

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, multicenter onderzoek in parallelle groepen met een open-label uitbreidingsfase, naar de werkzaamheid en veiligheid van adjuvante behandeling met Perampanel bij primair gegeneraliseerde, tonisch-clonische insulten

Gepubliceerd: 02-08-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire doelstelling: * Aantonen van de werkzaamheid van adjuvante behandeling met perampanel ten opzichte van placebo, bij primair gegeneraliseerde, tonisch-clonische (PGTC) insulten. Secundaire doelstellingen: * Beoordeling van de veiligheid en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38310

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Eisai E2007-G000-332

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie, primair gegeneraliseerde tonisch-clonische insulten

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eisai

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epilepsie, Perampanel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid: De werkzaamheid wordt bepaald aan de hand van het aantal insulten (met het dagboekje) en de CGIC.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek: de plasmaconcentraties van perampanel worden bepaald met bloedmonsters, die op vastgestelde tijdpunten worden afgenomen.

Veiligheid: De veiligheid wordt beoordeeld door controle op bijwerkingen (AE*s), voortijdige beëindiging van de medicatie, suïcidaliteit (C-SSRS), eerder en gelijktijdig geneesmiddelgebruik, klinisch laboratoriumonderzoek (chemie, hematologie en urineonderzoek), vitale functies en veranderingen bij lichamelijk en neurologisch onderzoek. Daarnaast wordt een vragenlijst gehanteerd waarmee eventuele signalen en symptomen die kunnen wijzen op het beëindigen van het perampanelgebruik, worden vastgesteld.

Andere criteria voor evaluatie: Blootstelling aan perampanel versus respons

(insultfrequentie) en versus bijwerkingen (AE*s)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor de behandeling van primair gegeneraliseerde, tonisch-clonische (PGTC) insulten zijn momenteel slechts 3 van de nieuwe anti-epilepsie geneesmiddelen geïndiceerd, nl. levetiracetam, lamotrigine en topiramate. De huidige studie is opgezet om de effectiviteit, veiligheid en farmacokinetiek te onderzoeken van perampanel in vergelijking met placebo op de frequentie van primair gegeneraliseerde, tonisch-clonische (PGTC) insulten en percentage responders bij adolescenten en volwassenen die al 1 of 2 anti-epileptica krijgen. De studie volgt de opzet van de al eerder genoemde en geregistreerde medicijnen voor de indicatie PGTC.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- * Aantonen van de werkzaamheid van adjuvante behandeling met perampanel ten opzichte van placebo, bij primair gegeneraliseerde, tonisch-clonische (PGTC) insulten.

Secundaire doelstellingen:

- * Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van perampanel bij patiënten met onvoldoende gereguleerde PGTC-insulten.

Verkennde doelstellingen

- * Beoordeling van de farmacokinetiek (FK) van perampanel bij patiënten met onvoldoende gereguleerde PGTC-insulten.
- * Onderzoek naar de werkzaamheid van adjuvante behandeling met perampanel in vergelijking met die van placebo, met behulp van de Clinical Global Impression of Change schaal (CGIC), die door de arts wordt gescoord.
- * Onderzoek naar het verband tussen de perampanelspiegels in het plasma, de werkzaamheid en de veiligheid, met behulp van de populatiefarmacokinetische/-farmacodynamische modellen.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentre onderzoek in parallelle groepen naar adjuvante behandeling. Mannen en vrouwen van 12 jaar en ouder met de diagnose PGTC-insulten, die behandeld worden met een of twee anti-epileptica en die tijdens de baselineperiode drie of meer PGTC-insulten hebben, worden opgenomen in het onderzoek. In het hoofdonderzoek

krijgen de patiënten 8 mg perampanel per dag of placebo. Het hoofdonderzoek bestaat uit de prerandomiseringsfase en de randomiseringsfase. De prerandomiseringsfase bestaat uit twee perioden: screening (tot 4 weken) en baseline (4 tot 8 weken), de periode waarin de patiënt globaal beoordeeld wordt op geschiktheid voor deelname aan het onderzoek, inclusief de insultactiviteit. De randomiseringsfase bestaat uit drie perioden: titratiefase (4 weken), onderhoudsfase (13 weken) en follow-up (4 weken) voor patiënten die niet deelnemen aan de uitbreidingsfase.

