

Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, parallelgroep, placebo- en actief gecontroleerd, dosisoptimalisatie onderzoek naar de veiligheid en efficiëntie van Lisdexamfetamine Dimesylaat (LDX) bij kinderen en jongeren tussen 6 en 12 jaar met Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Gepubliceerd: 08-07-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primair: De hoofddoelstelling van dit onderzoek is de veiligheid na te gaan op lange termijn, waarbij LDX in de ochtend toegediend wordt (30, 50 en 70 mg/dag) in vergelijking met een placebo gedurende 7 weken. Dit onderzoek betreft kinderen en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31918

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPD489-325

Aandoening

- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

ADHD, Hyperactiviteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PRA International

Overige ondersteuning: Shire Pharmaceutical Development Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADHD, Jongeren, Kinderen, Lisdexamfetamine Dimesylaat

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire maatstaf voor elke proefpersoon wordt bepaald als de verandering van de baseline score van de ADHD-RS-IV totale score per behandelingsweek. De laatste post-randomisatie therapiebehandelingsweek waarbij een geldige ADHD RS-IV totale score geregistreerd werd, wordt vastgelegd als het eindpunt (analoog met bezoek 7/ET waar een laatste observatie-overdracht toegepast wordt). De baseline ADHD-RS-IV totale score wordt verkregen bij het baselinebezoek (bezoek 0). De gemiddelde ADHD RS IV score en verandering tegenover de baselinescore wordt voor elk bezoek samengevat (via geobserveerde gegevens) en voor het eindpunt per behandelingsgroep (LDX, CONCERTA® en placebo) en in het algemeen.

De primaire analyse voor efficiëntie wordt uitgevoerd op de ADHD-RS-IV veranderende score aan het eindpunt van baseline voor de *Full Analysis Set* of FAS, via een analyse van het covariatiemodel (*analysis of covariance* of ANCOVA). De primaire behandeling vergelijkt LDX met de placebo. Het

ANCOVA-model omvat een behandelingsgroep (het effect van interest), de overeenstemmende baseline score (de covariant) en de blokkerende factor leeftijdsgroep (6-12 jaar of 13-17 jaar). De nulhypothese stelt dat er geen verschil is tussen LDX en placebo aan het eindpunt, met het tweezijdige alternatief van een verschil tussen groepen niet gelijk aan nul. De primaire vergelijking van behandeling wordt beoordeeld op een niveau van 0,05 . Effecten van de behandeling bij elk bezoek worden ook beoordeeld door toepassing van het hierboven beschreven ANCOVA-model op de gegevens verkregen bij elk behandelingsbezoek (bezoek 1 tot 7).

Diagnostische residuale curves worden geëvalueerd als controle op afwijkingen van het normale. Wordt de normale inschatting voor het model niet behaald, dan gebruikt men een ingedeelde ANCOVA-methode voor het testen van de effecten van de behandeling om LDX te vergelijken met de placebo. Deze test is het niet-parametrisch equivalent van de t-test met twee groepen.

Grafische illustraties worden geproduceerd voor FAS-samenvattingen van de ADHD-RS-IV score per behandelingsgroep (LDX, CONCERTA® en placebo).

De primaire maatstaf voor efficiëntie wordt geanalyseerd via hetzelfde ANCOVA-model als hierboven beschreven om CONCERTA® en placebo te vergelijken. Er worden ook bijkomende analyses uitgevoerd voor subgroepen, inclusief geslacht, ras en leeftijd.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitgangspunten van het onderzoek worden hieronder opgesomd:

- De verandering van de score aan de baseline voor de CPRS-R aan het eindpunt en bij elk bezoek voor elk beoordeeld tijdstip

- Het CGI-I op het einde en bij elk bezoek
- Het CHIP-CE:PRF op het einde
- Het HUI-2 op het einde en bij bezoek 4
- Het WFIRS-P op het einde

Bovendien wordt de veiligheid van LDX bij kinderen en jongeren met een ADHD-diagnose beoordeeld op basis van TEAE*s, specifieke evaluatie van bloeddruk en hartslag, ECG-resultaten, testresultaten van het klinische labo en de resultaten van het lichamelijke onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het LDX klinische programma bestudeerde de efficiëntie, veiligheid en mate waarin LDX verdragen wordt bij het behandelen van ADHD kernsymptomen bij kinderen tussen 6 en 12 jaar en volwassenen tussen 18 en 55 jaar. Alle uitgevoerde studies in het kader van het klinische LDX-programma maakten gebruik van personen in de VS.

