

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van Circadin® voor het verlichten van slaapstoornissen bij kinderen met neurologische ontwikkelingsstoornissen onderzocht worden.

Gepubliceerd: 30-01-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het vergelijken van het behandelingseffect van Circadin 2/5 mg met dat van placebo op het vermogen om door te slapen (totale slaaptijd [total sleep time, TST]) zoals beoordeeld aan de hand van het slaap- en dutjesdagboek na 13 weken dubbelblinde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Slaapstoornissen (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41494

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Geen verkorte titel of acroniem voor deze studie

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Slaapstoornissen; Slaap problemen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Neurim Pharmaceuticals Ltd
Overige ondersteuning: Neurim Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kinderen, Slaapstoornissen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de TST-tijd zoals beoordeeld aan de hand van een slaap- en dutjesdagboek na de 13-weekse dubbelblinde behandelingsperiode.

Secundaire uitkomstmaten

- * Slaaplatentie zoals beoordeeld aan de hand van een slaap- en dutjesdagboek na 13 weken (week 15) dubbelblinde behandeling
- * Duur van de wakkerperiode na het inslapen volgens het slaap- en dutjesdagboek na 13 weken (week 15) dubbelblinde behandeling
- * Aantal keren wakker worden volgens het slaap- en dutjesdagboek na 13 weken (week 15) dubbelblinde behandeling
- * Langste slaapperiode volgens het slaap- en dutjesdagboek na 13 weken (week 15) dubbelblinde behandeling
- * Sociaal functioneren thuis, op school en binnen de gemeenschap zoals beoordeeld aan de hand van de CGAS na 13 weken (week 15) dubbelblinde behandeling
- * Gedrag thuis en op school zoals beoordeeld aan de hand van de SDQ na 13 weken

(week 15) dubbelblinde behandeling

* Aantal uitgevallen patiënten tijdens de 13 weken (week 15) dubbelblinde behandeling

* Beoordeling van slaapparameters aan de hand van actigrafie na 13 weken (week 15) dubbelblinde behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Slaapverstoring is een van de meest voorkomende klachten bij kinderen met een autismespectrumstoornis (ASS), mentale retardatie of andere neurologische ontwikkelingsstoornissen. Hoge prevalentie van matige slaapstoornissen bij deze populatie zijn geassocieerd met significante slaapproblemen met de daaruit voortvloeiende ongemakken voor de families van deze kinderen. Onderbreken van slaap en frequent wakker zijn gedurende de nacht zijn er de oorzaak van dat families de zorg voor het kind niet kunnen dragen. In veel gevallen leidt dit tot de beslissing om de kinderen te institutionaliseren.

Er is toename van bewijsmateriaal dat abnormale secretie van melatonine bij kinderen met ontwikkelingsstoornissen, die het gebruik van melatonine om slaapstoornissen te behandelen in deze populaties rechtvaardigd. Diverse verkennende studies, hebben geleid tot een sterke consensus onder onderzoekers dat exogeen melatonine gunstig is voor de behandeling van chronische slaapstoornissen van kinderen met neurologische en neuropsychiatrische problemen.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van het behandelingseffect van Circadin 2/5 mg met dat van placebo op het vermogen om door te slapen (totale slaaptijd [total sleep time, TST]) zoals beoordeeld aan de hand van het slaap- en dutjesdagboek na 13 weken dubbelblinde behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen die gediagnosticeerd zijn met autismespectrumstoornissen (ASS) en neurologische ontwikkelingsstoornissen ten gevolge van neurogenetische ziekten. Kinderen hebben een gedocumenteerde voorgeschiedenis van deze stoornissen in overeenstemming met de Internationale ziekteclassificatie (International

