

Een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van pregabaline als adjuvante therapie bij kinderen van 4-16 jaar oud met partieel beginnende insulten.

Gepubliceerd: 24-06-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de werkzaamheid van twee dosisniveaus van pregabaline (niveau 1: 2,5 mg/kg/dag, maximaal 150 mg/dag; en niveau 2: 10 mg/kg/dag maximaal 600 mg/dag) ten opzichte van placebo, als adjuvante...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39878

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A0081041 - Pregabalin studie bij kinderen van 4-16 jaar

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Epilepsie met partiele aanvallen (plaatsgebonden)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adjuvante Therapie, Dubbelblind, Epilepsie, Pregabalin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt zal de logaritmisch getransformeerde (loge) 28-daagse aanvalsfrequentie zijn voor alle partieel beginnende aanvallen die tijdens de 12 weken durende dubbelblinde behandelfase zijn verzameld. Data van de week-1 dubbelblinde afbouwfase zullen niet gebruikt worden voor effectiviteit analyses. De resultaten zullen worden gerapporteerd als *procentuele afname van aanvallen* ten opzichte van placebo. De 28-daagse aanvalsfrequentie zal voor de dubbelblinde periode als volgt worden berekend:

aanvallen in de dubbelblinde fase

van de studie

28-daagse aanvalsfrequentie =

----- X 28

dagen in periode - # ontbrekende

dagboekdagen in periode

Wanneer de logaritmische transformatie wordt toegepast, wordt voor alle proefpersonen de hoeveelheid 1 toegevoegd aan de 28-daagse aanvalsfrequentie om

een mogelijke aanvalsincidentie van *0* te verdisconteren. Dit zal tot de volgende primaire werkzaamheidsmaat leiden: loge (28-daagse aanvalsfrequentie +1). Zo wordt bijvoorbeeld een verschil tussen een van de pregabaline-doses en placebo van 0,471 op de logaritmisches getransformeerde schaal voor de 28-daagse aanvalsfrequentie vertaald in een verlaging van 33% van de 28-daagse aanvalsfrequentie in de pregabalinegroep ten opzichte van de placebogroep (d.w.z. $100\% \times [\exp(-0.400) - 1] = -33\%$).

Voor de uitgangsfase zal de 28-daagse aanvalsfrequentie op dezelfde manier worden berekend.

Secundaire uitkomstmaten

Het aandeel responders, gedefinieerd als proefpersonen die een verlaging van * 50% van de frequentie van partiële aanvallen hebben ten opzichte van de uitgangsfrequentie tijdens de dubbelblinde behandelfase. Proefpersonen die aan dit criterium voldoen, zullen worden geacht een gunstige uitkomst te hebben.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Epilepsie is in de kinderjaren een veelvoorkomende aandoening, die bij 4 tot 5 op elke 1000 kinderen voorkomt. Hoewel epilepsie met de bestaande anti-epileptica vaak goed onder controle kan worden gehouden, hebben meer dan 25% van de pediatrische patiënten aanvallen die met de geneesmiddelen die momenteel beschikbaar zijn niet onder controle kunnen worden gebracht, of bijwerkingen die met de anti-epileptica verband houden en die de insultbeheersing compliceren. Bovendien zijn de leerprestaties van kinderen met epilepsie vaak slechter en hebben de kinderen een grotere kans om gedragsproblemen te ontwikkelen die tot op volwassen leeftijd kunnen blijven bestaan. Een begin van de aanvallen op jonge leeftijd en een hoger totaal

aantal aanvallen gedurende het leven zijn de factoren die het sterkst met slechtere leerprestaties correleren.

Daarom is het nodig dat een nieuw anti-epilepticum beschikbaar komt waarvan is aangetoond dat het de insultbeheersing verbetert en dat in het algemeen goed wordt verdragen.