De uitbreidingsfase (deel A en deel B) zal bestaan uit een conversie periode (van 6 weken), een onderhoudsperiode (84 weken) en follow-up periode (4 weken) en zal ongeveer 94 weken duren, of totdat perampanel commercieel beschikbaar is voor de behandeling van PGTC-insulten (zie sectie 8.1 Protocol V4.0 dd 12-Apr-12).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimenteel geneesmiddel: Perampanel, tabletten voor oraal gebruik, maximaal 8 mg per dag (hoofdonderzoek); maximaal 12 mg per dag (uitbreidingsfase)

Comparator/referentiemiddel: Placebo, orale tabletten, uiterlijk identiek aan de perampaneltabletten

Inschatting van belasting en risico

De belangrijkste bijwerkingen van perampanel zijn duizeligheid en slaperigheid. Andere vaak voorkomende bijwerkingen zijn: een draaierig gevoel, wazig zien, misselijkheid, een zeer vermoeid gevoel, prikkelbaarheid, gewichtstoename, verminderde eetlust, rugpijn, problemen bij het lopen (ataxie), wankelend lopen, evenwichtsproblemen, vallen, langzame spraak (dysarthrie), angstgevoelens, dubbelzien (diplopie), toegenomen eetlust, agressie en woede.

Procedures Hoofdonderzoek:

- Dagboekje m.b.t. insulten
- 3x Algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek
- 9x Lichaamsfuncties
- 1x ECG
- 8x Zwangerschapstest (1x bloed, 7x urine, alleen vruchtbare vrouwen)
- 1 x Urineonderzoek op verboden (genees)middelen
- 8x Vragenlijsten
- 7x Bloedonderzoek
- 3 x extra vragenlijst over levenskwaliteit
- (- 5 x vragenlijst over gebruik van gezondheidszorg; wordt door onderzoekspersoneel afgenomen)

Procedures Uitbreidingsfase:

- Dagboekje m.b.t. insulten
- 6x Lichaamsfuncties
- 8x Zwangerschapstest (urine, alleen vruchtbare vrouwen)
- 1 x Urineonderzoek op verboden (genees)middelen
- 8x Vragenlijsten
- 4x Bloedonderzoek