Classification of Diseases, ICD-10) of de criteria van de herziene tekst van *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, vijfde editie (tekstrevisie: DSM-5/4), die bij de screening blijken geven van slaapstoornissen volgens de criteria van de International Classification of Sleep Disorders (ICSD) - zodanig gewijzigd dat ze rekening houden met het unieke karakter van de slapeloosheid in de pediatrische populatie. De kinderen worden gedurende vier weken onderworpen aan elementaire slaaphygiëne en gedragsinterventie, die ook als uitwasperiode voor eventuele hypnotica dienen. Tijdens de eerste 2 weken wordt begonnen met een geleidelijke terugtrekking; tijdens de laatste 2 weken wordt het gebruik van niet-toegestane medicijnen volledig beëindigd. Kinderen die na de 4-weekse uitlooperperiode van elementaire slaaphygiëne en gedragsinterventie nog steeds geschikt bevonden worden voor het onderzoek, gaan door met een 2-weekse enkelblinde (EB) aanlooperperiode met placebo. Om in aanmerking te komen voor de 2-weekse EB aanlooperperiode met placebo dienen de patiënten gedurende de eerste 4 weken niet te hebben gereageerd op slaaphygiëne en gedragsinterventie en derhalve niet de noodzaak hebben om door te gaan met deze therapie tijdens de studie. Kinderen met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van slaaphygiëne en gedragsinterventie die nog steeds geschikt bevonden worden, treden rechtstreeks toe tot de 2-weekse EB aanlooperperiode met placebo. Na de 4-weekse uitlooperperiode met slaaphygiëne en de 2-weekse EB aanlooperperiode met placebo worden kinderen die nog steeds geschikt bevonden worden voor deelname aan het onderzoek in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar gebruik van ofwel 2 mg Circadin®, ofwel placebo gedurende 3 weken in een dubbelblinde behandelingsperiode. Na 3 weken behandeling, op de laatste dag van week 5 $\pm$ 3 dagen (bezoek 3), wordt op grond van de slaapvariabelen beoordeeld of aanpassing van de dosis (verhoging naar 5 mg) noodzakelijk is. De kinderen gaan dan door met 2 of 5 mg Circadin® of placebo gedurende een aanvullende dubbelblinde periode van 10 weken. Deze dubbelblinde periode wordt gevolgd door een open-label periode van 13 weken. Aan het eind van de 13-weekse open-label periode, op de laatste dag van week 28 $\pm$ 3 dagen (bezoek 5), wordt op grond van slaapvariabelen beoordeeld of een extra aanpassing van de dosis (verhoging tot 5 of 10 mg) nodig is (als tot verhoging wordt besloten, moet de dosis stijgen van 2 mg naar 5 mg of van 5 mg naar 10 mg). De kinderen gaan verder met 2, 5 of 10 mg Circadin® in een open-label periode van nog eens 78 weken follow-up, waarin permanent op veiligheid wordt gecontroleerd en waarin op 2 tijdstippen de werkzaamheid wordt beoordeeld, in week 41 en 54. Het onderzoek eindigt met een 2-weekse EB-uitlooperperiode met placebo.

De patiënten nemen tot aan het eind van de tweede open-labelperiode van veiligheidscontrole en de uitlooperperiode van 2 weken aan het onderzoek deel. De duur van het onderzoek is 112 weken, met inbegrip van de 4 uitloopweken van slaaphygiëne en gedragsinterventie.

Circadin en placebo worden dagelijks in 1 portie minitabellen oraal toegediend, postprandiaal 0,5 tot 1 uur voor het slapen gaan (bedtijd afhankelijk van de leeftijd). De mini tabletten moeten heel worden doorgeslikt en mogen niet worden gebroken of gehalveerd of gekauwd.

