

Een open-label, multicentrische opvolgingsstudie om de veiligheid en werkzaamheid van Brivaracetam op lange termijn te evalueren bij gebruik als bijkomende behandeling bij proefpersonen van 16 jaar of ouder met epilepsie.

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

Het primaire doel is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van BRV bij geïndividualiseerde dosissen tot hooguit 200 mg per dag bij proefpersonen met focale epilepsie. Het secundaire doel is het evalueren van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41449

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Follow-up study of Brivaracetam

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)-aanvallen, gestandaardiseerd naar een duur van 28 dagen. De primaire

werkzaamheidvariabele zal samengevat worden per periode van 3 maanden gedurende de evaluatieperiode.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidvariabelen zijn als volgt:

* De aanvalsfrequentie per 28 dagen voor alle aanvalstypes (I+II+III) per periode van 3 maanden gedurende de evaluatieperiode

* Het percentage aanvalsvrije dagen voor alle aanvalstypes (I+II+III) per periode van 3 maanden gedurende de evaluatieperiode

* Het percentage onafgebroken aanvalsvrije proefpersonen voor alle aanvalstypes (I+II+III) per periode van 3 maanden gedurende de evaluatieperiode

* De responsfrequentie in POS (type 1) per periode van 3 maanden gedurende de evaluatieperiode. Een persoon met respons is gedefinieerd als een proefpersoon bij wie de aanvalsfrequentie voor de dubbelblinde studie N01358 sinds de

baselineperiode met *50% is afgenomen.

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 veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van BRV bij geïndividualiseerde dosissen tot hooguit 200 mg per dag bij proefpersonen met focale epilepsie.

Het secundaire doel is het evalueren van de duurzaamheid van de werkzaamheid van BRV na verloop van tijd. De 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 informatie over het gebruik van directe medische hulpmiddelen en het

onderzoeken van elke mogelijke wijziging van de socio-professionele omstandigheden.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, open-label, LTFU, multicentrische, niet-vergelijkende studie met één enkele behandelingsgroep. De proefpersoonpopulatie zal bestaan uit volwassenen (*16 jaar) met refractaire POS, al dan niet secundair gegeneraliseerd. Proefpersonen onder de 18 jaar mogen alleen deelnemen als dit wettelijk toegestaan en ethisch aanvaardbaar is. Proefpersonen moeten de behandelingsperiode van N01358 voltooid hebben voordat ze ingeschreven kunnen worden in N01379. Na voltooiing of voortijdige beëindiging van N01379 komt er een dosisverlagingsperiode, gevolgd door een nabehandelingsperiode, waarin de proefpersoon geen studiegeneesmiddel zal ontvangen.

Deze LTFU-studie zal plaatsvinden tijdens de hele duur van de klinische ontwikkelingsperiode van BRV en zal voortduren totdat er door welke autoriteit op gezondheidsgebied dan ook toestemming wordt verleend voor het op de markt brengen met een indicatie voor de bijkomende behandeling bij volwassenen (*16 jaar) met refractaire POS, al dan niet secundair gegeneraliseerd, tot de sponsor besluit om de studie af te sluiten, of totdat de ontwikkeling van BRV door de sponsor wordt stopgezet.

Bij toetreding tot de studie beginnen proefpersonen voor het oraal innemen van BRV met een dosis van 150 mg per dag (2 gelijk verdeelde dosissen, die tweemaal daags worden toegediend) en moeten deze dosis blijven voortzetten gedurende ten minste 2 weken, tenzij de proefpersoon de behandeling niet kan verdragen. De dosis BRV kan aangepast worden op grond van de aanvalscontrole en verdraagbaarheid van de individuele proefpersoon. De dosis BRV mag tijdens de studie echter niet hoger zijn dan 200 mg per dag en moet altijd toegediend worden als een symmetrische ochtend- en avonddosis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie worden er orale, van een filmcoating voorziene tabletten van 10 mg BRV, 25 mg BRV en 50 mg BRV gebruikt. De BRV-tabletten worden in flessen verpakt. De dosis van 10 mg BRV (20 mg/dag) wordt alleen voor dosisverlaging gebruikt. Proefpersonen beginnen voor het oraal innemen van BRV met een dosis van 150 mg per dag (2 gelijk verdeelde dosissen, die tweemaal daags worden toegediend) bij toetreding tot de studie en moeten deze dosis ten minste 2 weken blijven voortzetten, tenzij de proefpersoon de behandeling niet kan verdragen. De dosis BRV kan aangepast worden op grond van de aanvalscontrole en/of verdraagbaarheid van de individuele proefpersoon. De dosis BRV mag tijdens de studie echter niet hoger zijn dan 200 mg/dag. De eerste inname van de studiemedicatie moet plaatsvinden op de avond van de dag van het aanvangsbezoek (Entry Visit - EV). Proefpersonen moeten de tabletten innemen volgens de aanwijzingen van de onderzoeker. Tijdens de dosisverlagingsperiode mag de dosis BRV verlaagd worden in stappen van

