

Een gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, placebo-gecontroleerde studie met parallelle groepen om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacodynamische eigenschappen van JNJ-54175446 te onderzoeken bij patiënten met een depressieve stoornis.

Gepubliceerd: 18-07-2016 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Hoofddoel:-Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-54175446 bij patiënten met depressie.Secundaire doelstellingen:- Het effect van de JNJ-54175446 versus placebo op door totale slaap deprivatie-geïnduceerde veranderingen in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42977

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid farmacodynamiek van JNJ-54175446 in depressieve stoornis.

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

depressieve stoornis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: depressie, farmacodynamiek, JNJ-54175446

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bijwerkingen

Medicatie gebruik

Bloed en urine monsters voor klinische laboratoriumtests

Twaalf-lead electro cardiogram,

Vitale functies

Lichamelijk onderzoek

Secundaire uitkomstmaten

Evaluatie van depressie door de gestructureerde interview gids voor de Hamilton

Depression Rating Schaal en IDS-C30. De Ruminative response schaal de Quick

Inventory of Depressive Symptomatology-self report-16 en Quick Inventory of

Depressive Symptomatology-self report-10 zal worden ingevuld door de patient.

Evaluatie van anhedonia door gebruik van de probabilistische beloning test.

De Snaith-Hamilton Pleasure Scale (shaps) en de Profile of Mood States meten

individuele gemoedstoestanden.

Farmacokinetische monsters

Evaluatie van de slaap met behulp van polysomnografie.

Farmacodynamische evaluatie met behulp van Adaptive tracking en een

Neurofunctie en cognitieve test batterij.

5 minuten ogen open en de ogen gesloten in combinatie met electro encephalogram, drie-keus waakzaamheid taak.

Evaluatie van de positieve en negatieve invloed op de emotionele gezichten herkenningstaak.

Biomarker evaluatie:

JNJ-54175446 veroorzaakt concentratieafhankelijke verlaging van de interleukine-1 β [in relatie tot de P2X7 receptor allelvariatie] ex vivo.

Panel van biomarkers met cytokinen / inflammatoire biomarkers, activiteit van het immuunsysteem, Hypothalamus-hypofyse-bijnier-as activatie, Neurale groeifactoren en metabole factoren waaronder de vrijlating ex vivo van interleukine-10, interleukine-6, interleukine-1 β en tumor necrosis factor alpha.

Speekselmonsters voor het meten van cortisol concentraties

Farmacogenomische bloedmonsters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

JNJ-54175446 is een oraal toegediende centraal zenuwstelsel penetrerende selectieve P2X7 receptor antagonist. De P2X7-receptor is een adenosine trifosfaat poort ionkanaal die een rol speelt bij signaaltransductie tussen neuronen en gliale cellen en vice versa. Zowel in het perifere en centrale zenuwstelsel is de P2X7 receptor goed gekarakteriseerd voor zijn rol bij de afgifte van pro-inflammatoire cytokine interleukine 1 β door middel van inflammasoom activatie. JNJ-54175446 is in ontwikkeling door Janssen Research and Development (JRD) voor de behandeling van

stemmingsstoornissen zoals uni- en bipolaire depressie. Dit wordt de derde studie met JNJ-54175446 bij de mens. Hiervoor werden 54175446EDI1001 (enkele oplopende dosis studie) en 54175446EDI1002 (meervoudige oplopende dosis studie) uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

-Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-54175446 bij patiënten met depressie.

Secundaire doelstellingen:

- Het effect van de JNJ-54175446 versus placebo op door totale slaap deprivatie-geïnduceerde veranderingen in depressieve symptomen op depressie schalen of emotioneel geheugen, gemoedstoestand emotionele gezichten erkenning test, evaluatie van anhedonie door probabilistische responsbias en de Snaith-Hamilton Pleasure Schaal.
- Het effect van de JNJ-54175446 versus placebo op totale slaap deprivatie-geïnduceerde veranderingen in biomarker profielen .
- Het effect van de JNJ-54175446 versus placebo op de slaap architectuur en de kwaliteit, oplosbare biomarkers en motor leren en aandacht.
- Het karakteriseren van de farmacokinetiek van JNJ-54175446 bij mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met depressie (en de mogelijke interactie met selectieve serotonine heropname remmers).

Exploratieve doelstellingen:

- De verandering van depressie-gerelateerde biomarkers (hypothalamus hypofyse bijnier as functie biomarkers voor activering van het immuunsysteem en oxidatieve stress) met betrekking tot de klinische respons depressie symptomen en slaapparameters bij behandeling met JNJ-54.175.446, totale slaap deprivatie en placebo.
- de relatie tussen depressieve symptomen en positieve gemoedstoestand en het effect van de behandeling met JNJ-54175446 op deze relaties.