Het huidige fase III dubbelblinde klinische onderzoek werd ontworpen om de veiligheid en efficiëntie van LDX te evalueren voor de behandeling van ADHD bij kinderen en jongeren in Europa, tussen 6 en 17 jaar oud. De veiligheid en efficiëntie van de LDX-doses bij dit onderzoek werd bewezen tijdens de gecontroleerde onderzoeken. Het onderzoek omvat een referentietak van vergelijkbare dosissen van CONCERTA® die referentiegegevens opleveren over de huidige standaardtherapie in Europa.

Doel van het onderzoek

Primair:

De hoofddoelstelling van dit onderzoek is de veiligheid na te gaan op lange termijn, waarbij LDX in de ochtend toegediend wordt (30, 50 en 70 mg/dag) in vergelijking met een placebo gedurende 7 weken. Dit onderzoek betreft kinderen en jongeren (6 tot 17 jaar inclusief) met een diagnose van gematigd symptomatische ADHD.

De belangrijkste maatstaf van efficiëntie is de door de clinicus beheerde ADHD scoreschaal-IV (ADHD RS IV).

Secundair:

De belangrijkste secundaire doelstelling van dit onderzoek is de efficiëntie van LDX te beoordelen in vergelijking met een placebo met een globale klinische verbeteringsschaal, *Clinical Global Impressions* - Global Improvement* (CGI-I).

De andere secundaire doelstellingen van deze studie zijn:

1. De duur beoordelen van de therapeutische reactie op LDX in vergelijking met een placebo via *Conners* Parent Rating Scale - Revised* (CPRS-R) uitgevoerd in de ochtend (rond 10 u.), namiddag (rond 2 u.) en avond (rond 6 u.).
2. De impact beoordelen van LDX in vergelijking met een placebo op de perceptie van voorkeuren bij de gezondheidstoestand en levenskwaliteit (*quality of life* of QoL) door respectievelijk de *Health Utilities Index-Mark 2* (HUI-2) te gebruiken en het *Child Health and Illness Profile - Child Edition: Parent Report Form* (CHIP CE:PRF).
3. De veranderende aard beoordelen van de ADHD kernsymptomen met de veranderingen in functionele resultaten, zoals beoordeeld door de *Weiss Functional Impairment Rating Scale - Parent* of WFIRS-P, bij personen die behandeld werden met LDX in vergelijking met de placebo.
4. Het beoordelen van de veiligheid van LDX gebaseerd op het voorkomen van ongewenste voorvallen tijdens de behandeling (*treatment-emergent adverse events* of TEAE*s), specifieke evaluatie van bloeddruk en hartslag, resultaten van het elektrocardiogram (ECG), klinische laboratoriatests en de resultaten van het lichamelijk onderzoek.
5. Het beoordelen van de veiligheid en efficiëntie van CONCERTA® in vergelijking met de placebo.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch, parallelgroep, placebo- en actief gecontroleerd, dosioptimalisatie onderzoek naar de veiligheid en efficiëntie van LDX. Kinderen en jongeren (6 tot 17 jaar oud) met ADHD krijgen willekeurig LDX, CONCERTA® of placebo tijdens een behandeling van

7 weken om de veiligheid en efficiëntie te beoordelen, onmiddellijk gevolgd door een washout-nabehandeling van 1 week. Het onderzoek wordt gevoerd op ongeveer 54 centra in Europa en de VS. Ongeveer 333 proefpersonen worden willekeurig verdeeld volgens een 1:1:1 ratio (LDX:CONCERTA®:placebo). Het onderzoek bestaat uit vier periodes: (1) screening en washout; (2) baseline; (3) 7-wekelijkse dubbelblinde evaluatie van LDX, CONCERTA® en placebo; en (4) washout-nabehandeling en opvolging veiligheid. De proefpersonen moeten de centra tot 10 keer bezoeken tijdens een periode van 9 tot 14 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

