

EEN PROSPECTIEVE, MULTINATIONALE, OPEN-LABEL, EXPLORATIEVE STUDIE MET ÉÉN GROEP TER EVALUATIE VAN DE VERDRAAGBAARHEID EN WERKZAAMHEID VAN LACOSAMIDE WANNEER HET WORDT TOEGEVOEGD AAN LEVETIRACETAM MET STOPZETTING VAN HET GELIJKTJDIGE GEBRUIK VAN HET NATRIUMKANAALBLOKKERENDE ANTI-EPILEPTICUM BIJ PATIËNTEN MET ONGECONTROLEERDE PARTIËLE EPILEPTISCHE AANVALLEN

Gepubliceerd: 05-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De primaire doelstelling van deze studie is het beoordelen van de algemene doeltreffendheid van LCM (geoptimaliseerd binnen het bereik van 200 mg/dag tot 600 mg/dag) wanneer het wordt toegevoegd aan een stabiele dosis van LEV (binnen het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Convulsies (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37460

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie, partiële aanvallen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Biosciences Inc

Overige ondersteuning: UCB Biosciences

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: epilepsie, Lacosamide, partiëel beginnende aanvallen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor deze studie worden er 2 analysesets gedefinieerd: de veiligheidsset (SS -

safety set) bestaat uit alle patiënten die minstens 1 dosis LCM hebben

gekregen, en de *full analysis set* (FAS) bestaat uit alle patiënten in de SS

bij wie tijdens de behandeling met LCM minstens 1 beoordeling heeft

plaatsgevonden van de gegevens van het epilepsiedagboek.

De primaire werkzaamheid variable om de effectiviteit te bepalen is de

retentietijd op het einde van de 21 weken durende behandelperiode.

Secundaire uitkomstmaten

Percentage verandering in partial-onset seizure frequentie per 28 days van

Baseline tot de 12-week onderhouds periode

Percentage verandering in partial-onset seizure frequentie per 28 days van

Baseline tot de 21-week behandel periode

50% respons waarbij een responder gedefinieerd is als iemand met $\geq 50\%$ reductie

in partial-onset seizure frequentie per 28 dagen van Baseline tot de 12-week

onderhouds periode

50% respons waarbij een responder gedefinieerd is als iemand met $\geq 50\%$ reductie

in partial-onset seizure frequentie per 28 dagen van Baseline tot de 21-week

behandel periode

75% respons waarbij een responder gedefinieerd is als iemand met $\geq 75\%$ reductie

in partial-onset seizure frequentie per 28 dagen van Baseline tot de 12-week

onderhouds periode.

75% response waarbij een responder gedefinieerd is als iemand met $\geq 75\%$ reductie

in partial-onset seizure frequentie per 28 dagen van Baseline tot de 21-week

behandel periode

Aanvalsvrije status (ja/nee) tijdens de 12-week onderhouds periode in patienten

die de volledige onderhouds periode hebben doorlopen.

Quality of Life Inventory in Epilepsy-31-P (QOLIE-31-P)

Clinical Global Impression of Change (CGIC) aan het einde van de onderhouds

periode

Patient Global Impression of Change (PGIC) aan het einde van de onderhouds

periode

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tijdens het laatste decennium zijn verschillende, nieuwe, mogelijke medische behandelingen van epilepsie geïntroduceerd, waaronder nieuwe anti-epileptica en stimulatie van de nervus vagus (VNS - *vagus nerve stimulation*). De nieuwere anti-epileptica onderscheiden zich op diverse belangrijke manieren van oudere middelen, waaronder op het vlak van werkingsmechanisme, spectrum van de activiteit en farmacokinetische (FK) eigenschappen (Herman en Pedley, 1998). Ondanks het feit dat er meer mogelijke behandelingen zijn bijgekomen, zijn de epileptische aanvallen bij meer dan 30% van de patiënten onvoldoende onder controle met de momenteel beschikbare anti-epileptica of hebben deze aanzienlijke bijwerkingen (Beghi en Sander, 2008), terwijl minder dan 50% van de patiënten bij wie de diagnose voor het eerst is gesteld geen epileptische aanvallen meer heeft na een aanvankelijke monotherapie met een anti-epilepticum (Kwan en Brodie, 2000; Mohanraj en Brodie, 2006).

