

Een exploratief, multicenter, dubbelblind, diphenhydramine- en placebo-gecontroleerd onderzoek naar de veiligheid, effectiviteit en biomarkers van JNJ-42847922 in patiënten met een depressieve stoornis.

Gepubliceerd: 20-04-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair doel: Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van JNJ-42847922 in patiënten met MDD. De onderzoeksmedicatie zal bij vruchtbare vrouwen gedurende 10 dagen worden toegediend en bij de rest van de studiepopulatie gedurende 4 weken....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42397

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Multiple dose onderzoek naar JNJ-42847922 in patiënten met een depressie

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

Depressie, Slapeloosheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Depressie, Klinische farmacologie, Slapeloosheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Slaaplatentie (minuten)
- Totale slaapduur (minuten)
- Tijd wakker doorgebracht (minuten)
- Wakker gedurende totale slaaptijd (minuten)
- Wakker na uiteindelijke ontwaken (minuten)
- Slaap effectiviteit (%)
- Totale tijdsduur doorgebracht in diepe slaap (duur van langzame golven)
(minuten)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire PSG eindpunten

- Tijd in bed (minuten)
- Inslaaptijd (minuten)
- Aantal ontwakingen (#)
- Tijd tot eerste ontwaking na inslapen (minuten)
- Tijdsduur tot REM-slaap (minuten)
- Tijdsduur REM slaap (minuten)
- Tijdsduur van Fase 1 slaap (minuten)

- Tijdsduur van Fase 2 slaap (minuten)
- Aantal REM blokken (#)

Veiligheid

- ECG
- Vitale functies
- Klinische chemie / hematologie

Depressieve symptomen

- IDS-SR30

Suicidaal gedrag

- C-SSRS

Na-effecten van de volgende dag

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit onderzoek worden de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige effectiviteit van JNJ-42847922 onderzocht in patiënten die lijden aan een depressieve stoornis door middel van een meervoudige dosering. In een vorig onderzoek werden gezonde mannen en vrouwen blootgesteld aan een oplopende dosering van JNJ-42847922 gedurende 10 dagen aan doses tot en met 60 mg [42847922EDI1003]. JNJ-42847922 werd goed verdragen in dit onderzoek. Daarnaast werd het effect van JNJ-42847922 op slaap onderzocht in een onderzoek waarbij een enkelvoudige doses werd toegediend aan patiënten met een depressieve stoornis [42847922EDI1002]. Het primaire eindpunt in dit onderzoek, LPS, was significant verkort in alle onderzochte doses (10, 20, 40 mg) in vergelijking

met placebo. Het huidige onderzoek wordt uitgevoerd om de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-42847922 vast te stellen in een klinisch relevante deelnemersgroep, wanneer het meervoudig wordt toegediend gedurende een periode van 10 tot 28 dagen, ter voorbereiding op een langer lopend fase 2 onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van JNJ-42847922 in patiënten met MDD. De onderzoeksmedicatie zal bij vruchtbare vrouwen gedurende 10 dagen worden toegediend en bij de rest van de studiestudiepopulatie gedurende 4 weken.

Secundaire doelen:

