

EEN FASE 2, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBO-GECONTROLEERD FARMACOKINETISCH ONDERZOEK IN TWEE PARALLEL GROEPEN VOOR HET ONDERZOEKEN VAN MOGELIJKE GENEESMIDDEL-GENEESMIDDEL INTERACTIES TUSSEN STIRIPENTOL OF VALPROAAT EN GWP42003-P BIJ PATIËNTEN MET EPILEPSIE

Gepubliceerd: 25-01-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling: Om te bepalen of GWP42003-P invloed heeft op het farmacokinetisch (PK) profiel van stiripentol (STP) of valproaat (VPA). Secundaire doelstelling: Om de veiligheid en verdraagbaarheid van GWP42003-P bij aanwezigheid van STP of VPA...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Convulsies (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42499

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GWEP1447

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GW Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: GW Research Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cannabidiol, epilepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten van de studie zijn de PK-parameters (C_{max} , T_{max} , AUC (0- ∞), AUC (0-t) en t^*) van de volgende parameters:

* STP

* VPA

* CBD

* CBD belangrijke metabolieten

Secundaire uitkomstmaten

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van GWP42003-P in combinatie met STP of VPA te vergelijken met placebo in combinatie met STP of VPA. Veiligheid en verdraagbaarheid zal worden beoordeeld aan de hand van de volgende parameters:

* AE

* 12-lead elektrocardiogram (ECG)

- * Klinische laboratorium parameters (biochemie, hematologie en urineonderzoek)
- * Lichamelijk onderzoek
- * Vitale functies
- * Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSB)
- * Hoeveelheid aanvallen
- * gevoeligheid voor misbruik van de medicatie
- * patiënt genotype analyse van CYP2C19 en CYP3A4
- * 2-propyl-4-pentteenzuur (4-een-VPA)

Farmacokinetische parameters (C_{max} , t_{max} , AUC (0- ∞) AUC (0-t) en t^*) van de volgende parameters:

- * THC
- * THC belangrijke metabolieten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CYP450-enzymen zijn een familie van enzymen verantwoordelijk voor het metabolisme van meer dan de helft van alle voorgeschreven medicijnen. Interactie met deze enzymen is de belangrijkste bron van fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK) interacties tussen geneesmiddelen. Verwacht wordt dat patiënten die GWP42003-P gebruiken, mogelijk ook VPA of STP gebruiken.

Aangetoond is dat CBD (GWP42003-P) zowel CYP450-enzymen in vitro remt (K_i CYP3A4 = 1,5 μ M) als CYP450-enzymen in vitro (EC_{50} CYP3A4 = 1,2 μ g / mL) induceert. Daardoor ontstaat de mogelijkheid van een PK interactie tussen GWP42003-P en VPA of STP. Gezien de hoge waarschijnlijkheid dat patiënten die GWP42003-P krijgen voorgeschreven ook VPA of STP gebruiken, is het doel en oogmerk van dit onderzoek om te bepalen of er een PK interactie tussen GWP42003-P, STP en VPA bestaat.

CBD kan werken als zowel een CYP remmer en inductor in menselijke hepatocyten in vitro. Daarom bestaat de mogelijkheid van PK interacties met andere

geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP450-enzymen. De hypothese is dat de in vivo farmacokinetiek van STP of VPA kan worden gewijzigd (verhoogd of verlaagd) door de chronische toediening van GWP42003-P.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Om te bepalen of GWP42003-P invloed heeft op het farmacokinetisch (PK) profiel van stiripentol (STP) of valproaat (VPA).

Secundaire doelstelling:

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van GWP42003-P bij aanwezigheid van STP of VPA beoordelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, dubbel-geblindeerde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde PK studie in twee parallelle groepen bij 40 patiënten.