maximaal 50 mg per dag op wekelijkse basis. Vóór de nabehandelingsperiode moet er een laatste dosisverlagende stap ingevoerd worden van 20 mg per dag gedurende 1 week.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van brivaracetam zijn:

Zeer vaak (*10%): slaperigheid, duizeligheid

Vaak (*1% en <10%): griep, depressie, zich angstig voelen, prikkelbaarheid, moeilijk kunnen slapen, draaierig gevoel, sinusitis (hoofdverkoudheid), hoest, braken, misselijkheid, constipatie, vermoeidheid

Soms (*0,1% en <1%): vijandigheid, verminderd aantal witte bloedcellen (neutrofielen) die infectie bestrijden

Aangezien brivaracetam slaperigheid kan veroorzaken, mag de patient niet met de auto rijden of andere mogelijk gevaarlijke machines bedienen totdat hij/zij goed weet welk effect brivaracetam op hen heeft.

Brivaracetam behoort tot de groep van geneesmiddelen die bekend staan als anti-epileptica. Bij mensen die anti-epileptica nemen en mensen die een ernstige of lange termijn ziekte hebben zoals epilepsie, is een verhoogd risico van zelfmoordgedachten (gedachten aan zichzelf pijn doen of doden), zelfmoordpoging en complete zelfmoord waargenomen.

Tijdens deze studie zult de patiënt de gebruikelijke behandeling blijven krijgen. Bijkomend zal men de patiënt het experimenteel studiegeneesmiddel, brivaracetam, geven. Indien de patiënt beslist deel te nemen, zal men hem vragen om gedurende de eerste 3 maanden ongeveer elke maand en daarna om de 3 maanden terug te komen naar de studiearts.

Eerste bezoek

Om na te gaan of de patiënt kan deelnemen aan deze studie, zal de arts de patiënt vragen stellen over zijn gezondheid en andere medicatie die hij neemt tijdens dit eerste bezoek. Als onderdeel van het laatste bezoek van studie N01358,

- * worden de bloeddruk, hartslag en gewicht gemeten. van de patiënt
 - * zal de patiënt een lichamelijk en een neurologisch onderzoek ondergaan.
 - * zal bloed en urine afgenomen worden voor laboratoriumtesten.
 - * vrouwen die zwanger kunnen worden gevraagd welke anticonceptiemethode zij gebruiken. Ze moeten akkoord gaan om tijdens de studie aan geboortebepierking te doen. Ze zullen ook een zwangerschapstest moeten ondergaan om na te gaan of ze al dan niet zwanger zijn.
 - * Er zal van de patiënt ook een elektrocardiogram (ecg) genomen worden.
- De tests vereist bij het begin van deze studie zijn dezelfde als bij het laatste bezoek van de studie N01358. Procedures die uitgevoerd werden bij het laatste bezoek van N01358 moeten voor deze studie niet herhaald worden. Bijkomende bloed- en/of urinestalen kunnen vereist zijn indien men tests opnieuw moet uitvoeren voor standaard veiligheidstests.

Men zal de patiënt vragen om voor bezoek 2, 3 en 4 telkens na een maand terug

te komen. Na bezoek 4 zal men de patiënt vragen om ongeveer om de 3 maanden terug te keren naar de studiearts.

Bij elk bezoek:

- zal de bloeddruk en hartslag gemeten worden.
- zal men de patiënt vragen dagelijks een dagboek bij te houden om alle aanvallen die hij heeft en andere informatie over zijn gezondheid te noteren.

De studiearts zal de patiënt voorzien van het studiemedicijn in de vorm van tabletten die hij oraal moet innemen. De patiënt dient elke dag 's ochtends en 's avonds tabletten in te nemen. Tijdens elk bezoek zal de studiearts de patiënt voldoende tabletten geven tot het volgende bezoek en hij/zij zal de patiënt duidelijke aanwijzingen geven over hoe hij ze dient in te nemen.