- Onderzoeken van het effect van JNJ-42847922 op de slaap, gebruik makend van de 'Leeds Sleeping Evaluation Questionnaire' (LSEQ)
- Onderzoeken van het effect van JNJ-42847922 op de slaap, gebruik makend van polysomnography en dit koppelen aan Somno-ART data (indien beschikbaar)
- Onderzoeken van cognitieve en psychomotorische functies na gedwongen 's nachts wakker te worden en na het ochtend ontwaken, gebruik makend van een geautomatiseerde cognitieve test batterij.
- Onderzoeken van de relatie tussen het effect van JNJ-42847922 op objectieve slaap parameters (LPS, TST en Waak na Inslapen (WASO) per PSG) en subjectieve slaap parameters (subjectieve LPS [sLPS], subjectieve TST [sTST] en subjectieve WASO [sWASO] per vragenlijst).
- Onderzoeken wat het effect is van JNJ-42847922 op symptomen van depressie gebruik makend van de gestructureerde interview gids voor de Hamilton Depressie Schaal (SIGH-D) en Inventaris van Depressieve Symptomen-arts beoordeeld 30 (IDS-C30) (gecombineerd in de SIGHD-IDS) en het zelfstandig beoordeelde 'Quick Inventory of Depressive Symptoms-16 (QIDS-SR16).
- Onderzoeken van de effecten van JNJ-42847922 op symptomen van rumineren, gebruik makend van Ruminative Response Scale (RRS-NL).
- Onderzoeken van de veranderingen in MDD-gerelateerde biomarkers (HPA as functie, biomarkers van het immuunsysteem activatie en oxidatieve stress) in relatie tot de klinische response op depressie symptomen en slaap parameters bij behandeling met JNJ-42847922 gedurende 10 dagen of 4 weken.
- Onderzoeken van de relatie tussen veranderingen in secundaire eindpunten en het werkingsmechanisme (JNJ-42847922 als OX2R antagonist versus diphenhydramine als H1-receptor antagonist).
- Onderzoeken van de plasma farmacokinetiek van JNJ-42847922.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, multiple-dose, dubbel-blind, diphenhydramine- en placebo-gecontroleerd onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen eenmaal daags gedurende 10 dagen (voor vruchtbare vrouwen) of 4 weken (voor de rest van de studiepopulatie) één van de volgende behandelingen krijgen: -20 mg JNJ-42847922 -25 mg diphenhydramine -placebo

Inschatting van belasting en risico

In het onderzoek 42847922EDI1002, leek een dosis van 20 mg optimaal ten aanzien van de baten/risico, waar de dosis van 40 mg geen toegevoegd voordeel liet zien op de LPS slaap parameter. Doses boven 20 mg veroorzaken mogelijk een diepere slaap, wat een veiligheidsoverweging zou kunnen zijn, wanneer de medicatie thuis wordt ingenomen. Ondanks dat de optimale effectieve dosering in patienten met een depressieve stoornis op dit moment nog niet bekend is, is de dosis van 20 mg/dag geselecteerd op basis van de verwachte receptorbezetting, verdraagbaarheid en baten/risico op de slaap parameters.

De standaard dosering van diphenhydramine is 25 mg is daarom gekozen voor dit onderzoek.

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. Vrijwilligers zijn mannen of vrouwen in de leeftijd van 18 tot en met 64 jaar oud.
2. Voorafgaande aan inclusie dient een vrouw:
 - niet in staat zijn zwanger te geraken: post-menopausaal (>45 jaar zonder spontane menses voor ten minste 12 maanden, of zonder spontane menses voor ten minste 6 maanden, samengaan met een serum FSH concentratie >40IU/L; permanent gesteriliseerd (eileiders afgebonden, hysterectomie salpingetomie); of anderszins niet in staat om zwanger te geraken.
 - In staat zijn zwanger te raken en een zeer effectieve methode van anticonceptie te gebruiken in overeenstemming met lokale voorschriften ten aanzien van anticonceptie voor proefpersonen in klinisch onderzoek (bijvoorbeeld een methode die minder dan 1% per jaar faalt, indien consequent en correct gebruikt): bijvoorbeeld vastgesteld gebruik van een orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale methode van anticonceptie; het plaatsen van een koperspiraal of hormoonspiraal; barrière methodes: condoom met spermicide schuim/gel/crème/zetpil of afsluitende kap (pessarium, cervixkapje met spermicide schuim/gel/crème/zetpil; sterilisatie van mannelijke seksuele partner (de gesteriliseerde partner dient de enige seksuele partner te zijn); ware abstinentie (wanneer dit in overeenkomst is met de gebruikelijke leefstijl van de proefpersoon). Vrouwen moeten instemmen met het gebruik van het continueren van een van deze methoden van anticonceptie gedurende het onderzoek tot ten minste 3 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel.
- Let op: Indien de status ten aanzien van zwangerschap verandert tijdens de deelname aan het onderzoek (bijv. een vrouw die niet heteroseksueel actief was, wordt actief) dient een vrouw een zeer effectieve methode te gebruiken, zoals hierboven beschreven.
3. BMI vanaf 18 tot en met 30 kg/m² (BMI=gewicht/lengte²).
4. Proefpersonen zijn lichamelijk gezond / medisch stabiel op basis van klinische laboratorium testen, medische geschiedenis, vitale functies en 12-punts ECG uitgevoerd tijdens de keuring. Wanneer de resultaten van de serum biochemie, hematologie of urineanalyse buiten de referentiewaarden liggen, mogen de abnormale waarden die zouden leiden tot exclusie eenmaal opnieuw getest worden. Het her-testen van abnormale ECG waarden mag eenmalig gedurende de screening fase. Bloeddruk zal het gemiddelde van twee metingen zijn.
 - De proefpersoon kan geïnccludeerd worden wanneer de hoofdonderzoeker beoordeeld dat de