- * Patiënten komen in de STP of VPA arm en worden gerandomiseerd in een 4:1 ratio voor 20 mg / kg GWP42003-P of placebo vanaf dag 2 tot 26.
- * Aan het einde van de behandelingsperiode zal patiënten de mogelijkheid geboden worden om door te gaan in de open label extensie (OLE) periode, indien de onderzoeker en de patiënt zijn het erover eens dat het in hun belang is. De dosering kan omhoog of omlaag worden aangepast, naar keuze van de onderzoeker, tot een maximum van 30 mg / kg / dag GWP42003-P. De OLE periode duurt maximaal één jaar of tot vergunning wordt verleend om het product op de markt te brengen, afhankelijk wat eerder is.
- * Patiënten die niet verder gaan met de OLE periode zullen het gebruik van GWP42003-P afbouwen gedurende een periode van 10 dagen en een telefonische follow-up krijgen vier weken na het einde van de ontwenning op dag 64.
- * Dag 1 (Bezoek 2): patiënten krijgen het onderzoeksgeneesmiddel (IMP) (GWP42003-P of placebo) nog niet, maar blijven STP of VPA innemen op een stabiele dosis.
- * Dag 2 (bezoek 2): patiënten beginnen met de tiendaagse op titratie van GWP42003-P of placebo tot een onderhoudsdosis of een equivalente onderhoudsdosis van 20 mg / kg / dag (dagen 2-11).
- * Dag 12 (bezoek 3): patiënten zullen het onderzoekscentrum bezoeken om de veiligheid en het correcte gebruik van het IMP te controleren.
- * Na op-titratie met GWP42003-P of placebo, blijven de patiënten op de onderhoudsdosis voor 14 dagen (dagen 12-25) voordat ze langskomen voor de PK visite op dag 26.
- * Op dag 27 (Bezoek 4), zullen de patiënten worden uitgenodigd om door te gaan met het gebruik van GWP42003-P in de OLE periode. Als de doorgaat in de OLE periode van het onderzoek, zal de patiënt GWP42003-P blijven gebruiken zoals geadviseerd door de onderzoeker.
- * Als de patiënt niet doorgaat met de OLE periode, zal de patiënt het gebruik

van GWP42003-P afbouwen in de ontwenningperiode, door elke dag de dosis te verlagen met ongeveer 10% van de onderhoudsdosis tot dosering is opgehouden, met een einde van ontwenningvisite op dag 36 (Bezoek 5) en een veiligheids follow-up telefoontje vier weken na het einde van de ontwenning op dag 64.

PK monsters worden afgenomen tijdens visite 2 (dag 1 en 2) en na de voltooiing van 14 dagen behandeling met GWP42003-P of placebo (visite 4, dagen 26 en 27). Hierdoor zal PK evaluatie de volgende combinaties van STP, VPA en IMP vastleggen:

- * Eerste PK evaluatie: STP of VPA alleen.

- * Tweede PK evaluatie: STP of VPA in combinatie met GWP42003-P / placebo.

Elke PK evaluatie moet op vaste tijdstippen worden uitgevoerd ten opzichte van een ochtenddosis van STP of VPA. De tijdstippen zijn:

Pre-dosis, 15 en 30 minuten, daarna 1, 1,5, 2, 4, 6, 12 en 24 uur na toediening. Verwacht wordt dat de patiënt STP of VPA blijven innemen zoals geadviseerd door de arts. De PK evaluaties zullen om dit doseringsschema gepland moeten worden. De GWP42003-P / placebo moet tweemaal daags worden ingenomen, onmiddellijk na de STP of VPA doses.

PK evaluaties analyseren de plasmaniveaus van: STP of VPA, cannabidiol (CBD), CBD belangrijke metabolieten, *9-tetrahydrocannabinol (THC), THC belangrijke metabolieten, Clobazam (CLB), N-desmethyloclobazam (N-CLB), Levetiracetam (LEV) en topiramaat (TPM).

Patiënten zijn verplicht om dagelijks de tijd en de dosis van IMP en STP of VPA toediening te noteren in een papieren dagboek. Evenals eventuele bijwerkingen (AE) die zich kunnen voordoen tijdens het ontvangen van IMP en alle andere medicijnen die gebruikt worden. Patiënten zullen ook worden verzocht om het aantal en type aanvallen per dag te noteren tijdens het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een totaal van 40 patiënten zal deelnemen aan de studie (20 patiënten in de STP arm en 20 in de VPA arm). Patiënten komen of in de STP arm of in de VPA arm en worden gerandomiseerd in een 4:1 verhouding voor 20 mg / kg GWP42003-P of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Zoals alle geneesmiddelen, kan het werkzame geneesmiddel bij sommige mensen bijwerkingen veroorzaken. De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij de 107 volwassen patiënten die eerder hetzij CBD BDS of zuiver CBD onderzoeksgeneesmiddel hebben genomen. Wij willen erop wijzen dat 87 van deze patiënten een formulering hebben genomen die kleine hoeveelheden van andere cannabinoïden inclusief *9-tetrahydrocannabinol (THC) bevatte en daardoor kunnen hebben geresulteerd in een hogere incidentie van bijwerkingen dan met het onderzoeksgeneesmiddel dat uw kind zal gebruiken. Deze zijn gecategoriseerd

