

Een open-label uitbreidingsonderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van padsevonil als adjuvante behandeling van focale aanvallen bij volwassen proefpersonen met medicatieresistente epilepsie

Gepubliceerd: 15-05-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Doelstellingen: Primaire doelstelling Het beoordelen van de langetermijn veiligheid en verdraagbaarheid van padsevonil (PSL), toegediend in individuele doses tussen 100 mg/dag en 800 mg/dag, als adjuvante behandeling voor proefpersonen met focale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49972

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EP0093

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Epilepsie, vallende ziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Biopharma SPRL

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2/3, Focale insulten, Medicatieresistente epilepsie, Padsevonil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Criteria voor beoordeling:

Werkzaamheid:

Primaire variabelen van werkzaamheid

* Verandering vanaf de uitgangswaarde (van het respectievelijke hoofdonderzoek)
in frequentie van waarneembare focale aanvallen gedurende de evaluatieperiode.

Farmacokinetiek en farmacodynamiek:

Er worden geen farmacokinetische en farmacodynamische variabelen beoordeeld in
dit onderzoek.

Veiligheid:

Primaire veiligheidsvariabelen

* Incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen
(treatment-emergent adverse events, TEAEs) gemeld door de proefpersoon en/of
verzorger of waargenomen door de onderzoeker.

* Incidentie van TEAEs die leiden tot terugtrekking uit het onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

Criteria voor beoordeling:

Werkzaamheid:

Andere variabelen van werkzaamheid

* Frequentie van waarneembare focale aanvallen per 28 dagen per interval van 3 maanden gedurende de evaluatieperiode.

* Frequentie van waarneembare focale aanvallen per 28 dagen per aanvalstype en per interval van 3 maanden gedurende de evaluatieperiode.

* Het 50%, 75% en 90% responderpercentage (responder rate, RR) per interval van 3 maanden voor waarneembare focale aanvallen gedurende de evaluatieperiode. Een 50%, 75% en 90% responder wordt gedefinieerd als een proefpersoon met *50%, *75% of *90% verlaging van de frequentie van waarneembare focale aanvallen ten opzichte van de uitgangswaardeperiode gedefinieerd in het hoofdonderzoek.

* Het 50%, 75% en 90% RR per interval van 3 maanden voor focale aanvallen (type I) gedurende de evaluatieperiode.

* Percentage aanvalsvrije dagen (voor alle aanvalstypes) per interval van 3 maanden gedurende de evaluatieperiode.

* Aanvalsvrije-status voor alle aanvalstypes per interval van 3 maanden gedurende de evaluatieperiode.

* De tijd tot stopzetting.

* Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van het hoofdonderzoek in

Severity Global Item (SSG) scores bij elke beoordeling.

- * Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde van het hoofdonderzoek in Quality of Life Inventory in Epilepsy-31-P (QOLIE-31-P) scores bij elke beoordeling.

- * Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde van het hoofdonderzoek in Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) scores bij elke beoordeling.

- * Veranderingen in geneesmiddelconcentratie (d.w.z. het aantal producten, toegediende dagelijkse dosis per product, verhouding van dosis en gedefinieerde dagelijkse dosis, frequentie, geneesmiddelenklasse) van AEDs vanaf de uitgangswaarde tot bezoek 8 en tot bezoek 12 of het einde van het onderzoek (end of study, EOS).

- * Gebruik van gezondheidsgerelateerde resultaten en HRU, waaronder consulten bij zorgverleners die niet zijn voorzien in het protocol, ondersteuning van de verzorger, gelijktijdige medische procedures, gelijktijdige medicatie en ziekenhuisopnames.

Farmacokinetiek en farmacodynamiek:

Er worden geen farmacokinetische en farmacodynamische variabelen beoordeeld in dit onderzoek.

Veiligheid:

Andere veiligheidsvariabelen

- * Veranderingen in laboratoriumonderzoeken (waaronder hematologie, bloedchemie, urineonderzoek).

