

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van cannabidiol (GWP42003-P; CBD) als aanvullende behandeling voor aanvallen in verband met het syndroom van Lennox-Gastaut bij kinderen en volwassenen.

Gepubliceerd: 31-03-2015 Laatst bijgewerkt: 14-04-2024

Primaire doelstelling: Het evalueren van de werkzaamheid van GWP42003 P als aanvullende behandeling bij het verminderen van het aantal drop aanvallen in vergelijking met placebo, bij patiënten met LGS. Drop aanval wordt gedefinieerd als een aanval...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Convulsies (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42107

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GWEP1423

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie, Lennox Gastaut syndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GW Research Ltd.

Overige ondersteuning: GW Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cannabidiol, epilepsie, Lennox Gastaut syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is verandering van het gemiddelde percentage vanaf baseline in aantal drop aanvallen (gemiddeld per week) tijdens de onderhoudsperiode (Dag 15 tot het einde van de evalueerbare periode) bij patiënten die GWP42003-P innemen in vergelijking met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende eindpunten zullen gedurende de dubbelblinde onderhoudsperiode van 12 weken tussen behandelingsgroepen worden vergeleken:

* Verandering in percentage vanaf baseline in aantal drop aanvallen (gemiddeld per week) tijdens de Weken 1*4, 5*8 en 9*12.

* Aantal patiënten dat wordt gezien als responders op de behandeling, gedefinieerd als die patiënten met een vermindering van *25 %, *50 %, *75 % of 100 % in drop aanvallen vanaf baseline. Samenvattingen zullen over het geheel en elke vier weken worden weergegeven.

* Aantal patiënten dat een >25 % verergering, *25 tot +25 % geen verandering, 25*50 % verbetering, 50*75 % verbetering of >75 % verbetering vanaf baseline in

drop aanvallen ondervindt.

- * Percentage verandering vanaf baseline in aantal niet-drop aanvallen (gemiddeld per week).

- * Percentage verandering vanaf baseline in de frequenties van subtypes van aanvallen (gemiddeld per week).

- * Veranderingen vanaf baseline in duur van subtypes van aanvallen als bepaald door de Subject/Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration (S/CGICSD) (algemene indruk van proefpersonen/verzorgers met betrekking tot verandering in de duur van de aanvallen).

- * Veranderingen vanaf baseline in aantal episodes van status epilepticus.

- * Veranderingen vanaf baseline in aantal ziekenhuisopnamen van patiënten als gevolg van epilepsie.

- * Veranderingen vanaf baseline in kwaliteit van leven als bepaald door de Quality of Life in Childhood Epilepsy (kwaliteit van leven bij kinderepilepsie) (QOLCE), voor patiënten in de leeftijd tussen 2 en 18 jaar oud of Quality of Life in Epilepsy (kwaliteit van leven met epilepsie), versie 2, (QOLIE-31-P) voor patiënten van 19 jaar en ouder.

- * Veranderingen vanaf de baseline in de score van Subject/Caregiver Global Impression of Change (algemene indruk van verandering van proefpersonen/verzorgers) (S/CGIC).

- * Verandering vanaf baseline in adaptief gedrag zoals gemeten met de Vineland Adaptive Behavior Scales (Vineland adaptieve gedragsschaal), Tweede Editie (Vineland-II).

- * Verandering vanaf baseline in cognitieve functie zoals gemeten met de

Cognitive Assessment Battery (cognitieve beoordelingenreeks).

- * Veranderingen vanaf baseline in de score van Sleep Disruption 0*10 Numerical Rating Scale (slaapverstoring 0-10 Numerieke beoordelingsschaal) (0*10 NRS).

- * Veranderingen vanaf baseline in de score van Epworth Daytime Sleepiness Scale (Epworth schaal voor slaperigheid overdag) (EDSS).