aan de hand van de waarschijnlijkheid dat zij zullen optreden, en vermeld in de volgorde waarin zij het vaakst zijn gemeld. Een groot aantal van deze bijwerkingen zijn ook waargenomen bij de placebomedicatie. De vetgedrukte bijwerkingen zijn gezien bij 20 patiënten die eerder hetzelfde onderzoeksgeneesmiddel hebben genomen als het in het onderzoek gebruikte geneesmiddel, zuiver CBD, waarbij alle bijwerkingen zijn geklasseerd als vaak, met de 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 (met uitzondering van de bovengenoemde zeer vaak voorkomende bijwerkingen): Mondproblemen (inclusief pijn, ongemak, droge mond, verlies van smaakzin of verandering van smaakzin, 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, duizelig zijn, pijn in het lichaam (inclusief rugpijn en nekpijn), abnormale dromen, bloedneus, ziekte, opgeblazen gevoel of pijn in de buik, constipatie, indigestie, zich zwak of onwel voelen, blozen, verergering van multiple sclerose, spierspasmen. Soms voorkomende bijwerkingen die zich bij meer dan één persoon op elke 1000 kunnen voordoen zijn (met uitzondering van de bovengenoemde vaak en zeer vaak voorkomende bijwerkingen): Oorpijn, vertigo, oprispingen, verlies van darmcontrole, problemen met de grootte van de capsule, tandinfectie, keelpijn, vallen, gewrichtspijn, huilerigheid, ontlastingsdrang, vaker moeten plassen, abnormale stemmingen, slaapproblemen, uitslag, jeuk, verandering in leverfunctiebloedtests of hematologiebloedtests. Het kan ook van invloed zijn op sommige bloedtests.

Contactpersonen

Publiek

GW Pharmaceuticals

Sovereign House, Vision Park, Histon 0
Cambridge CB24 9BA
GB

Wetenschappelijk

GW Pharmaceuticals

Sovereign House, Vision Park, Histon 0
Cambridge CB24 9BA
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor deelname aan de studie dienen de proefpersonen aan ALLE criteria te voldoen.;

6.1.1 Mannelijke of vrouwelijke patiënten in de leeftijd van 16 - 55 jaar

6.1.2 Patiënten dienen STP te krijgen (in de STO arm) of VPA (in de VPA arm) en niet meer dan 2 andere AEDs te gebruiken gedurende de geblindeerde periode van de studie. ; - In de VPA arm mogen de patiënten geen STP gebruiken (VPA is toegestaan in de STP arm).;

6.1.3 AED dosering, inclusief STP of VPA, moet stabiel zijn voor vier weken voor de screening. Dit regime dient stabiel te blijven gedurende de geblindeerde periode van de studie.;

6.1.4 Patient dient gedocumenteerd bewijs te hebben (MRI/CT scan van de hersenen) waaruit blijkt dat er geen sprake is van een progressieve neurologische aandoening. ;

6.1.5 Patient moet minimaal één telbare ongecontroleerde aanval van elk mogelijk type gehad hebben (bv. tonisch-clonisch, tonisch, clonisch, atonisch, partiele of focaal: focale aanvallen met behoud van bewustzijn en motorisch component, focale aanvallen met verminderd bewustzijn, focale aanvallen die uitgroeien tot bilaterale secondary generalization) binnen twee maanden voor de randomisatie.;

6.1.6 Interventie met Nervus Vagus stimulatie (VNS) en/of ketogeen dieet moet stabiel zijn vanaf 4 weken voor de baseline en de patient moet bereid zijn om een stabiel regime aan te houden gedurende het geblindeerde gedeelte van de studie.;

6.1.7 Patient dient zich te onthouden van alcohol gedurende het geblindeerde gedeelte van de studie.;

6.1.8 Patient en wettelijk vertegenwoordiger (indien van toepassing) is/zijn beschikbaar voor alle PK visites, binnen de aangegeven tijdsgrenzen. ;

6.1.9 Patient en wettelijk vertegenwoordiger (indien van toepassing) moeten bereid zijn en in staat zijn geïnformeerde toestemming voor deelname aan het onderzoek te geven. ;

6.1.10 Patient moet bereid en in staat zijn (naar de mening van de onderzoeker) te voldoen aan alle vereisten van het onderzoek.;