Een minimum van 90 kinderen wordt verwacht dat de dubbelblinde en eerste open-label periode te voltooien. Een minimum van 50 kinderen wordt verwacht dat

de tweede open-label veiligheid follow-up periode te voltooien.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen die voldoen aan de in- en exclusie criteria na de screening periode worden gerandomiseerd naar gebruik van ofwel Circadin 2 mg, ofwel placebo gedurende 3 weken. Na 3 weken behandeling worden de slaapvariabelen beoordeeld om te bepalen of aanpassing van de dosis (verhoging naar 5 mg) noodzakelijk is. De kinderen gaan dan door met de geselecteerde dosis Circadin (2 of 5 mg) of placebo gedurende een aanvullende dubbelblinde periode van 10 weken. Deze dubbelblinde periode wordt gevolgd door een open-label periode van 13 weken. De kinderen zullen echter nog eens 78 weken in het onderzoek blijven voor follow-up, met continue veiligheidscontroles en nog 2 tijdstippen waarop de werkzaamheid beoordeeld wordt (in week 41 en 54). Aan het begin van de aanvullende, 78 weken durende open-label periode (bezoek 5) wordt er een tweede gelegenheid tot titratie geboden (verhoging naar 10 mg). Het onderzoek eindigt met een 2-weekse enkelblinde uitlooperperiode met placebo.

Inschatting van belasting en risico

De studie is bedoeld om te onderzoeken of Circadin helpt kinderen met autisme spectrum stoornissen en neurogenetische aandoeningen beter in slaap te vallen en door te slapen tijdens de nacht. Het onderzoek bestaat uit :

- * 4 weken slaaphygiëne en gedragsinterventie (wat betekent dat het nemen van geen medicatie - zal alleen worden uitgevoerd als niet eerder gedaan)
- * 2 weken enkel blind (alleen de deelnemer zullen niet weten wat ze nemen) placebo ' uitwassen ' van bepaalde eerdere behandelingen (slaapmiddelen), die niet zijn toegestaan tijdens het proces te elimineren
- * 13 weken dubbelblind (noch de deelnemers of het onderzoeksteam weten welke medicatie wordt genomen) waarbij patiënten ofwel Circadin of placebo (verhouding 1:1) zal ontvangen , de placebo- controle is nodig om objectief aan te tonen de effecten van Circadin . Deze fase is dubbel blind om eventuele vertekening te voorkomen .
- * 91 weken behandeling met Circadin (geen placebo controle meer)
- * 2 weken enkele placebo opraken (uitwasbaar Circadin)

Tijdens de studie zullen er 10 bezoekers gedurende welke de volgende procedures zullen worden uitgevoerd :

- * Onderzoek vergelijkbaar handelingen zoals voor reguliere medische zorg , waaronder de vitale functies en controleer op co-medicatie .
- * Beoordeling van de puberteit -status ; Voor vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd, informatie over anticonceptie , met inbegrip van een zwangerschapstest (bij alleen bepaalde bezoeken)
- * Het verstrekken en controleren van dagboeken en actiwatches (dagboeken moeten dagelijks worden ingevuld thuis ; Actiwatches moeten worden gedragen op de pols 's nachts om de activiteit te meten tijdens de nacht)
- * Interview van de ouders / verzorgers voor invullen van de vragenlijsten (7)

door de onderzoeker

* Het verstrekken van studie medicatie (de start dosis voor Circadin is 2 mg en kan worden verhoogd tot maximaal 10 mg indien nodig) , de medicatie moet eenmaal daags worden ingenomen vóór het slapen gaan .
Voor deze studie worden geen bloedmonsters afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Neurim Pharmaceuticals Ltd