- * Veranderingen in de parameters van 12 kanaals ecg.

- * Veranderingen in ontwenningssverschijnselen gebruik makend van de Clinical Institute Withdrawal Assessment-Benzodiazepines (CIWA-B) vanaf het EOS-bezoek tot aan het einde van de afbouwperiode en tot het einde van de SFU-periode (30 dagen na de laatste inname van PSL).
- * Veranderingen in parameters van vitale functie (polsslag, bloeddruk [BD] en ademhalingsfrequentie).
- * Optreden van een klinisch significante valvulaire of pericardeffusie-wijziging of andere klinisch significante afwijkingen zoals vastgesteld met door 2 dimensionale Doppler echocardiogram bij elke beoordeling met gecentraliseerde interpretatie.
- * Bevindingen van lichamelijk onderzoek (inclusief lichaamslengte en gewicht) en neurologisch onderzoek.
- * Veranderingen in psychiatrische en mentale toestand.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Geneesmiddelresistente epilepsie

De Internationale Bond Tegen Epilepsie (ILAE) definieert geneesmiddelresistentie als gefaalde adequate onderzoeken naar 2 verdragen en op de juiste wijze gekozen AED*s, als monotherapie of in combinatie, om aanhoudende aanvalsvrijheid te bewerkstelligen. In de VS leven 3 miljoen volwassenen met actieve epilepsie. Uitgaande van epilepsie met focale aanvallen bij 60% van de patiënten en weerstand tegen AED*s bij 20% tot 40% van de patiënten, lijden ongeveer 360.000 tot 720.000 patiënten aan geneesmiddelresistente epilepsie. Het is deze populatie met geneesmiddelresistente epilepsie die de grootste ziektelast vertegenwoordigt bij personen, artsen en in de gezondheidszorg. Een behandeling die voor een aanzienlijke vermindering van de aanvalsfrequentie zorgt, zal de mortaliteit

verlagen en de kwaliteit van leven aanzienlijk verbeteren.

Werkingsmechanisme padsevonil

Padsevonil is een nieuwe chemische entiteit met selectieve affiniteit voor SV2-eiwitten en postsynaptische cBZR-locaties op de GABA-A-receptor. Het heeft overtuigende werkzaamheid getoond in een aantal preklinische modellen van epilepsie, waaronder het amygdala-kindling-model. Dit model wordt beschouwd als de best vertaalbare benadering voor het beoordelen van verbindingen met mogelijke werkzaamheid tegen geneesmiddelresistente focale epilepsie. Op basis van dit overtuigende preklinische profiel heeft UCB een proof-of-concept-onderzoek (EP0069) opgezet en uitgevoerd bij patiënten met uiterst geneesmiddelresistente focale epilepsie.

Niet-klinische onderzoeken

Er is een uitgebreid niet-klinisch ontwikkelingsprogramma uitgevoerd met PSL, waaronder orale toxicologieonderzoeken tot 26 weken bij ratten en tot 39 weken bij honden, een standaardreeks genotoxiciteitsonderzoeken, veiligheidsfarmacologie- en secundaire farmacologieonderzoeken en vruchtbaarheids- en de embryofetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen. Informatie over deze niet-klinische onderzoeken is te vinden in de brochure voor de onderzoeker (IB). Padsevonil werd goed verdragen tot 150 mg/kg tweemaal daags (bid) (d.w.z. 300 mg/kg/dag) gedurende 26 weken bij ratten en tot 50 mg/kg bid (d.w.z. 100 mg/kg/dag) gedurende 39 weken bij honden. De minimale cardiale bevindingen die werden gemeld bij een beperkt aantal dieren in het 39 weken durende toxiciteitsonderzoek met honden, werden door een panel van interne en externe deskundigen beoordeeld als van zeer laag risico (langdurige blootstelling) tot niet-bestaand risico (kortdurende blootstelling) voor de mens. In de fase 2-onderzoeken is verder echocardiografische screening van menselijke onderzoeksdeelnemers bij de baseline (om onderzoeksdeelnemers met valvulopathieën uit te sluiten) en doorlopende echocardiografische controle tijdens en na de behandeling geïmplementeerd. Er zijn tot op heden geen belangrijke bevindingen.