Pregabaline is in meer dan 50 landen toegelaten, inclusief de Verenigde Staten (VS) en de Europese Unie (EU). In de VS en de EU wordt pregabaline geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen. Pregabaline wordt bovendien geïndiceerd voor de behandeling van centrale en perifere neuropathische pijn (EU) en voor de behandeling van neuropathische pijn die met posttherpetische neuralgie en diabetische perifere neuropathie verband houdt en voor fibromyalgie (VS). In de EU is pregabaline tevens toegelaten voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen. Het goedgekeurde dosisbereik voor de adjuvante behandeling van partieel beginnende aanvallen is bij volwassenen 150 tot 600 mg/dag, tweemaal daags (b.i.d.) of driemaal daags (t.i.d.) toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld in placebogecontroleerde studies met pregabaline als adjuvante behandeling bij volwassenen met partieel beginnende aanvallen waren duizeligheid (32%) en slaperigheid (22%). Naar schatting bedraagt het totale aantal patiëntjaren blootstelling vanaf de initiële marktgoedkeuring van Lyrica in 2004 tot en met 31 januari 2011 wereldwijd meer dan 11.700.000. Gedetailleerdere informatie, met inbegrip van werkzaamheidsresultaten bij volwassenen en de mogelijke risico's die met de toediening van pregabaline verband houden, is samengevat in de Onderzoekersbrochure, die als het enige referentiedocument inzake de veiligheid (Single Reference Safety Document) voor deze studie fungeert.

Deze studie is één van een aantal studies die zullen worden uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van pregabaline te beoordelen bij pediatrische patiënten met epilepsie en om aan de post-goedkeuringsverplichtingen van de registratieautoriteiten in de VS en de EU te voldoen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de werkzaamheid van twee dosisniveaus van pregabaline (niveau 1: 2,5 mg/kg/dag, maximaal 150 mg/dag; en niveau 2: 10 mg/kg/dag maximaal 600 mg/dag) ten opzichte van placebo, als adjuvante behandeling om de frequentie van partieel beginnende aanvallen bij pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 4 tot 16 jaar te verlagen.

Onderzoeksopzet

Studie A0081041 is een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multicentrische studie met parallelle groepen ter evaluatie van dosisniveau 1 (2,5 mg/kg/dag, maximaal 150 mg/dag) en dosisniveau 2 (10 mg/kg/dag, maximaal 600 mg/dag) van pregabaline, b.i.d. toegediend (d.w.z. dat de dosis over twee gelijke dagelijkse toedieningen wordt verdeeld) als adjuvante behandeling bij

pediatrische patiënten in de leeftijd van 4-16 jaar met partieel beginnende aanvallen.

De studie bestaat uit 3 fasen:

- * uitgangsfase van 8 weken
- * dubbelblinde behandelfase van 12 weken, bestaande uit 2 weken dosisescalatie, gevolgd door 10 weken behandeling met een vaste dosis
- * dubbelblinde afbouwfase van 1 week.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen op dubbelblinde wijze worden gerandomiseerd naar een vaste dosis van ofwel: > placebo > niveau 1: pregabaline 2,5 mg/kg/dag (maximaal 150 mg/dag) > niveau 2: pregabaline 10 mg/kg/dag (maximaal 600 mg/dag) Opmerking: voor proefpersonen met een lichaamsgewicht < 30 kg zal de dosis worden aangepast. Voor proefpersonen met een laag lichaamsgewicht (< 30 kg) die naar niveau 1 of niveau 2 van pregabaline worden gerandomiseerd, zal de dosis worden aangepast teneinde een equivalente blootstelling te verkrijgen voor het hele gewichtsbereik van de pediatrische proefpersonen die in de studie worden opgenomen. Bij kinderen < 30 kg is de klaring van pregabaline hoger, waardoor dezelfde mg/kg/dag-dosis tot een lagere blootstelling leidt dan bij kinderen > 30 kg.

Inschatting van belasting en risico

Bij de 17.727 proefpersonen die bij eerdere onderzoeken pregabaline hebben gebruikt, bestonden de meest gemelde bijwerkingen uit.

- * duizeligheid
- * slaperighei

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd formulier voor geïnformeerde toestemming, dat aangeeft dat de proefpersoon en/of de ouder/wettelijke vertegenwoordiger over alle relevante aspecten van de studie is geïnformeerd. Ingeval er 2 ouders of 2 wettelijke vertegenwoordigers zijn, dient de toestemming van beide ouders/wettelijke vertegenwoordigers van het kind te worden verkregen, indien die aanwezig zijn bij de bijeenkomst waarin het document voor geïnformeerde toestemming wordt ondertekend. Afhankelijk van de lokale regelgeving moet ook toestemming worden verkregen van de minderjarige, indien de minderjarige in staat is om toestemming te geven.
2. Proefpersonen en/of hun ouder(s)/wettelijke vertegenwoordiger die bereid en in staat zijn om zich aan de geplande bezoeken, het behandelplan, laboratoriumtesten en andere studieprocedures te houden.
3. Proefpersonen en/of hun ouder(s)/wettelijke vertegenwoordiger moeten bereid en in staat worden geacht om dagelijks een aanvalsdagboek in te vullen en de aanvalsfrequentie te monitoren.
4. Mannelijke en vrouwelijke epilepsiepatiënten in de leeftijd van 4 tot en met 16 jaar op de dag van het screeningsbezoek.
5. Diagnose *epilepsie met partieel beginnende aanvallen*, volgens de International League Against Epilepsy (ILAE) geclassificeerd als eenvoudige partiële epilepsie, complexe partiële epilepsie of partiële epilepsie die secundair gegeneraliseerd wordt. Kijk alstublieft bij appendix 1 van het protocol voor toegevoegde soorten aanvallen die ook bij de inclusie horen. De diagnose moet zijn gebaseerd op:
* De anamnese van de proefpersoon (bijv. beschrijving van aanvallen, waarbij aandoeningen die verwarring zouden kunnen geven, zoals pseudo-insulten, syncopes etc., worden uitgesloten, familieanamnese en neurologisch onderzoek).

