

Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van twee bloedspiegelniveaus van everolimus als toegevoegde behandeling bij patiënten met Tubereuze Sclerosis Complex (TSC) met moeilijk behandelbare partiële epilepsie (CRAD001M2304)

Gepubliceerd: 05-02-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair: Vergelijking van de reductie van partiële aanvallen bij elk van de 2 dalspiegels van everolimus (3-7 ng/ml and 9-15 ng/ml) in vergelijking met placebo bij patiënten met TSC, die 1-3 AEDs gebruiken. Belangrijkste secundair: Volledige...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39634

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRAD001M2304

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

tubereuze sclerosis complex; epileptische aanvallen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma BV

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: epilepsie, everolimus, partiële, TSC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Reductie van baseline in de frequentie van partiële aanvallen gedurende de onderhoudsbehandeling in de behandelfase.

Secundaire uitkomstmaten

Reductie van * 25% in vergelijking met baseline in gemiddelde wekelijkse aanvalsfrequentie, aanvalsvrije dagen, behandelduur, kwaliteit van leven, bijwerkingen. Vineland and Wechsler sub-test scores (verandering van baseline).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tubereuze Sclerosis Complex (TSC) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening met een prevalentie van 1 op 6000 tot 1 op 25.000. Het klinische beeld is zeer wisselend met verschijnselen die variëren van milde huidafwijkingen tot insulten (50% tot 70%), autisme (20% toe 60%) en fatale nier-, hart- of longziekten. Ondanks dit wisselende beeld is een beperkt aantal afwijkingen verantwoordelijk voor een kortere levensverwachting, waaronder neurologische afwijkingen, zoals insulten.

TSC is een van de meest voorkomende erfelijke oorzaken van epilepsie, die meestal heel vroeg verschijnt, tijdens het eerste levensjaar. Bij de meeste TSC

patiënten zijn het partiële aanvallen. Patiënten bij wie de aanvallen beginnen voor het 4e jaar (zeker als het gaat om frequente of therapieresistente aanvallen), hebben een aanzienlijk verhoogde kans op mentale retardatie of autisme. Bij 20-60% van de patiënten met epilepsie op basis van TSC leidt behandeling met bestaande anti-epileptica (AEDs) niet tot minder insulten. Het primaire doel van deze studie is de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van everolimus als extra behandeling bij TSC patiënten en partiële therapieresistente insulten. Het ontstaan van de epilepsie wordt bij deze patiënten toegeschreven aan een overexpressie van mTOR. Er zijn bemoedigende niet-klinische en eerste klinische aanwijzingen dat twee op mTOR gerichte geneesmiddelen (rapamycine en everolimus) het ontstaan van new onset aanvallen kunnen tegengaan en de overleving kunnen verlengen. Van rapamycine is aangetoond, dat het de aanvalsfrequentie in diermodellen kan verminderen. Twee fase II studies met everolimus toonden de proof of concept voor de werkzaamheid van het middel bij de aanvalscntrole, ondanks het feit dat uit de resultaten van een fase III studie geen conclusies getrokken konden worden. Deze bevindingen rechtvaardigen de klinische evaluatie van de mTOR remmer everolimus bij de reductie van insulten.

Doel van het onderzoek

Primair: Vergelijking van de reductie van partiële aanvallen bij elk van de 2 dalspiegels van everolimus (3-7 ng/ml and 9-15 ng/ml) in vergelijking met placebo bij patiënten met TSC, die 1-3 AEDs gebruiken.

Belangrijkste secundair: Volledige onderdrukking van partiële aanvallen, percentage patiënten met een reductie van * 25% in vergelijking met baseline in gemiddelde wekelijkse aanvalsfrequentie, aanvalsvrije dagen, behandelduur, kwaliteit van leven, relatie tussen everolimus concentratie en werkzaamheids- / veiligheidseindpunten, veiligheid en verdraagbaarheid. Beoordeling van everolimus in relatie met cognitieve, gedrags- en ontwikkelingsmaatregelen met de Vineland Adaptive Behavior Scales-II en de Wechsler Non-Verbal Scale of Ability.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III onderzoek.

Baseline fase (8 weken), behandelfase (18 weken, dubbelblind, vergelijkend), vervolgfase (alle patiënten krijgen everolimus).

Randomisatie (1:1:1) naar

- * Everolimus streefwaarde voor dalspiegel 3-7 ng/ml
- * Everolimus streefwaarde voor dalspiegel 9-15 ng/ml
- * Placebo.

Stratificatie naar leeftijd.

355 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling everolimus of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

Belasting: Bezoeken: 1 tijdens de screening, 10 tijdens de behandelfase, in de vervolgfase: 3 bezoeken na 1, 1 en 2 weken en elke 4 weken daarna. Duur 1-5 u.

Bloedafname 12x, 4-28 ml.

ECG 1x.

MRI 1x.

Wechler test (tot 22 jaar) 2x in behandelfase daarna elke 6 maanden .

Vragenlijsten kwaliteit van leven 6x.

Aanvalsdagboekje.

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Mannen en vrouwen 2-65 jaar (behalve in Europa, daar is minimumleeftijd 1).
- * Klinische vaststaande diagnose TSC (zie protocol pagina 44 voor details).
- * Partiële epilepsie volgens de International League Against Epilepsy (zie protocol pagina 44 voor details).
- * 1, 2 of 3 AEDs in vaste dosering gedurende de laatste 4 weken (zie protocol pagina 46 voor details).
- * Adequate anticonceptiemaatregelen voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Insulten secundair aan metabole, toxische of psychogene stoornissen of drugs-/ geneesmiddelen-misbruik of gerelateerd aan een huidige acute ziekte.
- * Uitsluitend niet-motorische partiële aanvallen. (Deze is niet meer toepasbaar bij amendement 2)
- * Onbehandelde infantiele spasmen bij patienten onder de twee jaar.
- * Status epilepticus in laatste 52 weken.
- * Clusters van insulten in de laatste 26 weken, waardoor individuele insulten niet goed geteld kunnen worden.
- * patienten met een lichaamsgewicht < 12 kg
- * Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

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:	14-11-2013
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Certican/Afinitor
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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
Ander register	clinivaltrials.gov; registratienummer n.n.b.
EudraCT	EUCTR2011-000860-90-NL
CCMO	NL42664.041.12