Gewoonlijk wordt een polytherapie met anti-epileptica aanbevolen voor de patiënten die hun epileptische aanvallen onvoldoende onder controle krijgen na 2 monotherapieën met een anti epilepticum (Kwan en Brodie, 2006). Er zijn voor optimale combinaties van anti epileptica echter geen richtlijnen beschikbaar die zich baseren op bewijs. Bij het kiezen van een aanvullend anti-epilepticum kunnen diverse factoren worden gehanteerd voor het vaststellen van de optimale combinatietherapie, waaronder rationele criteria voor de afwezigheid van FK-interacties, minimale toxiciteit of rekening houden met het werkingsmechanisme. Vaak wordt verondersteld dat toevoeging van een anti-epilepticum met een ander werkingsmechanisme een betere, mogelijke, aanvullende of zelfs synergistische werkzaamheid en/of een gunstiger verdraagbaarheidsprofiel zou bieden dan de combinatie van 2 anti-epileptica met eenzelfde werkingsmechanisme (Deckers et al., 2000; St. Louis, 2009), hoewel klinische ervaring met niet-overlappende mechanismen geen consequente verbetering heeft kunnen aantonen voor de werkzaamheid of verdraagbaarheid bij patiënten (Deckers et al., 2000; Brodie en Mumford, 1999; Stafstrom, 2010).

Lacosamide behoort tot een nieuwe groep van gefunctionaliseerde aminozuren en is goedgekeurd als aanvullende behandeling van partiële epileptische aanvallen bij volwassenen. Het wordt verondersteld dat het werkingsmechanisme van lacosamide gemedieerd wordt door een selectieve versterking van langzame inactivering van voltageafhankelijke natriumkanalen, wat het anticonvulsieve effect van LCM zou kunnen verklaren (Errington et al., 2008).

Eerdere analyses van gebundelde dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 2/3-studies (Ben-Menachem et al., 2007; Halasz et al., 2009; Chung en Sperling, 2010; Chung en Ben-Menachem, 2010) hebben aangetoond dat LCM extra werkzaamheid biedt wanneer het wordt toegevoegd aan een groot aantal anti-epileptica.

Bovendien laten recente posthoc analyses (Sake et al., 2010) vermoeden dat een combinatie van LCM met niet natriumkanalblokkerende anti-epileptica (NSCB-AED's) tot een betere verdraagbaarheid en werkzaamheid leidt. Hierin zijn geen *traditionele* SCB-AED's begrepen, nl. carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine en fenytoïne.

Op basis van de resultaten van de posthoc analyses van LCM zijn nog prospectieve evaluatiestudies nodig die enkelvoudige combinaties van anti-epileptica (bv. LCM plus 1 ander geneesmiddel) evalueren, zodat het mogelijke aanvullende of synergistische effect van LCM in combinatie met anti-epileptica die niet als *traditionele* natriumkanalblokkers worden beschouwd (d.w.z. NSCB-AED's) beter kan worden geëvalueerd. Lacosamide en LEV zouden een optimale combinatietherapie kunnen vormen, vermits de werkingsmechanismen elkaar niet overlappen (d.w.z. respectievelijk versterking van langzame inactivering van natriumkanalen en binding aan het synaptische vesikel eiwit 2A), terwijl beide geneesmiddelen een gunstig werkzaamheids- en verdraagbaarheidsprofiel hebben. Bijgevolg is het doel van deze studie het mogelijke therapeutische effect van toevoeging van LCM aan een stabiele dosis LEV op prospectieve wijze te evalueren bij patiënten met partiële epileptische aanvallen die onvoldoende onder controle zijn met een dubbel behandelingsschema van LEV en SCB-AED.

In de dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 2/3 studies die zijn uitgevoerd voor de ontwikkeling van LCM werd LCM toegediend bij vaste titratieschema's en werd het toegevoegd aan een stabiel gelijktijdig gebruik van anti-epileptica. Daarentegen wordt in de gebruikelijke klinische praktijk de dosis van LCM en gelijktijdig gebruikte anti-epileptica aangepast aan de individuele klinische reactie van de patiënt. Vermits recente, onafhankelijke, gepubliceerde casusrapporten doen vermoeden dat het stapsgewijs, progressief afbouwen van gelijktijdig gebruikte SCB-AED's, wanneer LCM wordt getitreerd, de verdraagbaarheid en het klinische effect kan doen verbeteren (Griffiths et al., 2010; Novy et al., 2011), werd het titratieschema in deze studie zodanig opgesteld dat het overschakelen van een behandeling met een SCB-AED op LCM optimaal zou verlopen en is het een betere weerspiegeling van de klinische praktijk. Met deze studie kan de dosis LCM worden getitreerd tot een optimaal doeltreffende dosis naarmate de dosis van het SCB-AED geleidelijk aan wordt afgebouwd.

