

Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbel-blinde, multipele oplopende dosis studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van JNJ-61393215 in gezonde vrijwilligers te onderzoeken.

Gepubliceerd: 19-12-2016 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

De primaire doelstellingen zijn:- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-61393215 versus placebo na meervoudige oplopende doseringen;- Om de farmacokinetiek van JNJ-61393215 te karakteriseren in plasma en urine na meervoudige oplopende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Angststoornissen en -symptomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45402

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JNJ-61393215 Fase I MAD studie

Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen

Synoniemen aandoening

Angst- en spanningsstoornissen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag International NV
Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacodynamiek, farmacokinetiek, JNJ-61393215

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-61393215 onderzoeken na meerdere achtereenvolgende giften;
2. De farmacokinetiek van JNJ-61393215 onderzoeken na meerdere achtereenvolgende giften;
3. Het effect van JNJ-61393215 op subjectieve angst en panieksymptomen onderzoeken, veroorzaakt door dubbele inhalatie van 35% CO₂.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het effect van JNJ-61393215 op de fysiologische respons op dubbele inhalatie van 35% CO₂ (bijv. veranderingen in bloeddruk en hartfrequentie);
2. Het effect van JNJ-61393215 op de startle potentiatie in de in de onverwachte shock conditie van de fear potentiated startle.
3. Het effect van JNJ-61393215 op alertheid/sedatie door de Bond & Lader Visual

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

JNJ-61393215 is een nieuwe selectieve hoge affiniteit/potente orexine-1-receptor (OX1R) antagonist en potentieel de eerste in zijn klasse voor de behandeling van angst- en spanningsstoornissen. De rol van OX1Rs in complex emotioneel gedrag is in opkomst. Er is bewijs voor de overactivatie van de OX1R route in hyper-arousal toestanden (bijvoorbeeld paniekaanvallen), en diensgevolge zou een selectieve OX1R antagonist overactieve netwerken kunnen dempen zonder het induceren van sedatie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen zijn:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-61393215 versus placebo na meervoudige oplopende doseringen;
- Om de farmacokinetiek van JNJ-61393215 te karakteriseren in plasma en urine na meervoudige oplopende doseringen;
- Om te onderzoeken of JNJ-61393215 subjectieve angst en panieksymptomen, veroorzaakt door dubbele inhalatie van 35% CO₂, vermindert.

De secundaire doelstellingen zijn:

- Om te onderzoeken of JNJ-61393215 de fysiologische respons op dubbele inhalatie van 35% CO₂ (bijv. veranderingen in bloeddruk en hartfrequentie) moduleert;
- Om te onderzoeken of JNJ-61393215 de startle potentiatie in de onverwachte shock conditie vermindert tijdens de fear potentiated startle test;
- Om het effect van JNJ-61393215 op alertheid / sedatie te karakteriseren met de Bond & Lader VAS.

Onderzoekopzet

Deze studie is een meervoudige doseringsfase om de anxiolytische farmacodynamische (PD) eigenschappen vast te stellen van JNJ-61393215. Hiervoor wordt er een CO₂-inademing challenge en de fear potential startle (FPS) paradigma toegepast als een pro-anxiogene stimulus om te onderzoeken of JNJ-61393215 de angstreactie en de angst versterkte schrikreactie vermindert. Er worden 2 dosissen JNJ-61393215 getest; een hoge dosis in de range van 45 tot 90 mg en een lage dosis in de range van 15 tot 30 mg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

JNJ-613932, alprazolam of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Dit is de eerste studie in mensen waarin meerdere doses van JNJ-61393215 zullen worden gegeven.

Dit wordt de tweede studie met JNJ-61393215 in mensen. Preklinische en geblinderde klinische single-dose data (studie 61393215EDI1001/CHDR1613) ondersteunt de dosering van meerdere doses van JNJ-61393215 in mensen.

Gezonde jonge mensen zullen geen gezondheidsvoordeel halen uit deelname aan deze studie. Deze gezonde mannelijke vrijwilligers zullen worden blootgesteld aan een onderzoeksmiddel dat in de vroege ontwikkelingsfase zit. Vrouwen die zwanger kunnen worden zullen niet mogen meedoen, omdat segment II studies nog niet uitgevoerd zijn.

De dosering mag alleen worden opgehoogd als alle relevante data van lagere doseringen uitvoerig zijn geanalyseerd. Proefpersonen zullen onder constante supervisie staan als ze in de kliniek zijn. Proefpersonen zullen tot de morgen van Dag 8 in de kliniek zijn met korte bezoeken op Dag 9 en 10 voor PK afnames.

In preklinisch onderzoek is aangetoond dat hoge doses van JNJ-61393215 leidt tot veranderingen in de bloedstollingsparameters, alsmede een toename in levergewicht. Belangrijk is echter dat alle geobserveerde veranderingen omkeerbaar waren en in de gaten kunnen worden gehouden in de kliniek. Om dit in de gaten te houden, zullen de bloedstolling en leverwaartden tijdens alle stadia van het onderzoek in de gaten worden gehouden om mogelijke risico's snel op te sporen.

JNJ-61393215 is niet genotoxisch.

