

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische, studie in parallele groepen om de werkzaamheid en veiligheid van Brivaracetam bij proefpersonen (≥ 16 tot 80 jaar oud) met partieel beginnende aanvallen te evalueren.

Gepubliceerd: 15-03-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het primaire doel is het evalueren van de werkzaamheid van BRV bij dosissen van 100 en 200 mg per dag in vergelijking met placebo (PBO) als adjuvante behandeling bij volwassen proefpersonen met focale epilepsie met partieel beginnende aanvallen die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38244

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie naar Brivaracetam bij partieel beginnende aanvallen

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

epilepsie - aanval

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Biosciences GmbH

Overige ondersteuning: UCB BioSciences GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aanvallen, Brivaracetam, veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidvariabele is de frequentie van de POS (type 1) per 28 dagen gedurende de 12 weken durende behandelingsperiode.

Het primaire werkzaamheidresultaat voor de VS is de percentagevermindering van de frequentie van de POS (Type 1) in vergelijking met PBO op grond van ANCOVA.

Het primaire werkzaamheidresultaat voor de Europese autoriteiten is de 50% responsfrequentie op grond van de percentagevermindering van de frequentie van de POS (type 1) vanaf de baseline tot de 12 weken durende behandelingsperiode.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidvariabelen zijn als volgt:

- Percentagevermindering van de frequentie van de POS (type 1) vanaf de baseline tot de 12 weken durende behandelingsperiode.
- Gecategoriseerde percentagevermindering van de frequentie van de POS (type 1) vanaf de baseline tot de 12 weken durende behandelingsperiode.
- Percentage van afwezigheid van aanvallen (alle soorten aanvallen) gedurende de 12 weken durende behandelingsperiode

- Frequentie van alle aanvallen (type 1+II+III) gedurende de 12 weken durende behandelingsperiode
- Tijd tot nde (n=1, 5, 10) aanval van type 1 gedurende de 12 weken durende behandelingsperiode

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Epilepsie is een van de meest voorkomende en uitdagende neurologische aandoeningen. Er wordt geschat dat meer dan 50 miljoen mensen wereldwijd zijn getroffen (Engel en Pedley, 1998; Sander en Shorvon, 1996; Hauser et al, 1993; Loiseau et al, 1990). De prevalentie van epilepsie is ongeveer 1%. De jaarlijkse incidentie in de ontwikkelde landen is ongeveer 50 tot 70 gevallen per 100.000. In ontwikkelingslanden, is het cijfer hoger vanwege de beperktere verloskundige diensten en de grotere kans op cerebrale infectie en trauma. De incidentie varieert sterk met de leeftijd, met een hoge piek die zich voordoet in de kindertijd, afnemende aantallen bij jong volwassenen, maar met een tweede piek bij personen ouder dan 65 jaar. Bij veel mensen, vooral kinderen, kan de aandoening verdwijnen, hoewel een aanzienlijk deel zal epilepsie levenslang hebben. De duur van de ziekte wordt vaak bepaald door de onderliggende oorzaak. Plotselinge, onverwachte dood, een complicatie van grote zorg, komt in 1 tot 5 per 1000 patiënt per jaar, met name wanneer de aanvallen ongecontroleerd blijven. De behandeling van epilepsie blijft moeilijk, en er is een voortdurende medische behoefte aan nieuwe anti-epileptica (AED's). Voor een aanzienlijk deel van de patiënten, kan de vrijheid van aanvallen nog niet bereikt worden met de momenteel beschikbare AED's (Nasreddine et al, 2010, Kwan en Brodie, 2001).

Diagnose van epilepsie is gebaseerd op de herhaling van de aanvallen. Aanvallen kunnen worden veroorzaakt door een onderliggende stoornis in de hersenen of letsel of door genetische afwijkingen. Karakterisering van het epileptische syndroom heeft diepgaande implicaties voor de behandeling en de prognose. De belangrijkste tweedeling voor de diagnose van epilepsie is het onderscheid tussen focale epilepsieën (dat wil zeggen, in verband met een focale hersenafwijking), die het meest frequent voorkomen en goed zijn voor ongeveer 60 tot 70% van alle gevallen, en gegeneraliseerde epilepsiesyndromen, die ongeveer 25 tot 30% van alle epilepsie syndromen vertegenwoordigen. In ongeveer 10% van de gevallen is er sprake van andere specifieke syndromen of syndromen die nog niet toewijsbaar zijn.