Meer informatie over het FK-, werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van LCM evenals de niet-klinische resultaten ervan zijn te vinden in de huidige versie van de onderzoekersbrochure van LCM.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is het beoordelen van de algemene doeltreffendheid van LCM (geoptimaliseerd binnen het bereik van 200 mg/dag tot 600 mg/dag) wanneer het wordt toegevoegd aan een stabiele dosis van LEV (binnen het goedgekeurde bereik van 1.000 mg/dag tot 3.000 mg/dag) en met stopzetting van het gelijktijdige gebruik van het SCB-AED bij patiënten met partiële epileptische aanvallen die onvoldoende onder controle zijn met hun dubbel behandelingsschema met LEV en SCB-AED.

Andere doelstellingen van deze studie zijn het beoordelen van afname van epileptische aanvallen tijdens de studie ten opzichte van de uitgangssituatie en het evalueren van de veiligheid van LCM (geoptimaliseerd binnen het bereik van 200 mg/dag tot 600 mg/dag) wanneer het wordt toegevoegd aan LEV (binnen het

goedgekeurde bereik van 1.000 mg/dag tot 3.000 mg/dag) en met stopzetting van het gelijktijdige gebruik van het SCB-AED bij patiënten met partiële epileptische aanvallen die onvoldoende onder controle zijn met hun dubbel behandelingsschema met LEV en SCB-AED.

Onderzoeksopzet

SP0980 is een fase 3b, prospectieve, multinationale, open-label, exploratieve studie met één groep bij patiënten met ongecontroleerde partiële epileptische aanvallen. De doelstelling van deze studie is het beoordelen van de algemene doeltreffendheid van LCM (geoptimaliseerd binnen het bereik van 200 mg/dag tot 600 mg/dag) wanneer het wordt toegevoegd aan een stabiele dosis LEV (in het goedgekeurde bereik van 1.000 mg/dag tot 3.000 mg/dag) en met stopzetting van het gelijktijdige gebruik van het SCB-AED bij patiënten bij wie de partiële epileptische aanvallen onvoldoende onder controle zijn met hun dubbel behandelingsschema van LEV en SCB-AED (gedefinieerd als patiënten die gemiddeld minstens 2 epileptische aanvallen per 28 dagen hadden in de 8 weken vóór het screeningsbezoek [8 weken durende retrospectieve periode voor epileptische aanvallen als uitgangssituatie]).

De studie bestaat uit een 4 weken durende screeningsperiode, een 21 weken durende behandelperiode (bestaande uit een 9 weken durende periode waarin de dosis wordt aangepast en een 12 weken durende onderhoudsperiode) en een afbouwperiode/opvolgingsperiode t.b.v. de veiligheid gedurende maximaal 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De doelstelling van deze studie is het beoordelen van de algemene doeltreffendheid van LCM (geoptimaliseerd binnen het bereik van 200 mg/dag tot 600 mg/dag) wanneer het wordt toegevoegd aan een stabiele dosis LEV (in het goedgekeurde bereik van 1.000 mg/dag tot 3.000 mg/dag) en met stopzetting van het gelijktijdige gebruik van het SCB-AED bij patiënten bij wie de partiële epileptische aanvallen onvoldoende onder controle zijn met hun dubbel behandelingsschema van LEV en SCB-AED (gedefinieerd als patiënten die gemiddeld minstens 2 epileptische aanvallen per 28 dagen hadden in de 8 weken vóór het screeningsbezoek [8 weken durende retrospectieve periode voor epileptische aanvallen als uitgangssituatie]). De studie bestaat uit een 4 weken durende screeningsperiode, een 21 weken durende behandelperiode (bestaande uit een 9 weken durende periode waarin de dosis wordt aangepast en een 12 weken durende onderhoudsperiode) en een afbouwperiode/opvolgingsperiode t.b.v. de veiligheid gedurende maximaal 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

de patiënt zal tijdens de studie verschillende keren een ECG krijgen, vragen moeten beantwoorden, lichamelijke en neurologische onderzoeken en bloedafnames ondergaan en een dagboek invullen. Sommige van deze onderzoeken zijn standaard onderzoeken die ook deel uitmaken van de gewone behandeling van epilepsie van

deze patiënten.

