

Onderzoek naar de werking en veiligheid van S44819 na een recente beroerte. Een internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde fase II studie.

Gepubliceerd: 25-07-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Efficaciteits- en veiligheidsstudie met S44819 na een ischemische beroerte.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43310

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CL2-44819-004

RESTORE BRAIN

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

beroerte herseninfarct

Aandoening

Cerebrovascular accidents

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Institut de Recherches Internationales Servier I.R.I.S

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beroerte, herstel, ischaemisch herseninfarct, mRS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair objectief van de studie is om de superioriteit aan te tonen van minstens één van de twee dosissen S44819 ten opzichte van placebo, aangaande het functionele herstel na een ischemische beroerte, gemeten met de mRS na 90 dagen behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire criteria wenst de studie enerzijds de efficaciteit aan te tonen van S44819, met behulp van neurologische evaluatie (NIHSS), evaluatie van dagelijkse activiteiten (Barthel index) en cognitieve testen (Moca, TMT), anderzijds wordt de veiligheid en de tolerabiliteit S44819 beoordeeld.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Beroertes zijn een belangrijke oorzaak van verworven handicap bij volwassenen. Ischemische beroertes (herseninfarcten) vertegenwoordigen meer dan 80% van de beroertes in de geïndustrialiseerde wereld.

Huidige evidence based behandelingen situeren zich ofwel in de acute fase na de beroerte, of in de primaire of secundaire preventie.

GABA is de belangrijkste inhiberende neurotransmitter in het menselijke brein.

Uit preklinisch en klinische studies weet men dat een acuut CVA gevolgd wordt

door een verhoogde activiteit van deze GABA-gerelateerde neuronen. In de acute fase denkt men dat deze inhibitie een verdedigingsmechanisme van de hersenen is om neuronen te beschermen van de verminderde zuurstof- en energietoevoer. In de post-acute fase echter heeft deze verhoogde GABA activiteit een negatief effect op de neuroplasticiteit. Studies hebben aangetoond dat deze voortdurende verhoogde activiteit van het GABA systeem met een slechtere functionele uitkomst.

S44819 is een competitieve antagonist van de GABAA- α 5 receptor, en in verscheidene preklinische beroerte-modellen werd aangetoond dat deze molecule cognitief en motorisch herstel bevordert.

Doel van het onderzoek

Efficaciteits- en veiligheidsstudie met S44819 na een ischemische beroerte.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een fase II, internationale, multi-centrische, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie met een 90 dagen durende behandelingsperiode, gevolgd door een periode van 15 dagen zonder behandeling. De studie is opgedeeld in een selectieperiode, een dubbelblinde periode van 90 dagen en een follow-up periode van 15 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandelingsfase in de studie is in 3 armen opgedeeld: 1 arm krijgt placebo, een tweede arm krijgt 300 mg S44819 tweemaal daags en een derde arm krijgt 150 mg S44819 tweemaal daags. De behandelingsduur bedraagt 90 dagen.

Inschatting van belasting en risico

De studie omvat in totaal 7 'study visits' en één telefonische afspraak met de arts.

Voor inclusie dient de patiënt een MRI te ondergaan.

Op 6 visits zal er een ECG worden afgenomen.

Op selectie, D30, D60, D90 en D105 zijn er bloednames gepland.

Op D5 staat er gepland op 3 tijdstippen farmacokinetiek samples te nemen, verder is dit éénmalig gepland op D30, D60 en D90.

Optioneel kan de patiënt toestemming geven om een bloedstaal te geven voor farmacogenomische analyse.

Bij selectie zullen vrouwen die mogelijk zwanger kunnen zijn hierop getest worden met behulp van een urine- of bloedtest.

Op D30, D60, D90 en D105 zal de kwaliteit van leven worden bevraagd met behulp van een visual analogue scale.

Op D5 D 30 D60 D90 en D105 wordt de CSSRS afgenomen.

Het effect van de medicatie zal door de arts worden geëvalueerd dmv de mRS, en

de NIHSS op D0 D5 D30, D60 en D90. de Barthell index wordt bepaald op D30, D60 en D90.

Op D30 en D60 wordt de Trail making test A&B uitgevoerd door de patiënt, de MoCA op D30 en D90.

Deze studie is een fase II studie en mogelijks zijn alle bijwerkingen van het product nog niet gekend. Tot nu toe werd hoofdpijn het frequentst gerapporteerd als bijwerking.

