

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, multicentrisch onderzoek met parallelle groepen met pregabaline als extra therapie bij pediatrische en volwassen proefpersonen met primaire generaliseerde tonisch-clonische epilepsieaanvallen - protocol A0081105

Gepubliceerd: 08-05-2013 Laatst bijgewerkt: 25-04-2024

Efficientie en veiligheid bepalen van twee doses pregabaline bij patienten met tonisch-clonische epilepsie aanvallen in vergelijking met placebo.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41642

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A0081105 (208238)

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Tonisch-clonische aanvallen; epilepsie aanval

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Sponsor vergoedt CRO;CRO vergoedt site

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: epilepsieaanvallen, extra therapie, Pregabaline, primaire generaliseerde tonisch-clonische epilepsieaanvallen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt zal het log-getransformeerde (loge) aanvalspercentage van 28 dagen zijn voor alle PGTC-aanvallen die tijdens de dubbelblinde beoordelingsfase genoteerd worden. De resultaten worden gerapporteerd als *percentagevermindering van aanvallen* ten opzichte van placebo. Het aanvalspercentage van 28 dagen wordt als volgt berekend voor de dubbelblinde beoordelingsfase:

$$\text{aanvalspercentage van 28 dagen} = \left[\frac{\text{\# aanvallen in de dubbelblinde beoordelingsfase}}{(\text{\# dagen in periode} - \text{\# ontbrekende dagboekdagen in periode})} \right] \times 28$$

Wanneer de log-transformatie wordt gebruikt, wordt de hoeveelheid *1* toegevoegd aan het aanvalspercentage voor alle proefpersonen, om rekening te houden met een eventuele mogelijke incidentie van *0* aanvallen. Dit zal leiden tot het volgende primaire doeltreffendheidseindpunt: loge (aanvalspercentage

van 28 dagen + 1). Het aanvalspercentage van 28 dagen voor de baselinefase wordt op soortgelijke wijze berekend.

Secundaire uitkomstmaten

Percentage van patiënten met respons, gedefinieerd als het deel van de proefpersonen bij wie de frequentie van de PGTC-aanvallen van 28 dagen tijdens de dubbelblinde beoordelingsfase met minstens 50% is afgenomen, zoals gemeten vanaf de baseline (gegevens verzameld tijdens de 8-weekse baselinefase).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit onderzoek wordt pregabaline als adjuvante therapie gebruikt. Dit betekent dat de proefpersoon het geneesmiddel zal innemen in aanvulling op de gebruikelijke anti-epileptische geneesmiddelen als die al worden voorgeschreven. Pregabaline is toegestaan voor gebruik in de Europese Unie als adjuvante therapie bij volwassen patiënten met partieel beginnende aanvallen. Het is ook goedgekeurd voor behandeling van sommige soorten zenuwpijn. Het gebruik van pregabaline in dit onderzoek wordt echter beschouwd als experimenteel, omdat pregabaline momenteel niet is goedgekeurd voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde epilepsie met tonisch-clonische aanvallen. In diermodellen is aangetoond dat pregabaline primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische epilepsieaanvallen kan voorkomen of verminderen.

Doel van het onderzoek

Efficientie en veiligheid bepalen van twee doses pregabaline bij patiënten met tonisch-klonische epilepsie aanvallen in vergelijking met placebo.

Onderzoeksopzet

Er zijn drie behandelarmen. Twee verschillende doses pregabaline (max 300 of 600 mg pregabaline per dag) en een placebo. De patient wordt dubbelblind gerandomiseerd. De studiemedicatie wordt bovenop de bestaande therapie gegeven gedurende 13 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studiemedicatie bovenop gebruikelijke medicatie. Medicatie kan oraal ingenomen worden als vloeistof of capsule, afhankelijk van de keuze van de patient. Bij keuze voor de capsule moet de patient aan de arts tonen dat hij/zij een test capsule zonder slikproblemen in kan nemen.