Potententiële proefpersonen zullen volledig worden geïnformeerd over de risico's en regels van de studie. Tijdens de studie zullen proefpersonen alle nieuwe informatie krijgen die hun keuze tot deelname kan beïnvloeden. Er zal verteld worden dat deelname vrijwillig is en dat deze op elk moment kan worden ingetrokken, zonder opgaaf van reden en zonder straf of verlies van voordelen die deelname met zich meebrengen. Slechts proefpersonen die volledig kennis hebben genomen van de risico's, voordelen en mogelijke bijwerkingen van de studie en vrijwillig hun medewerking hebben toegezegd zullen worden toegelaten in de studie.

Het volledige volume bloed dat zal worden afgenomen zal niet meer zijn dan 450 mL. Dit is veilig en acceptabel in vergelijking met reguliere bloeddonoraties bij

het Rode Kruis.

Acuut inademen van CO₂ is in de afgelopen jaren ontwikkeld, gevalideerd en technisch geïnnoveerd als een betrouwbare model om een acute paniecreactie uit te lokken die lijkt op een paniekaanval. CO₂ en O₂ zijn onschadelijke fysiologische stoffen die worden ingeademd volgens een gestandaardiseerd model dat ontwikkeld is door de Universiteit Maastricht. Sinds meer dan 30 jaar worden in talrijke studies met honderden gezonde vrijwilligers en patiënten met paniekstoornis, sociale angststoornis, posttraumatische stress-stoornis en depressieve stoornis volgens dit protocol. In de meeste van deze studies werd een mengsel van 35% CO₂ / 65% O₂ toegediend als enkele of dubbele vitale capaciteit inhalatie. In geen van de uitgevoerde onderzoeken zijn er acute of chronische bijwerkingen gemeld. Ook zijn er geen ernstige bijwerkingen opgetreden. Om dezelfde mate van veiligheid te garanderen voor de huidige studie, zullen dezelfde absolute en relatieve contraindicaties worden gehandhaafd. Deze zijn opgenomen in de in- en exclusiecriteria van het protocol.

Maastricht Instruments heeft in samenwerking met de Universiteit Maastricht onlangs de CO₂ tolerantie tester (CTT) ontwikkeld. De CTT is een onderzoeksinstrument dat veilig en betrouwbaar paniekaanvallen induceert door toediening van geïnhaleerde 35% CO₂. Daarnaast meet de CTT gelijktijdig fysiologische veranderingen die in verband staan met CO₂-geïnduceerde autonome zenuwstelselactivering zoals hartslag en bloeddruk. In tegenstelling tot eerdere experimentele CO₂ opstellingen, levert de CTT geïntegreerde real-time informatie over paniek gerelateerd aan het autonome zenuwstelsel die na acute CO₂ inhalatie gemakkelijk kunnen worden gecombineerd met subjectieve beoordelingen zoals angst intensiteit. De CTT is bijzonder relevant voor onderzoek op het gebied van angstgerelateerde psychiatrische stoornissen en is een potentieel nuttig instrument voor het ontwikkelen van geneesmiddelen met nieuwe anxiolytische eigenschappen.

De Fear Potentiated Startle is een volledig veilige methode die al jaren wordt toegepast in onderzoek. Proefpersonen worden blootgesteld aan harde geluiden (120 dB voor 50 ms). Door de beperkte duur, geeft dit geen gehoorschade. De toegepaste electrische schokken zijn vervelend, maar niet pijnlijk.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340

BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag International NV

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. Gezonde mannelijke proefpersonen tussen 18 en 55 jaar, inclusief.;2. Proefpersonen moeten een body mass index (BMI) hebben tussen 18.0 en 30.0 kg/m^2 , inclusief . (BMI = gewicht / lengte²);3. Proefpersonen moeten gezond zijn op basis van lichamelijk onderzoek, medische geschiedenis, vitale functies, en 12-lead ECG [incl. QTcF $\leq$ 450 msec voor mannen en $\leq$ 470 msec voor vrouwen] uitgevoerd bij de keuring en de toelating tot de klinische unit. Kleine afwijkingen in ECG, welke niet als klinisch significant door de onderzoeker beschouwd worden, zijn aanvaardbaar. De aanwezigheid van Linker bundeltakblok (LBTB), AV-blok (tweede graads of hoger), of een permanente pacemaker of implanteerbare cardioverter defibrillator [ICD] zal leiden tot uitsluiting.;5.Een man die seksueel actief is met een vrouw, in de vruchtbare leeftijd, en geen vasectomie heeft ondergaan, moet instemmen met een barrière methode van anticonceptie, bijvoorbeeld condoom met zaaddodend schuim / gel / film / creme / zetpil tijdens de studie en voor een minimum van 1 spermatogenese-cyclus (gedefinieerd als ongeveer 90 dagen) na ontvangst van de laatste dosis van de studie drug. De mannelijke proefpersonen mogen geen sperma doneren tijdens de studie en gedurende 3 maanden na ontvangst van de laatste dosis van de studie drug. Bovendien moeten hun vrouwelijke partner ook een zeer effectieve methode van anticonceptie gebruiken voor ten minste dezelfde duur. Voorbeelden van zeer effectieve