De patiënt heeft een kans van 2 op 3 om gerandomiseerd te worden tot actieve medicatie en kan in dit geval mogelijks baat hebben bij de studie. Anderzijds maakt de patiënt ook de mee de verdere ontwikkeling mogelijk van het product mogelijk zodat in de toekomst ook anderen hier mogelijks baat bij kunnen hebben. Tijdens de studie kan de patiënt genieten van een zeer uitgebreide medische opvolging.

Contactpersonen

Publiek

Institut de Recherches Internationales Servier I.R.I.S

Rue Carnot 50
SURESNES CEDEX 92284
FR

Wetenschappelijk

Institut de Recherches Internationales Servier I.R.I.S

Rue Carnot 50
SURESNES CEDEX 92284
FR

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)

- Leeftijd 18 tot 80 jaar
- Acute ischemische stroke gehad, minstens 48 u geleden voor selectie, minstens 72 uur voor inclusie en maximum 144 uur geleden voor inclusie. Is de exacte onset van de beroerte ongekend, wordt de onset bepaald door het moment waarop hij/zij laatst in goede conditie werd gezien. Als deze periode korter is dan 12 u komt de patiënt nog in aanmerking voor de studie.
- Hersen MRI met minstens DWI, T2* en FLAIR die een acuut supratentoriaal niet lacunair infarct aantoont, welke het klinisch beeld van de patiënt verklaart.
- Pre-Stroke mRS *1
- NIHSS 7-20
- klinisch stabiel volgens het oordeel van de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onmogelijkheid om een adequate rehabilitatie te ondernemen in een gespecialiseerd centrum en/of ambulatoire rehabilitatie.
- Beroerte door een cerebraal veneuze trombose
- Vasculaire chirurgie of endovasculaire behandeling waarschijnlijk nodig tijdens de volgende 3 maanden
- Ernstige comorbiditeit met een levensverwachting < 12 maanden of elke andere aandoening die de patiënt bloot zou stellen aan onnodig risico indien geïnccludeerd in de studie of die significant zou interfereren met de evaluatie van de studiecriteriën.
- Hartfalen klasse III of IV volgens de New York Heart Association (NYHA) classificatie.
- Chronisch alcohol- of drugsmisbruik of *verslaving, volgens het oordeel van de onderzoeker (nicotine uitgezonderd).
- Voorafbestaande psychiatrische aandoening die waarschijnlijk een impact heeft op de klinische evaluatie tijdens de studie.
- Epilepsie aanval gedurende de laatste 2 jaar of medicamenteuze behandeling voor epilepsie gedurende de laatste 12 maanden.
- Gekende positieve HIV serologie, bestaande hepatitis B en/of C infectie
- Klinisch significante cognitieve beperking gekend voor de stroke of gekende dementie
- Gekende ernstige nierdysfunctie
- Ernstige leverdysfunctie of gekende stoornissen van de leverenzymen

- Contra-indicatie of onmogelijkheid om een MRI te ondergaan
- Langdurig benzodiazepine gebruik dat niet kan worden gestopt zonder de patiënt aan veiligheidsrisico's bloot te stellen.
- Zwangerschap, geven van borstvoeding of mogelijkheid om zwanger te worden tijdens de studie.
- Vrouwelijke patiënten die mogelijks zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten die mogelijks kinderen kunnen verwekken en niet akkoord gaan om effectieve contraceptie methoden te gebruiken gedurende de studietermijn en minstens 15 dagen na laatste inname van de studiemedicatie.
- Hersen MRI die één van de volgende kenmerken vertoont:
 - o Ernstige microangiopathie
 - o Acute haemorrhagische beroerte of belangrijke haemorrhagische transformatie van het herseninfarct.
 - o Acute ischemische of haemorrhagische lesie in de herstenstam of cerebellum wat mogelijks bijdraagt tot het klinische beeld van de patiënt.
 - o Acuut lacunair infarct in het gebied van een diep doordringende arterie wat mogelijks bijdraagt tot het klinische beeld van de patiënt.
 - o Teken van een voorafbestaande ernstige cerebrovasculaire aandoening.
- Beeldvorming ter opvolging die een symptomatische haemorrhagische transformatie aantoon van het herseninfarct (symptomatisch is klinisch gedefinieerd als een verslechtering van 4 punten op de NIHSS)
- ECG met herhaaldelijk aangetoonde QTcf > 480ms (minstens 2 ECGs van 3)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	20-02-2017

Aantal proefpersonen: 50
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: S44819
Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-07-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2016-001005-16-NL
CCMO	NL57643.078.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 26-06-2018

Datum resultaten gemeld: 19-11-2019

Datum eerste publicatie onderzoek

15-10-2019