- * Verandering vanaf baseline in groei en ontwikkeling door middel van meting van lengte, gewicht, insuline-achtige groeifactor-1 (IGF-1) spiegels, menstruatie en Tanner-stadiëring.

Farmacokinetiek:

GWP42003-P: De plasmaconcentratie/tijdscurve van CBD en de belangrijkste metabolieten ervan zullen worden beschreven na enkele en meerdere doses van GWP42003-P, met als doel het definiëren van:

- * C_{max}

- * t_{max}

- * AUC_{0-*}, AUC_{0-t}

- * t*

Het veiligheidsprofiel van GWP42003-P in vergelijking met placebo zal ook worden bepaald door het meten van:

- * AE's.

- * Klinische laboratoriumparameters.

- * Columbia-suïcide ernstbeoordelingsschaal (C-SSRS) score.

- * Vitale lichaamsfuncties.

- * Lichamelijke onderzoeksparameters.

- * 12-kanaals elektrocardiogram (ECG).
- * Cannabis-ontwenningsschaal (CWS) of Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale (PCWS) (pediatrische cannabinoïden-ontwenningsschaal) score, indien van toepassing.
- * Mogelijkheid van misbruik.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Door de beperkingen van de huidige synthetische anti epileptische medicijnen is er een hypothese opgesteld dat CBD getest kan worden bij kinderen met pharmacoresistente epilepsie. Een recente gerelateerd onderzoek rapporteerde dat 84% van de kinderen met behandelingsresistente epilepsie een reductie ervaarde in aanvallen tijdens gebruik van cannabidiol verrijkte cannabis, waarbij meer dan de helft een reductie van meer dan 80% in frequentie van aanvallen rapporteerde. De meerderheid van de kinderen waren gediagnosticeerd met dravet syndroom, 2/3 van hen ervaarde 50% of meer dan 50% reductie in frequentie van aanvallen waarbij 1 patiënt (8,3%) volledig aanvalsvrij was. The CBD verrijkte cannabis werd gedragsmatig goed getolereerd en kinderen ervaarden vaak een betere slaap, verhoogde alertheid en beter humeur.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het evalueren van de werkzaamheid van GWP42003 P als aanvullende behandeling bij het verminderen van het aantal drop aanvallen in vergelijking met placebo, bij patiënten met LGS.

Drop aanval wordt gedefinieerd als een aanval of episode (atone, tonische of tonisch-klonische) waarbij het hele lichaam, de romp of het hoofd betrokken is, die leidde of had kunnen leiden tot een val, letsel, in elkaar zakken in een stoel of met het hoofd van een patiënt terechtkomen op een oppervlak.

secundaire doelstelling: Het volgende bepalen bij patiënten met LGS die GWP42003-P innemen als aanvullende behandeling, in vergelijking met placebo:
Voornaamste:

- * Aantal patiënten dat vrij blijft van drop aanvallen.
- * Responderpercentage, in termen van vermindering van het aantal drop aanvallen.
- * Vermindering van het aantal niet-drop aanvallen.
- * Frequentie van subtypes van aanvallen.
- * Veiligheid en verdraagbaarheid van GWP42003-P door middel van het controleren

van:

- * Bijwerkingen (AE*s)
- * Suïcidale ideatie.
- * Mogelijkheid van misbruik.
- * Cannabis ontweningsverschijnselen.
- * Klinische laboratoriumonderzoeken.
- * Vitale lichaamsfuncties.