contraceptiva zijn bijvoorbeeld implanteerbare progestageen hormoon anticonceptie (remming van de eisprong); spiraaltje ; intra-hormoon vrijgeven systeem (IUS); gesteriliseerde partner; seksuele onthouding (seksuele onthouding wordt beschouwd als een zeer effectieve methode alleen als het betreft het zich onthouden van heteroseksuele gemeenschap gedurende de gehele risico periode van de studie drug. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden beoordeeld in relatie tot de duur van de studie en de geprefereerde en de gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon), gecombineerd (oestrogeen en progestageen-bevattende) hormonale anticonceptie in verband met de remming van de ovulatie. oraal, intra vaginaal, en transdermale; met alleen progestageen hormoon anticonceptie in verband met de remming van de ovulatie: orale en injecteerbare.;6. Stemt in zich te houden aan de studie leefregels die beschreven staan in het protocol. ;7. Elke proefpersoon moet een informed consent formulier (ICF) tekenen, waaruit blijkt dat hij of zij het doel van, en de procedures die nodig zijn voor het onderzoek begrijpt en bereid is om deel te nemen aan het onderzoek.;Specifieke inclusiecriteria voor Deel 2:

- Gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen (voor vrouwelijke proefpersonen geldt dat ze geen kinderen kunnen krijgen) tussen de 18 en 55 jaar, inclusief.;
- Voor randomisatie moeten vrouwelijke proefpersonen geen kinderen kunnen krijgen. Dit is gedefinieerd als:

* Postmenopauzaal

Postmenopauzaal is gedefinieerd als afwezigheid van de menses voor tenminste 12 maanden zonder alternatieve medische verklaring. Een hoge concentratie follikel stimulerend hormoon (FSH, >40 IU/L of mIU/ml) in de postmenopauzale range kan gebruikt worden om de postmenopauzale status van de vrouw te bevestigen als ze geen hormonale replacement therapie of anticonceptie gebruikt. Als de menses minder dan 12 maanden afwezig is, is een enkele FSH meeting onvoldoende.

* Permanente steriliteit

Permanente sterilisatiemethoden zijn hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale tubaligatie of -occlusie en bilaterale oophorectomie.:- Proefpersonen moeten sensitiviteit tonen voor een dubbele inhalatie van 35% CO₂ tijdens de screening of binnen 12 weken voor inname van het studiemiddel. Dit is gedefinieerd als een verandering in PSL-IV score van ≥ 4 met tenminste een 1 punt toename in 4 verschillende symptomen van de PSL-IV en een toename van tenminste 25mm op de VAS voor angstreguleerde symptomen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1.Proefpersoon heeft een geschiedenis van of huidige lever- of nierinsufficiëntie; significant hart-, vaat-, long-, maag-, endocriene, neurologische, hematologische (met inbegrip van stollingsstoornissen), reumatologische, psychiatrische of metabole stoornissen, elke inflammatoire ziekte of een andere ziekte. Kleine afwijkingen, die niet als klinisch significant worden beschouwd door zowel de onderzoeker als de verantwoordelijke arts van Janssen, zijn aanvaardbaar.;2.1 Actuele of een geschiedenis van psychiatrische aandoeningen geclassificeerd volgens DSM-IV of DSM-V.;3.1 Proefpersoon heeft bij de keuring leverfunctietestwaarden (met inbegrip van ALT, AST, gGT, ALP en bilirubine) die 1.5 keer de bovengrens van normaal overschrijden. ;4.Proefpersoon heeft een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <60 ml / min / 1,73m² bij de keuring (verstrekkt door de lokale

laboratorium).;5.Proefpersoon heeft een hartslag van <50 bmp of >100 of een systolische bloed druk van > 150 mmHg bij de keuring of voor de toelating naar de klinische afdeling.

;Specifieke exclusiecriteria voor Deel 2:

- Contraindicaties voor het gebruik van alprazolam volgens lokale voorschriften wat betreft voorschrijven.;- Proefpersoon heeft een (familie)geschiedenis van sikkelcelanemie.;- Proefpersoon heeft een geschiedenis van benzodiazepinemisbruik en/of -afhankelijkheid.;- Proefpersoon heeft een significante cardiovasculaire geschiedenis of vermoeden van infarct, cardiomyopathie, hartfalen, transient ischaemic attack, angina pectoris, cardiale arritmieën of cerebrovasculaire accidenten.;- Proefpersoon heeft een significante pulmonaire geschiedenis, inclusief astma, longfibrose en niet-invaliderende chronisch obstructieve longziekte.;- Proefpersoon heeft een (familie)geschiedenis van cerebrale aneurysmata.;- Proefpersoon heeft hypertensie (dat wil zeggen systolische druk > 180 en/of diastolische druk > 100 mmHg).;- Proefpersoon heeft epilepsie.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-01-2017
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alprazolam
Generieke naam:	Alprazolam
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2017

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	EUCTR2016-003894-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03007693
CCMO	NL59843.056.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 13-10-2017

Datum resultaten gemeld: 11-03-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

14-10-2018

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File