

Een 52 weken durend, open-label, prospectief, multicentrisch internationaal onderzoek bij patiënten met schizofrenie die eerder stabiel waren met een 1-maandelijkse formulering van paliperidonpalmitaat die overstappen op de 3-maandelijkse formulering van paliperidonpalmitaat.

Gepubliceerd: 10-02-2016 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Een schatting maken van het percentage onderzoeksdeelnemers dat voldoet aan de criteria voor symptomatische remissie (zoals gedefinieerd door Andreasen et al.)* na een overstap op een behandeling van 12 maanden met PP3M in een flexibele dosering bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Psychiatrische en gedragssymptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43400

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REMISSIO

Aandoening

- Psychiatrische en gedragssymptomen NEG

Synoniemen aandoening

gespleten persoonlijkheid, Schizofrenie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: paliperidonpalmitaat, R092670, schizofrenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het percentage onderzoeksdeelnemers dat voldoet aan de criteria voor symptomatische remissie bij het einde van de behandeling (last-observation-carried-forward [LOCF]; d.w.z. in maand 12 of bij vroegtijdig stoppen met de onderzoeksbehandeling), waarbij symptomatische remissie is gedefinieerd als het hebben van een score van 'mild' of 'lager dan' (d.w.z. *3) voor alle geselecteerde PANSS-items (P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5 en G9) die tenminste 6 maanden heeft aangehouden.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire uitkomstmaten zijn:

- * Het percentage onderzoeksdeelnemers in de groep voor de werkzaamheidsanalyse (gedefinieerd in Paragraaf 11.1, Informatie onderzoeksdeelnemer) dat voldoet aan de criteria voor symptomatische remissie in maand 6, maand 9 en maand 12.
- * Tijd tot symptomatische remissie.
- * Het percentage onderzoeksdeelnemers dat bij een van de tijdstippen voldoet aan de criteria voor ernst die m.b.t. remissie worden gebruikt (bv. een score

van 'mild' of 'lager dan' [d.w.z. *3] voor alle geselecteerde PANSS-items (P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5 en G9).

* Aangehouden werkzaamheid, gedefinieerd als een verandering in de PANSS-totaalscore tussen de start en het eind van het onderzoek die voldoet aan non-inferioriteit op basis van de met een toets volgens Schuirmann geverifieerde behandelingsrespons.

* Het percentage onderzoeksdeelnemers met een respons op basis van de PANSS-schaal, gedefinieerd als een verbetering in de PANSS-totaalscore van *20% tussen de start en het eind van het onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paliperidon is een monoaminerge antagonist en is als zodanig hoofdzakelijk een antagonist van de dopamine type 2-receptor (D2-receptor) en een antagonist van de serotoninereceptor, d.w.z. van de 5-hydroxytryptamine type 2A-receptor (5HT2A-receptor), zoals kenmerkend is voor de nieuwere antipsychotica of tweedegeneratieantipsychotica. Er zijn twee langwerkende injecteerbare formuleringen (long-acting injectable, LAI) van paliperidon ontwikkeld: paliperidonpalmitaat in een formulering voor een maandelijks injectie (PP1M; XEPLION® of INVEGA® SUSTENNA®) en paliperidonpalmitaat in een formulering voor een 3-maandelijks injectie (PP3M). De voorgestelde indicatie voor PP3M is onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die minstens 4 maanden bevredigend met PP1M zijn behandeld. De PP3M-formulering is in de Verenigde Staten voor deze indicatie goedgekeurd (handelsnaam: INVEGA TRINZA*), en aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen worden momenteel voor PP3M beoordeeld in verschillende andere landen/regio's over de hele wereld. PP3M is een onderzoeksgeneesmiddel met antipsychotische werking dat in ontwikkeling is in Europa, het Midden-Oosten, Afrika en de regio Azië-Stille Oceaan. Daarom is dit een pragmatisch, verkennend fase III onderzoek, dat is gestart voorafgaand aan de goedkeuring van het onderzoeksgeneesmiddel door de regelgevende instanties in deze regio's. Dit onderzoek wordt alleen uitgevoerd in de landen waarin PP1M is goedgekeurd en waar het de bedoeling is om PP3M, na goedkeuring door de regelgevende instanties, op de markt te brengen. Toch is PP3M mogelijk niet beschikbaar voor sommige onderzoeksdeelnemers die de

behandelingsfase van 12 maanden hebben afgerond, omdat dit afhangt van de tijdsplanning voor de goedkeuring door de regelgevende instanties en de vergoedingsbeslissingen.

