

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met verschillende doses en een laaddosis ter evaluatie van de doeltreffendheid, veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-42160443 als adjuvante therapie bij patiënten met onvoldoende bestreden matige tot ernstige, chronische lage rugpijn

Gepubliceerd: 14-10-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstellingen De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn de evaluatie van de omvang van het analgetische effect over 12 weken van verschillende doseringsschema's van JNJ-42160443 vergeleken met placebo bij proefpersonen met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35462

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pijntherapie voor patiënten met chronische lage rugpijn

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Lage rugpijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lage rugpijn, Monoklonaal antilichaam, Pijnbestrijding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire evaluatie van de werkzaamheid:

De primaire evaluatie van de werkzaamheid is de gemiddelde pijnintensiteitscore aan het einde van de 12 weken durende dubbelblinde werkzaamheidsfase. De tweemaal daagse NRS pijnevaluatie wordt geregistreerd in het e-patiëntendagboek en de vraag zal luiden *Selecteer het cijfer dat het beste uw gemiddelde lage rugpijn beschrijft tijdens de afgelopen 12 uur op een schaal van 0 tot 10, waar 0=geen pijn en 10=de ergste denkbare pijn*. De beginscore wordt gedefinieerd als de gemiddelde pijnintensiteitscores over de laatste 3 dagen van pijnsscores vóór de willekeurige indeling. De score aan het einde van de 12 weken durende dubbelblinde werkzaamheidsfase wordt gedefinieerd als de gemiddelde pijnintensiteitscores over de laatste 7 dagen van deze fase. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is de verandering van baseline tot het einde van de 12 weken durende dubbelblinde werkzaamheidsfase in de gemiddelde pijnintensiteitscore.

Secundaire uitkomstmaten

De cruciale evaluaties voor secundaire werkzaamheid zijn:

- ODI subschalen en totale score
- BPI Short Form voor intensiteit van de pijn en pijninterferentiesubschalen
- PGA

Verkennde evaluaties zijn:

- Gebruik van noodmedicatie
- Gemiddelde pijnintensiteit in de laatste 24 uur voor tot 2 significante

bronnen van pijn zonder verband met lage rugpijn

- Dagelijkse evaluatie van de interferentie met de slaap
- MOS Slaapsubschalen
- SF-36 Vragenlijst gezondheidstoestand, subschalen
- Vragenlijst productiviteit werk

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie engelse samenvatting.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn de evaluatie van de omvang van het analgetische effect over 12 weken van verschillende doseringsschema's van JNJ-42160443 vergeleken met placebo bij proefpersonen met matige tot ernstige, chronische lage rugpijn die onvoldoende beheerst wordt door standaard pijntherapie, en voor de evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van herhaalde SC toediening van JNJ-42160443 bij deze populatie.

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Evaluatie van de werkzaamheid van JNJ-42160443 vergeleken met placebo gemeten

aan de invaliditeit door rugpijn met subschalen en totale scores van de Oswestry Disability Index (ODI)

- Evaluatie van de werkzaamheid van JNJ-42160443 vergeleken met placebo gemeten aan subschalen en totale scores van de korte pijninventaris (Brief Pain Inventory, BPI) voor de ernst van de pijn en pijninterferentie
- Evaluatie van de werkzaamheid van JNJ-42160443 vergeleken met placebo gemeten aan door de algemene patiëntevaluatie (Patient Global Assessment, PGA)

Andere secundaire doelstellingen zijn:

- Evaluatie van de farmacokinetiek van JNJ-42160043 na herhaalde toediening van JNJ 42160443. Er zal een populatie-PK-benadering worden gebruikt om de dispositiekenmerken van JNJ 42160443 in dit onderzoek te bepalen.
- Evaluatie van de immunogeniciteit (antilichamen tegen JNJ-42160443) als gevolg van de behandeling met JNJ 42160443
- Evaluatie van de werkzaamheid op lange termijn, veiligheid, en verdraagbaarheid van JNJ-42160443 bij deze patiëntenpopulatie tijdens de 92 weken durende dubbelblinde verlenging