gevonden afwijkingen niet klinisch significant zijn, of passend bij de populatie die onderzocht wordt. Deze vaststelling dient gedocumenteerd en geparafeerd te worden in de brondocumenten behorende bij de proefpersoon.

5. Populatie specifiek:

- Proefpersonen moeten voldoen aan de DSM-IV of 5 diagnostiek criteria voor MDD (International Classification of Diseases (ICD)-code F32.x en F33.x), zonder psychotische kenmerken, en bevestigd door MINI 6.0.
- Proefpersonen moeten een totale IDC-C30 score van ≥ 30 .
- Proefpersonen moeten momenteel onbekend zijn met antidepressiva of momenteel worden behandeld met een maximum van twee gelijktijdige antidepressiva (refereer naar de lijst van toegestane antidepressiva in Bijlage 1). Indien de proefpersoon momenteel wordt behandeld met antidepressiva, moet een optimale dosis worden gegeven voor ten minste 4 weken, maar niet meer dan 24 weken met een niet-optimale reactie (gedefinieerd als een totale IDC-C30 score van ≥ 30).

6. Mannen die seksueel actief zijn met een vrouw die zwanger kan raken en geen vasectomie heeft ondergaan moet instemmen met het gebruik van een dubbele barrière methode van anticonceptie, bijv. condoom met spermicide schuim/gel/film/zetpil of partner met cervixkapje met spermicide schuim/gel/film/zetpil, en alle mannen mogen geen sperma doneren tijdens de onderzoeksperiode en gedurende drie maanden na de laatste toediening.

7. Proefpersonen moeten bereid- en in staat zijn zich te houden aan de verboden en geboden zoals voorgeschreven in dit protocol.

8. Iedere proefpersoon moet een ICF ondertekenen waarin wordt aangegeven dat hij of zij het doel en de procedures van het onderzoek begrijpt en bereid is deel te nemen aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Iedere mogelijke proefpersoon die voldoet aan een van de volgende criteria zal worden geëxcludeerd van deelname aan het onderzoek. De proefpersoon zal worden geëxcludeerd als hij of zij:

1. Actuele tekenen/symptomen heeft van lever of nier deficiëntie; hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie (een normale concentratie schildklier-stimulerend hormoon [SSH] is vereist bij de screening; proefpersonen met hyperthyreoïdie die stabiele behandeling met normaal SSH ondergaan mogen deelnemen maar proefpersonen met schildklier supplementen voor antidepressie doeleinden worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek), significante hart, vaat, long, darm, endocriene, neurologische, hematologische, ontstekings (bijv. reuma arteritis, inflammatoire darmziekten, ziekte van Crohn), of metabolische afwijkingen. Proefpersonen met diabetes mellitus (type I en II) zijn uitgesloten van deelname aan dit onderzoek.
2. Zwanger is of borstvoeding geeft.
3. Een geschiedenis heeft met maligniteiten minder dan 5 jaar voor de screening (uitzonderingen zijn plaveiselcel- en basaal cel carcinoom in de huid en carcinoma in situ de cervix, of maligniteiten die volgens de onderzoeker, met instemming van de sponsor*s onderzoeks verantwoordelijke arts, genezen bevonden wordt met minimaal risico tot

terugkeer).