Overige:

- * Aantal episodes van status epilepticus.
- * Noodzaak van ziekenhuisopname als gevolg van epilepsie.
- * Verandering in duur van subtypes van aanvallen.
- * Slaapverstoring en slaperigheid overdag.
- * Kwaliteit van leven.
- * Adaptief gedrag.
- * Cognitieve functie.
- * Groei en ontwikkeling.
- * Het bepalen van de farmacokinetiek van GWP42003-P en de belangrijkste metabolieten ervan na enkele en meerdere doses van GWP42003-P.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een 1:1 gerandomiseerd, dubbelblind, 14 weken durende vergelijking van GWP42003-P versus placebo. De behandelingsperiode zal een titratieperiode van twee weken omvatten, gevolgd door een onderhoudsperiode van 12 weken. De behandelingsperiode zal worden gevolgd door een ontweningsperiode van 10 dagen en een follow-upperiode van vier weken. Het onderzoek zal erop gericht zijn de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van GWP42003-P te bepalen in vergelijking met placebo. De dosis zal als aanbevolen door de Data Safety Monitoring Committee (DSMC) zijn na beoordeling van de veiligheid en farmacokinetische gegevens uit Deel A van onderzoek GWEP1332. De eerste patiënt zal pas deelnemen aan het onderzoek nadat de DSMC de veiligheidsgegevens uit Deel A van onderzoek GWEP1332 heeft beoordeeld.

Na voltooiing van het onderzoek zullen alle patiënten worden uitgenodigd door te gaan met ontvangst van GWP42003-P in een open-label verlengings- (OLE) onderzoek (onder een afzonderlijk protocol).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen in totaal 80 patiënten worden opgenomen voor het ontvangen van GWP42003-P (het werkzame onderzoeksgeneesmiddel [IMP]) of placebo op een 1:1 basis (40 patiënten per behandelingsgroep).

Inschatting van belasting en risico

De hieronder vermelde bijwerkingen hebben betrekking op de 107 patiënten die

voorheen hetzij CBD BDS of zuivere CBD-onderzoeksgeneesmiddelen gebruikten. Het onderzoeksgeneesmiddel is een andere formulering van zuiver CBD. De met * (vaak) en ** (zeer vaak) gemarkeerde bijwerkingen zijn waargenomen bij 20 patiënten die eerder het onderzoeksgeneesmiddel van zuivere CBD hebben gebruikt, die allemaal worden geklasseerd als vaak, met uitzonderingen van hoofdpijn, prikkelbaar zijn en diarree, die zeer vaak voorkwamen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij meer dan één persoon op elke 10 kunnen voordoen zijn: hoofdpijn**, misselijkheid*, diarree**.

Vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij meer dan één persoon op elke 100 kunnen voordoen zijn: Mondproblemen (inclusief pijn, ongemak, droge mond, verlies van smaak of verandering van smaak*, vermindering of verlies van gevoel), vermoeidheid*, gevoel dronken of abnormaal te zijn, symptomen van verkoudheid*, prikkelbaarheid**, gevoel van depressie of verwardheid, minder eten dan normaal*, duizeligheid, pijn in het lichaam* (inclusief rugpijn* en nekpijn*), abnormale dromen*, bloedneus, misselijkheid*, opgeblazen gevoel* of pijn in de buik*, constipatie, indigestie*, zich zwak of onwel voelen, blozen, verergering van multipale sclerose, spierspasmen.

Soms voorkomende bijwerkingen die zich bij meer dan één persoon op elke 1000 kunnen voordoen zijn: Oorpijn*, vertigo*, oprispingen*, verlies van darmcontrole, problemen met de grootte van de pil, tandinfectie*, keelpijn*, vallen*, gewrichtspijn*, huilerigheid, ontlastingsdrang*, vaker moeten plassen*, abnormale stemmingen*, slaapproblemen*, uitslag*, jeuk*, verandering in leverfunctiebloedtestwaarden* of hematologiebloedtestwaarden*.

Contactpersonen

Publiek

GW Research Ltd.

Sovereign House, Vision Park, Chivers Way
Histon, Cambridge CB24 9BZ
GB

Wetenschappelijk

GW Research Ltd.