Onderzoeksopzet

Dit zal een multi-center, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studie worden bij 64 patiënten met een depressieve episode die geen behandeling krijgen of worden behandeld met een selectieve serotonine heropname inhibitor. Verwacht wordt dat ongeveer 60 patiënten de studie voltooid. Als er meer dan 4 personen afvallen voor dag 10 van de studie periode, zullen ze worden vervangen. Voor alle patiënten, zal dit onderzoek bestaan uit een keuring (tussen 28 en 2 dagen voor de eerste toediening), een parallelgroep behandelingsfase van 12 dagen waarin de patiënten dagelijks wordt gedoseerd met onderzoeksmedicatie vanaf dag 1 tot 10, en nakeuring na ongeveer 1 week na de laatste dosis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

JNJ-54175446 geleverd voor dit onderzoek is geformuleerd als een 20 mg / ml suspensie voor orale toediening. De suspensie voor dosering is een gebroken wit tot gele suspensie. Placebo JNJ-54175446 wordt geleverd als een heldere oplossing met een bittermakend middel. 24 patiënten worden gerandomiseerd in groep A en ontvangen JNJ-54.175.446 600 mg op dag 1 en JNJ-54.175.446 150 mg van dag 2 tot dag 10. 24 patiënten worden gerandomiseerd in groep B en ontvangen placebo op dag 1-3, JNJ-54.175.446 600 mg of placebo op dag 4 en JNJ-54.175.446 150 mg of placebo vanaf dag 5-10. 16 patiënten worden gerandomiseerd in groep C en ontvangen placebo gedurende de gehele duur van de studie. Het onderzoeksmiddel (JNJ-54175446 / placebo) wordt eenmaal per dag met 240 ml water worden toegediend tussen 08:00 uur en 10:00 uur. Voorafgaand aan het doseren van onderwerpen zal een standaard ontbijt binnen een periode van 30 minuten worden gegeten. Het onderzoeksmiddel zal worden toegediend aan elke patiënt 30 minuten na het begin van het ontbijt.

Inschatting van belasting en risico

Dit zal de eerste patiënten studie zijn waarbij de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van JNJ-54175446 wordt onderzocht. Bij gezonde proefpersonen werd JNJ-54175446 goed verdragen tot 600 mg (één enkele dosis) en 450 mg / dag gedurende 11 dagen.

totale slaap deprivatie verhoogt circulerende plasma cytokine niveaus, inclusief de IL-1beta en de noodzaak van herstel slapen. Verder wordt totale slaapdeprivatie geassocieerd met een voorbijgaande herstel van depressieve symptomen, over het algemeen is dit omkeerbaar door 1 nacht van herstel slaap.

Veiligheids data tot nu toe zijn gegenereerd uit een onderzoek met een eenmalige dosis in gezonde proefpersonen en in een meervoudige dosis studie bij gezonde proefpersonen. Echter, voor te bereiden op verdere studies, is het nodig om gegevens over de veiligheid in de doelgroep (depressieve patiënten) te genereren.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

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)

1. Proefpersonen moeten mannen of vrouwen, van 18 tot en met 64 jaar zijn.
2. Moeten een Body Mass Index tussen 18 en 32 kg / m² hebben, inclusief.
3. In verband met symptomen van depressie:
 - Moet de proefpersoon voldoen aan de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV of V diagnostische criteria voor Major Depressive Disorder; International Classification of Diseases code F32.x en F33.x), zonder psychotische kenmerken, zoals bevestigd door de Mini International Neuropsychiatric Interview 6.0.
 - Moet een proefpersoon een Inventory of Depressive Symptomatology-30 totale score ≥ 30 met behulp van de semi-gestructureerde interview gids voor de Inventory of Depressive Symptomatology-30 hebben.
4. Is de proefpersoon tijdens deze episode van depressie, behandelingsnaïef of behandeld met ten hoogste één selectieve serotonine heropname remmer gedurende een minimum van 6 weken en een maximum van 6 maanden en wordt de proefpersoon behandeld met een adequate dosis, een gedeeltelijke respons tonende bij inschrijving?
5. Proefpersonen moeten medisch stabiel zijn op basis van klinische laboratoriumtests, medische geschiedenis, vitale functies, en 12-lead electrocardiogram uitgevoerd tijdens de keuring en baseline (voor klinische laboratoriumtests zullen alleen keuringsresultaten worden beschouwd). Indien de resultaten van het serumchemiepanel, hematologie of urineonderzoek buiten de normale referentiewaarden vallen, zal het opnieuw testen van abnormale lab

waarde(n) die kunnen leiden tot uitsluiting eenmaal toegestaan worden **tijdens de keuringsfase. Een hertest van een abnormale electrocardiogram waarde zal één keer worden toegestaan **in de keuringsfase. Bloeddruk is het gemiddelde van 2 metingen.