* De proefpersonen moeten binnen 60 maanden voor het screeningsbezoek een CT of MRI hebben gehad, en binnen 24 maanden voor het screeningsbezoek een EEG-onderzoek hebben gehad.

Als echter klinische symptomen zijn opgetreden of een verandering in klinische status heeft plaatsgevonden, op zo'n wijze dat een beeldvormend onderzoek nodig zou zijn, dan moet een CT/MRI scan van het hoofd uitgevoerd worden, onafhankelijk van de tijd die verstreken is sinds de laatste CT/MRI scan. Resultaten moeten zo snel mogelijk beschikbaar zijn na screening, en moeten voor de randomisatie compleet en gecontroleerd zijn. De resultaten moeten consistent zijn met de diagnose focaal beginnende epilepsie en moeten aantonen dat waarschijnlijk geen enkele afwijking progressief is.

* Bevestiging van de diagnose door een onafhankelijke beoordelaar vóór de randomisatie.

6. De proefpersoon moet partieel beginnende aanvallen hebben met een frequentie van ten minste 3 aanvallen per periode van 28 dagen voor de screening. De proefpersoon moet tijdens de uitgangsfase van 8 weken die aan de randomisatie voorafgaat partieel beginnende aanvallen hebben met een frequentie van * 6 aanvallen en geen ononderbroken aanvalsvrije periode van 4 weken.

7. De proefpersoon staat momenteel op een vaste dosis van 1 tot 3 anti-epileptica behandelingen (vast binnen 28 dagen voor de screening). Benzodiazepinen die op regelmatige basis in een vaste dosering worden gebruikt, worden als 1 van de concomitante anti-epileptica beschouwd. Een eerder geïmplanteerde Nervus Vagus Stimulator (VNS) voor de behandeling van epilepsie is toegestaan en wordt als een van de 3 anti-epilepsiebehandelingen beschouwd.

8. Een 12-afleidingen-ecg bij de screening zonder relevante afwijkingen, zoals bepaald door de onderzoeker en bevestigd door de centrale ecg-lezer.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die een of meer van de volgende verschijnselen vertonen, zullen niet in de studie worden opgenomen:

1. Primair generaliseerde aanvallen (ook in de setting van co-existente partieel beginnende aanvallen), die onder andere kunnen omvatten:

* Klonische, tonische en klonisch-tonische aanvallen (let op: partieel beginnende aanvallen die secundair generaliseerd worden zijn niet uitgesloten)

* Absence-aanvallen

* Infantiele spasmen

* Myoklonische, myoklonisch atonische, myoklonisch tonische aanvallen.

2. Syndroom van Lennox-Gastaut, benigne epilepsie met centrotemporale spikes (BECTS) en het syndroom van Dravet.

3. Een actuele diagnose van koortsconvulsies of aanvallen die met een actueel bestaande acute medische aandoening verband houden. Koortsconvulsies binnen 1 jaar voor de screening.

4. Verergering van de partieel beginnende aanvallen (Partial Onset Seizures) door koorts, die plaatsvindt binnen 60 dagen voor screening.

