

# Zusammenfassung des Prüfplans

## STEP ONE Studie

„Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte klinische Prüfung zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Levetiracetam verglichen mit Lamotrigin und Carbamazepin in der antiepileptischen Therapie von älteren Patienten mit einer fokalen Epilepsie.“

Prüfplan Kode: STEPONE05

EudraCT Nummer: 2005-003324-19

<u>Sponsor</u>	Prof. Dr. Dr. R. Urban, Dean Medical Faculty University of Mainz Obere Zahlbacherstr. 63 55130 Mainz Deutschland
<u>LKP</u>	Priv.-Doz. Dr. Konrad J. Werhahn (LKP*) Neurologische Klinik, Universität Mainz Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz Tel: +49-(0)6131-17-7194 Fax : +49-(0)6131-17-3271 e-mail: <a href="mailto:Werhahn@uni-mainz.de">Werhahn@uni-mainz.de</a>
<u>Nationaler Koordinator (D)</u>	Priv.-Doz. Dr. Konrad J. Werhahn (LKP*) Neurologische Klinik, Universität Mainz Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz Tel: +49-(0)6131-17-7194 Fax : +49-(0)6131-17-3271 e-mail: <a href="mailto:Werhahn@uni-mainz.de">Werhahn@uni-mainz.de</a>
<u>Nationaler Koordinator (A)</u>	Univ.-Doz. Dr. E. Trinka Medizinische Universität Innsbruck Neurologische Klinik Anichstrasse 35 A-6020 Innsbruck Österreich Tel: +43-(0)512-504-4283 Fax: +43-(0)512-504-3987 <a href="mailto:eugen.trinka@uklibk.ac.at">eugen.trinka@uklibk.ac.at</a>
<u>Nationaler Koordinator (CH)</u>	Dr. Günther Krämer, Direktor Schweizer Epilepsie Zentrum Bleulerstrasse 60 CH-8008 Zürich Schweiz Tel.: +41-1387-6302 <a href="mailto:G.Kraemer@swissepi.ch">G.Kraemer@swissepi.ch</a>

<u>Statistiker</u>	Dr. Rolf Meinert Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Langenbeckstr. 2 D-55131 Mainz Tel: +49-(0)6131-39-34637 Fax: +49-(0)6131-39-34633 <a href="mailto:rolf.meinert@kks-mainz.de">rolf.meinert@kks-mainz.de</a>
<u>Daten Management</u>	Irmela Stamm Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Langenbeckstr. 2 D-55131 Mainz Tel: +49-(0)6131-39-34631 Fax: +49-(0)6131-39-34633 <a href="mailto:stamm@kks-mainz.de">stamm@kks-mainz.de</a>
<u>Klinischer Monitor</u>	Olivia Endress Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Langenbeckstr. 2 D-55131 Mainz Tel: +49-(0)6131-39-34642 Fax: +49-(0)6131-39-34633 <a href="mailto:endress@kks-mainz.de">endress@kks-mainz.de</a>

\*nach §4 para. 25 AMG

## PROTOKOLL ZUSAMMENFASSUNG

**Titel:** Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte klinische Prüfung zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Levetiracetam verglichen mit Lamotrigin und Carbamazepin in der antiepileptischen Therapie von älteren Patienten mit einer fokalen Epilepsie.

**Kurztitel:** STEP ONE –Studie (Study on the Treatment of Elderly Patients with Older and Newer antiepileptic drugs).

**Prüfplan Kode:** STEPONE05

**Phase:** IV

**Indikation:** Fokale Epilepsie.

**Ziele:** Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Levetiracetam (LEV) in neu diagnostizierten älteren Patienten (60 Jahre oder älter) mit fokaler Epilepsie im Vergleich zu Lamotrigin (LTG) oder Carbamazepin retard (CBZ) zu überprüfen.

**Primärer Zielparameter:** Der primäre Zielparameter ist die Retentionsrate nach 58 Wochen, die an der Anzahl der wegen Nebenwirkungen oder epileptischen Anfällen ausgeschiedenen Patienten beginnend von Tag 1 gemessen wird.

**Sekundäre Zielparameter:** Anteil anfallsfreier Patienten in Woche 30 (V4); Anteil anfallsfreier Patienten in Woche 58 (V6); die Zeit (in Tagen) bis zum ersten Anfall (vom 1 Tag der Behandlung); Die absolute Anfallsfrequenz während der Erhaltungsphase (über 52 Wochen); Anteil der anfallsfreien Tage während der Erhaltungsphase (über 52 Wochen) bei Patienten, die in die Erhaltungsphase kommen; die Häufigkeit von Nebenwirkungen (vom ersten Behandlungstag); QOLIE-31 Ergebnisse bei V6; Portland Neurotoxicity scale bei V6; Ergebnisse der kognitiven Testung (EpiTrack© by UCB).

**Trial Design:** Dies ist eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische klinische Prüfung der Phase IV mit einem Parallel-Gruppen-Design und drei Behandlungsarmen. Die Prüfung besteht aus einer 6-wöchigen Titrationsphase und einer 52-wöchigen Erhaltungsphase. Patienten, die die Prüfung erfolgreich abschließen (Abschlussvisite, V6) werden entblindet und ihnen wird angeboten, entweder die Medikation weiter einzunehmen oder zu einem alternativen Antiepileptikum ihrer Wahl zu wechseln.

**Population:** Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, mit einer neu aufgetretenden fokalen Epilepsie d.h. entweder mindestens einen epileptischen Anfall in letzten 6 Monaten oder fokale epilepsie-typische Potentiale im EEG oder eine relevante Läsion im CCT/MRI oder Patienten mit insgesamt 2 epileptischen Anfällen, wovon einer in den letzten 6 Monaten vor Einschluss in die klinische Prüfung aufgetreten ist. Patienten mit akuten (< 2 Wochen) symptomatischen epileptischen Anfällen durch eine akute Hirnaffektion (z. B. Blutung oder Infarkt) oder Kontraindikationen gegen eines der Studienmedikamente werden ausgeschlossen.