Doel van het onderzoek

Een schatting maken van het percentage onderzoeksdeelnemers dat voldoet aan de criteria voor symptomatische remissie (zoals gedefinieerd door Andreasen et al.)* na een overstap op een behandeling van 12 maanden met PP3M in een flexibele dosering bij onderzoeksdeelnemers met schizofrenie die eerder minstens 4 maanden bevredigend met PP1M zijn behandeld.

* Symptomatische remissie wordt gedefinieerd als een score van 'mild' of 'lager dan' (d.w.z. ≤ 3) voor alle geselecteerde items op de schaal voor de positieve en negatieve symptomen (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS) (P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5 en G9) die gedurende minstens 6 maanden heeft aangehouden.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, niet-gerandomiseerd, open-label, internationaal, multicentrisch onderzoek zonder controlegroep dat is opgezet om remissiepercentages te schatten en de respons op de behandeling, verdraagbaarheid en doseringsschema's van PP3M te beoordelen in een meer diverse groep patiënten met schizofrenie (zoals die worden gezien in de dagelijkse praktijk) bij wie is overgestapt van een behandeling met PP1M naar een behandeling met PP3M. Er worden ongeveer 320 patiënten in het onderzoek opgenomen op locaties in heel Europa, het Midden-Oosten, Afrika en de regio Azië-Stille Oceaan.

Mannen en vrouwen in de leeftijd van ≥ 18 tot en met 50 jaar, met een diagnose van schizofrenie volgens de Handleiding voor diagnostiek en statistiek van psychische aandoeningen, 5e editie (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; DSM-5), die gedurende minstens 4 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek bevredigend met PP1M zijn behandeld (waarbij de dosering van PP1M voor de laatste 2 injecties hetzelfde was) komen in aanmerking voor opname in het onderzoek. Alleen patiënten die, volgens het oordeel van de onderzoeker, waarschijnlijk baat zullen hebben bij behandeling met PP3M, op basis van verdraagbaarheid voor en klinische respons op PP1M gedurende de behandeling in de periode voorafgaand aan het onderzoek, komen in aanmerking voor opname in het onderzoek (waarbij verdraagbaarheid is gedefinieerd als het ontbreken van onverdraaglijke bijwerkingen vanwege PP1M, en waarbij klinische respons is gedefinieerd als een PANSS-totaalscore van < 70 bij de screening en de start van het onderzoek).

Het onderzoek bestaat uit 2 fasen: een screeningsfase (dag -7 tot -1) en een open-label behandelingsfase van 52 weken met PP3M in een flexibele dosering. Tijdens het screeningsbezoek (Bezoek 1) wordt de geschiktheid van de patiënt beoordeeld op basis van de inclusie- en exclusiecriteria en wordt er om schriftelijke toestemming gevraagd. Er wordt ook een afzonderlijk

toestemmingsformulier (Informed Consent Form; ICF) ondertekend door de aangewezen mantelzorger van de patiënt (een onbetaalde mantelzorger, een familielid, partner of vriend), die de patiënt kent en bereid is om de IEQ-beoordelingen in te vullen en, indien gevraagd, de onderzoeker en patiënt te ondersteunen bij andere onderzoeksbeoordelingen. De aangewezen mantelzorger moet het ICF ondertekenen voorafgaand aan de eerste beoordeling bij de start van het onderzoek. In het geval dat er geen aangewezen mantelzorger voor een patiënt beschikbaar is of in het geval dat de aangewezen mantelzorger geen toestemming kan of wil geven, komt de onderzoeksdeelnemer toch in aanmerking voor deelname na zijn of haar eigen toestemming.