5. Status epilepticus binnen 1 jaar voor de screening.

6. Aanvallen die verband houden met drugs, alcohol en een acute medische ziekte.
7. Een verandering van het anti-epilepticaregime (type geneesmiddel of dosis) binnen 28 dagen voor het screeningsbezoek of tijdens de uitgangsfase.
8. Progressieve structurele CZS-laesie of een progressieve encefalopathie.
9. Progressieve stofwisselingsstoornissen.
10. Proefpersonen die bekend zijn met of worden verdacht van chronisch hematologisch, hepatisch of renaal lijden (AST en ALT hoger dan 3 keer de bovengrens van normaal (ULN); of bilirubine, BUN of creatinine hoger dan 2 keer de ULN in de 6 maanden die aan de screening voorafgaan).
11. Geschatte creatinineklaring (Cl_{CR}) < 80 ml/min/1,73 m² (zie rubriek 7).
12. Een andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening (bijv. actuele depressieve stoornis, schizofrenie of een andere psychose) of laboratoriumafwijkingen die het risico zouden kunnen verhogen dat met deelname aan de studie of met de toediening van de studiemedicatie verband houdt, of die de interpretatie van de studieresultaten zouden kunnen verstoren en die de patiënt naar het oordeel van de onderzoeker ongeschikt maken voor opname in deze studie.
13. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (menarchale vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben); menarchale vrouwen die zwanger kunnen worden en niet bereid of in staat zijn om een acceptabele anticonceptiemethode (zoals beschreven in rubriek 4.3.1) te gebruiken vanaf ten minste 14 dagen voor de eerste dosis van de studiemedicatie totdat de studie is voltooid.
14. Gebruik van andere geneesmiddelen dan anti-epileptica, die de effectiviteit van de medicatie van de proefpersoon, de respons, en de frequentie of kenmerken van de aanvallen zouden kunnen veranderen. Geneesmiddelen voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit zijn toegestaan, mits de doses van de medicatie stabiel zijn en tijdens de hele duur van de studie stabiel blijven. Een ketogeen dieet is eveneens toegestaan, op voorwaarde dat het dieet voor de duur van de studie wordt aangehouden.
15. Gelijktijdig gebruik van gabapentine is verboden.
16. Gebruik van cocaïne, fencyclidine (PCP) of andere illegale of verboden drugs is niet toegestaan. Gebruik van amfetaminen, barbituraten, opiaten of benzodiazepinen zonder een geldig, actueel voorschrift is verboden.
17. Geschiedenis van onvoldoende werkzaamheid van de behandeling van epilepsie met pregabaline in doses die werkzaam worden geacht.
18. Bekende allergie of intolerantie voor pregabaline of andere γ -aminovetzuren (bijv. gabapentine).
19. Eerdere deelname aan een klinische studie met pregabaline.
20. Behandeling met pregabaline om welke reden dan ook binnen 60 dagen voor de screening.
21. Geschiedenis van gevoeligheid voor heparine of door heparine geïnduceerde trombocytopenie.
22. Proefpersonen die niet bereid of in staat zijn om zich aan de leefstijlrichtlijnen te houden.
23. Proefpersonen van wie redelijkerwijs niet wordt verwacht dat ze de studie zullen voltooien.
24. Deelname aan andere klinische studies binnen 30 dagen voor het begin van de huidige studie en/of tijdens deelname aan de studie.
25. Proefpersonen van wie de ouders/wettelijke vertegenwoordigers op de onderzoekslocatie werken of proefpersonen van wie de ouders/wettelijke vertegenwoordigers bij Pfizer werken

en rechtstreeks bij de uitvoering van de studie betrokken zijn.

26. Proefpersonen die op basis van de MINI-KID en C-SSRS Lifetime (proefpersonen * 6 jaar) of CBCL (proefpersonen < 6 jaar) worden geacht een risico op suïcide te hebben of die op basis van klinische beoordeling een grote kans op automutilatie hebben. Op grond van het oordeel van de onderzoeker dient een proefpersoon te worden uitgesloten of dient een gekwalificeerde geestelijke gezondheidswerker een risicobeoordeling uit te voeren op basis van de reacties op beoordelingen van suïcide ideevorming en gedrag en indien de proefpersoon in de laatste 6 maanden voor de screening suïcidale gedachten heeft gehad, er in het afgelopen jaar suïcidale gedragingen of suïcidepogingen zijn geweest of de proefpersoon momenteel een ernstige psychiatrische stoornis heeft, die in de inclusie-/exclusiecriteria niet expliciet wordt toegestaan. Tevens dient een risicobeoordeling plaats te vinden bij elk kind < 6 jaar dat ooit potentieel zelfmutilerende of erg riskante gedragingen heeft vertoond, zoals kinderen die zichzelf bezeerden of abnormaal gedag vertoonden doordat ze bijvoorbeeld het verkeer in renden of voorwerpen als wapens gebruikten (bijv. een mes, slaghout).

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:	23-04-2012
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Lyrice
Generieke naam:	Pregabalin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patienten en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patienten en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2010-020852-79-NL
CCMO	NL36774.028.11