Verkennde doelstellingen

De verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Evaluatie van de werkzaamheid van JNJ-42160443 vergeleken met placebo gemeten aan de noodmedicatie
- Studie van de effecten van JNJ-42160443 op veranderingen in functionele status (ook het lichamelijk functioneren) en welzijn met subschalen van de korte gezondheidsvragenlijst (Short Form 36, SF-36* Health Survey)
- Studie van de effecten van JNJ-42160443 op dimensies- van slaap en slaperigheid overdag met behulp van een dagelijkse vragenlijst over interferentie met de slaap en de Medical Outcomes Study (MOS) Sleep Scale
- Studie van de ontwikkeling van mogelijke biologische merkers door biochemische analyse van bloed
- Verkenning van PK/farmacodynamische (PD) modellen met behulp van gepoolde gegevens uit ander onderzoek met JNJ 42160443

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met bepaling van het dosisbereik en de laaddosis ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-42160443 bij verschillende doserings- en toedieningsschema's bij proefpersonen met matige tot ernstige chronische lage rugpijn die onvoldoende gecontroleerd wordt door standaard pijntherapie. Het onderzoek omvat een selectiefase van 3 weken, een dubbelblinde werkzaamheidsfase van 12 weken, een dubbelblind vervolg van 92 weken, en een nabehandelingsfase van 26 weken. De selectiefase kan tot 3 maanden worden verlengd om te voldoen aan de inclusiecriteria van anticonceptie voor vrouwen, maar de veiligheidsevaluaties in het begin moeten uitgevoerd worden binnen 3 weken vóór de eerste toediening van onderzoeksgeneesmiddel. Ongeveer 360 patiënten zullen gerekruteerd en willekeurig ingedeeld worden op ofwel placebo ofwel 1 van de 4 behandelingschema's met JNJ 4216043, met 72 patiënten in elke behandelingsgroep.

Het onderzoek zal ongeveer 41 weken duren (3 weken voor de selectiefase, 12 weken voor de dubbelblinde werkzaamheidsfase, en 26 weken voor de nabehandelingsfase voor immunogeniciteitsevaluaties) voor patiënten die niet verdergaan met de dubbelblinde verlenging. Het onderzoek duurt voor een patiënt die zowel de dubbelblinde werkzaamheids- als extensiefasen afwerkt ongeveer 133 weken (3 weken voor de selectiefase, 12 weken voor de dubbelblinde werkzaamheidsfase, 92 weken voor de dubbelblinde verlenging, en 26 weken voor de nabehandelingsfase voor immunogeniciteitsevaluaties).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden willekeurig toegewezen aan placebo of 1 van de 4 behandelingschema's met JNJ-42160443: 1 mg om de 4 weken, 3 mg om de 4 weken, een initiële laaddosis van 6 mg gevolgd door 3 mg om de 4 weken, en 10 mg om de 4 weken. Binnen elke cohort van ongeveer 90 patiënten, worden de patiënten willekeurig ingedeeld in de behandelingen met een verhouding van 4:1 op placebo of 1 van de 4 behandelingschema's met JNJ 42160443 (actieve behandeling:placebo 72:18 patiënten in elke behandelingscohort). De doses van JNJ-42160443 of placebo worden toegediend als SC injectie in de dij. Een alternatieve toedieningslocatie, alleen te gebruiken als het onderzoeksgeneesmiddel niet toegediend kan worden in de dij, is de buik (vermijd het gebied van 5 cm rond de navel). JNJ-42160443 zal verstrekt worden in injectieflacons met een inhoud van 1 ml oplossing (10 mg/ml). De doses worden toegediend per volume (bv. 1 mg=0,1 ml, 3 mg=0,3 ml, 6 mg=0,6 ml, 10 mg=1 ml). Elk van de 4 cohorten krijgt een verschillend doseringsvolume en het placebovolume zal overeenkomen met dat voor de behandeling in de overeenkomstige cohort. Bloed voor PK wordt afgenomen vóór de toediening van elke dosis JNJ 42160443. Een apotheekgids met gedetailleerde informatie over de dosisbereiding en toedieningsinstructies zal aan elk onderzoekscentrum verstrekt worden. Tijdens de dubbelblinde verlengingsfase blijven patiënten in dezelfde blinde behandelingsgroep als waarin ze aanvankelijk werden ingedeeld, en krijgen ze hetzelfde injectievolume (inclusief placebopatiënten).

