ten tijde van screening.
3. Door DSM-5 gedefinieerde depressieve stoornis (MDD) met een huidige depressieve episode (MDE) zonder psychotische kenmerken op het moment van screening op basis van klinische beoordeling en bevestigd door het Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) beoordeeld tijdens screening.
4. Proefpersonen dienen actuele zelfmoordgedachten en/of plannen te hebben, bevestigd door JA-beantwoording op vraag B3 EN ofwel vraag B10 ofwel vraag B11 verkregen met de M.I.N.I. tijdens de screening.
5. Actuele zelfmoordgedachten en/of plannen, bevestigd door JA-beantwoording op vraag 3 EN ofwel vraag 9 ofwel vraag 10 verkregen uit de SSTs ten tijde van baseline.
6. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score >28 ten tijde van

screening en voor randomisatie op Dag 1.

7. Proefpersonen dienen toe te stemmen om standaardbehandeling te krijgen voor de behandeling van MDD (zoals besloten door de behandelend arts gebaseerd op klinische beoordeling en lokale behandelrichtlijnen) tijdens de duur van het onderzoek.

8. Naar oordeel van de arts is er een acute psychiatische opname nodig om de patient te behandelen, en de patient is al in het ziekenhuis of stemt toe om vrijwillig te worden opgenomen voor de vereiste duur zoals in het protocol beschreven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere of huidige diagnose van bipolaire stoornis, MDD met psychotische kenmerken, schizofrenie of schizo-affectieve stoornis zoals bepaald met M.I.N.I. tijdens screening.
2. Patiënten met een acute stoornis in alcohol- of middelengebruik of met ontwenningsverschijnselen die detoxificatie vereisen, of patiënten die een detoxificatiebehandeling (intramuraal of poliklinisch) hebben ondergaan binnen 1 maand voorafgaand aan de screening.
3. Deelnemer heeft een huidige klinische diagnose van autisme, dementie of intellectueel onvermogen.
4. Geschiedenis van toevallen. NB: koortstuipen tijdens de kindertijd is geen exclusie criterium.
5. Deelnemers met borderline persoonlijkheidsstoornis zoals bepaald met M.I.N.I. tijdens screening.
6. Deelnemers met zelfmoordgedachten en/of plannen primair veroorzaakt door een ander niet-MDD conditie zoals bepaald met M.I.N.I. tijdens screening.
7. Bekende verergering of nieuw optreden van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag tijdens een eerdere behandeling met ketamine of esketamine of binnen 2 maanden na de laatste ketamine- of esketamine toediening.
8. Deelnemers die medicatie gebruiken die volgens het protocol verboden zijn.
9. Inname van de volgende medicatie/psychotherapie:
 - a. esketamine of ketamine 2 maanden voor screening
 - b. monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) 14 dagen voor screening
10. Elke andere aandoening (bijv. bekende leverziekte / leverdisfunctie, actieve maligniteit, enz.) die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de deelnemer in gevaar zou brengen, de naleving zou belemmeren of de voltooiing van het onderzoek zou belemmeren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-01-2022
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
Ander register	CMIJ821A12201
EudraCT	EUCTR2020-003720-16-NL
CCMO	NL75939.100.21