Klinische onderzoeken

De klinische ontwikkeling (fase 1 en fase 2) van PSL is gaande, waarbij het aanpakken van een on vervulde medische behoefte het doel is, door het ontwikkelen van een behandeling die incrementele werkzaamheid biedt als toevoeging op bestaande AED-behandeling voor patiënten met geneesmiddelresistente epilepsie. De voorgestelde indicatie van PSL is adjuvante therapie bij de behandeling van focale aanvallen bij volwassen patiënten met epilepsie.

Fase 1

De onderzoeken naar enkelvoudige orale doses tot 490 mg PSL en herhaalde orale doses tot 400 mg bid gedurende maximaal 12 dagen zijn voltooid. Daarnaast zijn er onderzoeken gaande om de SV2A-receptorbezetting en farmacokinetiek (PK) te bepalen bij Japanse onderzoekdeelnemers. Verdraagbaarheid tot 400 mg bid is aanvaardbaar geacht om door te gaan naar fase 2. Bij de start van fase 2

behoorden geneesmiddelinteracties met sterke opwekkers van enzym cytochroom-P450(CYP)3A4 en het risico op ontwikkeling van psychiatrische symptomen tot de belangrijke geïdentificeerde risico's op basis van de farmacologische onderzoeken op mensen. Meer informatie over de fase 1-onderzoeken is beschikbaar in de IB.

Fase 2

Er is onlangs een fase 2-onderzoek afgerond, EP0069, uitgevoerd in de EU ter evaluatie van de mogelijke werkzaamheid, veiligheid/verdraagbaarheid en het PK-profiel van PSL, toegediend bij proefpersonen met uiterst geneesmiddelresistente focale epilepsie. De analyse is gaande, maar het onderzoek toonde aan dat PSL 400 mg bid als adjuvante behandeling bij een actief, stabiel AED-regime bij elke onderzoeksdeelnemer in verband werd gebracht met klinisch betekenisvolle verbetering van aanvalsbeheersing. Er waren geen nieuwe of onverwachte veiligheidssignalen. Tussentijdse gegevens (sluitingsdatum 07 maart 2017) uit het lopende open-labeluitbreidingsonderzoek (OLE) (EP0073) van EP0069 duiden erop dat het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel aanvaardbaar blijft en het behoud van PSL-werkzaamheid ondersteunt. Raadpleeg de IB voor uitgebreide informatie over de veiligheid en werkzaamheid. UCB stelt de start voor van een fase 2-onderzoek naar het dosisbereik van PSL (EP0091) en de actieve OLE (EP0093) bij volwassen patiënten met focale aanvallen in verband met geneesmiddelresistente epilepsie.

Rationale voor dit onderzoek

Dit open-label-langetermijnonderzoek geeft proefpersonen die deelnamen aan eerdere PSL-onderzoeken de gelegenheid om verder toegang te krijgen tot PSL. In EP0093 zal de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op lange termijn worden beoordeeld van PSL als adjuvante behandeling voor focale aanvallen bij volwassen proefpersonen met geneesmiddelresistente epilepsie.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen:

Primaire doelstelling

Het beoordelen van de langetermijn veiligheid en verdraagbaarheid van padsevonil (PSL), toegediend in individuele doses tussen 100 mg/dag en 800 mg/dag, als adjuvante behandeling voor proefpersonen met focale aanvallen en medicatieresistente epilepsie.

Secundaire doelstelling

De secundaire doelstelling is het beoordelen van de langetermijn werkzaamheid van PSL als een adjuvante behandeling voor focale aanvallen bij volwassenen met medicatieresistente epilepsie.

