

Prospectief, gerandomiseerd, open, blind beoordeeld, multicentrisch, internationaal onderzoek met actieve controle van de preventie van recidieven gedurende 24 maanden voor vergelijking van langwerkend injecteerbaar paliperidonpalmitaat met de gebruikelijke behandeling met orale antipsychotische monotherapie bij volwassenen met schizofrenie.

Gepubliceerd: 24-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstellingen De primaire doelstelling is het nagaan van de werkzaamheid (hoofdzakelijk aan de hand van de tijd tot recidief) van langwerkend injecteerbaar (LAI) paliperidonpalmitaat vergeleken met de gebruikelijke behandeling met oraal...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32671

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

geen verkorte titel

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

gespleten geest; gespleten persoonlijkheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antipsychotica, Schizofrenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de 24 maanden durende behandelingsfase zal de tijd tot recidief zijn. De recidiefcriteria zijn gebaseerd op de criteria beschreven door Csernansky et al.⁴⁰, en werden in diverse eerdere onderzoeken gebruikt. Recidief wordt in het huidige onderzoek gedefinieerd door één of meer van de volgende elementen:

- Psychiatrische opname; of
- Een toename in het niveau van psychiatrische behandeling (bijv. een significante crisisinterventie die nodig is om een opname te vermijden, klinisch merkbare toename in de frequentie of de intensiteit van het contact met de patiënt met het oog op het behoud van de status van ambulante patiënt) en een toename met 25% ten opzichte van baseline van de totale score op de PANSS (of een toename met 10 punten als de baseline-score 40 of minder was); of

- Vrijwillig zelfveroorzaakt letsel; of
- Suïcidale of homicidale gedachten die naar het oordeel van de onderzoeker klinisch significant waren; of
- Gewelddadig gedrag leidend tot klinisch significant letsel aan een ander persoon of beschadiging van eigendom; of
- Substantiële klinische achteruitgang, gedefinieerd als een score van 6 (*veel verergerd*) of 7 (*zeer veel verergerd*) op de Clinical Global Impressions Scale; of
- De vereiste dosis van het antipsychoticum overschrijdt de maximaal goedgekeurde dosis.

Essentiële doeltreffendheidsevaluaties zullen bestaan uit:

- Aantal patiënten met recidief op het eindpunt van 24 maanden;
- Aantal patiënten met psychiatrische opnamen;
- Psychiatrische opnamen (totaal aantal en gemiddelde duur);
- Respons op grond van de PANSS en veranderingen versus baseline in de totale PANSS en de PANSS-subschalen;
- Veranderingen ten opzichte van baseline in niveau van persoonlijk en sociaal functioneren bepaald met de PSP-schaal;
- Globale score van de globale ernst van de ziekte en veranderingen bepaald met de CGI-S en CGI-C-schalen;
- Evaluatie van de mentale gezondheid (SF-36; EQ5D) en het welzijn (SWN) van de deelnemer;
- Tevredenheid van de deelnemer over de behandeling (TSQM) en tevredenheid van

de arts over de behandeling (categorische schaal met 7 punten).

Secundaire uitkomstmaten

VEILIGHEIDSEVALUATIES

- Een klinisch onderzoek zal uitgevoerd worden bij de selectie en bij het eindpunt;
- De vitale tekens en het lichaamsgewicht moeten bepaald worden bij de selectie, bij alle bezoeken tijdens de 24 maanden durende behandelingsfase, en bij vroegtijdige beëindiging van deelname aan het onderzoek;
- De lengte zal bepaald worden bij de selectie;
- Een zwangerschapstest op urine (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) zal uitgevoerd worden bij de selectie en bij het eindpunt;
- Evaluatieschalen voor extrapiramidale symptomen (AIMS, SAS en BARS) moeten geëvalueerd worden bij de selectie en bij bezoeken 2-4 en Bezoeken 8-13 tijdens de 24 maanden durende behandelingsfase en bij het eindpunt;
- (Ernstige) bijwerkingen .