Inschatting van belasting en risico

Belasting voor de patiënten

- Tijdens de eerste 3 maanden zal hen gevraagd worden 2x daags een elektronisch dagboek in te vullen om pijnscore, score slaapkwaliteit en eventuele noodmedicatie te rapporteren.
- Patiënt komt maandelijks naar het ziekenhuis voor toediening studiemedicatie. Tijdens deze visites worden een aantal vragenlijsten aangevuld en worden neurologische onderzoeken gedaan. Na toediening studiemedicatie blijft de patiënt nog 30 minuten onder supervisie van de staf. deze bezoeken kunnen telkens 1.5 tot 2u duren.

Mogelijke risico's en nevenwerkingen : zie eerder (E9)

Voordelen : mogelijke pijnverlichting dankzij studiemedicatie

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Postbus 90240
5000 LT Tilburg
Nederland

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Postbus 90240
5000 LT Tilburg
Nederland

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)

- Mannelijk of vrouwelijk, leeftijden van 18 t/m 70 jaar
- Gedocumenteerde klinische diagnose van matige tot ernstige, chronische LBP waar geen afdoende pijnstilling was met eerdere analgetische behandelingen en die (volgens de anamnese) aanwezig moet zijn geweest gedurende ten minste:
 - * 20 dagen/maand
 - * 3 uur/dag
 - * 6 maanden

- LBP volgens de Quebec Task Force Classification for Spinal Disorders (zie bijvoegsel 1) geclassificeerd als
 - Categorie 1: pijn zonder uitstraling naar de extremiteit of
 - Categorie 2: pijn met uitstraling proximaal van de knie en zonder neurologische tekens
- Een gemiddelde pijnintensiteitscore * 5 over de laatste 3 dagen van pijnscores vóór de randomisatie (dag 1) met gebruik van een NRS met 11 punten, met een minimale individuele evaluatiescore * 2. De deelnemers moeten ten minste 5 van de 6 mogelijke evaluaties hebben (tweemaal daagse evaluaties in de laatste 3 dagen van pijnscores).
- Ten minste 1 van de volgende analgetische behandelingen hebben gehad:
 - Een stabiele dosis NSAID*s gedurende ten minste 5 dagen per week in de 4 weken vóór de selectie
 - Een stabiele dosis opiaten met onmiddellijke afgifte gedurende ten minste 5 dagen per week in de 4 weken vóór de selectie, maar niet méér dan 200 mg orale morfine-equivalenten per dag (zie bijvoegsel 16, Conversietabel voor equi-analgetische werkingskracht)
 - Een stabiele dosis langwerkende opiaten in de 4 weken vóór de selectie, maar niet méér dan 200 mg orale morfine-equivalenten per dag (zie bijvoegsel 16, Conversietabel voor equi-analgetische werkingskracht); personen behandeld met langwerkende opiaten die opiaten met onmiddellijke afgifte gebruiken voor doorbraakpijn, mogen gemiddeld niet méér dan 2 dosissen opiaten met onmiddellijke afgifte per dag gebruiken tijdens een periode van 7 dagen
- Een MMSE-score * 26 bij de selectie
- Deelnemers die seksueel actief zijn moeten instemmen met het gebruik van een gedocumenteerde en medisch aanvaardbare zeer doeltreffende contraceptiemethode (faalpercentage * 1% per jaar) tijdens de gehele duur van de studie vanaf de selectie tot 6 maanden na de laatste toediening van het studiemiddel
 - Medisch aanvaardbare, zeer doeltreffende contraceptiemethoden die door de deelnemer en/of de partner mogen worden gebruikt, omvatten orale, transdermale, implanteerbare of injecteerbare hormonale contraceptie, spiraaltje (IUD), tubectomie of vasectomie
 - Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet de contraceptie consistent gebruikt zijn geweest in de laatste 3 maanden vóór de eerste toediening van het studiemiddel. De selectiefase mag uitgebreid worden tot 3 maanden om aan deze vereisten te voldoen, maar de beginevaluatie voor veiligheid moeten in de 3 weken vóór de eerste toediening van het studiemiddel uitgevoerd worden.
 - De deelnemer of de partner mogen ook postmenopauzaal zijn (afwezigheid van menstruatie gedurende ten minste 12 maanden) of chirurgisch gesteriliseerd
 - Bovendien moeten deelnemers ermee instemmen vanaf de selectie tot 6 maanden na de laatste toediening van het studiemiddel geen sperma of eicellen te doneren of een zwangerschap na te streven.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bij de selectie een negatief resultaat hebben voor de serumzwangerschapstest op * humaan choriongonadotropine (* hCG) en een negatief resultaat voor de * hCG zwangerschapstest op de urine bij de randomisatie (dag 1)
- Deelnemers moeten medisch stabiel zijn op basis van een klinisch onderzoek, medische voorgeschiedenis, vitale tekens, klinische laboratoriumtests en ecg met 12 afleidingen uitgevoerd bij de selectie
- Deelnemers moeten bereid/in staat zijn om de studieprocedures en evaluaties zoals aangegeven in het protocol na te leven, met inbegrip van het invullen van alle PRO-schalen en vragenlijsten