Verkennde doelstelling

De verkennende doelstelling is het beoordelen van de impact van PSL als een adjuvante behandeling voor proefpersonen met focale aanvallen en

medicatie-resistente epilepsie op gezondheidsgelateerde resultaten en gebruik van gezondheidszorgmiddelen (healthcare resources utilization, HRU).

Onderzoeksopzet

Methodologie:

Dit is een open-label uitbreidingsonderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en verandering van de frequentie van focale aanvallen die samenhangt met langetermijn orale PSL als een adjuvante behandeling bij volwassen proefpersonen met medicatie-resistente epilepsie. Aan dit onderzoek zullen proefpersonen meedoen die toestemming geven, of proefpersonen van wie de wettelijke vertegenwoordigers toestemming hebben gegeven, en die een PSL-hoofdonderzoek hebben afgerond (bijv. EP0091 of opvolgende PSL-onderzoeken).

Het onderzoek bestaat uit 3 periodes: een beoordelings-, afbouw- en veiligheidsfollow-upperiode (safety follow-up, SFU). De lijst van activiteiten die in elk van deze perioden plaatsvinden, wordt gedetailleerd beschreven in de tabel met het schema van beoordelingen aan het einde van deze sectie.

De totale duur van het onderzoek per proefpersoon is ongeveer 2 jaar. Proefpersonen die voordeel hebben bij het geneesmiddel en die bereid zijn om door te gaan zullen ofwel in de handel verkrijgbare geneesmiddelen krijgen, indien beschikbaar, of worden overgedragen naar een Managed Access Program of ander PSL-onderzoek, afhankelijk van plaatselijke voorschriften. Het einde van het onderzoek wordt gedefinieerd als de datum van het laatste SFU-bezoek (30 dagen na de laatste PSL inname) van de laatste proefpersoon in het onderzoek. Het rapporteren van ernstige bijwerkingen zal doorgaan tot het follow-up echocardiogram na 6 maanden is verkregen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling, doses, wijze van toediening en duur: Padsevonil wordt geleverd in de vorm van 25 mg, 100 mg en 200 mg filmomhulde tabletten van verschillende afmetingen en uiterlijk. Padsevonil wordt op een open-label wijze toegediend. Proefpersonen worden geïnstrueerd om 2 doses in te nemen met ongeveer 12 uur ertussen. PSL dient te worden toegediend binnen 30 minuten na het eten, als dat praktisch mogelijk is. De individuele aanvangsdosis van elke proefpersoon is hetzelfde als die aan het einde van het hoofdonderzoek. Verdere individuele dosisaanpassingen zijn toegestaan na 1 week, tussen de 100 mg/dag tot maximaal 800 mg/dag, voor zover mogelijk met de combinatie van beschikbare tabletsterkten (d.w.z. 25 mg, 100 mg en 200 mg).

Inschatting van belasting en risico

Wat meedoen inhoudt

Als u meedoet, duurt dat totaal ongeveer maximaal 2 jaar voor u.

Geschiktheidsonderzoek

Het bezoek voor deelname (bezoek 1) vindt plaats op de dag van het laatste bezoek voor het hoofdonderzoek. Tijdens dit bezoek worden uw geschiktheidscriteria gecontroleerd om vast te stellen of u kunt meedoen. Er zal dan het volgende gebeuren:

- U wordt gevraagd om updates over uw gewoonten en levensstijl en medische voorgeschiedenis te geven en om vragenlijsten voor het onderzoek in te vullen.
- De beoordelingen die u heeft uitgevoerd voor het hoofdonderzoek worden tijdens dit bezoek niet herhaald, maar de resultaten ervan worden gebruikt voor dit onderzoek: lichamelijk en neurologisch onderzoek, vitale functies, ecg, beoordeling lichaamsgewicht, beoordeling aanvallen, lopende medicatie en procedures, registratie van bijwerkingen, afname van bloed-/urinemonsters, gezondheidsgerelateerde resultaten en beoordeling van gebruik van gezondheidszorg (uw gebruik van gezondheidszorgdiensten) en beoordeling van uw psychiatrische en geestelijke status.
- Nadat bevestigd is dat u aan het onderzoek kunt meedoen, zal uw onderzoeker u een deelnemerskaart en een dagboekkaart geven. U wordt gevraagd om elke dag de dagboekkaart in te vullen om aanvallen en andere voorvallen te noteren.
- Nadat bevestigd is dat u aan het onderzoek kunt meedoen, krijgt u padsevonil voor gebruik tot het volgende bezoek.