ANDERE EVALUATIES

- Gebruik van medische/sociale zorgverlening bepaald met de HRUQ;
- Evaluatie van het gebruik van alcohol en middelen (CRAUS; CRSUS);
- Evaluatie van de suïcidaliteit van de deelnemer (ISST-M).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paliperidonpalmitaat (R092670) is de palmitaatester-prodrug van paliperidon (9 hydroxy risperidon, R076477), een selectieve, monoaminerge antagonist met het kenmerkende dopamine type 2 (D2) en serotonine (5 hydroxytryptamine [5-HT]) type 2A (5HT2A) antagonisme van antipsychotica van de nieuwere of tweede generatie. Paliperidon is het belangrijkste actieve metaboliet van risperidon en is een racemisch mengsel van de enantiomeren R078543(+) en R078544(-). Paliperidonpalmitaat wordt ontwikkeld als langwerkende intramusculaire (i.m.) injecteerbare toedieningsvorm in een waterige suspensie voor de behandeling van schizofrenie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

De primaire doelstelling is het nagaan van de werkzaamheid (hoofdzakelijk aan de hand van de tijd tot recidief) van langwerkend injecteerbaar (LAI) paliperidonpalmitaat vergeleken met de gebruikelijke behandeling met oraal toegediende antipsychotica in monotherapie gedurende 24 maanden voor de behandeling van een recent gediagnosticeerde schizofrenie (1-5 jaar sinds de diagnose).

De criteria voor recidieven (zie Rubriek 9.2.2.1.) zijn gebaseerd op de criteria zoals beschreven door Csernansky et al.⁴⁰, en werden in verschillende eerdere studies gebruikt.

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen zijn het onderzoek van de bijkomende werkzaamheid, veiligheid en tolerantie van paliperidonpalmitaat vergeleken met de gebruikelijke behandeling met diverse oraal toegediende antipsychotica in monotherapie, tot het optreden van een recidief of gedurende maximaal 24 maanden (afhankelijk van wat zich eerst voordoet), bij personen met een recent gediagnosticeerde schizofrenie, en het vergelijken van het effect van paliperidonpalmitaat met dat van een gebruikelijke behandeling met oraal toegediende antipsychotica in monotherapie op klinisch belangrijke gebieden.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open, blind beoordeeld, multicentrisch, prospectief internationaal onderzoek met actieve controle in parallelle groepen van paliperidonpalmitaat versus de gebruikelijke behandeling met orale antipsychotica in monotherapie voor de preventie van recidieven. Ongeveer 766 deelnemers, van beide geslachten en met leeftijden tussen 18 en 65 jaar, met een recente diagnose van schizofrenie (1 tot 5 jaar sinds de diagnose) volgens de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) en met een recidief van schizofrenie, zullen in het onderzoek opgenomen worden. De orale referentiearm bestaat uit 6 orale antipsychotica, met name oraal haloperidol en de 5 atypische antipsychotica paliperidon ER, risperidon, olanzapine, quetiapine en aripiprazol.

Het onderzoek bestaat uit een initiële acute orale behandelingsfase van 2

weken, gevolgd door een fase van behandeling met de onderzoeksmedicatie tot zich een recidief voordoet of tot maximaal 24 maanden, afhankelijk van wat zich eerst voordoet. Alleen deelnemers die op het einde van de 2 weken durende initiële acute orale behandelingsfase aan de responscriteria voldoen, zullen in de daaropvolgende behandelingsfase gedurende 24 maanden worden opgenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij het voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria zullen de deelnemers gerandomiseerd worden en opgenomen worden in de initiële acute orale behandelingsfase. Deze initiële acute orale behandelingsfase zal voor alle deelnemers twee (2) weken duren. De initiële acute orale behandelingsfase begint onmiddellijk na de randomisatie (d.i. in de meeste gevallen op dezelfde dag als het selectiebezoek [dag -14]) en eindigt met het responsevaluatiebezoek (bezoek 2; dag 1). Vóór de randomisatie van een deelnemer moet de onderzoeker beslissen of de nog beschikbare orale antipsychotica waaruit gekozen kan worden, geschikt zijn voor de behandeling van deze bepaalde patiënt ingeval deze patiënt tot de orale behandelingsarm gerandomiseerd zou worden. Als de onderzoeker van mening is dat de deelnemer niet behoorlijk behandeld kan worden met één van de resterende orale antipsychotica, mag deze deelnemer niet gerandomiseerd worden (ook al is er 50% kans om tot de behandelingsarm met paliperidonpalmitaat gerandomiseerd te worden). Deelnemers die gerandomiseerd werden tot behandeling met paliperidonpalmitaat zullen met paliperidon ER (INVEGA[>]) behandeld worden. Een flexibele dosering zal van toepassing zijn binnen de goedgekeurde dosisspreiding van 3 tot 12 mg éénmaal per dag [>]s ochtends. Bij deelnemers die opgenomen worden in de initiële acute orale behandelingsfase met een orale antipsychotische medicatie en die gerandomiseerd werden tot behandeling met paliperidonpalmitaat zal de orale antipsychotische medicatie over een maximum van 7 dagen afgebouwd worden en vervangen door oraal paliperidon ER (INVEGA[>]). Deze initiële acute orale behandelingsfase omvat een evaluatie van de tolerantie van paliperidon. Bij nazicht van de veiligheidsgegevens van RISPERDAL[>] en RISPERDAL[>] CONSTA[>] bleken zich enkele gevallen van allergische reacties en overgevoeligheidsreacties te hebben voorgedaan. Aangezien paliperidonpalmitaat een langwerkende medicatie is, met een halveringstijd van 20 tot 30 dagen, is het belangrijk personen met een mogelijk ernstig probleem van tolerantie of een allergische reactie vóór de injectie te identificeren. Alleen deelnemers die naar de mening van de arts blijf geven van een goede tolerantie voor de gebruikte middelen, zullen in aanmerking komen voor een behandeling met paliperidonpalmitaat. De eerste dosis paliperidon ER zal toegediend worden op de dag van de selectie als het selectiebezoek op de ochtend van die dag plaatsvindt, zoniet de ochtend van de volgende dag. Deelnemers die gerandomiseerd werden tot de arm met orale antipsychotica zullen behandeld worden met één van de 6 orale antipsychotica (paliperidon ER, risperidon, olanzapine, quetiapine, aripiprazol, of oraal haloperidol) zoals voorgeschreven door de onderzoeker op basis van de klinische indicatie. Bij patiënten die deelnemen aan de initiële acute orale behandelingsfase met orale antipsychotica en die gerandomiseerd worden tot behandeling met orale antipsychotica, zal de eerdere orale antipsychotische medicatie over maximaal 7 dagen afgebouwd worden en vervangen worden door het nieuw geselecteerde orale antipsychoticum.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