De patiënten worden ook uitgebreid geïnformeerd over welke tests en procedures er tijdens elk bezoek gebeuren.

Contactpersonen

Publiek

UCB Biosciences Inc

8010 Arco Corporate Drive
NC 27617 Raleigh
US

Wetenschappelijk

UCB Biosciences Inc

8010 Arco Corporate Drive
NC 27617 Raleigh
US

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)

1. De patiënt of de bevoegde vertegenwoordiger ondertekent en dateert een door de institutionele beoordelingscommissie (IRB)/onafhankelijke ethische commissie (IEC)

goedgekeurd, schriftelijk informatie- en toestemmingsformulier.

2. De patiënt/bevoegde vertegenwoordiger wordt, volgens het oordeel van de onderzoeker, geacht betrouwbaar te zijn, en bereid en in staat te zijn het protocol na te leven (bv. hij/zij kan de dagboeken begrijpen en invullen), het bezoekschema te volgen en de medicatie in te nemen.

3. De patiënt is een man of vrouw van minstens 18 jaar oud.

4. De patiënt heeft een diagnose van epilepsie met partiële epileptische aanvallen volgens de International Classification of Epileptic Seizures (1981).

5. De patiënt gebruikt LEV in combinatie met 1 SCB-AED (nl. carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, fenytoïne of eslicarbazepine) als aanvullende behandeling voor epilepsie.

6. De frequentie voor epileptische aanvallen die minimaal vereist is tijdens de 8 weken durende retrospectieve periode voor epileptische aanvallen als uitgangssituatie is gemiddeld ≥ 2 partiële epileptische aanvallen (IA, IB of IC) per 28 dagen (op basis van de beoordeling van het patiëntenrapport van de onderzoeker) met minstens 1 epileptische aanval per periode van 4 weken binnen de 8 weken durende retrospectieve periode voor epileptische aanvallen als uitgangssituatie. Verder moeten de patiënten minstens 1 epileptische aanval hebben in de 4 weken durende prospectieve periode voor epileptische aanvallen als uitgangssituatie. In het geval van eenvoudige partiële epileptische aanvallen zal uitsluitend rekening worden gehouden met motorische tekenen (IA1) voor het beantwoorden aan dit inclusie criterium.

7. De patiënt heeft een stabiele dosis van LEV en van een SCB-AED gehandhaafd gedurende minstens 4 weken vóór het screeningsbezoek (bezoek 1) en in de 4 weken durende prospectieve periode voor epileptische aanvallen als uitgangssituatie, met of zonder bijkomende, gelijktijdige, stabiele VNS. De VNS moet minstens 6 maanden vóór het screeningsbezoek (bezoek 1) zijn ingesteld en moet minstens 4 weken vóór het screeningsbezoek (bezoek 1) stabiel zijn en moet tijdens de volledige duur van de studie stabiel blijven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft eerder deelgenomen aan deze studie of de patiënt werd eerder blootgesteld aan LCM.

2. De patiënt heeft binnen de laatste 2 maanden aan een andere studie met een onderzoeksgeneesmiddel of een experimenteel medisch hulpmiddel deelgenomen of neemt momenteel deel aan een andere studie met een onderzoeksgeneesmiddel of medisch hulpmiddel.

3. De patiënt is een vrouw die zwanger is of die borstvoeding geeft en/of een vrouw op vruchtbare leeftijd die niet chirurgisch gesteriliseerd is, die niet gedurende 2 jaar postmenopauzaal is of die niet tijdens de duur van de studie 2 anticonceptiemethoden combineert (tenzij ze zich van geslachtsgemeenschap onthoudt). De patiënt is een man die er niet mee akkoord gaat om tijdens de duur van de studie 2 anticonceptiemethoden (bv. condoom, zaaddodend middel) te combineren, tenzij hij zich van geslachtsgemeenschap onthoudt.