Meer informatie over alle procedures die plaatsvinden tijdens het geschiktheidsonderzoek, vindt u in bijlage C en D.

Uw onderzoeker kan na dit bezoek er achter komen dat u niet geschikt bent om aan het onderzoek mee te doen. In dat geval zal de onderzoeker dit met u bespreken en u een alternatieve behandeling aanbieden.

Behandeling

Als u eenmaal in dit onderzoek zit, is uw individuele startdosis padsevonil hetzelfde als die aan het einde van het hoofdonderzoek (400 mg/dag). Daarna kan uw dosis worden aangepast na 1 week, afhankelijk van hoe u padsevonil toegediend krijgt. De minimale dagelijkse dosis is 100 mg/dag en de maximale dosis is 800 mg/dag. Dit is een open-label onderzoek, iedereen (dat wil zeggen u, uw onderzoeker, het onderzoekspersoneel en de sponsor) zal weten welke behandeling en dosis u krijgt. Tabletten moeten tweemaal daags worden ingenomen met ongeveer 12 uur ertussen, elke dag binnen 30 minuten na het eten. De padsevoniltabletten mogen niet worden geplet of gehalveerd en moeten in hun geheel worden ingenomen. Uw onderzoeker kan de innamefrequentie aanpassen om de verdraagbaarheid en/of werkzaamheid te verbeteren. Er worden voldoende tabletten verstrekt tot uw volgende bezoek, waaronder enkele reservetabletten voor noodgevallen. Uw onderzoeker zal u vertellen hoe u padsevonil moet innemen. Naast padsevonil, gaat u verder met uw huidige medicamenteuze behandeling tegen aanvallen (ook bekend als anti-epileptica of AED*s). Uw onderzoeker zal u deze geneesmiddelen voorschrijven (inclusief noodmedicatie).

Sommige geneesmiddelen zijn tijdens het onderzoek niet toegestaan. Uw onderzoeker zal deze controleren. Dosisaanpassingen van padsevonil en/of andere huidige geneesmiddelen tegen aanvallen die u gebruikt, zijn op elk willekeurig moment tijdens het onderzoek toegestaan als uw aanvallen onvoldoende onder controle zijn of in geval van problemen met verdraagbaarheid.

Bezoeken en metingen

Evaluatieperiode

Tijdstip: tot maand 24

Tijdens deze periode moet u de onderzoeksinstelling 11 keer bezoeken. Het kan zijn dat u regelmatig naar afspraken moeten komen: elke 2 weken gedurende de eerste maand, elke maand gedurende maand 2 en maand 3, en elke 3 maanden na maand 3 tot het einde van het jaar 2 (einde van het onderzoek).

Naast de procedures die tijdens het geschiktheidsonderzoek werden genoemd, vindt het volgende plaats:

- Uw onderzoeker zal bevestigen of u nog steeds voldoet aan de voorwaarden voor deelname aan het onderzoek.
- U krijgt vragen over veranderingen in uw psychiatrische en geestelijke status en de aanvallen of ongebruikelijke gebeurtenissen die u heeft ondervonden sinds het laatste bezoek.
- Uw lopende behandelingen worden beoordeeld.
- Alle bijwerkingen die u heeft ervaren, hulp van verzorgers en het gebruik van gezondheidszorg zal worden genoteerd.
- U ondergaat verschillende beoordelingen waaronder vitale functies, lichaamsgewicht, lichamelijk en neurologisch onderzoek, ecg*s (ongeveer om de 6 maanden), echocardiogrammen en bloed-/urinemonsters.
- Als u een vrouw bent, wordt een zwangerschapstest op urine uitgevoerd.
- U brengt de padsevonilverpakkingen bij elk bezoek mee terug, zelfs als ze leeg zijn.
- U brengt uw ingevulde dagboek mee naar uw volgende afspraak en zorgt ervoor dat u het dagboek niet verliest omdat uw dagboek bij elk bezoek wordt bekeken.