Inschatting van belasting en risico

Patient zal 10 keer naar de onderzoekssite moeten komen voor visites, hiervoor moet de patient de tijd zoals aangegeven in vraag J investeren. Risico bestaat uit bijwerkingen van studiemedicatie, en procedure gerelateerde risico's zoals beantwoord in vraag E9. Verder worden bepaalde zaken van de patient verwacht, zoals beschreven in het antwoord op vraag E4.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

MS, Eastern Point Road 8260-2238
Groton 06340
US

Wetenschappelijk

Pfizer

MS, Eastern Point Road 8260-2238
Groton 06340
US

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)

Vertaling van Sectie 4.1 van het protocol van 26 juli 2012 op pagina 32::1. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier dat aantoont dat de proefpersoon en/of de ouder/verzorger/wettelijke vertegenwoordiger informatie heeft ontvangen over alle pertinente aspecten van het onderzoek. Als er 2 ouders of 2 wettelijke vertegenwoordigers/verzorgers zijn, moet toestemming verkregen worden van beide ouders/wettelijke vertegenwoordigers/verzorgers van het kind, indien ze aanwezig zijn tijdens de bijeenkomst waarop het informatie- en toestemmingsformulier ondertekend wordt.

Overeenkomstig de plaatselijke regelgeving, moet ook altijd instemming van de minderjarige worden verkregen wanneer deze in staat is om instemming te geven.

2. Proefpersonen en/of verzorger(s) die bereid en in staat zijn om de geplande afspraken voor bezoeken na te komen en om zich aan het behandelingsplan, de laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures te houden.

3. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die op de datum van het screeningbezoek 5 tot en met 65 jaar oud zijn.

4. Diagnose van epilepsie met aanvallen die als PGTC-aanvallen zijn geclassificeerd volgens de Internationale Bond Tegen Epilepsie (ILAE 2010). De diagnose moet gesteld worden aan de hand van:

- de voorgeschiedenis (bv. beschrijving van aanvallen, uitgezonderd verwarrende stoornissen als pseudoaanvallen, syncopes enz.), familiegeschiedenis en neurologisch onderzoek van de proefpersoon.

- Proefpersonen moeten een computertomografie (CT) of magnetische beeldvormingsscan (MRI) van de hersens met contrastvloeistof ondergaan hebben binnen 60 maanden na het screeningbezoek en een EEG binnen 24 maanden na het screeningbezoek. Als er echter klinische symptomen zijn opgetreden of als er zich een zodanige verandering in de klinische status heeft voorgedaan dat een beeldvormingsstudie nodig zou zijn, dient er een CT- of MRI-scan van het hoofd gemaakt te worden, ongeacht de tijd die verstreken is sinds de vorige CT-/MRI-scan. De resultaten moeten zo snel mogelijk na de screening beschikbaar zijn en moeten voor de randomisatie voltooid en beoordeeld zijn. Daarom moeten de resultaten minstens één week voor de randomisatie opgestuurd worden naar de door Pfizer aangewezen onafhankelijke beoordelaar. De resultaten moeten overeenkomen met de diagnose van gegeneraliseerde epilepsie en moeten aantonen dat geen enkele afwijking waarschijnlijk progressie zal vertonen.

- Bevestiging van de diagnose door de door Pfizer aangewezen onafhankelijke beoordelaar

vóór de randomisatie. Alle benodigde diagnostische informatie dient zo snel mogelijk naar de beoordelaar gestuurd te worden, maar niet later dan één week voor de randomisatie.

5. Moet minimaal 1 PGTC-aanval hebben in de 8 weken voor de screening. Moet minimaal 3 PGTC-aanvallen hebben tijdens de 8-weekse baselinefase en minimaal 1 PGTC in elke 4-weekse periode van de baselinefase.