4. De patiënt heeft binnen de laatste 2 jaar een voorgeschiedenis van chronisch alcohol- of

drugsmisbruik.

5. De patiënt heeft epilepsie die hoofdzakelijk gekenmerkt wordt door geïsoleerde aura's (d.w.z. eenvoudige partiële epileptische aanvallen zonder waarneembare motorische tekenen).
6. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van primaire gegeneraliseerde epileptische aanvallen.
7. De patiënt heeft in de 12 maanden vóór bezoek 1 een voorgeschiedenis van status epilepticus.
8. De patiënt heeft epileptische aanvallen die niet kunnen worden geteld vanwege een cluster (d.w.z. een episode die minder dan 30 minuten duurt en waarin meerdere epileptische aanvallen optreden met een zodanige frequentie dat het begin en einde van elke afzonderlijke epileptische aanval niet kan worden vastgesteld) in de 8 weken durende retrospectieve periode voor epileptische aanvallen als uitgangssituatie en in de 4 weken durende prospectieve periode voor epileptische aanvallen als uitgangssituatie.
9. De patiënt heeft nu of in het verleden een diagnose van pseudoaanvallen, conversiestoornis of andere niet-epileptische ictale voorvallen die met epileptische aanvallen zouden kunnen worden verward.
10. De patiënt heeft een medische of psychische aandoening die, volgens de onderzoeker, een gevaar zou vormen voor de gezondheid van de patiënt of een belemmering zou vormen voor de patiënt om aan deze studie deel te nemen.
11. De patiënt heeft in zijn/haar hele leven een voorgeschiedenis van poging tot zelfmoord (waaronder een effectieve poging, onderbroken poging of poging die werd beëindigd) of heeft in de laatste 6 maanden zelfmoordgedachten, zoals tijdens de screening blijkt uit een positief antwoord (*Ja*) op ofwel vraag 4 of vraag 5 van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).
12. Het is bekend dat de patiënt overgevoelig is voor een van de bestanddelen van de LCM-tabletten.
13. De patiënt heeft een ander anti-epilepticum dan het huidige SCB-AED en LEV ingenomen in de 4 weken vóór het screeningsbezoek (bezoek 1), met uitzondering van een eenmalig gebruik van benzodiazepinen als reddende medicatie (minder dan of gelijk aan 3 doses binnen 24 uur).
14. De patiënt heeft een medische aandoening waarvan men redelijkerwijs verwacht dat die een invloed heeft op de absorptie, de distributie, het metabolisme of de uitscheiding van het geneesmiddel.
15. De patiënt heeft een acute of subacute, progressieve aandoening van het centrale zenuwstelsel.
16. Het is bekend dat de patiënt een voorgeschiedenis heeft van een ernstige anafylactische reactie of ernstige bloeddyscrasieën.
17. De patiënt heeft tijdens bezoek 1 een gehalte voor alanineaminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST) of totaal bilirubine van $\geq 2 \times$ de normale bovengrens (ULN) of heeft een gehalte voor alkalische fosfatase van $\geq 3 \times$ ULN.
18. De patiënt heeft bij bezoek 1 een nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring [CLcr] is minder dan 30 ml/min). Creatinineklaring wordt als volgt geschat:
Volwassen mannen: $CLcr = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht in kg} / (72 \times \text{serumcreatinine in mg/dl})$
Volwassen vrouwen: $CLcr = [(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht in kg} / (72 \times \text{serumcreatinine in mg/dl})] \times 0,85$
19. De patiënt heeft sick sinus syndroom zonder pacemaker of heeft atrioventriculair (AV)

- blok, of de patiënt heeft andere klinisch significante afwijkingen op het ecg.
20. Van de patiënt is bekend dat hij/zij natriumkanalopathie, zoals brugadasyndroom, heeft.
21. De patiënt heeft in de laatste 3 maanden een myocardinfarct gehad.
22. De patiënt heeft hartfalen van New York Heart Association klasse III of IV.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keppra®
Generieke naam:	levetiracetam
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VIMPAT®
Generieke naam:	lacosamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	05-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2013
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	EUCTR2011-002461-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01484977
CCMO	NL38748.091.12