6.1.11 Patient stemt toe dat zijn of haar naam aan de verantwoordelijke autoriteiten wordt doorgegeven voor deelname aan deze studie, indien van toepassing.;

6.1.12 Patient 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)

De patient kan niet deelnemen aan de studie als één van deze criteria van toepassing is; 6.2.1 Patient heeft een klinisch significante onstabiele medische aandoening anders dan epilepsie; 6.2.2 Patient heeft een geschiedenis van symptomen (bv. duizeligheid, licht in het hoofd, wazig zien, palpitations, zwakheid, syncope) gerelateerd aan een daling in bloeddruk als gevolg van veranderingen in de houding (ortostatische bloeddruk veranderingen); 6.2.3 Elke voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of elke suïcidale ideatie van type vier of vijf op de C-SSRS gedurende de afgelopen maand of bij de screening; 6.2.4 Patient heeft gedurende vier weken voor de screening of randomisatie andere klinische relevante symptomen of een klinisch significante ziekte dan epilepsie gehad; 6.2.5 Patient neemt felbamaat en hij/zij heeft het gedurende minder dan één jaar voor screening genomen; 6.2.6 Patient heeft alcohol gebruikt in de zeven dagen voor deelname en wil niet stoppen met het gebruik van alcohol gedurende het geblindeerde gedeelte van de studie; 6.2.7 De patient 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; 6.2.8 Patient heeft een voorgeschiedenis of wordt verdacht van drugsmisbruik of verslaving; 6.2.9 Patient heeft grapefruit of grapefruitsap genuttigd zeven dagen voor deelname en is niet bereid om te stoppen met het drinken of eten van grapefruit gedurende zeven dagen voor de PK visites; 6.2.10 Patient heeft ongeacht welke bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor cannabinoïden of een van de hulpstoffen van het IMP, zoals sesamol; 6.2.11 Vrouwelijke patient is in de vruchtbare leeftijd, of de partner van een mannelijke patient is in de vruchtbare leeftijd, tenzij deze bereid is zeker te stellen dat zij of haar partner een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruikt (bv. hormonale anticonceptie, intra-uterien hulpmiddel/hormoonafgiftesysteem, bilaterale tubaire occlusie, een partner die vasectomie heeft ondergaan of sexuele onthouding) gedurende de studie en gedurende drie maanden na afloop van de studie; 6.2.12 Vrouwelijke patient die zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is in de loop van het onderzoek en gedurende drie maanden daarna zwanger te worden. ; 6.2.13 Patient heeft een ander IMP gekregen binnen 12 weken voor aanvang van de screening visite; 6.2.14 Elke andere significante ziekte of aandoening die, naar mening van de onderzoeker, de patient in gevaar kan brengen in verband met de deelname aan het onderzoek, het resultaat van het onderzoek kan beïnvloeden of het vermogen van de patient deel te nemen aan het onderzoek kan beïnvloeden. ; 6.2.15 Na een lichamelijk onderzoek heeft de patient afwijkingen die, naar mening van de onderzoeker, tot gevolg zouden hebben dat de patient niet veilig zou kunnen deelnemen aan het onderzoek; 6.2.16 De patient heeft bij screening (bezoek 1) of randomisatie (bezoek 2) significante leverfunctiestoornis, als volgt gedefinieerd: - Alanine aminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) >5x bovengrens van de normaalwaarde (ULN).
- ALT of AST >3x ULN en (totaal bilirubine (TBL) >2x ULN of international normalized ratio (INR) >1.5)
- ALT of AST >3x ULN met aanwezigheid van vermoeidheid, misselijkheid, overgeven, rechter bovenste quadrant pijn of gevoeligheid, koorts, uitslag en/of eosinophilie (>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. ;6.2.17 Patient is niet bereid af te zien van het doneren van bloed tijdens het onderzoek.;6.2.18 Patient heeft plannen om naar het buitenland te gaan gedurende het onderzoek, tenzij de patient bewijs heeft dat het toegestaan is om het IMP mee te nemen naar de bestemming. ;6.2.19 Patienten die eerder hebben deelgenomen aan andere GWP42003-P onderzoeken.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Convulex
Generieke naam:	Valproaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Diacomet
Generieke naam:	Stiripentol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Epidiolex
Generieke naam:	canabidiol

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	25-01-2016
Soort:	Eerste indiening
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	ID
EudraCT	EUCTR2015-002939-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02607891/NCT02607904
CCMO	NL55983.041.15