Bezoek bij einde van het onderzoek/bezoek bij voortijdige beëindiging

Tijdstip: aan het einde van de evaluatieperiode of nadat u met het onderzoek bent gestopt

Tijdens dit bezoek worden eerder genoemde procedures uitgevoerd, behalve het uitreiken van padsevonil als u stopt met het onderzoek of verdergaat met het onderzoek zonder padsevonil en behalve het echocardiogram.

Afbouwperiode (doel: geleidelijke verlaging van de dosering tot nul)

Tijdstip: tot week 4 nadat u bent gestopt met het onderzoek of verdergaat met het onderzoek zonder padsevonil

Voor deze periode is er 1 bezoek. Tijdens dit bezoek worden alle genoemde procedures uitgevoerd. De enige uitzondering is dat u geen padsevonil meer

krijgt.

Opvolgingsperiode voor de veiligheid (doel: controleren hoe het met u gaat nadat u padsevonil heeft ingenomen)

Tijdstip: 30 dagen na de laatste dosis of 6 maanden nadat u bent gestopt met het onderzoek

Voor deze periode is er 1 bezoek. Tijdens dit bezoek zullen eerder genoemde procedures plaatsvinden. Hierdoor kan uw onderzoeker bepalen hoe het met u gaat nadat u bent gestopt met het gebruik van padsevonil.

Ongepland bezoek of telefoontje

Op elk moment kunt u een ongepland onderzoeksbezoek of telefoontje krijgen als uw onderzoeker en/of u denkt dat dit nodig is. Er kan een ongepland bezoek plaatsvinden om veiligheids- of werkzaamheidsredenen en er zullen dan passende beoordelingen worden uitgevoerd.

Mogelijke bijwerkingen

Net als elk ander geneesmiddel kan ook padsevonil bijwerkingen veroorzaken. Tot nu toe hebben 201 gezonde personen verschillende doses padsevonil ontvangen. Daarnaast hebben 75 patiënten met epilepsie padsevonil gekregen. Hoewel sommige van deze bijwerkingen al bekend zijn, kunnen er andere risico*s verbonden zijn aan het gebruik van padsevonil die momenteel onvoorzienbaar zijn.

U mag padsevonil niet nemen als u allergisch bent voor de bestanddelen van de tabletten of ernstige bijwerkingen gehad heeft op geneesmiddelen die sterk overeenkomen met padsevonil, bijvoorbeeld levetiracetam of benzodiazepinen. Vraag de onderzoeker naar de bestanddelen.

Hieronder staat een lijst met zeer vaak voorkomende bijwerkingen die meer dan 1 op de 10 personen die padsevonil gebruikte heeft ervaren:

- slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn.
- geprikkeldheid en gedrag.
- moeheid.

Zie bijlage E voor meer informatie over de bijwerkingen, interacties van padsevonil en andere risico*s en ongemakken van de onderzoeksprocedures.

Alle bijwerkingen komen doorgaans vaker voor aan het begin van de behandeling of als de dosis is verhoogd en verbeteren na verloop van tijd. Als u één of meer van deze symptomen krijgt en deze erg vervelend zijn, kunt u beslissen om te stoppen met het onderzoek. Als u stopt met padsevonil (houdt er rekening mee dat de dosis geleidelijk wordt verminderd om ontwenningsverschijnselen tot een minimum te beperken), verdwijnen deze bijwerkingen meestal snel. Behalve in noodgevallen mag padsevonil niet abrupt en zonder overleg met uw onderzoeker

worden stopgezet.

