

# Een onderzoek naar het effect van gemiste doseringen (\*off\*-dagen) van dagelijkse medicatie bij patiënten die stabiel zijn op farmacotherapie voor ADHD en die atomoxetine of OROS methylfenidaat krijgen: een parallel uitgevoerde klinische studie met gelijke groepen (\*On\*/\*Off\* studie).

Gepubliceerd: 10-08-2009 Laatst bijgewerkt: 06-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om het effect van gemiste doseringen atomoxetine en OROS methylfenidaat te bepalen bij kinderen en adolescenten met ADHD die stabiel zijn op farmacotherapie. Dit effect is gebaseerd op het dagelijkse gedrag van...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON36754

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LYEN

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

Aandachtstekort-stoornis met hyperactiviteit, ADHD

## **Aandoening**

Neurobiologische aandoeningen

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Eli Lilly

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Aandachtstekort-stoornis met hyperactiviteit, ADHD, Atomoxetine, OROS methylfenidaat

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Het primaire doel van dit onderzoek is om het effect van gemiste doseringen atomoxetine en OROS methylfenidaat te bepalen bij kinderen en adolescenten met ADHD die stabiel zijn op farmacotherapie. Dit effect is gebaseerd op het dagelijkse gedrag van de patient, zoals beoordeeld door middel van de \*Daily Parent Report of Evening and Morning Behavior- Revised (DPREMB-R)\*-schaal, vanuit het perspectief van de ouders.

### **Secundaire uitkomstmaten**

- Het vergelijken van het dagelijkse gedrag van patiënten tussen de 'on'-dagen (dagen waarop de gebruikelijke medicatie wordt ingenomen) en de 'off'-dagen (dagen waarop placebo wordt ingenomen) aan de hand van:

A. DPREMB-R subscores (vanuit het perspectief van de ouders);

B. Global Impression of Perceived Difficulties (GIPD) schaal-patiënten versie

(GIPD-Pat), totaalscore en individuele items;

C. Conners' Global Index-lerarenversie, totaalscore.

- Het vergelijken van het effect van de 'off'-dagen tussen atomoxetine en OROS methylfenidaat aan de hand van:

A. DPREMB-R, totaalscore en subscores;

B. GIPD-Pat, totaalscore en individuele items;

C. Conners' Global Index-lerarenversie, totaalscore;

D. GIPD-onderzoeker versie (GIPD-Inv), totaalscore en individuele items tijdens wekelijkse visites;

E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-ouders versie:

afgenomen en ingevuld door de onderzoeker (ADHD-RS-IV Parent:Inv), totaalscore en subscores tijdens wekelijkse visites;

F. Clinical Global Impressions-ADHD-Severity schaal (CGI-ADHD-S), tijdens wekelijkse visites;

G. Vragen in verband met patiëntresultaten.

- Het vergelijken van het emotionele aspect van het gedrag van de patiënt bij aanvang en bij het eindpunt van de studie tussen atomoxetine en OROS methylfenidaat aan de hand van:

A. Emotional Expression Scale for Children (EESC) vanuit het perspectief van de ouders, totaalscore.

- Het beschrijven van de veiligheid van de behandelingen gedurende de studie

(vanaf visite 1 tot de laatste visite) in patiënten die atomoxetine en OROS methylfenidaat gebruiken.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Er is onvoldoende bewijs om te suggereren dat gemiste doseringen of zogenaamde 'drug holidays' significant van invloed zijn op het effect van de behandeling van ADHD, of dat een verminderde blootstelling aan medicatie gerelateerd is aan minder Adverse Events. Daarbij is gebrek aan therapietrouw nog steeds een factor bij veel farmacotherapeutische behandelingen. Hierdoor is het van belang te onderzoeken wat het effect is van gemiste doseringen van de medicatie bij patiënten met ADHD.

### Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om het effect van gemiste doseringen atomoxetine en OROS methylfenidaat te bepalen bij kinderen en adolescenten met ADHD die stabiel zijn op farmacotherapie. Dit effect is gebaseerd op het dagelijkse gedrag van de patient, zoals beoordeeld door middel van de \*Daily Parent Report of Evening and Morning Behavior- Revised (DPREMB-R)\*-schaal, vanuit het perspectief van de ouders.

### Onderzoeksopzet

Dit is een fase IV, multicenter, dubbelblind (ten aanzien van de gemiste doseringen) onderzoek bij ongeveer 130 ambulante patiënten met ADHD die voorafgaande aan het onderzoek gedurende een periode van ongeveer één jaar (minimaal 3 en maximaal 15 maanden) stabiel waren op atomoxetine (25, 40, 60 of 80 mg/dag eenmaal daags) of OROS methylfenidaat (18, 36 of 54 mg/dag eenmaal daags). Tijdens de gehele studie (ongeveer 6 weken) zullen patiënten dezelfde medicatie en dosis ontvangen die ze voor aanvang van de studie ook gebruikten. De interventiefase van de studie bestaat uit 3 periodes. Gedurende de \*run-in\* periode (maximaal 7 dagen) ontvangen patiënten hun gebruikelijke dagelijkse medicatie. Vervolgens zullen patiënten gedurende de \*On/Off\* periode (4 volledige weken van maandag tot en met zondag) 6 dagen meemaken waarop ze placebo krijgen in plaats van hun normale medicatie. Tijdens de afsluitende \*run-out\* periode (1-5 dagen) ontvangen patiënten weer hun gebruikelijke dagelijkse medicatie.

### Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende de screening fase dienen patiënten die hun medicatie 's avonds innemen over te schakelen naar het 's ochtends innemen van hun medicatie, zonder daarbij van dosis te veranderen. Gedurende de interventie-fase van de studie zijn er 3 periodes te onderscheiden:

- Tijdens de 'run-in' periode (maximaal 7 dagen) zal er geen interventie plaatsvinden, patiënten nemen hun gebruikelijke medicatie en dosis in.
- Tijdens de 'on-off' periode (4 volledige weken van maandag tot en met zondag) zullen de patiënten op zes dagen een placebo innemen in plaats van hun gebruikelijke medicatie. Er zijn maximaal twee dagen in één week waarop patiënten placebo krijgen in plaats van hun gebruikelijke medicatie en dit zijn nooit twee opeenvolgende dagen.
- Tijdens de 'run-out' periode (1-5 dagen) zal er geen interventie plaatsvinden, patiënten nemen hun gebruikelijke medicatie en dosis in.

### **Inschatting van belasting en risico**

Tijdens de studie zijn er zes visites gepland. De vragen en vragenlijsten kunnen een belasting zijn voor de patiënt, de ouders en docenten. Bij meisjes in de vruchtbare periode wordt een urine zwangerschapstest afgenomen. De patiënt en/of de ouders van de patiënt mag/mogen op elk moment in de studie besluiten te stoppen met het onderzoek.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Eli Lilly

Grootslag 1-5  
3991 RA Houten  
Nederland

### **Wetenschappelijk**

Eli Lilly

Grootslag 1-5  
3991 RA Houten  
Nederland

## **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] Mannelijke of vrouwelijke patiënten van ten minste zes jaar, die ten tijde van visite 1 hun 17e verjaardag nog niet hebben bereikt.
- [2] Patiënten hebben ADHD zoals gediagnosticeerd volgens de DSM-IV-TR criteria. Voor het doel van deze studie zal de diagnose ADHD bevestigd worden tijdens visite 1 door middel van de K-SADS-PL vragenlijst.
- [3] Patiënten hebben een ADHD-RS score van  $\leq 20$  bij visite 1 en visite 2.
- [4] Patiënten hebben een CGI-ADHD-I score van 1 ('heel veel beter') of 2 ('veel beter') bij visite 1 en visite 2 in vergelijking met hun symptomen voor aanvang van hun huidige behandeling.
- [5] Patiënten nemen atomoxetine of OROS methylfenidaat voor de behandeling van ADHD gedurende minimaal 3 maanden en maximaal 15 maanden voorafgaande aan visite 1.
- [6] Patiënten nemen dezelfde dosis atomoxetine (toegestane dosis: 25, 40, 60 of 80 mg/dag) of OROS methylfenidaat (toegestane dosis: 18, 36 of 54 mg/dag) eenmaal daags als monotherapie gedurende minimaal 4 weken voorafgaande aan visite 1.
- [7] Patiënten zijn in staat om capsules door te slikken.
- [8] Patiënten hebben een normaal intelligentieniveau zoals beoordeeld door de onderzoeker (dat wil zeggen: zonder een algemeen verminderde intelligentie en, in de ogen van de onderzoeker, in staat om een score van 80 te halen in een IQ test). Het afnemen van een formele IQ test is geen criterium voor deelname voor dit onderzoek. Bepaalde moeilijkheden met leren worden niet gezien als een algemeen verminderde intelligentie.
- [9] Patiënten en ouders zijn voldoende geschoold en hebben voldoende begrip om duidelijk te kunnen communiceren met de onderzoeker en de studie coördinator.
- [10] Patiënten en ouders zijn, in de ogen van de onderzoeker, betrouwbaar in het nakomen van afspraken voor visites en alle testen en onderzoeken zoals vereist in het protocol.
- [11] Alleen voor vrouwen in de vruchtbare periode: niet zwanger op het moment van inclusie (visite 1) zoals bepaald met een urine zwangerschapstest.
- [12] Ouders van patiënten hebben het Informed Consent Document ondertekend, en assent is verkregen van de patiënt (wanneer vereist).