Na het afronden van het screeningsbezoek zullen geschikte patiënten de open-label fase voor behandeling met PP3M in gaan. De eerste dosis van PP3M wordt toegediend bij bezoek 2 (start van het onderzoek; dag 1), wat moet plaatsvinden op de dag van de volgende geplande PP1M-injectie voor de onderzoeksdeelnemer (± 7 dagen). De eerste dosis van PP3M wordt vastgesteld op basis van 3,5 keer de laatste PP1M-dosis voor de onderzoeksdeelnemer. Daaropvolgende PP3M-injecties worden gegeven in maand 3, maand 6 en maand 9 (± 14 dagen voor elke injectie) en de dosering van die injecties kan worden aangepast in een stap die binnen het bereik van 175 mg eq. tot 525 mg eq. ligt, op basis van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele onderzoeksdeelnemer. Het bezoek bij het eind van het onderzoek vindt plaats in maand 12 (of bij vroegtijdig stoppen met de onderzoeksbehandeling).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksdeelnemers wordt de eerste dosis van PP3M toegediend op dag 1 (bezoek 2 [start van het onderzoek]). De eerste dosis van PP3M moet worden gegeven in plaats van de volgende geplande dosis van PP1M (± 7 dagen). De PP3M-dosis moet worden gebaseerd op de vorige PP1M-dosis, waarbij een 3,5 keer hogere dosis wordt gebruikt, zoals beschreven in onderstaande tabel: Omzetting van de PP1M-dosis in de PP3M-dosis, waarbij een vermenigvuldigingsfactor van 3,5 wordt gehanteerd. Als voor de laatste PP1M-dosis het volgende geldt: Start PP3M dan met de volgende dosis: 50 mg eq. [78 mg paliperidonpalmitaat] 175 mg eq. [273 mg paliperidonpalmitaat] 75 mg eq. [117 mg paliperidonpalmitaat] 263 mg eq. [410 mg paliperidonpalmitaat] 100 mg eq. [156 mg paliperidonpalmitaat] 350 mg eq. [546 mg paliperidonpalmitaat] 150 mg eq. [234 mg paliperidonpalmitaat] 525 mg eq. [819 mg paliperidonpalmitaat] mg eq. = milligram equivalent van paliperidon; PP1M = paliperidonpalmitaat in een formulering voor een maandelijks injectie; PP3M = paliperidonpalmitaat in een formulering voor een 3-maandelijks injectie. Let op: er is geen equivalente dosis van PP3M voor 25 mg eq. (36 mg) PP1M; daarom zijn patiënten die binnen de afgelopen 4 maanden voorafgaand aan de eerste injectie van PP3M gestabiliseerd waren op een PP1M-dosis van 25 mg (36 mg) niet geschikt om deel te nemen aan dit onderzoek (zie Exclusiecriteria). Na de eerste PP3M-dosis wordt PP3M toegediend via een intramusculaire injectie, eenmaal per 3 maanden (± 14 dagen). Indien nodig kan de dosis van PP3M om de 3 maanden worden aangepast in een stap die binnen het bereik van 175 mg eq. tot 525 mg eq. ligt, op basis van de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de individuele onderzoeksdeelnemer. Omdat PP3M een langwerkend preparaat is, kan de reactie van de onderzoeksdeelnemer op een aangepaste dosis pas na

enkele maanden duidelijk worden. Er worden in totaal gedurende de behandelingsfase van 12 maanden 4 injecties van PP3M gegeven (op dag 1, in maand 3, in maand 6 en in maand 9).

Inschatting van belasting en risico

Stoppen met enkele medicijnen die u nu inneemt:

Om het geneesmiddel paliperidonpalmitaat te testen dat om de 3 maanden worden toegediend, kan de onderzoeksarts, voorafgaand aan de start van het onderzoek, het gebruik van sommige medicijnen die u nu inneemt stopzetten. Het stoppen met deze medicijnen kan tot gevolg hebben dat enkele symptomen die onder controle waren, weer terugkeren. Zo kan het stoppen met antipsychotica leiden tot slapeloosheid (moeite met slapen) of het optreden van abnormale spierbewegingen. Mogelijk kan uw onderzoeksarts u medicijnen geven om deze symptomen onder controle te krijgen. Er wordt met geen enkel medicijn gestopt met als enig doel om u in het onderzoek op te nemen.

Wat zijn enkele van de belangrijkste risico's van paliperidon en welke voorzorgsmaatregelen kan ik treffen?

Een van de bekendste mogelijke bijwerkingen van paliperidon is een groep bewegingsproblemen die ook wel extrapiramidale stoornis wordt genoemd.

Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat PP3M over het algemeen goed wordt verdragen, maar het is altijd mogelijk dat u één of meerdere bijwerkingen zal ondervinden. De meest voorkomende bijwerkingen die zich bij u kunnen voordoen: hoofdpijn en slapeloosheid (moeite met in slaap vallen of blijven). Deze bijwerkingen worden bij ten minste 1 op de 10 patiënten die het geneesmiddel gebruiken op enig punt tijdens de behandeling ervaren.