Contactpersonen

Publiek

Eisai

European Knowledge Centre, Mosquito Way
AL10 9SN Hatfield
GB

Wetenschappelijk

Eisai

European Knowledge Centre, Mosquito Way
AL10 9SN Hatfield
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Leeftijd 12 jaar en ouder; In India niet ouder dan 65 jaar
- * Klinische diagnose PGTC-insulten in de setting van idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (met of zonder andere subtypes van primair gegeneraliseerde epilepsie) en met drie of meer PGTC-insulten tijdens de periode van 8 weken voorafgaand aan randomisering.
- * Bij routine elektro-encefalogram (EEG) maximaal 5 jaar voor of tijdens de baselineperiode zijn elektro-encefalografische afwijkingen waargenomen, die duiden op primair gegeneraliseerde epilepsie; eventuele bijkomende afwijkingen dienen verklaard te worden uit de medische voorgeschiedenis.
- * Een vaste dosis van een tot een maximum van drie anti-epileptica gedurende minimaal 30 dagen voorafgaand aan baseline; slechts een enzym-inducerend anti-epilepticum (bijvoorbeeld carbamazepine, oxcarbazepine of fenytoïne) van het maximum van drie is toegestaan.
- * Een nervus vagus stimulator (NVS) is toegestaan, mits deze * 5 maanden voor baseline is ingeplant (de stimulatorinstelling mag binnen 30 dagen voor baseline en tijdens het onderzoek niet veranderd worden).
- * Een progressieve oorzaak voor epilepsie is uitgesloten door computertomografie (CT) of MRI (magnetic resonance imaging) in de laatste 10 jaar (volwassenen) en 5 jaar (adolescenten) voor het onderzoek.
- * Een ketogeen dieet is toegestaan, mits de patiënt dit dieet reeds 5 weken voor randomisering gebruikte.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Deelname aan een onderzoek met een experimenteel geneesmiddel of apparaat binnen 30 dagen voor baseline of binnen ongeveer vijf maal de halfwaardetijd van dat geneesmiddel.
- * Zwangerschap en/of borstvoeding.
- * Deelname aan een eerder onderzoek met perampanel.
- * Anamnese van status epilepticus waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was, binnen 12 maanden voor baseline.
- * Clusters van insulten, waarbij de afzonderlijke insulten niet geteld kunnen worden.
- * Anamnese van psychogene insulten.
- * Suïcidale gedachten met of zonder plan binnen 6 maanden voorafgaand aan bezoek 2 (bijvoorbeeld antwoord *ja* op de vragen 4 of 5 van de rubriek over suïcidale gedachten van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS])
- * Aanwijzingen voor klinisch significante aandoeningen (bijvoorbeeld hart-, long-, maag-darm- of nierziekten) die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar brengen of de uitvoering van het onderzoek verhinderen.
- * Nevendiagnose van partieel beginnende insulten (partial onset seizures of POS).
- * Progressieve neurologische aandoening.
- * Klinische diagnose van het syndroom van Lennox-Gastaut.

- * Anamnese van afhankelijkheid of misbruik van alcohol of geneesmiddelen/drugs binnen 2 jaar voor screening.
- * Multipele geneesmiddelallergieën of ernstige bijwerkingen bij een of meer anti-epileptica, zoals dermatologische (bijvoorbeeld syndroom van Stevens-Johnson) of hematologische reacties of orgaantoxiciteit.
- * Gelijktijdig gebruik van felbamaat: De patiënt moet dit middel ten minste 2 jaar gebruikt hebben en vanaf 60 dagen voor baseline in een stabiele dosering. Geen anamnese van de volgende afwijkingen: witte bloedcellen $\geq 2500/\mu\text{L}$ ($2.50 \cdot 10^9/\text{L}$), bloedplaatjes $< 100,000/\mu\text{L}$, leverfunctiewaarden > 3 maal de bovengrens van normaal (ULN), of andere aanwijzingen voor disfunctie van de lever of het beenmerg tijdens behandeling met felbamaat.
- * Gelijktijdig gebruik van vigabatrine: Bij patiënten die in het verleden vigabatrine hebben gebruikt, dient dit middel ongeveer 5 maanden voor baseline gestaakt te zijn; documentatie van afwezigheid van klinisch significante, vigabatrinegerelateerde afwijkingen bij automatisch perimetrie-onderzoek is vereist.
- * Gelijktijdig gebruik van medicatie die bekend is als CYP3A-inductoren (met uitzondering van carbamazepine, oxcarbazepine, en phenytoïne) in de 30 dagen voorafgaand aan baseline. Gelijktijdig gebruik van barbituraten (behalve voor insult controle indicatie) in de 30 dagen voorafgaand aan baseline.
- * Periodiek gebruik van benzodiazepines als noodmedicatie, ≥ 2 maal binnen 30 dagen voor baseline (een of twee doses over een periode van 24 uur wordt beschouwd als eenmalige noodmedicatie).

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:	30-09-2011
Aantal proefpersonen:	10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: -

Generieke naam: Perampanel

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-08-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-12-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2012

Soort: Amendement

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	EUCTR2011-000265-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01393743
CCMO	NL37471.068.11