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- [1] Patiënten die minder dan 20 kg of meer dan 70 kg wegen ten tijde van inclusie.
- [2] Patiënten met een geschiedenis van bipolaire stoornis, psychose of atypische pervasieve ontwikkelingsstoornis (Autisme Spectrum Stoornis).
- [3] Patiënten met een geschiedenis van convulsie stoornis (anders dan koortsstuipen) of patiënten die anti-convulsie medicatie namen of nemen om convulsies te controleren.
- [4] Patiënten die, in de ogen van de onderzoeker, een hoog risico op suïcide hebben.
- [5] Patiënten met een geschiedenis van ernstige allergische reacties tegen meerdere klassen van medicijnen of patiënten die meerdere bijwerkingen hebben ervaren.
- [6] Patiënten die Glaucoom hebben.
- [7] Patiënten met een geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik gedurende de 3 maanden voorafgaande aan visite 1 of patiënten die momenteel alcohol of drugs misbruiken, of die over-the-counter medicijnen gebruiken op een manier die in de ogen van de onderzoeker wijst op misbruik.
- [8] Patiënten met acute of instabiele medische condities waaronder (maar niet gelimiteerd tot) onvoldoende gecontroleerde diabetes, leverinsufficiëntie (met name elke mate van geelzucht), niet-gecorrigeerde hyperthyroïdie of hyperthyroïdie, acute systemische infectie, nierfalen, gastro-enterologische, respiratoire, endocriene, neurologische, immuun of hematologische ziekten.
- [9] Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of andere condities die kunnen verergeren door een verhoogde hartslag of een verhoogde bloeddruk.
- [10] Patiënten die een medische conditie hebben die activiteit in het sympathisch zenuwstelsel verhoogd (zoals een catecholamine-secreterende neurale tumor) of patiënten die dagelijks medicatie (zoals albuterol, inhalatie aërosolen of pseudofedrine) gebruiken die een sympathomimetische werking hebben. Deze medicijnen mogen wel gebruikt worden wanneer nodig.
- [11] Patiënten die met grote waarschijnlijkheid op een willekeurig moment tijdens de studie psychotropische medicatie nodig hebben naast de medicatie van de studie.
- [12] Patiënten die een monoamine oxidase remmer gebruikten gedurende de 14 dagen voorafgaande aan visite 1.
- [13] Patiënten met een, in de ogen van de onderzoeker, klinisch significante hoge bloeddruk of patiënten die bloeddrukverlagende middelen gebruiken om hun bloeddruk te controleren.
- [14] Patiënten die momenteel deelnemen aan, of in de afgelopen 30 dagen gestopt zijn met, een klinisch onderzoek met een medicijn of een device in ontwikkelingsfase (anders dan het medicijn van dit onderzoek), of patiënten die tegelijkertijd deelnemen aan enig ander medisch onderzoek waarvan bepaald is dat het wetenschappelijk of medisch niet te combineren is met deze studie.
- [15] Patiënten die zich eerder hebben teruggetrokken uit deze studie of elke andere studie waarin atomoxetine of OROS methylfenidaat werden onderzocht.
- [16] Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- [17] Seksueel actieve vrouwen die geen medisch acceptabele methode van anticonceptie gebruiken. Voor deze studie zijn medisch acceptabele methoden van anticonceptie de barrièremethoden (condoom of diafragma met zaaddodend middel) of orale anticonceptie. De kalendermethode (onthouding gedurende de voorspelde tijd van ovulatie met

onbeschermde gemeenschap gedurende de tussenliggende periode) of het terugtrekken van de mannelijke partner voor de zaadlozing zijn geen acceptabele methoden voor anticonceptie.

[18] Patiënten die met grote waarschijnlijkheid op een willekeurig moment tijdens de studie beginnen aan een gestructureerd psychotherapeutisch programma voor hun ADHD symptomen. Gestructureerde psychotherapie gestart ten minste 4 weken voorafgaande aan visite 1 is acceptabel; echter, nadat de start van het onderzoek is alleen ad-hoc of educatieve therapie toegestaan.

[19] Patiënten wiens familie overweegt tijdens de voorspelde duur van de studie te verhuizen naar een plaats buiten het bereik van de onderzoekssite.

[20] Patiënten die een langdurige schoolvakantie (meer dan 14 dagen of van invloed op meer dan 2 kalenderweken [maandag tot en met zondag]) hebben tijdens de voorspelde duur van de studie of patiënten die een vakantie voorspellen die start in de laatste week van de on/off periode (week 4).

[21] Patiënten die niet op een educatieve instelling zitten, en dus geen leraar hebben.

[22] Patiënten die in dienst zijn van de onderzoekssite en die direct betrokken zijn bij de studie en/of hun directe familie. Directe familie is gedefinieerd als echtgeno(o)t(e), ouder, kind of broer/zus, zij het biologisch of geadopteerd.

[23] Patiënten die werkzaam zijn bij Lilly.

[24] Patiënten die niet bereid zijn of niet in staat zijn om respons te geven op vragenlijsten door middel van technologieën zoals beschikbaar gesteld door de sponsor.

[25] Patiënten die lijden aan een reeds eerder geïdentificeerde retardatie van de groei of seksuele rijping.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 4                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Anders                  |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd     |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Placebo                 |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland               |                 |
| Status:                 | Werving gestopt |
| (Verwachte) startdatum: | 22-06-2010      |



Aantal proefpersonen: 45  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Stratterra  
Generieke naam: Atomoxetine Hydrochloride  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 10-08-2009  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-06-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 03-09-2010  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 28-01-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 02-02-2011                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 18-02-2011                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 29-03-2011                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 04-05-2011                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam) |

## 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  | EUCTR2009-011426-33-NL |
| CCMO     | NL28677.003.09         |