Sovereign House, Vision Park, Chivers Way
Histon, Cambridge CB24 9BZ
GB

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)

* De patiënt en/of ouder(s)/wettelijke vertegenwoordiger moeten bereid en in staat zijn geïnformeerde toestemming/instemming voor deelname aan het onderzoek te geven. ;* De patiënt en zijn/haar verzorger moeten bereid en in staat zijn (naar de mening van de onderzoeker) te voldoen aan alle vereisten van het onderzoek. ;* De patiënt moet een man of vrouw zijn in de leeftijd van 2 tot en met 55 jaar. ;* De patiënt moet een gedocumenteerde voorgeschiedenis van LGS hebben. Dit omvat schriftelijke documentatie met betrekking tot het hebben voldaan aan diagnostische criteria met een elektro-encefalogram (EEG) tijdens de voorgeschiedenis van de patiënt en bewijs van meer dan één type gegeneraliseerde aanval, inclusief drop aanvallen (atone, tonische, tonisch-klonische of myoklonische) gedurende ten minste zes maanden. ;* Patiënten die vóór de deelname in de baseline-periode een voorgeschiedenis van een traag (<2,5 Hz) spike-and-wave patroon hebben in een EEG. ;* Patiënten moeten ten minste twee drop aanvallen per week hebben gedurende de baseline-periode van 28 dagen. ;* Patiënten dienen refractair te zijn; dat wil zeggen dat zij gedocumenteerde mislukkingen hebben op meer dan één anti-epilepticum (AED). ;* De patiënt moet één of meer AED's nemen in een dosis die gedurende ten minste vier weken vóór screening stabiel is geweest. ;* Alle geneesmiddelen of interventies voor epilepsie (inclusief ketogeen dieet en nervus vagus stimulatie [VNS]) moeten gedurende vier weken vóór screening stabiel zijn geweest en de patiënt is bereid tijdens het gehele onderzoek een stabiel regime te handhaven. Het ketogene dieet en VNS-behandelingen worden niet gezien als een AED. ;* De patiënt en/of ouder(s)/wettelijke vertegenwoordiger is bereid zijn of haar primaire zorgberoepsbeoefenaar en specialist te laten informeren over deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Etiologie van aanvallen van een patiënt is een progressieve neurologische ziekte. Patiënten met tubereuze sclerose zullen niet worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek, tenzij er een progressieve tumor is.;

* De patiënt heeft binnen zes maanden vóór screening een anoxische episode gehad waarvoor reanimatie nodig was.;

* Etiologie van aanvallen van een patiënt is een progressieve neurologische ziekte. Patiënten met tubereuze sclerose zullen niet worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek, tenzij er een progressieve tumor is.;

* De patiënt heeft binnen zes maanden vóór screening een anoxische episode gehad waarvoor reanimatie nodig was.;

* De patiënt heeft andere klinisch significante instabiele medische aandoeningen dan epilepsie.;

* De patiënt heeft gedurende de vier weken vóór screening of randomisatie andere klinisch relevante symptomen of een klinisch significante ziekte dan epilepsie gehad.;

* De patiënt heeft, volgens de onderzoeker, klinisch significante abnormale laboratoriumwaarden bij screening of randomisatie.;

* De patiënt heeft klinisch relevante afwijkingen in het ECG dat bij screening of randomisatie werd gemeten.;

* De patiënt heeft ongeacht welke gelijktijdige cardiovasculaire aandoeningen, die volgens de onderzoeker, de mogelijkheid hun ECG's te bepalen zullen verstoren.;

* De patiënt heeft gedurende de afgelopen twee jaar voorafgaand aan het onderzoek een voorgeschiedenis of aanwezigheid van misbruik van alcohol of middelen of dagelijks gebruik van vijf of meer alcoholhoudende dranken.;

* De patiënt gebruikt op dit moment of heeft in het verleden recreatieve of medicinale cannabis of medicaties op basis van synthetische cannabinoïden (inclusief Sativex®) gebruikt binnen de drie maanden voor deelname aan het onderzoek.;

* De patiënt is niet bereid tijdens het onderzoek af te zien van het gebruik van recreatieve of medicinale cannabis of medicaties op basis van synthetische cannabinoïden (inclusief Sativex).;