**Stichprobengröße:** 360 Patienten sollen eingeschlossen werden, 120 pro Behandlungsarm.

**Prüfsubstanzen:** Levetiracetam (LEV), Lamotrigin (LTG), Carbamazepine retard (CBZ).

**Dosierungsschema:**

	LEV 250 mg Kapseln	LTG 25 mg Kapseln	CBZ 100 mg Kapseln	N Kapseln
<b>Titrationphase</b>				
Woche 1 und 2	0-0-1	0-0-1	0-0-1	1
Woche 3 und 4	1-0-1	1-0-1	1-0-1	2
Woche 5	1-0-2	1-0-2	1-0-2	3
Woche 6	2-0-2	2-0-2	2-0-2	4
<b>Erhaltungsphase</b>				
Woche 7 bis 58	2 bis 12 pro Tag (500 – 3000 mg)	2 bis 12 pro Tag (50 – 300 mg)	2 bis 12 pro Tag (200 – 1200 mg)	2 bis 12 Kapseln

**Statistische Analyse:** Die Retentionsrate wird paarweise mittels Fisher's exakt Test zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die Kaplan-Meier Methode wird angewendet, um die Zeit bis zum ersten Anfall zu schätzen und der Logrank Test wird eingesetzt um Unterschiede zwischen der Behandlungsarmen zu testen.

**Studiendauer und Zeiträume:** Dauer der Behandlung: 6 Wochen Titrationphase, 52 Wochen Erhaltungsphase.

**Nachuntersuchung:** Am Ende der klinischen Prüfung werden die Patienten entblindet und haben nach Ermessen des Prüfarztes die Wahl entweder die bestehende Medikation weiter einzunehmen oder die Studienmedikation schrittweise abzusetzen und mit einem anderen Antiepileptikum behandelt zu werden. Die Patienten erhalten ein Dosierungsschema und einen Überweisungsbrief an den niedergelassenen behandelnden Arzt.

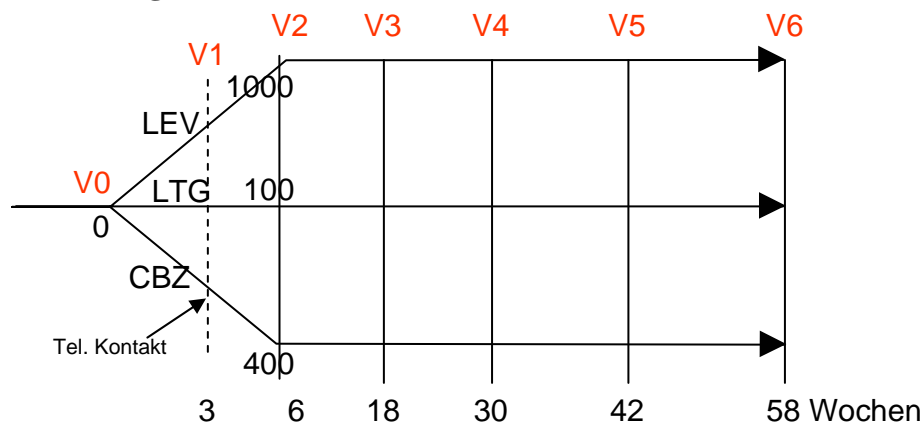
**Dauer der Studie:** etwa 2 Jahre.

**Beginn der Rekrutierung:** September 2006

**Geplante Anzahl von Prüfzentren:** 60

**Anzahl der Länder:** 3

**Ablaufdiagramm:**



LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, CBZ = Carbamazepin retard

**Tabelle: Kalender der Ereignisse**

Maßnahme	Einschluss	Titration		Erhaltungsphase				V <sub>x</sub>
		V1	V2	V3	V4	V5	V6	
Visite	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V <sub>x</sub>
Woche	0	3	6	18	30	42	58	
Einwilligung	X							
Einschluss/Ausschluss	X							
Medizinische und psychiatrische Vorgeschichte	X							
Anfallsvorgeschichte und Klassifikation	X	X	X	X	X	X	X	X
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosierung der Antiepileptika		X	X	X	X	X	X	X
Körperliche und Neurologische Untersuchung <sup>1</sup>	X						X	
Kurze neurologische Untersuchung			X	X	X			X
Klinische Laborwerte: Chemie/Hämatologie	X		X		X		X	
PK Serum Probe – Medikamente			X		X		X	
Kontrolle des Anfallskalenders			X	X	X	X	X	X
Randomisierung	X							
Ausgabe des Anfallskalenders	X		X	X	X	X		
Ausgabe der Studienmedikation	X		X	X	X	X		
Rückgabe der Studienmedikation			X	X	X	X	X	
Tel. Kontakt		X						
Abfrage von Nebenwirkungen		X	X	X	X	X	X	X
QOLIE-31 <sup>2</sup>	X				X		X	
Toxicity scale <sup>3</sup>	X				X		X	
EpiTrack <sup>4</sup>	X				X		X	
Abschlussbrief							X	
Medikation nach Studienabschluss							X	

- 1 – Beinhaltet Vitalparameter ((RR, Puls) und Gewicht in kg
- 2 – Quality of life assessment (QOLIE-31)
- 3 – Fragebogen nach Nebenwirkungen (Portland neurotoxicity scale (PNS) questionnaire
- 4 – Standardisierte kognitive Testung
- V<sub>x</sub> – zusätzliche, optionale Visite nach Ermessen des Prüfarztes