NA

Inschatting van belasting en risico

Vragenlijsten zijn in te vullen door de ouders. Kinderen moeten 's morgens om 7 uur wakker zijn om 1 capsule in te nemen. Er is een lichamelijk onderzoek bij 3 visites en een psychiatrische evaluatie bij screening. Een vierde lichamelijk onderzoek is nodig wanneer het baseline bezoek plaatsvindt op meer dan 30 dagen van de screening. Bij elke visite wordt een EKG gemaakt, met uitzondering van de baseline-visite, want dan worden er 3 EKG's gemaakt. Bloed wordt bij 2 visites afgenomen voor routineonderzoek. Bij vruchtbare vrouwen wordt een deel van dit monster gebruikt voor een zwangerschapstest. Bij de baseline-visite wordt een derde bloedmonster afgenomen als er meer dan 30 dagen verstreken zijn sinds de screening. Urine wordt verzameld bij 2 visites voor routinetests en drugscreening. Bij de baselinevisite wordt een derde urinemonster verzameld voor routinetests als er meer dan 30 dagen verstreken zijn sinds de screening. Bij vruchtbare vrouwen zal bij 3 visites een urinemonster worden verzameld voor een zwangerschapstest. Gewicht en vitale functies zullen gemeten worden bij 10 visites. De lengte wordt gemeten bij de screening. Deelname aan dit onderzoek kan enige risico's en mogelijk ongemakken met zich meebrengen. De patiënt kan bijvoorbeeld bijwerkingen of reacties ervaren. Als bloed wordt afgenomen kan de patiënt pijn, bloedingen, zwellingen of kneuzingen bij de aders hebben. Er zou een risico op infectie kunnen bestaan bij elke bloedafname. De patiënt zou zich misschien duizelig kunnen voelen of zou kunnen flauwvallen.

Contactpersonen

Publiek

PRA International

Business Park E19; Battelsesteenweg 455B
2800 Mechelen
BE

Wetenschappelijk

PRA International

Business Park E19; Battelsesteenweg 455B
2800 Mechelen
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De ouder of wettelijk voogd van de proefpersoon moet een geïnformeerde toestemming tekenen en er moet documentatie bestaan van de toestemming (indien van toepassing) door de proefpersoon waaruit blijkt dat de proefpersoon op de hoogte is van de onderzoekende aard van deze studie en de vereiste procedures en beperkingen in overeenstemming met de International Conference on Harmonisation (ICH) Good Clinical Practice (GCP) Guideline E6 en de geldende wetgeving vooraleer hij/zij eender welke procedure van het onderzoek vervult.
2. Proefpersoon en ouder/wettelijke voogd zijn bereid en in staat te voldoen aan alle tests en veresiten vastgelegd in dit protocol, inclusief de controle op de ochtendosis. Dat wil zeggen dat de ouder /wettelijke voogd beschikbaar moet zijn bij het ontwaken, ongeveer om 7 uur 's ochtends, om de dosis van de studiemedicatie toe te dienen en dit tijdens de hele duur van het onderzoek.
3. De proefpersoon is op het moment van toestemming een of meisje tussen 6 en 17 jaar oud.
4. De proefpersoon moet voldoen aan de criteria uit de "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - Text Revision" of DSM-IV-TR voor een primaire diagnose van ADHD gebaseerd op een gedetailleerde psychiatrische evaluatie.
5. De proefpersoon moet een baseline ADHD-RS-IV totale score hebben ≥ 28 .
6. De proefpersoon die een vrouw is van vruchtbare leeftijd moet een zwangerschapstest met negatieve serum beta humaan chorionische gonadotropine (HCG) afleggen bij de screening en zwangerschapstest met negatieve urine afleggen bij de baseline en akkoord gaan met eventueel vereiste contraceptievereisten in het protocol.
7. De bloeddrukmetingen van de proefpersoon vallen binnen het 95ste percentiel wat betreft leeftijd, geslacht en lengte bij screening en baseline.
8. De proefpersoon functioneert volgens een voor zijn leeftijd normale intelligentie, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
9. De proefpersoon is in staat een capsule in te slikken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft niet gereageerd op meer dan één adequaat traject (dosis en duur) van stimulerende therapie. Eén traject moet een langdurige formulering zijn.
2. De proefpersoon heeft een huidige, gecontroleerde (met beperkte medicatie) of ongecontroleerde comorbide psychiatrische diagnose met belangrijke symptomen zoals ernstige comorbide as-II stoornis of ernstige as-I stoornis (zoals posttraumatische stressstoornis, psychose, bipolaire ziekte, vergaande ontwikkelingsstoornis, ernstige obsessief compulsieve stoornis, ernstige depressieve of angststoornis) of andere symptomatische verschijnselen, zoals opgewonden periodes, merkelijke angst of spanning die, naar mening van de onderzoekende clinicus, een contra-indicatie zal vormen met LDX of verwarring zal scheppen bij de beoordeling van de efficiëntie of veiligheid. Comorbide psychiatrische diagnoses worden vastgesteld met het screening interview Kiddie-SADS-Present and Lifetime - Diagnostic Interview of K-SADS-PL en bijkomende modules als de resultaten van het eerste interview dat vereisen. Deelname aan gedragstherapie is toegestaan, op voorwaarde dat de proefpersoon gedurende ten minste 1 maand therapie kreeg voor het startbezoek.
3. De proefpersoon heeft een gedragsstoornis. Oppositioneel-Opstandige Stoornis is geen grond voor exclusie.
4. De proefpersoon heeft een samenvallende chronische of acute ziekte (zoals ernstige allergische rinitis of een besmettelijk proces waarbij antibiotica vereist zijn), onbekwaamheid of andere toestand die verwarring kan scheppen in de resultaten van de veiligheidsbeoordeling of die het risico voor de proefpersoon verhoogt. De proefpersoon wordt eveneens uitgesloten als hij of zij enige bijkomende elementen vertoont die, naar de mening van de onderzoeker, het de proefpersoon onmogelijk maken het onderzoek volledig te volgen of die niet in het belang van de proefpersoon zijn. Deze bijkomende elementen omvatten elke ernstige ziekte of onstabiele medische situatie die kan leiden tot moeilijkheden met het naleven van het protocol. Milde, stabiele astma is geen grond voor exclusie.
5. Proefpersoon wordt op dit moment beschouwd als een zelfmoordrisico, voerde eerder reeds een zelfmoordpoging uit of heeft een voorgeschiedenis of huidige toestand van actieve zelfmoordgedachten.
6. Proefpersoon is vrouwelijk en is zwanger of geeft borstvoeding.
7. Proefpersoon heeft glaucoom.
8. Proefpersoon weegt minder dan 22,7 kg (50lbs).
9. Proefpersoon lijdt aan aanzienlijk overgewicht gebaseerd op de Body Mass Index (BMI) voor statistieken volgens leeftijd en geslacht bij de screening van het *Centre for Disease Control and Prevention*. Aanzienlijk overgewicht wordt gedefinieerd als een BMI >97e percent voor dit onderzoek.
10. Proefpersoon heeft een positieve urinedrugtest bij screening (met uitzondering van de huidige ADHD-behandeling).
11. Proefpersoon heeft een abnormale schildklierfunctie, gedefinieerd als abnormaal thyroïd-stimulerend hormoon (*thyroid stimulating hormone* of TSH) bij de screening. Behandeling met een stabiele dosis schildkliermedicatie gedurende ten minste 3 maanden is toegestaan.
12. Proefpersoon heeft een klinisch belangrijke ECG of laboratoriumafwijkingen bij screening en/of baseline.