- De proefpersoon kan worden geïnccludeerd indien naar het oordeel van de onderzoeker de afwijkingen of deviaties van het normale niet klinisch significant zijn of passend en redelijk voor de onderzoeksgroep die in het kader van studie bestudeerd wordt. Deze bepaling dient te worden opgenomen in brondocumenten van de proefpersoon en door de onderzoeker geparafeerd te worden.

6. Mannen die seksueel actief zijn met een vrouw in de vruchtbare leeftijd en geen vasectomie hebben gehad moet instemmen met het gebruik van een barrière methode voor geboortebeperking zoals een condoom of het hebben van een partner met afsluitende kap (diafragma of cervicale/khuis kap) met zaaddodend schuim/gel/ film/ crème/zetpil voor de duur van de studie plus 3 maanden na ontvangst van de laatste dosis van de studiemedicatie, en alle mannen mogen geen sperma doneren tijdens de studie en gedurende 3 maanden na ontvangst van de laatste dosis van de studiemedicatie. Bovendien moeten hun vrouwelijke partners ook een extra methode van anticonceptie (die een hormonale werkwijze kan omvatten, een spiraaltje of een intra-uterien systeem) ten minste dezelfde duur gebruiken:

7. Vóór randomisatie, moet een vrouw ofwel:

- In de niet vruchtbare leeftijd zijn: postmenopauzale (> 45 jaar met amenorroe gedurende ten minste 12 maanden of ouder met amenorroe ten minste 6 maanden en een serum follikel stimulerend hormoon niveau > 40 IU / L); permanent gesteriliseerd zijn (bijvoorbeeld eileiders occlusie, hysterectomie, bilaterale salpingectomy); of anderszins niet in staat zijn om zwanger te worden.

- In de vruchtbare leeftijd zijn en een zeer effectieve methode van anticonceptie beoefenen in overeenstemming met de plaatselijke regelgeving met betrekking tot het gebruik van geboortebeperkende werkwijzen voor proefpersonen die deelnemen aan klinische studies (d.w.z. die resulteert in een minder dan 1% per jaar uitval bij consistent en correct gebruik).

Dit kunnen zijn:

* Gevestigd en voortdurend gebruik van orale, patch, ingespoten of ingebrachte hormonale methoden van anticonceptie in combinatie met een barrière methode.

* Plaatsing van een spiraaltje of intra-uterien systeem in combinatie met een barrière methode.

* De aanvaardbare barrièremethodes omvatten:

- Condoom met zaaddodend schuim/gel/film/crème/zetpil

- Afsluitende kap (diafragma of cervicale/khuis kap) met zaaddodend schuim/gel/film/crème/zetpil

* Mannelijke partner die gesteriliseerd is (de gevasectomiseerde partner moet de enige partner voor de proefpersoon zijn).

* Geheelonthouding (indien dit in overeenstemming is met de gewenste en de gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon).

Vrouwen moeten het eens zijn om deze methoden van anticonceptie in de hele studie en gedurende ten minste 3 maanden na ontvangst van de laatste dosis studiemedicatie te blijven gebruiken.

Als het vruchtbare potentieel verandert na het begin van de studie (bijv. vrouw die niet heteroseksueel actief is actief wordt) moet de vrouw aan een zeer effectieve methode van

anticonceptie beginnen, zoals hierboven beschreven.

8. Een vrouw in de vruchtbare leeftijd moet een negatieve uitslag hebben bij een serum zwangerschapstest tijdens de keuring en een negatieve urine zwangerschapstest bij toelating tot de studie.

9. Een vrouw moet ermee instemmen geen eieren (eicellen) te doneren ten behoeve van geassisteerde voortplanting tijdens de studie en minstens 3 maanden na ontvangst van de laatste dosis studiemedicatie.

10. Proefpersonen moet een informed consent document hebben ondertekend waaruit blijkt dat ze het doel van, en de procedures die nodig zijn voor de studie begrijpen en bereid zijn om aan het onderzoek mee te doen en zich te houden aan de studie procedures en beperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke potentiële proefpersoon die aan één van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan de studie.

1. Heeft een primaire Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- IV of V diagnose van algemene angststoornis, paniekstoornis, obsessief-compulsieve stoornis, posttraumatische

stress-stoornis, anorexia nervosa of boulimia nervosa . Proefpersonen met comorbide GAD, sociale angststoornis of paniekstoornis voor wie MDD wordt beschouwd als de primaire diagnose zijn niet uitgesloten.

2. Heeft een lengte van de huidige depressieve episode > 24 maanden, ondanks adequate behandeling.

3. Heeft meer dan 2 mislukte behandelingen ondergaan met een ander farmacologisch werkingsmechanisme ondanks een adequate dosis en duur tijdens een eerdere, of de huidige depressieve episode.