De indeling van epileptische syndromen en epileptische aanvallen is - en altijd was - een kwestie van voortdurend debat. Voor het eerst gepubliceerd in 1960 en voor het laatst officieel geactualiseerd in 1981 voor epileptische aanvallen en 1989 voor epilepsieën (Commission on Classification and terminology of the ILAE, 1981 and 1989), deze ILAE classificaties waren gebaseerd op concepten die, voor het grootste deel, dateren van voor de moderne technologieën en concepten (Engel, 2006; ILAE [<http://www.ilae-epilepsy.org>]). De beschikbaarheid van deze moderne technieken, zoals de long-term video electroencephalograms (EEG) en high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) die veel meer precieze kennis met betrekking tot de aard van de classificatie van de aanvallen en epileptische syndromen geven, die zorgde ervoor dat sommige epilepsiegroepen en wetenschappers nieuwe competitieve classificatiesystemen introduceerden (zoals de Cleveland clinic Epilepsy Classification) en gingen debateren over het nut van het huidig gebruikte ILAE classificatiesysteem (Luders et al, 2006).

Dit debat over de indeling voor epilepsie en epileptische aanvallen wordt ook weerspiegeld in het meest recente rapport van de Commission on classification and Terminology (Classification Task Force), die een grondig herziene terminologie en concept voorstelt voor de diagnose van epilepsie syndromen en ook tot op zekere hoogte ook voor aanvallen (Berg et al, 2010).

Ondanks dit lopende debat, zal voor het doel van deze studie het classificatiesysteem voor aanvallen: ILAE classification of epileptic seizures gebruikt worden, de welke spreekt van partieel beginnende aanvallen, geclassificeerd als eenvoudige partiële aanvallen (geen verandering van het bewustzijn), complexe partiële aanvallen (met wijziging van het bewustzijn), en secundaire gegeneraliseerde aanvallen, en aan de andere kant bepaalt het de gegeneraliseerde aanvallen, benoemt als afwezige aanvallen (typische en atypische), myoclonische aanvallen, clonische aanvallen, tonische aanvallen, tonisch-clonische aanvallen, en atonische aanvallen genoemd. Afgezien van myoclonische aanvallen, is het bewustzijn vrijwel invariabel afgenomen vanaf het begin van de aanvallen (altijd een verminderde vanaf het begin van de inbeslagneming (Commissie voor Classificatie en terminologie van de ILAE, 1981). Apart from myoclonic seizures, consciousness is almost invariably impaired from the onset of the seizure (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981).

Evenzo zal de classificatie van epilepsie syndromen worden gebruikt volgens de 1989 ILAE publication Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het evalueren van de werkzaamheid van BRV bij dosissen van 100 en 200 mg per dag in vergelijking met placebo (PBO) als adjuvante behandeling bij volwassen proefpersonen met focale epilepsie met partieel

beginnende aanvallen die niet volledig onder controle zijn, ondanks de huidige behandeling met 1 of 2 concomitante AED's.

Het secundaire doel is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BRV. Onderzoeksdoelstellingen zijn het beoordelen van de uitwerkingen van BRV op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (Health-related Quality of Life - HRQoL) van de proefpersonen, het verkrijgen van een beschrijving van de door de patiënten zelf gerapporteerde gezondheidstoestand en het onderzoeken van het gebruik van directe medische hulpmiddelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische, therapeutische bevestigende studie ter evaluatie van 2 actieve dosissen BRV. De proefpersoonpopulatie zal bestaan uit volwassenen (≥ 16 jaar tot 80 jaar) met refractorische POS, al dan niet secundair gegeneraliseerd. Proefpersonen onder de 18 jaar mogen alleen deelnemen als dit wettelijk toegestaan en ethisch aanvaardbaar is. Proefpersonen zullen een 8 weken durende prospectieve baselineperiode voltooien, gevolgd door een 12 weken durende behandelingsperiode. Proefpersonen die concomitante LEV ontvangen zijn uitgesloten van deze studie. Verder is het gebruik van LEV binnen 90 dagen voor toetreding tot de studie (bezoek 1) niet toegestaan.

Proefpersonen kunnen in aanmerking komen voor overschakeling naar een LTFU-studie (N01379) na voltooiing van de behandelingsperiode. Er vindt een 4 weken durende dosisverlagende periode plaats, gevolgd door een 2 weken durende periode zonder studiemedicijn voor proefpersonen die niet toetreden tot de LTFU-studie.