Habarzel Street 27
Tel Aviv 69710
IL

Wetenschappelijk

Neurim Pharmaceuticals Ltd

Habarzel Street 27
Tel Aviv 69710
IL

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. Het kind moet bij bezoek 2 tussen de 2 en 17,5 jaar oud zijn en moet in staat zijn om het onderzoeksgeneesmiddel trouw in te nemen.
2. Er moet schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven zijn door een wettelijk voogd, met instemming van het kind (indien nodig).
3. Het kind moet een gedocumenteerde voorgeschiedenis van ASS hebben, in overeenstemming met de criteria van ICD-10 of DSM-5/4, of een neurologische ontwikkelingsstoornis ten gevolge van neurogenetische ziekten (i.c. Smith-Magenis-syndroom, Angelman-syndroom, de ziekte van Bourneville [tubereuze sclerose]) op basis van aantekeningen over de casus, waaruit blijkt dat de diagnose werd bereikt na beoordeling van een gemeenschapspediater, pediatrisch neuroloog of andere zorgprofessional met ervaring in de diagnose, die rekening heeft gehouden met de vroege ontwikkelingsgeschiedenis en de schoolgegevens.
4. Moet momenteel slaapproblemen hebben, bestaande uit: een minimum van 3 maanden verstoorde slaap, gedefinieerd als minder dan ≤ 6 uur continue slaap en/of $\geq$ half uur slaaplatentie nadat het licht uitgegaan is in 3 van de 5 nachten volgens ouderrapporten en medische geschiedenis van de patiënt. (Het vermogen om door te slapen en latentie probleem moeten niet in de 3 zelfde nachten van de week zijn)
5. Mag 3 maanden lang een vaste dosis niet-verboden medicatie gebruiken, inclusief anti-epileptica, antidepressiva (selective serotonin reuptake inhibitor [SSRI's]), stimulantia, alle stemmingsveranderende geneesmiddelen en *-blokkers. (Alleen ochtendlijke toediening van *-blokkers is toegestaan omdat *-blokkers in de nacht de potentie hebben om endogene melatonineniveaus te reduceren en verstoorde slaap kunnen veroorzaken).
6. De slaapproblemen zijn niet het gevolg van enige vorm van concomitante medicatie, zoals SSRI's, stimulantia, enz

Na 4 weken slaaphygiënetraining en 2 weken aanloop met placebo kunnen patiënten doorgaan met het onderzoek als ze aan de volgende voorwaarden voldoen:

- * Ze blijven voldoen aan de criteria voor slaapproblemen (zie inclusie criterium 4), op basis van het ingevulde slaap- en dutjesdagboek in het elektronische zaakrapportformulier.
- * De ouders laten zien dat ze het slaap- en dutjesdagboek trouw invullen (5 van de 7 nachten). Trouw betekent dat de ouders in minstens 5 van 7 nachten per week (in totaal 2 weken voor elk gepland bezoek) de dagboekpagina's invullen met alle verplichte vragen (verplichte vragen worden aangegeven met een asterisk [*] in bijlage 1).
- * Ze blijven voldoen aan alle andere deelnamecriteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Binnen 2 weken voor bezoek 1 behandeld met een vorm van melatonine
2. Een bekende allergie voor melatonine of lactose
3. Een bekende matige tot ernstige slaapapneu
4. Een onbehandelde medische/onafdoend behandelde/psychologische aandoening die de oorzaak van de slaapproblemen kan zijn

5. Geen reactie op eerdere behandeling met Circadin® op basis van eerdere gegevens van de ziektegeschiedenis in de afgelopen 2 jaar
6. Innemen van verboden medicatie binnen 2 weken voor bezoek 1 (Sectie 7.1)
7. Meisjes zijn die zwanger kunnen worden en geen voorbehoedsmiddelen gebruiken en/of borstvoeding geven en seksueel actief zijn (abstinentie is een acceptabele methode voor contraceptie)
8. Zwangere vrouwen
9. Momenteel deelnemen aan een klinisch onderzoek of binnen de laatste 3 maanden voor dit onderzoek deelgenomen hebben aan een klinisch onderzoek naar een geneesmiddel (dit geldt niet voor patiënten die deelnamen aan het Fase 1 PK-onderzoek en al in het onderzoek kunnen worden meegenomen)
10. Kinderen met bekende renale of hepatische insufficiënties

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-02-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Circadin
Generieke naam:	Melatonine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-01-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-001832-23-NL

NCT01906866

NL46261.101.14