4. Heeft een huidige of recente geschiedenis van klinisch significante suïcidale gedachten in de afgelopen 6 maanden, wat overeenkomt met een score van 4 (actieve suïcidale ideevorming met enkele intentie om te handelen, zonder concreet plan) of 5 (actieve zelfmoordgedachten met specifiek plan en intentie) voor ideevorming over de CSSRS, of een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag in het afgelopen jaar, zoals gevalideerd door de C-SSRS tijdens de keuring of op Dag 1. Proefpersonen met een eerdere zelfmoordpoging van welke aard ook, of eerdere ernstige suïcidale gedachten/plan van > 6 maanden geleden, moeten zorgvuldig gescreend worden voor de huidige suïcidale gedachten en alleen geïnccludeerd worden naar beoordeling van de onderzoeker.

5. Proefpersoon heeft een geschiedenis van middelenmisbruik stoornis volgens DSM-V criteria, met uitzondering van nicotine of cafeïne, binnen 6 maanden voor keuring. Echter, proefpersonen die een behandeling voor (alcohol) verslaving voltooid hebben meer dan 8 weken voor eerste toediening en die onder voortdurende controle van de studie site staan, mogen geïnccludeerd worden als het risico van terugval marginaal geacht wordt en er geen significante afwijkingen aangetoond zijn in het klinische laboratorium of bij andere pre-dosis veiligheidstests.

6. Proefpersoon heeft positieve testuitslag(en) voor alcohol of drugs (inclusief barbituraten,

methadon, opiaten, cocaïne, cannabinoïden, amfetamine/methamfetamine, benzodiazepines en ecstasy) tijdens de keuring en/of toelating tot de kliniek - proefpersonen met een positieve alcohol of drugs testuitslag tijdens de keuring kunnen de test éénmaal herhalen tijdens de keuringsfase, op basis van het oordeel van de onderzoeker. Deze overweging, en de reden voor het toestaan **van een herhalingstest moet worden geregistreerd in de brondocumenten van de proefpersoon en door de onderzoeker geparafeerd worden. Een positieve alcohol of drugs herhalingstestuitslag betekent uitsluiting.

7. Heeft een huidige diagnose van een psychotische stoornis, MDD met een psychose, bipolaire stoornis, een eetstoornis, mentale retardatie, cluster B persoonlijkheidsstoornis (bijv. borderline antisociale, narcistische persoonlijkheidsstoornis), narcolepsie, centrale slaapapneu, slaap-gerelateerde hypoventilatie, circadiane ritme slaap-waak stoornissen, stof/medicatie-geïnduceerde slaapstoornis of parasomnias (NREM slaap prikkel-aandoeningen, nachtmerrie stoornis, REM-slaap gedragsstoornis).

8. Obstructief slaapapneu/hypopneu (apneu / hypopneu index > 10) of rusteloze benen syndroom (periodieke beenbewegingen met prikkel index > 15) zoals bepaald op de eerste of tweede PSG-registratie tijdens keuring.

9. Proefpersoon heeft het volgende gebruikt :

- monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) binnen 12 weken voor de keuring
- Andere antidepressieve therapie, behalve een SSRI binnen 6 weken voor de keuring
- SSRI > 6 maanden zonder klinisch succes (verergering - geen/minimale verbetering klinische verbetering)

10. Proefpersoon kan niet stoppen met onderstaande medicatie vanaf keuring en gedurende het onderzoek :

- Alle hypnotica waaronder maar niet beperkt tot :
 - o Benzodiazepines
 - o sederende antihistaminica, met inbegrip van chronisch gebruik of diphenhydramine .
 - o Zolpidem, zopiclone, eszopiclone en ramelteon
 - o S-adenosylmethionine (SAME)
 - o Melatonine
- Antipsychotica (D2- antagonisten)
- Lithium en andere stemmingsstabilisatoren
- Opiaten

11. Het gebruik van een recept of over-the-counter medicatie, kruiden medicatie, vitamine- of mineralen supplementen binnen 14 dagen voorafgaand aan toediening van de studiemedicatie (nuitgezonderd zijn paracetamol, acetaminophen, ibuprofen en hormonale anticonceptiemiddelen) . Het gebruik van medicijnen die beschouwd worden als zijnde geen impact op de resultaten van het onderzoek te hebben kunnen worden toegestaan **na overleg tussen de onderzoeker en de verantwoordelijke veiligheidsarts.; Meer exclusiecriteria: Zie protocol pagina's 37- 38

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	31-10-2016
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	JNJ-54175446
Generieke naam:	JNJ-54175446

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-001929-14-NL
CCMO	NL58221.056.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	07-06-2017
Datum resultaten gemeld:	05-12-2019

Datum eerste publicatie onderzoek
23-06-2018

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File