Risico's van uitsluitend paliperidonpalmitaat:

Het onderzoeksgeneesmiddel blijft gedurende verschillende maanden in uw lichaam. Bijwerkingen van het geneesmiddel kunnen zich voor het eerst enkele weken of maanden na uw laatste dosis voordoen. Om die reden volgt uw arts u nauwgezet gedurende een periode, zelfs na de laatste injectie van de onderzoeksmedicatie.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld op de plaats waar het geneesmiddel is ingespoten:

- * Een reactie op de plaats van de injectie, waaronder jeuk, pijn of zwelling (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers),
- * Ophoping van pus onder de huid (bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers)
- * Diepe huidinfectie, blauwe plekken op de plaats van de injectie (bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)
- * Een cyste of dode huidcellen of een zweer op de plaats van de injectie (frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

Onbekende risico's

Er kunnen risico's zijn verbonden aan het gebruik van paliperidonpalmitaat die nog niet bekend zijn. Soms kan de sponsor tijdens het onderzoek nieuwe feiten over het onderzoeksgeneesmiddel te weten komen. Het is mogelijk dat deze informatie u van gedachten doet veranderen over uw deelname aan het onderzoek. Als er nieuwe informatie wordt ontdekt, zal uw onderzoeksarts u daarover direct informeren.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Antwerpseweg 15-17
Beerse 2430
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Antwerpseweg 15-17
Beerse 2430
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)

- * Voldoet aan de DSM-5-criteria voor een diagnose van schizofrenie.
- * Hij/zij moet een toestemmingsformulier (ICF, Informed Consent Form) kunnen lezen, begrijpen en ondertekenen, wat erop wijst dat hij/zij het doel van het onderzoek en de benodigde onderzoeksactiviteiten begrijpt en bereid is deel te nemen aan het onderzoek.
- * Hij/zij is bereid en in staat om zelfstandig de vragenlijsten in te vullen.
- * Hij/zij is bereid en in staat om zich te houden aan de verboden en beperkingen die in dit protocol zijn gespecificeerd.
- * Vrouwelijke onderzoeksdeelnemers moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij screening en baseline
- * Een vrouw moet ermee akkoord gaan gedurende het onderzoek geen eicellen (rijpe eicellen, ovocyten) te doneren ten behoeve van ondersteunde voortplanting en ook niet gedurende 6 maanden na toediening van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Zijn/haar psychiatrische diagnose is het gevolg van directe farmacologische effecten van een bepaalde stof (bv. door gebruik van een drug of geneesmiddel) of een algemene medische aandoening (bv. klinisch opvallend hypothyroïdie, organische hersenaandoening).
- * Hij/zij heeft een actuele DSM-5-diagnose van dissociatieve stoornis, bipolaire stoornis, klinische depressie, schizoaffectieve stoornis, autistische stoornis of verstandelijke beperking en/of voldoet aan de DSM-5-definitie van een matige of ernstige aan middelen gebonden stoornis (behalve nicotine of cafeïne) binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening. Maar onderzoeksdeelnemers met een lichte of matige aan middelen gebonden stoornis, met uitzondering van intraveneus gebruik van middelen, komen in aanmerking voor opname in het onderzoek.
- * Hij/zij heeft onverdraaglijke bijwerkingen gehad tijdens de behandeling met PP1M.
- * Hij/zij heeft een bekende overgevoeligheid voor paliperidon of risperidon.
- * Hij/zij is behandeld met een ander langwerkend injecteerbaar antipsychotisch geneesmiddel dan PP1M binnen de laatste 4 maanden voorafgaand aan de eerste injectie van het onderzoeksgeneesmiddel (PP3M).
- * Hij/zij is behandeld met clozapine gedurende de laatste 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
- * Hij/zij wordt beschouwd als iemand met een dreigend risico op suïcide, zelfs na klinische interventie.
- * Hij/zij heeft een ernstige, instabiele medische aandoening, waaronder recente en huidige klinisch relevante laboratoriumafwijkingen.
- * Hij/zij heeft een voorgeschiedenis of huidige symptomen van tardieve dyskinesie of maligne neurolepticasyndroom.
- * Ze is een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft, of van plan is om zwanger te worden tijdens de opname in dit onderzoek of binnen 6 maanden na de laatste dosis van PP3M.
- * Heeft deelgenomen aan een klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel in de 30

dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek of neemt momenteel deel aan een onderzoeksstudie.. ;*Dementie gerelateerde psychose* en *aangeboren of verworven lang QT intervalsyndroom* zijn indirect inbegrepen in exclusie criterium 1.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	30-08-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet gecommercialiseerd
Generieke naam:	paliperidonpalmitaat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

9 - Een 52 weken durend, open-label, prospectief, multicentrisch internationaal onde ... 24-05-2025

Datum:	08-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2016
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	ID
EudraCT	EUCTR2015-004835-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02713282
CCMO	NL56560.100.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	12-03-2018
Datum resultaten gemeld:	21-03-2019
Totaal aantal deelnemers:	6

Datum eerste publicatie onderzoek

25-02-2019

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File