4. Een primaire DMS (4de of 5de editie) diagnose heeft van een gegeneraliseerde angststoornis (GAS), paniekstoornis, obsessief-compulsieve stoornis (OCD), posttraumatische stress stoornis (PTSS), anorexia nervosa of boulimia nervosa. Proefpersonen met een co-morbide GAS, sociale angststoornis (SAS) of paniekstoornis voor wie MDD primair gediagnostiseerd is worden niet geëxcludeerd.

5. Een huidige depressieve periode heeft van >24 maanden, ondanks adequate behandeling.

6. Twee ineffectieve behandelingen heeft gehad met middelen met een verschillende farmacologische manier van werken, ondanks een adequate dosering en duur gedurende een vorige, of huidige depressieve periode.

7. Een huidige diagnose heeft van een psychotische stoornis, MDD met psychose, bipolaire stoornis, eetstoornis, verstandelijke handicap, cluster B persoonlijkheidsstoornis (bijv. borderline, antisociale, narcistische persoonlijkheid stoornis), narcolepsie, obstructieve slaap apneu/hypopneu (apneu/hypopneu index >10), centrale slaap apneu, slaap gerelateerde hypoventilatie, circadiane slaap-waak ritme stoornis, rusteloze benen syndroom (periodieke been bewegingen met prikkelingsindex >15), substantie/medicatie-geïnduceerde slaapstoornis of parasomnia (NREM slaap activeringsstoornis, nachtmerrie stoornis, REM slaap gedragsstoornis).

8. Een huidige of recentelijke geschiedenis heeft met klinisch significante suïcidale ideevorming in de afgelopen 6 maanden, overeenkomend met een score van 4 (actieve suïcidale ideevorming met enige intentie om te handelen, zonder een specifiek plan) of 5 (actieve suïcidale ideevorming met specifiek plan en intentie) met ideevorming over de C-SSRS, of een geschiedenis van suïcidaal gedrag in het afgelopen jaar, zoals bevestigd door de C-SSRS bij de screening of dag 1. Proefpersonen met een voorgaande zelfmoordpoging van welke soort dan ook, of voorgaande serieuze suïcidale ideeën/plannen > 6 maanden geleden, moeten zorgvuldig gescreend worden voor actuele suïcidale ideevorming en alleen geïnccludeerd worden met de goedkeuring van de onderzoeker.

9. Een experimenteel geneesmiddel heeft gekregen (waaronder experimentele vaccins) of gebruik heeft gemaakt van een invasief experimenteel medisch apparaat, minder dan 60 dagen voor de geplande eerste dosis van het onderzoeksmiddel, of heeft meegedaan in 2 of meer interventionele klinische studies in het voorgaande jaar, of op dit moment is geïnccludeerd in een inventioneel onderzoek.

10. Van plan is om een kind te verwekken tijdens dit onderzoek of binnen 3 maanden na de laatste dosering van het onderzoeksmiddel.

11. Een geschiedenis heeft van een hepatitis B oppervlaks-antigen (HBsAG) of hepatitis C antilichaam (anti-HCV) positief is, of een andere klinische actieve lever ziekte, of positief getest wordt voor HBsAG of anti-HCV bij de screening.

12. Een geschiedenis heeft met humaan immunodeficiëntie virus (HIV) antilichaam, of positief getest wordt op HIV bij de screening.

13. Een geschiedenis heeft met drugs of alcohol -misbruik of verslaving overeenkomstig met de DSM-IV of 5 criteria, met uitzondering van nicotine of cafeïne, in de 6 maanden voor de screening. Proefpersonen die een behandeling voor (alcohol) verslaving hebben afgemaakt, meer dan 8 weken voor de eerste dosis toediening en onder permanente controle van het onderzoekscentrum staan, mogen geïnccludeerd worden als het risico op een terugval minimaal gevonden wordt en er geen significante afwijkingen te zien zijn in de klinische laboratorium en andere voor doserings-veiligheidsbeoordelingen.