Er zal gebruik gemaakt worden van een 1:1:1 centrale randomisatie (willekeurig gepermuteerde blokken) die gestratificeerd is per land, LEV-gebruik (uitsluitend geen eerder LEV-gebruik versus eerder LEV-gebruik) en het aantal AED's dat eerder gebruikt is, maar stopgezet vóór toetreding tot de studie (≤ 2 versus > 2 AED's) om het evenwicht tussen de behandelingsgroepen (PBO, BRV 100 mg/dag, BRV 200 mg/dag) binnen elke combinatie van stratificatieniveaus te garanderen. De randomisatie zal niet per studiecentrum gestratificeerd worden wegens het verwachte kleine aantal gerandomiseerde proefpersonen per studiecentrum.

Er worden geen beperkingen gesteld aan de verhouding van de gerandomiseerde proefpersonen binnen elk stratificatieniveau, hetzij in het algemeen, hetzij per regio.

Bij de medicijnoverhandiging in het klinisch onderzoek van UCB worden de kitnummers toegekend volgens de verpakkinglijst die via een gevalideerd programma van UCB wordt opgesteld. Deze lijst zal verstrekt worden aan het

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie worden orale, van een filmcoating voorziene tabletten van BRV 10 mg, BRV 25 mg, BRV 50 mg gebruikt, en PBO-tabletten die overeenstemmen met de orale, van een filmcoating voorziene tabletten van BRV 10 mg, 25 mg en 50 mg. De tabletten van BRV (10 mg, 25 mg, 50 mg) of overeenstemmende PBO-tabletten worden verpakt in blisterkaarten die zodanig ontworpen zijn dat de blindering gehandhaafd blijft. Na een 8 weken durende baselineperiode en zodra de proefpersoon voldaan heeft aan de kwalificatiecriteria, wordt hij/zij gerandomiseerd om toe te treden tot de dubbelblinde behandelingsperiode (V3 tot V7), die 12 weken zal duren. Tijdens de behandelingsperiode worden de proefpersonen behandeld met 100 mg BRV per dag, 200 mg BRV per dag of de overeenkomende PBO op dubbelblinde wijze. De studiemedicatie moet tweemaal daags als 2 gelijkmatig verdeelde dosissen toegediend worden. De eerste inname van nieuw verstrekte studiemedicatie moet plaatsvinden op de avond van de dag van het bezoek. Proefpersonen moeten de tabletten innemen volgens de aanwijzingen van de onderzoeker. Aan het eind van de behandelperiode (V7) gaat de proefpersoon over op ofwel de LTFU-studie N01379 of op dosisverlaging. Proefpersonen die met de behandeling doorgaan treden tot de LTFU-studie toe met een dosis van 150 mg BRV per dag. De periode van dosisverlaging (4 weken) bestaat uit de volgende behandeling: • Voor proefpersonen die gerandomiseerd zijn voor 100 mg per dag is de behandeling in de periode van dosisverlaging als volgt: 1 week 50 mg per dag, 1 week 20 mg per dag, gevolgd door 2 weken PBO. • Voor proefpersonen die gerandomiseerd zijn voor 200 mg per dag is de behandeling in de periode van dosisverlaging als volgt: 1 week 150 mg per dag, 1 week 100 mg per dag, 1 week 50 mg per dag, gevolgd door 1 week 20 mg per dag. De procedure van dosisverlaging moet toegepast worden in geval van voortijdige beëindiging.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van brivaracetam zijn: somnolentie (slaperigheid), duizeligheid, insomnia (moeilijk inslapen en/of gebrek aan slaap), constipatie en wazig zicht. De volgende bijwerkingen zijn ook mogelijk: duizeligheid (draaierig gevoel), hoofdpijn, misselijkheid (ongemakkelijke maag), braken, abdominale pijn (buikpijn), diarree, droge mond, tandpijn, slapte (gebrek aan of geen kracht en energie), vermoeidheid (moe zijn), een dronken gevoel, loopstoornis (evenwichtstoornis of stoornis bij het stappen), infecties (bv. verkoudheid, ontsteking van de bovenste luchtwegen en/of de blaas), anorexia (verminderde eetlust), rugpijn, spierpijn, pijn in ledematen, evenwichtstoornis, abnormale coördinatie, diplopie (dubbelzien), posturale duizeligheid (duizeligheid als gevolg van omhoog komen uit een zittende of liggende positie), nystagmus (oncontroleerbare en snelle beweging van het oog in verschillende richtingen), paresthesie (gevoelloosheid), beven, depressie (gevoelens van verdriet/sombere stemming), gevoel van euforie (extreem blij/opgetogen), nervositeit, lichtgeraaktheid, dysmenorroe (abnormaal moeilijke of pijnlijke menstruatie), hoest, verstopte neus, faryngolaryngeale pijn (pijn in de keelholte en aan het strottenhoofd), geïrriteerde keel,