13. Proefpersoon vertoont een aangetoonde allergie, overgevoeligheid of intolerantie voor amfetamine of methylfenidaat.
14. Proefpersoon vertoont een aangetoonde allergie, overgevoeligheid of intolerantie voor een excipiëns in de test of het referentieproduct.
15. Proefpersoon heeft een recente voorgeschiedenis (binnen de laatste 6 maanden) van een vermoed drugsmisbruik of afhankelijkheidsstoornis (exclusief nicotine) in overeenstemming met de DSM-IV-TR - criteria.
16. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van aanvallen (naast infantiele koortsaanvallen), een tikstoornis, een huidige diagnose en/of een bekende familiegeschiedenis van Tourette syndroom.
17. Proefpersoon heeft een gekende voorgeschiedenis van symptomatische cardiovasculaire ziekte, vergevorderde arteriosclerose, structurele cardiale afwijkingen, cardiomyopathie, ernstige hartritmestoornissen, coronaire aderziekte, of andere ernstige hartproblemen die hen meer kwetsbaar maken voor de sympathomimetische effecten van een stimulerend medicijn.
18. Proefpersoon heeft een gekende familiegeschiedenis van plotselinge hartstilstand of ventriculaire aritmie.
19. Proefpersoon neemt niet-toegestane medicatie.
20. Proefpersoon neemt andere medicatie met effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS), die de prestatie beïnvloeden, zoals kalmerende antihistaminica en decongestieve sympathomimetica, of die mono-amine-oxidase-inhibitoren zijn (tijdens of binnen 14 dagen na het toedienen van het testproduct). Regelmatig gebruik van bronchodilator inhaleertoestellen is geen grond voor exclusie.
21. Proefpersoon wordt goed gecontroleerd wat zijn huidige ADHD-medicatie met aanvaardbare tolerantie betreft.
22. Proefpersoon nam een ander testproduct in of nam deel aan een klinische proef binnen 30 dagen voor de screening.
23. Proefpersoon heeft een reeds bestaande ernstige vernauwing van het darmkanaal (pathologisch of iatrogeen).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 01-10-2008
Aantal proefpersonen: 50
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: CONCERTA®
Generieke naam: Methyلفenidaat
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: Lisdexamfetamine Dimesylaat (LDX)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-07-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-08-2009
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2008-000679-90-NL
CCMO	NL23494.091.08