* De patiënt heeft een voorgeschiedenis van symptomen (bijv. duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, wazig zien, palpitations, zwakte, syncope) gerelateerd aan een daling in de bloeddruk als gevolg van veranderingen in de lichaamshouding.;

* De patiënt heeft ongeacht welke bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor cannabinoïden of een van de hulpstoffen van het IMP, zoals sesamolie.;

* De vrouwelijke patiënt is in de vruchtbare leeftijd en moet een negatieve zwangerschapstest hebben en tijdens het gehele onderzoek en gedurende drie maanden na de laatste dosis bereid en in staat zijn een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken. De partner van een mannelijke patiënt is in de vruchtbare leeftijd; tenzij deze bereid is zeker te stellen dat zij of haar partner een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruikt. In de context van dit onderzoek wordt een zeer effectieve methode gedefinieerd als een methode die resulteert in een laag faalpercentage (d.w.z. minder dan 1 % per jaar) bij consistent en correct gebruik zoals: orale combinatie-anticonceptiva of orale anticonceptiva met alleen progesteron, intra-uterien hulpmiddel (spiraaltje), intra-uterien hormoonafgiftesysteem, bilaterale tubaire occlusie, een partner die een vasectomie heeft ondergaan of seksuele onthouding.;

* De vrouwelijke patiënt die zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is in de loop van het onderzoek en gedurende drie maanden daarna zwanger te worden.;

* De patiënt heeft de voorgaande zes maanden deel uitgemaakt van een klinische trial waarbij een ander IMP betrokken is.;

* Elke andere significante ziekte of aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt in gevaar kan brengen in verband met de deelname aan het onderzoek, het resultaat van het onderzoek kan beïnvloeden of het vermogen van de patiënt deel te nemen aan het

onderzoek kan beïnvloeden. ;* De patiënt heeft bij screening (Bezoek 1) of randomisatie (Bezoek 2) leverfunctiestoornis (alanine-aminotransferase [ALT] >5 x bovengrens van de normaalwaarde [ULN] en totaal bilirubine [TBL] >2 x ULN) OF de ALT of aspartaataminotransferase (AST) >3 x ULN en (TBL >2 x ULN of international normalized ratio [INR] >1,5). Dit criterium kan pas worden bevestigd nadat de laboratoriumresultaten beschikbaar zijn; patiënten die in het onderzoek zijn gerandomiseerd die later aan dit criterium bleken te voldoen moeten worden teruggetrokken uit het onderzoek. ;* Na een lichamelijk onderzoek heeft de patiënt afwijkingen die, naar de mening van de onderzoeker, tot gevolg zouden hebben dat de patiënt niet veilig zou kunnen deelnemen aan het onderzoek. ;* Elke voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of elke suïcidale ideatie van type vier of vijf op de C-SSRS gedurende de afgelopen maand of bij screening. ;* De patiënt is niet bereid af te zien van het doneren van bloed tijdens het onderzoek. ;* De patiënt is van plan tijdens het onderzoek naar het buitenland te gaan. ;* De patiënt is eerder in dit onderzoek gerandomiseerd. ;* De patiënt neemt meer dan vier gelijktijdige AED's. ;* De patiënt heeft gedurende de zes maanden vóór screening corticotropinen genomen. ;* De patiënt neemt op dit moment langdurig systemische steroïden (exclusief geïnhaleerde medicatie voor de behandeling van astma) of enige andere dagelijkse medicatie waarvan bekend is dat het epilepsie verergert. Er zal een uitzondering worden gemaakt voor profylactica, bijvoorbeeld, idiopathisch nefrotisch syndroom of astma. ;* De patiënt neemt felbamaat en hij/zij heeft het gedurende minder dan één jaar vóór screening genomen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-10-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Epidiolex
Generieke naam:	cannabidiol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2014-002941-23-NL

NCT02224690

NL51799.041.15