pruritus (jeuk), hypotensie (lage bloeddruk), orthostatische hypotensie (lage bloeddruk verwant met veranderingen van positie), neutropenie/verminderde neutrofieltelling (vermindering van het aantal witte bloedcellen). De bijwerkingen kunnen een invloed hebben op het bedienen van machines. Schade aan het ongeboren kind. Verhoogd risico op zelfmoord en zelfmoordgedachten (gedachten om zichzelf kwaad te doen of te doden).

Indien de patiënt beslist om deel te nemen, zal hij gevraagd worden om terug te komen naar zijn studiearts voor minstens 7 bezoeken met een maximum van 9 bezoeken. De studie duurt in totaal ongeveer 26 weken. Bij elk bezoek zal de studiearts nagaan of de patiënt voldoet aan alle studievereisten en beslissen of hij mag verdergaan met het onderzoek. Na een eerste bezoek (screeningbezoek) waarbij alle vereiste informatie over zijn, gezondheid wordt verzameld en de planning van de verschillende onderzoeken wordt gemaakt, zal de patiënt gevraagd worden om één keer per maand terug te komen voor bezoeken 2 en 3. De patiënt zal met het studiemedicijn moeten starten op de avond van bezoek 3. De studiearts voorziet de patiënt van het studiemedicijn (onder vorm van tabletten) die hij via de mond moet innemen. Hij dient 2 tabletten 's ochtends en 2 tabletten 's avonds in te nemen. Tijdens elk bezoek zal de studiearts voldoende tabletten geven tot het volgende bezoek en hij/zij zal de patiënt duidelijk aanwijzingen geven over hoe het dient ingenomen te worden. De studiemedicatie mag ENKEL genomen worden door de persoon aan wie het werd voorgeschreven.

Men zal met de patiënt telefonisch contact opnemen 1 week na de start met het studiegeneesmiddel. De patiënt zal gevraagd worden om 1 week later terug te komen voor bezoek 4 en dan 2 weken later voor bezoek 5. De patiënt zal gevraagd worden om één keer per maand terug te komen voor bezoek 6 en 7.

Na bezoek 7 (ongeveer 12 behandelingsweken na bezoek 3) kan de studiearts voorstellen dat de patiënt deelneemt aan een opvolgstudie op lange termijn (alle patiënten in deze opvolgstudie op lange termijn zullen brivaracetam ontvangen) en verdergaat met regelmatige bezoeken. Maar de patiënt kan samen met zijn studiearts beslissen om te stoppen met het studiemedicijn. Indien de patiënt ervoor kiest niet deel te nemen aan de opvolgstudie op lange termijn, zal het medicijn voor zijn eigen veiligheid en comfort trapsgewijs gedurende 4 weken worden afgebouwd. De patiënt mag nooit abrupt (te snel) met het medicijn stoppen. Tijdens deze periode van 4 weken zal de patiënt 3 tabletten 's ochtends en 3 tabletten 's avonds nemen. De patiënt zal gevraagd worden om terug te komen aan het einde van de periode van 4 weken om geleidelijk aan te stoppen met het studiemedicijn. Uiteindelijk zal de patiënt gevraagd worden om 2 weken na het nemen van de laatste tabletten terug te komen voor een laatste controle van uw gezondheid.