6. Momenteel een adequate en stabiele dosis ontvangen van 1 tot 3 behandelingen met anti-epileptica (stabiel binnen 28 dagen na de screening). Benzodiazepinemedicatie die regelmatig met een stabiele dosis gebruikt wordt, zal als 1 van de gelijktijdige behandelingen met anti-epileptica beschouwd worden. Een eerder geïmplanteerde stimulator van de nervus vagus (VNS) voor de behandeling van epilepsie is geoorloofd en wordt als 1 van de 3 behandelingen met anti-epileptica beschouwd. Een ketogeendieet is ook geoorloofd, mits men zich tijdens de gehele duur van het onderzoek aan dit dieet houdt, maar het wordt niet als één van de drie behandelingen beschouwd.

7. Een 12-afleidingen-ECG bij de screening zonder significante afwijkende resultaten, zoals bepaald door de onderzoeker en bevestigd door een centrale ECG-lezer.

8. Men moet van tevoren van mening zijn dat proefpersonen en verzorgers zich aan de onderzoeksprocedures en -vereisten zullen houden en dat ze in staat zijn om de instructies van de onderzoeker te volgen. Zij moeten in staat zijn om de kliniek volgens afspraak te bezoeken, medewerking verlenen en ook betrouwbaar zijn. Proefpersonen en verzorgers moeten geacht worden bereid en in staat te zijn om de aanvalsfrequentie bij te houden en dagelijkse aanvals- en doseringsdagboeken bij te houden.

9. Vruchtbare mannen en vrouwen moeten akkoord gaan met gebruik van een zeer doeltreffende anticonceptiemethode gedurende het hele onderzoek en ten minste 30 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling. Dit geldt voor proefpersonen die in het oordeel van de onderzoeker biologisch in staat zijn om een kind te verwekken of zwanger te worden, en die seksueel actief zijn.

10. Vrouwelijke proefpersonen die als onvruchtbaar beschouwd worden, moeten aan één van de volgende criteria voldoen:

- een hysterectomie of bilaterale oöforectomie ondergaan hebben;
- een medische bevestiging van ovarieel falen hebben;
- een medische bevestiging van postmenopauzale status hebben (d.w.z. het minstens 12 maanden achtereen uitblijven van regelmatige menstruatie zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak); bevestiging hiervan door een laboratorium (bv. FSH-waarde) kan geïndiceerd zijn als de menstruatie minder dan één jaar is uitgebleven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Vertaling van sectie 4.2 van het protocol van 26 juli 2012 op pagina 33;;1. Een huidige diagnose van koortsstuipen of aanvallen in verband met een lopende acute medische ziekte. Exacerbatie van PGTC's door koorts is toegestaan; de koorts moet minstens 60 dagen voor het screeningbezoek gestopt zijn.

2. Aanvallen geclassificeerd als focale aanvallen (enkelvoudig partieel, complex partieel of partieel wat secundair gegeneraliseerd wordt). NB: de Internationale Bond Tegen Epilepsie (ILAE 2010) heeft voorgesteld om de uitdrukking *secundair gegeneraliseerde aanval* te