1. 15 bezoeken aan site gedurende 2 jaar
2. Efficacy evaluation dmv PANSS enPSP (door blinded rater)
2. Safety evaluation
3. Health and well-being questionnaires

Risks:

1. Adverse Events Paliperidone Palmitate or Oral Antipsychotic
2. Onbekende risico's

De patiënt krijgt gedurende dit onderzoek een intensieve begeleiding van het onderzoeksteam. Verder kan de informatie die verkregen wordt met dit onderzoek , mogelijk helpen om anderen met dezelfde ziekte in de toekomst beter te behandelen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Roderveldlaan 1
2600 Berchem
België

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Roderveldlaan 1
2600 Berchem
België

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)

- Mannen of vrouwen tussen de leeftijden van 18 tot en met 65 jaar;
- De deelnemer heeft een actuele diagnose van schizofrenie volgens de DSM-IV en werd recent gediagnosticeerd, d.i. tussen 1 en 5 jaar vóór de selectie, en werd in het verleden behandeld met antipsychotica;
- De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van twee of meer recidieven met noodzaak van psychiatrische opname in de voorbije 24 maanden, inclusief de huidige acute episode. Opname in dagkliniek is aanvaardbaar in landen waar dit de standaardpraktijk is voor acute patiënten. In landen waar opname wegens recidief geen standaardpraktijk is, geldt de vereiste van opname niet;
- De deelnemer moet bij de selectie een acute episode van schizofrenie vertonen met een totale PANSS-score bij selectie tussen 70 en 120 inclusief;
- De deelnemer kan baat hebben bij een switch van antipsychotische medicatie naar paliperidonpalmitaat of één van de orale antipsychotica gebruikt in deze studie;
- De deelnemer is verder in goede gezondheid op basis van klinisch onderzoek, medische voorgeschiedenis en bepaling van de vitale tekens bij de selectie. Als er afwijkingen zijn, moeten zij consistent zijn met de onderliggende ziekte in de studiepopulatie.
- Vrouwen mogen niet zwanger zijn; zwanger worden tijdens het onderzoek -
- Deelnemers moeten bereid en in staat zijn vragenlijsten voor zelfbeoordeling in te vullen;
- Deelnemers moeten bereid en in staat zijn de verboden en beperkingen zoals aangegeven in dit protocol, in acht te nemen;
- Deelnemers moeten meewerkend en betrouwbaar zijn en moeten instemmen met de toediening van regelmatige injecties en met alle aspecten van het protocol;
- Deelnemers moeten een toestemmingsformulier hebben ondertekend, dat bevestigt dat zij het doel en de vereiste procedures van het onderzoek begrepen hebben en bereid zijn deel te nemen aan het onderzoek.
- Mannen moeten tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de toediening van de laatste dosis van het onderzoeksmiddel instemmen met het gebruik van een dubbele-barrièremethode van contraceptie en mogen in deze periode ook geen sperma doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De psychiatrische diagnose van de deelnemer is het gevolg van de rechtstreekse farmacologische effecten van een substantie (bijv. illegale drugs of medicatie) of van een

algemene medische aandoening (bijv. klinisch merkbare hypothyroïdie);