- Deelnemers moeten bereid/in staat zijn de verboden en beperkingen aangegeven in dit protocol na te leven
- Deelnemers moeten een toestemmingsformulier hebben ondertekend met de verklaring dat zij het doel en de vereiste procedures van de studie begrijpen en bereid zijn deel te nemen aan de studie.
- Om deel te nemen aan het optionele farmacogenomische onderdeel van deze studie, moeten deelnemers een toestemmingsformulier voor het farmacogenomische onderzoek hebben ondertekend, met de verklaring bereid te zijn tot deelname aan het farmacogenomische onderdeel van de studie (voor zover lokale richtlijnen dit toestaan). Een weigering om toe te stemmen met dit onderdeel is geen reden tot uitsluiting van een deelnemer uit de klinische studie.

Om deel te nemen aan de dubbelblinde uitbreidingsfase, moeten de deelnemers voldoen aan de volgende criteria:

- Deelnemers moeten de dubbelblinde werkzaamheidsfase van de studie beëindigd hebben
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten op het einde van de dubbelblinde werkzaamheidsfase (week 13) een negatief resultaat voor de * hCG-zwangerschapstest op de urine hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een LBP geclassificeerd volgens de Quebec Task Force Classification for Spinal Disorders (zie bijvoegsel 1) als
 - Categorie 3: pijn met uitstraling distaal voorbij de knie en zonder neurologische tekens of
 - Categorie 4: Pijn met uitstraling tot de extremiteit en met neurologische tekens (b.v. focale spierzwakte, asymmetrische reflexen, sensorieel verlies in een dermatoom)
- Voorgeschiedenis van een van de volgende in het afgelopen jaar:
 - Convulsieve aandoening
 - Intrathecale behandeling, epidurale behandeling en ventriculaire shunts
 - Licht of matig traumatisch hersenletsel
 - Beroerte
 - TIA
 - Meningitis
- Voorgeschiedenis van hersenchirurgie in de afgelopen 15 jaar bestaande uit * 1 van de volgende of met residuele sequelen die wijzen op tijdelijke veranderingen van het bewustzijn:
 - Hersenschudding
 - Intracraniaal hematoom
 - Bewustzijnsverlies of posttraumatische amnesie gedurende meer dan 24 uur
- Voorgeschiedenis van epilepsie of multiple sclerose
- Een actieve diagnose van fibromyalgie, complex regionaal pijnsyndroom (met inbegrip van reflex sympathische dystrofie of causalgie), acute compressie van het ruggenmerg, disfunctie van de darm of de blaas als gevolg van compressie van de cauda equina, rugpijn veroorzaakt door secundaire infectie, of pijn veroorzaakt door een bevestigde of vermoede neoplasie
- Nieuwe of onopgeloste neurologische deficits, met inbegrip van progressieve deficits, in de 6 maanden vóór de selectie. Tijdelijke neurologische deficits die in deze periode opgelost zijn,

kunnen toegestaan worden na goedkeuring door de onderzoeker.