- vervangen door *overgaand op een bilaterale, convulsieve aanval (met tonische, clonische, of tonische en clonische componenten)*.
3. Status Epilepticus binnen 1 jaar voor de screening.
 4. Syndroom van Lennox-Gastaut, infantiele spasmen, benigne epilepsie met centrotemporale pieken (BECTS) en syndroom van Dravet.
 5. Aanvallen door toedoen van drugs, alcohol of acute medische ziekte.
 6. Elke verandering in een behandelingsregime met anti-epileptica (type medicatie of dosering, wijziging van VNS) binnen 28 dagen na het screeningbezoek of tijdens de baselinefase.
 7. Progressieve of potentieel progressieve structurele CNS-laesie of een progressieve encefalopathie.
 8. Progressieve aangeboren afwijkingen van het metabolisme.
 9. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van levensbedreigende neoplasmen, anders dan in situ carcinoom van de cervix of basaalcelcarcinoom van de huid binnen 5 jaar voor toetreding tot het onderzoek.
 10. Gekende of vermoede chronische hematologische, lever- of nierziekte (AST en ALT meer dan driemaal de bovenste normaalwaarde); of bilirubine, BUN of creatinine meer dan tweemaal de bovenste normaalwaarde.
 11. Geschatte creatinineklaring (CLcr) <60 ml/min voor proefpersonen *17 jaar oud en <80 ml/min/1,73m² (middels voor de leeftijd toepasbare equaties) voor proefpersonen <17 jaar oud.
 12. Andere acute of chronische medische of psychiatrische aandoeningen (bv. belangrijke depressieve stoornis; bipolaire stoornis; schizofrenie of andere psychosen) of afwijkende laboratoriumwaarden die het risico van deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksproduct kunnen verhogen of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen belemmeren, en die de proefpersoon volgens de onderzoeker ongeschikt zouden maken voor deelname aan dit onderzoek.
 13. Zwangere vrouwen; vrouwen die borstvoeding geven; vruchtbare mannen en vrouwen; vruchtbare mannen en vrouwen die geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken of niet akkoord gaan met gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode gedurende minstens 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct.
 14. Gebruik van elk willekeurig non-anti-epilepticum (non-AED) waarvan men zou verwachten dat het de effectiviteit van het onderzoeksproduct, de respons, de aanvalsfrequentie of de aanvalskennmerken van de proefpersoon verandert. Medicijnen voor behandeling van ADHD (bv. amfetamine, methylfenidaat, guanfacine, clonidine en atomoxetine) zijn geoorloofd indien de dosis stabiel is en tijdens het gehele onderzoek stabiel blijft.
 15. Gelijktijdig gebruik van gabapentine, felbamaat of vigabatrine is verboden tijdens het onderzoek.
 16. Binnen de afgelopen 30 dagen voor de screening een ander onderzoeksgeneesmiddel nemen of genomen hebben.
 17. Deelname aan andere onderzoeken binnen 30 dagen voordat het huidige onderzoek begint en/of tijdens deelname aan het onderzoek.
 18. Gebruik van cocaïne, fencyclidine (PCP), marihuana of andere illegale of ongeoorloofde drugs is verboden. Gebruik van amfetamines, barbituraten, opiaten of benzodizepines zonder geldig lopend recept is verboden.
 19. Misbruik of afhankelijkheid van alcohol of drugs in het afgelopen jaar.
 20. Voorgeschiedenis van falen van doeltreffendheid voor behandeling van epilepsie met

pregabaline bij veronderstelde doeltreffende doses.

21. Gekende allergie of intolerantie voor pregabaline of hulpstoffen hiervan of andere *2-* liganden (bv. gabapentine).

22. Eerdere deelname aan een klinisch onderzoek naar pregabaline voor epilepsie.

23. Behandeling met pregabaline om welke reden dan ook binnen 60 dagen voor de screening.

24. Niet bereid of in staat om zich te houden aan de richtlijnen voor de leefstijl.

25. Wordt niet redelijkerwijze verwacht het onderzoek te voltooien.

26. Proefpersonen die geacht worden kans te lopen op zelfmoord of zelfverwonding, op grond van de resultaten van elke willekeurige beoordelingsschaal (bv. PHQ-8, MINI KID, C-SSRS of het klinisch oordeel van de onderzoeker).

27. Proefpersonen die geen orale medicatie kunnen verdragen.

28. Proefpersonen van wie de ouder(s)/wettelijke vertegenwoordiger(s)/verzorger(s) deel uitmaken van het onderzoeksteam van het centrum, of proefpersonen die familie zijn van werknemers van Pfizer die rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek zijn betrokken.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lyrica

Generieke naam: Pregabaline
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2010-023263-18-NL

NL44054.028.13