Tijdens deze studie zal de patiënt lichamelijke en neurologische onderzoeken ondergaan die uitgevoerd worden bij het begin van de studie (bezoeken 1 en 3) en op het einde van de studie. Bloeddruk en hartslag zullen bij elk bezoek

gemeten worden. De lengte van de patiënt zal worden gemeten bij bezoek 1. De patiënt zal bij elk bezoek worden gewogen. Een elektrocardiogram (ecg), een opname van de hartactiviteit, zal tijdens de studie uitgevoerd worden: bij het begin (bezoek 1), bij bezoek 4, bezoek 5, en aan het einde van de studie (bezoek 7) of wanneer de patiënt beslist te stoppen met het studiemedicijn, en mogelijk aan het einde van de studie. Urinestalen zullen maximum acht keer tijdens de studie afgenomen worden voor standaard veiligheidstests. Bijkomende urinestalen kunnen vereist zijn indien men tests opnieuw moet uitvoeren. Bloedstalen (van maximum 21 ml per bloedstaal) zullen maximum 8 keer worden afgenomen tijdens de studie voor standaard veiligheidstests (zoals lever- en nierwerking, suikerspiegel, cholesterol, bloedcellen) en om de hoeveelheid brivaracetam en de hoeveelheid andere anti-epileptische geneesmiddelen in het bloed te meten. Bijkomende bloedstalen kunnen vereist zijn indien men tests opnieuw moet uitvoeren voor standaard veiligheidstests. De totale hoeveelheid bloed die zal worden afgenomen tijdens de studie is ongeveer 170 ml. Indien de patiënt er geen heeft gehad in de laatste 5 jaar, zal er een elektro-encefalogram (eeg, een registratie van de hersenactiviteit) uitgevoerd worden tussen bezoek 1 en 3, om de elektrische activiteit in de hersenen na te kijken. Er zal een test die foto's van de hersenen maakt (hersenscan ofwel computertomografie (CT) of MRI (beeldvorming door magnetische resonantie, uitgevoerd worden tussen bezoek 1 en 3, als dit in de laatste 2 jaar nog niet gebeurd is.. Men zal de patiënt vragen dagelijks een dagboek bij te houden om alle aanvallen en alle andere informatie over zijn gezondheid te noteren tijdens de studie. De studiearts zal bij elke bezoek aan de patiënt vragen hoe hij zich voelt en of hij al dan niet problemen hebt ondervonden. Tijdens 2 bezoeken zal de patiënt gevraagd worden om 2 vragenlijsten over zijn gezondheid in te vullen en tijdens 1 van deze bezoeken zal de patiënt gevraagd worden om een evaluatieschaal in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

UCB Biosciences GmbH

Arco Corporate Drive, Suite 100 8010
Raleigh NC 27617
US

Wetenschappelijk

UCB Biosciences GmbH

Arco Corporate Drive, Suite 100 8010

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)

Om in aanmerking te komen voor deze studie moet aan alle volgende criteria voldaan worden:

1. De proefpersoon of de ouder(s) of wettelijke vertegenwoordiger tekent en dateert een schriftelijk geïnformeerde toestemmingsformulier, dat door een institutionele beoordelingscommissie (IRB)/onafhankelijk comité voor medische ethiek (IEC) is goedgekeurd. Minderjarigen moeten een toestemmingsformulier of, indien nodig, een specifiek instemmingformulier ondertekenen en dateren.
2. Men neemt aan dat de proefpersoon/wettelijke vertegenwoordiger betrouwbaar is en in staat is om zich naar het oordeel van de onderzoeker te houden aan het protocol (d.w.z. in staat is om het gebruik van dagboeken te begrijpen en deze in te vullen), het bezoekschema of de medicijnname.
3. Proefpersonen (mannen of vrouwen) van 18 tot 80 jaar, beide leeftijden inbegrepen.
4. Proefpersonen met een lichaamsgewicht van ≥ 40 kg.
5. Vrouwelijke proefpersonen die geen kinderen kunnen krijgen (premenarcheaal, minstens 2 jaar menopauzaal, gesteriliseerd d.m.v. bilaterale oöforectomie, afbinding van de eileiders of complete hysterectomie) kunnen voor deelname in aanmerking komen. Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen zijn geschikt voor deelname als ze een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken. Orale anticonceptiebehandeling of behandeling met depotwerking met ten minste 30 µg ethinylestradiol per inname [of 50 µg ethinylestradiol per inname indien gecombineerd met elke willekeurige sterke enzymeninduceerder (bv. carbamazepine, fenobarbital, primidon, fenytoïne, oxcarbazepine, Sint-Janskruid, rifampicine)], een monogame relatie met een man die een vasectomie heeft ondergaan of dubbele-barrièremethodes zijn aanvaardbare methodes. De proefpersoon moet begrijpen wat de gevolgen en potentiële risico's van niet goed beschermde seksuele activiteit

kunnen zijn, voorgelicht zijn over en begrip hebben van het juiste gebruik van anticonceptiemethodes, en ertoe overgaan om de onderzoeker te informeren over alle mogelijke veranderingen van status. Onthouding wordt als een aanvaardbare anticonceptiemethode gezien als de onderzoeker kan documenteren dat de proefpersoon ermee instemt om zich hieraan te houden.