- Actieve perifere neuropathie, paresthesie of dysesthesie, of een andere eerder gediagnosticeerde neurologische aandoening die oorzaak is van een van de hoger genoemde symptomen, behalve in verband met lumbosacrale radiculopathie
- Een chirurgische procedure voor LBP in de 6 maanden vóór het selectiebezoek of een geplande chirurgische ingreep voor LBP in de loop van de 12 weken durende dubbelblinde werkzaamheidsfase
- Een voorgeschiedenis van een ingrijpende chirurgische procedure (d.i. met algemene of regionale anesthesie), significant trauma of een niet-helende wonde of ulcus in de 3 maanden vóór het selectiebezoek
- Een zenuw- of plexusblok, met inbegrip van epidurale injecties van steroïden of facet-bloks in de 4 weken vóór het selectiebezoek
- Voorgeschiedenis van diabetes mellitus of laboratoriumresultaten consistent met diabetes mellitus (d.i. nuchtere plasmaglucosespiegel ≥ 126 mg/dl of ≥ 7 mmol/l)
- Alanine-aminotransaminase (ALT) of aspartaataminotransaminase (AST) $\geq 2,5$ maal hoger dan de normale bovengrens (upper limit of normal, ULN)
- Serumcreatinine $\geq 1,8$ mg/dl
- Quetelet-index (BMI) ≥ 35 kg/m²
- Voorgeschiedenis van gebruik van drugs of alcohol in de voorbije 5 jaar
- Voorgeschiedenis of vermoeden van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (NB: Een hiv-test is niet vereist voor deze studie)
- Ernstige depressie gedefinieerd door een score ≥ 29 op de BDI-II bij de selectie
- Elke andere chronische pijn-aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, zou interfereren met de evaluatie van chronische LBP (b.v. artrose, reumatoïde artritis, posttherpetische neuralgie)
- Een voorgeschiedenis van kwaadaardige aandoening in de voorbije 2 jaar, met uitzondering van een met succes behandeld basaalcelcarcinoom
- Een niet-gecontroleerde cardiovasculaire aandoening of hypertensie (herhaalde systolische bloeddruk (SBP) >160 mmHg of diastolische bloeddruk (DBP) > 100 mmHg)
- Een eerdere behandeling met een experimentele NGF-inhibitor
- Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor JNJ-42160443 of de hulpstoffen of van zoogdiercellen afgeleide producten (b.v. ovaria van Chinese hamster) (zie rubriek 14.1, Fysische beschrijving van het studiemiddel, voor een lijst van de excipientia van JNJ-42160443)
- Een behandeling met een experimenteel middel of het gebruik van een experimenteel medisch toestel in de 30 dagen vóór het selectiebezoek (of 5 halfwaardetijden van het experimentele middel zo langer) of huidige deelname aan een wetenschappelijk onderzoek
- Zwangerschap of borstvoeding
- Een lopende betwisting wegens chronische pijn of invaliditeit
- Elke aandoening die naar de mening van de onderzoeker het welzijn van de deelnemer of het verloop van de studie in gevaar zou brengen of de deelnemer zou beletten aan de studievereisten te voldoen
- Werknemers van de onderzoeker of van het centrum, met directe betrokkenheid bij de voorgestelde studie of bij andere studies onder leiding van de onderzoeker of het centrum, evenals familieleden van de werknemers of van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-09-2009
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet gekend
Generieke naam:	nog niet gekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-12-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2009-009857-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00973024
CCMO	NL27682.068.09