14. Een positief resultaat heeft op test resultaten voor alcohol of drugs misbruik (waaronder

barbituraten, methadon, opiaten, cocaïne, cannabinoïden, amphetamine/methamphetamine, benzodiazepines en ecstasy) bij de screening.

- Proefpersonen met een positieve alcohol of drugs test bij de screening mogen de test eenmalig opnieuw doen tijdens de screening fase, gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker. Deze bepaling, en de reden voor het toelaten van een herhaling van de test, moet vastgelegd worden in het bron document van de proefpersoon en worden geparafeerd door de onderzoeker. Een positieve herhaling van een alcohol of drugs test betekend uitsluiting.

15. Een van de volgende middelen heeft gebruikt:

- Monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) minder dan 12 weken voor de screening
- Een bekende remmer of induceerder van CYP3A4 of CYP2C9 activiteit (bijv. erytromycine, claritromycine, ketoconazol, itraconazol) minder dan 14 dagen of een periode minder dan 5 keer de halveringstijd van het geneesmiddel, welke langer is, voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel op dag 1.

- Sint-Janskruid, ephedra, ginkgo, ginseng of kava minder dan 2 weken voor de screening.;16. Niet in staat is te stoppen met de volgende medicatie vanaf de screening gedurende het onderzoek:

- Alle slaapmiddelen, waaronder maar niet alleen:

- Benzodiazepines

- Sederende antihistaminica, waaronder chronisch gebruik van diphenhydramine.

- Zolpidem, zopiclone, eszopiclone en ramelteon.

- S-adenosyl methionine (SAME)

- Antipsychotica (D2-antagonisten)

- Lithium en andere stemmingsstabilisatoren

- Opiaten

- Geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals metoprolol en venlafaxine.

17. Niet bereid of in staat is om meerdere venapuncties te ondergaan vanwege slechte verdraagbaarheid of gebrek aan gemakkelijke toegang.

18. Een contra-indicatie heeft voor het gebruik van diphenhydramine.

19. Niet in staat is gehele capsules door te slikken

20. Niet in staat is om de toestemmingsformulieren en patiënten vragenlijsten te lezen en te begrijpen, onderzoek gerelateerde procedures uit te voeren, en/of te communiceren met het onderzoekspersoneel.

21. Een aandoening heeft waardoor, volgens de onderzoeker, deelname niet in het beste belang is voor de proefpersoon (bijv. gevaar voor het welzijn) of die mogelijk protocol-gespecificeerde metingen verhindert, limiteert of verstoort.

22. Een grote operatie heeft ondergaan (bijv. waarbij lokale of algehele verdoving nodig was) minder dan 12 weken voor de screening, of niet volledig hersteld is van een operatie, of een operatie gepland heeft staan in de tijd dat het verwacht wordt dat de proefpersoon meedoet aan het onderzoek.

23. Een kwetsbare proefpersoon is (bijv. een persoon die in detentie werd gehouden).

24. Een werknemer is van de onderzoeker of de onderzoekslocatie, met directe betrokkenheid in de voorgestelde studie, of andere studies onder de directie van de onderzoeker of de onderzoekslocatie, zowel als familieleden van de werknemers of onderzoeker.

N.B. Onderzoekers moeten verzekeren dat aan alle studie registratie criteria wordt voldaan

bij de screening. Als de status (waaronder laboratorium resultaten) van een proefpersoon zo veranderd na de screening, maar voor de eerste dosis van het onderzoeksmiddel is toegediend, dat een exclusie criterium wordt voldaan, dient deze uitgesloten te worden van deelname aan het onderzoek.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-07-2015
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	JNJ-42847922
Generieke naam:	JNJ-42847922
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nytol
Generieke naam:	Diphenhydramine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	20-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2015
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	EUCTR2014-005182-75-NL
CCMO	NL53141.056.15