Men zal de patiënt vragen naar zijn algemene gezondheid, medicatie die hij momenteel neemt of wijzigingen in zijn medicatie.

Bovendien vindt er elke 6 maanden een volledig evaluatiebezoek plaats, waarbij enkele bijkomende procedures zullen worden uitgevoerd (ook bij bezoek 3 en 5)

- * Zijn gewicht wordt vastgesteld.
- * Hij zal een lichamelijk en een neurologisch onderzoek ondergaan.
- * Een elektrocardiogram (ecg), een opname van uw hartactiviteit.
- * Invullen van 2 vragenlijsten over zijn gezondheid
- * Bloedstalen (maximaal 11 ml per bloedstaal) en urinestalen zullen afgenomen worden tijdens de studie voor standaard veiligheidstesten.

Aan het einde van de studie zal de patiënt instructies ontvangen om het medicijn geleidelijk te stoppen over 2 tot 4 weken en dit voor zijn eigen veiligheid en comfort. De patiënt mag nooit abrupt (te snel) met het medicijn stoppen. De studiearts zal de patiënt opbellen om te bevestigen dat hij gestopt is met het nemen van het studiemedicijn. Hij/zij zal de patiënt vragen om twee weken na inname van de laatste tabletten terug te komen voor een laatste controle van zijn gezondheid.

Contactpersonen

Publiek

UCB BioSciences GmbH

Arco Corporate Drive, Suite 100 2010
Raleigh NC 27617
US

Wetenschappelijk

UCB BioSciences GmbH

Arco Corporate Drive, Suite 100 2010
Raleigh NC 27617
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)

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

1. De proefpersoon, ouder(s) of wettelijke aanvaarde vertegenwoordiger tekent en dateert een schriftelijke geïnformeerde toestemmingsformulier, dat goedgekeurd is door een onafhankelijk comité voor medische ethiek (Independent Ethics Committee - IEC)/institutionele beoordelingscommissie (Institutional Review Board - IRB). Minderjarigen moeten een toestemmingsformulier of, indien nodig, een specifiek instemmingformulier ondertekenen en dateren.
2. Mannelijke/vrouwelijke proefpersoon van 18 jaar of ouder.
3. Proefpersonen die de behandelingsperiode van N01358 hebben voltooid.
4. Proefpersonen van wie de onderzoeker denkt dat er een redelijk voordeel van de langdurige toediening van BRV voor hen kan worden verwacht.
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 personen 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 *g ethinylestradiol per inname [of 50 *g ethinylestradiol per inname indien gecombineerd met elke willekeurige sterke enzymeninduceerder (bv.

carbamazepine, fenobarbital, primidon, fenytoïne, oxcarbazepine, Sint-Janskruid, rifampicine)], een monogame relatie met een partner 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 de toestand. Onthouding wordt als een aanvaardbare anticonceptiemethode gezien als de onderzoeker kan documenteren dat de proefpersoon ermee instemt om zich hieraan te houden.

6. 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 ze in te vullen), het bezoekschema of de medicijninname.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen mogen niet in de studie ingeschreven worden als aan enige van de volgende criteria voldaan wordt:

1. De proefpersoon is overgevoelig voor welk van de onderdelen dan ook van het experimenteel onderzoeksmedicijn (investigational medicinal product - IMP) of van vergelijkende geneesmiddelen, zoals vermeld in dit protocol, tijdens de kernstudie
2. Ernstige medische, neurologische of psychiatrische aandoeningen of laboratoriumwaarden die de veiligheid van de proefpersoon zouden kunnen aantasten
3. Onvoldoende naleving van het bezoekschema of van de medicijninname in de vorige BRV-studie
4. Geplande deelname aan enige andere klinische studie of een ander experimenteel medicijn of apparaat tijdens deze studie
5. Een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft
6. Welke medische aandoening dan ook die naar het oordeel van de onderzoeker exclusie noodzaakt
7. De proefpersoon heeft een historiek gedurende heel zijn/haar leven van zelfmoordpogingen (inclusief een actieve poging, onderbroken poging of afgebroken poging), of heeft zelfmoordgedachten gehad in de 6 voorgaande maanden zoals aangeduid met een positief antwoord ("ja") op vraag 4 of 5 van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) bij screening

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-05-2011
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:	16-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2016
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	EUCTR2010-020345-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01339559
CCMO	NL35605.068.11