Contactpersonen

Publiek

UCB Biopharma SPRL

Allée de la Recherche 60
Brussels 1070
BE

Wetenschappelijk

UCB Biopharma SPRL

Allée de la Recherche 60
Brussels 1070
BE

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)

Algemeen

1. Een door een institutionele beoordelingscommissie /onafhankelijke medisch-ethische commissie goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier (Informed Consent Form, ICF) werd door de proefpersoon, of waar van toepassing

door de ouder(s) of de wettelijke vertegenwoordiger (waar wettelijk toegestaan), ondertekend en gedateerd. Het ICF, of waar vereist een specifiek instemmingsformulier, werd ondertekend en gedateerd door minderjarigen, volgens de landspecifieke regelgeving.

2. De proefpersoon/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger (waar wettelijk toegestaan) wordt betrouwbaar geacht en is, naar het oordeel van de onderzoeker, in staat geacht tot naleving van het protocol (bv. in staat om dagboeken te begrijpen en in te vullen), het bezoekschema en de inname van geneesmiddelen.

3. De proefpersoon is een volwassene (* 18 jaar)., Epilepsie

4. Proefpersoon met epilepsie die 1 van de vorige PSL-onderzoeken heeft afgerond krijgt toegang tot het huidige onderzoek.

Anticonceptie

5. Vruchtbare vrouwelijke proefpersonen moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben tijdens het bezoek voor deelname, die daarna wordt bevestigd met een negatieve test op urine voorafgaand aan de overige PSL-doses bij elk onderzoeksbezoek. Proefpersonen worden uit het onderzoek teruggetrokken zodra zwangerschap bekend is.

Vrouwelijke proefpersonen moeten een doeltreffende vorm van anticonceptie gebruiken tijdens het hele onderzoek en voor een periode van 3 maanden na de laatste PSL-dosis. Hormonale anticonceptie kan mogelijk een interactie met PSL hebben, wat kan resulteren in een verminderde werkzaamheid van de anticonceptiemethode. De kans op een verminderde werkzaamheid van hormonale anticonceptiemethoden vereist dat er ook een barrièremethode (bij voorkeur een condoom) moet worden gebruikt.

Anticonceptiemethoden die beschouwd worden als doeltreffende vormen van anticonceptie:

- gecombineerde (oestrogeen en progesteron bevattend) hormonale anticonceptie (oraal, implantaat, injecteerbaar) in combinatie met een barrièremethode (bij voorkeur een condoom);
- uitsluitend progesteron bevattende hormonale anticonceptie (oraal, implantaat, injecteerbaar) in combinatie met een barrièremethode (bij voorkeur een condoom);
- progesteron afgevend spiraaltje of het TCu 380A spiraaltje, in combinatie met een barrièremethode (bij voorkeur een condoom);
- mannelijke of vrouwelijke condoom met een zaaddodend middel (d.w.z. dubbele barrière);
- cervixkapje, pessarium of spons met zaaddodend middel (d.w.z. dubbele barrière);
- bilaterale afbinding van de eileiders;
- gesteriliseerde partner;
- daadwerkelijke heteroseksuele seksuele onthouding. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale-, post-ovulatie methoden), verklaring van onthouding voor de duur van het onderzoek en terugtrekking zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden;
- vrouwen die niet instemmen met het gebruik van anticonceptie moeten

onvruchtbaar zijn, gedefinieerd als postmenopauzaal of permanent gesteriliseerd zijn (bijv. bilaterale afbinding van de eileiders, hysterectomie, bilaterale salpingectomie) of aangeboren onvruchtbaarheid;

- zowel mannelijke als vrouwelijke proefpersonen moeten de bovengenoemde anticonceptie gebruiken tijdens het onderzoek;
- om te zorgen voor een gepaste anticonceptie, moeten vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken een doeltreffende barrière anticonceptiemethode gebruiken in de 3 maanden na de laatste inname van PSL.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een proefpersoon wordt van het onderzoek uitgesloten als hij/zij:, Algemeen

1. Een ernstige medische, neurologische of psychiatrische aandoening heeft, of een laboratoriumwaarde heeft die van invloed kan zijn op de veiligheid van de proefpersoon.