6. Goed gekarakteriseerd(e) focale epilepsie/epileptisch syndroom volgens de classificatie van de International League Against Epilepsy (ILAE) van 1989.
7. Uitslag van een bestaand eeg die overeenkomt met de klinische diagnose van focale epilepsie binnen de afgelopen 5 jaar.
8. Een MRI/computertomogram (CT) van de hersenen die binnen de afgelopen 2 jaar gemaakt is.
9. Proefpersonen met ten minste 8 aanvallen van type 1 [POS; focale aanvallen (volgens de ILAE-classificatie van 1981)] tijdens de 8 weken durende baselineperiode met ten minste 2 aanvallen van type 1 tijdens elk 4 weken durend interval van de baselineperiode.
10. Proefpersonen met op zijn minst 2 partiële beginnende aanvallen, al dan niet secundair gegeneraliseerd, per maand tijdens de 3 maanden voorafgaande aan V1.
11. Proefpersonen die niet gecontroleerd worden terwijl ze behandeld worden met 1 of 2 toegestane concomitante AED's. Nervus vagus-stimulatie (VNS) is geoorloofd en zal als een concomitante AED aanzien worden.
12. De geoorloofde concomitante AED(s) en VNS moeten stabiel en optimaal gedoseerd zijn voor de proefpersoon vanaf minimaal 1 maand (3 maanden voor fenobarbital, fenytoïne en primidon) vóór V1 en de verwachting moet zijn dat ze tijdens de baseline en de behandelingsperiode stabiel blijven. Als benzodiazepine meer dan eenmaal per week (voor welke indicatie dan ook) wordt ingenomen, wordt dit ook als een concomitante AED beschouwd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen mogen niet aan de studie deelnemen als aan enige van de volgende criteria voldaan wordt:

1. Proefpersoon eerder gerandomiseerd binnen deze studie of welke andere eerdere studie dan ook met BRV als doseringsgroep.
2. Niet-motorische aanvallen van het type 1A (ILAE-classificatie van 1981) als enige aanvalstype.
3. De proefpersoon heeft binnen de afgelopen 30 dagen aan een andere studie van een onderzoeksmedicatie (of een medisch apparaat) deelgenomen of neemt momenteel deel aan een andere studie van een onderzoeksmedicatie (of een medisch apparaat).
4. De proefpersoon wordt momenteel behandeld met LEV.
5. De proefpersoon heeft LEV ingenomen binnen 90 dagen vóór V1.
6. De proefpersoon heeft welke medische of psychiatrische aandoening dan ook die, naar het oordeel van de onderzoeker, de mogelijkheid van de proefpersoon tot deelname aan deze studie in gevaar zou kunnen brengen of die dat vermogen zou aantasten.
7. Het is bekend dat de proefpersoon overgevoelig is voor één van de onderdelen van het onderzoeksmedicijn of van vergelijkende geneesmiddelen, zoals vermeld in dit protocol.