- Het gaat om een eerste antipsychotische behandeling ooit;
- De deelnemer kan naar het oordeel van de onderzoeker niet behandeld worden met een atypisch oraal antipsychoticum (behalve oraal clozapine) of oraal haloperidol in monotherapie;
- De deelnemer is naar het oordeel van de onderzoeker behandelingsresistent en/of wordt thans (d.i. in de laatste 3 maanden) behandeld met clozapine;
- De deelnemer voldoet aan de DSM-IV-definitie van afhankelijkheid van middelen (behalve nicotine en cafeïne) in de 6 maanden vóór de opname in het onderzoek; deelnemers met huidige gebruik of misbruik van middelen, met uitzondering van intraveneus druggebruik, zullen aan het onderzoek mogen deelnemen;
- Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor risperidon of paliperidon of hun hulpstoffen ;
- Elke aandoening die naar de mening van de onderzoeker het welzijn van de deelnemer of het welslagen van het onderzoek in gevaar zou brengen of die deelnemers zou verhinderen deel te nemen of te voldoen aan de vereisten van de studie;
- De deelnemer heeft binnen drie injectiecyclussen vóór de selectie een behandeling met een langwerkend injecteerbaar antipsychoticum gekregen;
- De deelnemer is in de twee maanden vóór de baseline van de behandelingsfase aan een programma van psychotherapie begonnen. Een psychosociale behandeling wordt niet als psychotherapie beschouwd;
- De deelnemer kreeg in de 60 dagen vóór het geplande begin van de behandeling een experimenteel middel of gebruikte een experimenteel medisch apparaat, of heeft in de voorbije 12 maanden deelgenomen aan meer dan één onderzoek met een experimenteel middel, of voorziet het gebruik van andere experimentele middelen tijdens het tijdsbestek van het onderzoek, of neemt thans deel aan een wetenschappelijk onderzoek;
- De deelnemer vertoont tekens van klinisch significante hepatische, renale, cardiale, vasculaire, pulmonale, gastro-intestinale, endocriene, neurologische, hematologische, reumatologische, psychiatrische of metabole stoornissen in de voorbije 6 maanden (op grond van medische voorgeschiedenis, klinisch laboratoriumonderzoek of ecg-resultaten, of klinisch onderzoek) die het risico als gevolg van de inname van de onderzoeksmedicatie zouden kunnen vergroten of de interpretatie van het onderzoek zouden kunnen bemoeilijken;
- Deelnemers met een vernauwing of een blokkering van het gastro-intestinaal stelsel;
- Onmogelijkheid om de onderzoeksmedicatie in haar geheel met water door te slikken (deelnemers mogen de onderzoeksmedicatie paliperidon ER niet kauwen, delen, oplossen of verbrijzelen aangezien dit het afgifteprofiel kan beïnvloeden);
- Contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen in verband met de orale antipsychotica gebruikt in dit onderzoek zijn van toepassing volgens de lokale samenvattingen van de productkenmerken (SPK*s);
- Geschiedenis of aanwezige symptomen van tardieve dyskinesie;
- Geschiedenis van maligne antipsychoticasyndroom;
- De deelnemer is onvrijwillig opgenomen;
- De deelnemers is zwanger of geeft borstvoeding;
- Medewerkers van de onderzoeker of van het onderzoekscentrum met rechtstreekse betrokkenheid in het voorgestelde onderzoek of in andere onderzoeken onder de leiding van de onderzoeker of het onderzoekscentrum, evenals familieleden van de medewerkers of van de onderzoeker.

- Gebruik van niet-toegestane behandelingen: zie rubriek 8, Vooronderzoekj en gelijktijdige therapie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Abilify
Generieke naam:	aripriprazol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Invega
Generieke naam:	Paliperidone ER
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet bekend
Generieke naam:	paliperidone palmitaat
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Risperdal
Generieke naam:	Risperidone
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Seroquel
Generieke naam:	quetiapine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METIGG: Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (Utrecht)
Afgewezen	
Datum:	23-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METIGG: Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (Utrecht)

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	EUCTR2008-002247-16-NL

Register

CCMO

ID

NL30911.097.09