2. Actieve suïcidale ideatie heeft zoals aangegeven door een positief antwoord ("Ja") op vraag 4 of vraag 5 van de "Sinds Laatste Bezoek" versie van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). De proefpersoon moet onmiddellijk worden verwezen naar een zorgverlener in de geestelijke gezondheidszorg en moet uit het onderzoek worden teruggetrokken., Laboratoriumwaarden

3. Meer dan 2x bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) voor één of meer van de volgende: alanine-aminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST), alkalische fosfatase (ALP) of >ULN voor totaal bilirubine (* 1,5x ULN voor totaal bilirubine bij syndroom van Gilbert). Als de proefpersoon enkel verhogingen in totaal bilirubine heeft van > ULN en < 1,5 x ULN, dan moet bilirubine fractioneren toegepast worden om een mogelijk niet-gediagnosticeerd syndroom van Gilbert te identificeren (d.w.z. direct bilirubine < 35%).

Voor ingeschreven proefpersonen met een uitgangswaarderesultaat > ULN voor ALT, AST, ALP of totaal bilirubine, moet de uitgangswaardediagnose en/of de oorzaak van enige klinisch significante verhoging worden begrepen en vastgelegd.

Als proefpersoon > ULN voor ALT, AST of ALP heeft die niet voldoet aan de exclusiegrens bij het bezoek voor deelname (d.w.z. de waarde is > ULN maar * 2xULN bij het bezoek voor deelname van EP0093), moeten de onderzoeken indien mogelijk voorafgaand aan de dosering worden herhaald, om te zorgen dat er geen verdere lopende klinisch significante verhoging is. In het geval van een klinisch significante toename moet inclusie van de proefpersoon worden besproken met de medische monitor., Medische aandoeningen

4. Een klinisch significante afwijking op het elektrocardiogram (ecg) die, naar het oordeel van de onderzoeker, de risico's van deelname aan het onderzoek verhoogt. Bovendien zal elke proefpersoon met één van de volgende bevindingen worden uitgesloten:

- QT-interval gecorrigeerd voor hartfrequentie met de formule van Bazett (QTcB-) of QT-interval gecorrigeerd voor hartfrequentie met de formule van

Fridericia (QTcF) > 450 ms;

- bundeltakblokken en andere geleidingsafwijkingen die volgens de onderzoeker klinisch significant zijn en/of met een PR-interval * 220ms, onregelmatige hartritmes andere dan sinusaritmie of incidentele, zeldzame supraventriculaire of zeldzame ventriculaire ectopische hartslagen naar het oordeel van de onderzoeker, of T-golf configuraties die niet van voldoende kwaliteit zijn voor het beoordelen van de duur van het QT-interval;

- de proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van onverklaarbare syncope of een familiegeschiedenis van plotselinge dood als gevolg van lang-QT-syndroom.

5. Een afwijking op het echocardiogram bij de laatste echocardiogrambeoordeling of voorspeld in het hoofdonderzoek, beoordeeld met gecentraliseerde interpretatie, die samengaat met klinische symptomen (bijv. kortademigheid, hartkloppingen en ruis) of een graad 2 (of hoger) /matig ernstige afwijking, of een voorgeschiedenis van reumatische hartziekte of andere bekende valvulaire afwijking., Zwangerschap

6. Vrouwelijke proefpersoon die van plan is om zwanger te worden of die borstvoeding geeft.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Padsenovil
Generieke naam:	Padsenovil

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2020
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	EUCTR2017-003241-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03739840
CCMO	NL69408.028.19