8. Proefpersonen die niet in staat zijn het geïnformeerde toestemmingsformulier of de instructies voor de aanvalsdagboekkaart te lezen en te begrijpen.
9. De proefpersoon heeft naar het oordeel van de onderzoeker een duidelijke cognitieve handicap of mentale retardatie.
10. Proefpersonen met aanvallen die niet regelmatig op betrouwbare wijze geteld zouden kunnen worden omdat ze zo snel en zo vlak na elkaar voorkomen (clusters of vlagen).
11. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van aanwezigheid van status epilepticus in het jaar vóór V1 of tijdens de baseline.
12. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van aanwezigheid van vastgestelde psychogenische niet-epileptische aanvallen.
13. De proefpersoon gebruikt felbamaat gedurende minder dan 18 maanden vóór V1.
14. De proefpersoon gebruikt momenteel vigabatrine. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van gebruik van vigabatrine, maar ofwel er is geen rapport van het onderzoek van de gezichtsvelden beschikbaar, inclusief de standaard statische (Humphrey of Octopus) of kinetische perimetrie (Goldman), of de resultaten van deze onderzoeken zijn abnormaal.
15. De proefpersoon neemt een medicijn in dat mogelijk het centrale zenuwstelsel beïnvloedt, uitgezonderd als de behandeling stabiel is vanaf ten minste 1 maand vóór V1 en als verwacht wordt dat hij tijdens de behandelingsperiode stabiel blijft.
16. De proefpersoon neemt een medicijn in dat mogelijk het metabolisme van het BRV-cytochroom P450 (krachtige induceerders) beïnvloedt, uitgezonderd als de dosis stabiel is gebleven vanaf ten minste 1 maand vóór V1 en als verwacht wordt dat het tijdens de behandelingsperiode stabiel blijft.
17. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire voorvallen, inclusief een voorbijgaande ischemische aanval, in de afgelopen 6 maanden.
18. De proefpersoon lijdt aan een ernstige cardiovasculaire ziekte of perifere vasculaire ziekte.
19. Bij de proefpersoon is elk willekeurig signaal aanwezig (klinisch of aan de hand van beeldvormingstechnieken geconstateerd) dat wijst op een snel voortschrijdende (d.w.z. waarvan niet verwacht wordt dat het stabiel blijft tijdens de studiedeelname) hersenaandoening of hersentumor. Stabiele arterioveneuze misvormingen, hersentumoren of andere goedaardige tumoren kunnen aanvaardbaar zijn.
20. De proefpersoon heeft klinische aandoeningen (bv. beenmergdepressie, chronische leverziekte en/of ernstige nierfunctiebeperking) die een belemmering vormen voor betrouwbare deelname aan de studie of die het gebruik van niet door het protocol toegestane medicatie benodigen.
21. De proefpersoon heeft een terminale ziekte.
22. De proefpersoon heeft een ernstige infectie.
23. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van ernstige negatieve hematologische reactie op welk geneesmiddel dan ook.
24. De proefpersoon lijdt aan ernstige verstoring van de hemostase.
25. De proefpersoon heeft beperkte leverfunctie: ALT/SGPT (alanine aminotransferase/serumglutamaat-pyruvaattransaminase), AST/SGOT (aspartaataminotransferase/serumglutamaat-oxaloacetic transaminase), alkalinefosfatase van meer dan tweemaal de bovenlimiet van het referentiebereik.
26. Gamma-glutamyltransferase (GGT)-waarden van meer dan driemaal de bovenlimiet van het referentiebereik. Een GGT-resultaat dat driemaal de bovenlimiet te boven gaat kan alleen

geaccepteerd worden als het toegeschreven kan worden aan leverenzyminductie ten gevolge van concomitante anti-epileptische behandeling, en als andere leverenzymen zich tweemaal onder de bovenlimiet van het referentiebereik bevinden.

27. De proefpersoon heeft significant van het referentiebereik afwijkende waarden voor de volgende laboratoriumparameters: berekende creatininetolerantie <30 ml/min, bloedplaatjes <100.000/ μ l of neutrofiele cellen <1.800/ μ l.

28. De proefpersoon heeft volgens de onderzoeker significant afwijkende ecg-waarden.

29. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van poging tot zelfmoord (inclusief een actieve poging, onderbroken poging of afgebroken poging), of heeft zelfmoordgedachten in de laatste 6 maanden gehad, zoals aangeduid door een positief antwoord ("ja") op vraag 4 of 5 van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale tijdens screening.

30. De proefpersoon heeft een lopende psychiatrische ziekte die geen lichte, gecontroleerde afwijking is.

31. Het is bekend dat de proefpersoon een allergische reactie of intolerantie voor pyrrolidinederivaten en/of hulpstoffen van het onderzoeksmiddel heeft.

32. Het is bekend dat de proefpersoon allergisch is voor meerdere medicijnen of een ernstige allergie voor medicijnen heeft.

33. De proefpersoon is een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft.

34. Het is bekend dat de proefpersoon binnen de afgelopen 2 jaar aan alcohol- of drugsverslaving of -misbruik geleden heeft.

35. Onderzoekers, medeonderzoekers, hun echtgenoten, echtgenotes of kinderen, of welke medewerkers van de studie dan ook. Als de onderzoeker andere redenen tot bezorgdheid heeft over de geschiktheidscriteria, dient hij/zij de studiearts van UCB of diens vertegenwoordiger om opheldering te vragen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-03-2012
Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: N/A
Generieke naam: Brivaracetam

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-03-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-07-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-12-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-01-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum:	16-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2010-019361-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01261325
CCMO	NL34940.068.11