

EEN FASE 2, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBO-GECONTROLEERD FARMACOKINETISCH ONDERZOEK IN TWEE PARALLELGROEPEN VOOR HET ONDERZOEKEN VAN MOGELIJKE GENEESMIDDEL-GENEESMIDDEL INTERACTIES TUSSEN STIRIPENTOL OF VALPROAAT EN GVP42003-P BIJ PATIENTEN MET EPILEPSIE

Gepubliceerd: 02-10-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

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

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44208

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GWEP1447

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GW Research Ltd

Overige ondersteuning: GW Research Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cannabidiol, Epilepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten van de studie zijn om de PK-parameters te beoordelen (dosis genormaliseerde maximum gemeten plasmaconcentratie [C_{max}], tijd tot maximum gemeten plasmaconcentratie [t_{max}], oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve over een doseringsinterval, waarin tau het doseringsinterval [AUC_{tau}] en oppervlakte onder de concentratie-tijd curve berekend tot de laatste observeerbare concentratie op tijd t [$AUC(0-t)$] van de volgende analyten, wanneer STP of VPA alleen genomen wordt of in combinatie met GWP42003-P of placebo:

- STP
- VPA
- CBD

Secundaire uitkomstmaten

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

- AEs
- 12-lead elektrocardiogram (ECG)
- Klinische laboratorium parameters (biochemie, hematologie en urineonderzoek)
- Lichamelijk onderzoek
- Vital functies
- Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
- Hoeveelheid aanvallen
- gevoeligheid voor misbruik van de medicatie
- patient genotype analyse van CYP2C19 and CYP3A4

Farmacokinetische parameters (dosis genormaliseerde C_{max}, t_{max}, AUC_{tau} and AUC(0-t)) van de volgende analyten zullen worden beoordeeld wanneer STP of VPA alleen genomen wordt in vergelijking tot wanneer deze genomen worden in combinatie met GWP42003-P of placebo:

- 4-ene-VPA
- CLB
- N-CLB
- LEV
- TPM

in patienten die ook behandeld worden met STP of VPA en andere AEDs.

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/l 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:

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

Secundaire doelstelling:

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

Bepalen of GWP42003-P invloed heeft op het farmacokinetisch (PK) profiel van

- 4-ene-VPA
- CLB
- N-CLB
- LEV
- TPM

in patiënten die ook behandeld worden met stiripentol (STP) of valproaat (VPA) en andere AEDs.

Onderzoekopzet

Dit is een fase 2 , dubbel-geblindeerde, gerandomiseerde, placebo

4 - EEN FASE 2, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBO-GECONTROLEERD FARMACOKINETISCH ...

24-05-2025

gecontroleerde PK studie in twee parallelle groepen bij 34 patienten.

- Patienten 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 patienten de mogelijkheid geboden worden om door te gaan in de open label extensie (OLE) periode, indien de onderzoeker en de patient het erover eens zijn 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 een jaar of tot vergunning wordt verleend om het product op de markt te brengen, afhankelijk wat eerder is.
 - Patienten die niet verder gaan met de OLE periode zullen het gebruik van GWP42003-P afbouwen gedurende een periode van 10 dagen en zullen een telefonische follow-up krijgen vier weken na het einde van de ontwenning op dag 64.
 - Dag 1 (Bezoek 2): patienten krijgen het onderzoeksgeneesmiddel (IMP) (GWP42003-P of placebo) nog niet, maar blijven STP of VPA innemen op een stabiele dosis.
 - Dag 2: patienten beginnen thuis 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): patienten 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 patienten op de onderhoudsdosis voor 14 dagen (dagen 12-25) voordat ze langskomen voor de PK visite op dag 26.
 - Op dag 26 (Bezoek 4), zullen de alle patienten (ongeacht behandelgroep in de geblindeerde fase), indien zowel de onderzoeker en de patient instemt, worden uitgenodigd om door te gaan met het gebruik van GWP42003-P in de OLE periode. Als de patient doorgaat in de OLE periode van het onderzoek, zal de patient GWP42003-P blijven gebruiken zoals geadviseerd door de onderzoeker. Patienten die doorgaan in de OLE periode zullen overgaan naar de OLE behandeling over een periode van 10 dagen om blinding te behouden, tegelijkertijd zullen geblindeerde GWP42003-P/placebo afgetitreerd worden terwijl de open label GWP42003-P opgetitreerd wordt. Als zodanig zullen patienten die GWP42003-P ontvingen in de geblindeerde periode hun 20mg/kg/dag dosies behouden gedurende de transitie van geblindeerd naar de OLE periode, en zullen patienten die placebo ontvingen tijdens de geblindeerde periode langzaam optriteren naar de 20mg/kg/dag dosis in de OLE periode.
 - Als de patient niet doorgaat met de OLE periode, zal de patient 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 veiligheidsfollow-up telefoontje vier weken na het einde van de ontwenning op dag 64.

PK monsters worden afgenomen tijdens visite 2 (Dag 1) en na de voltooiing van 14 dagen behandeling met GWP42003-P of placebo (visite 4, Dag 26). Hierdoor zal

5 - EEN FASE 2, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBO-GECONTROLEERD FARMACOKINETISCH ...

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 ochtenddosering van STP of VPA. De tijdstippen zijn:

Pre-dosis, 15 en 30 minuten, daarna 1, 1.5, 2, 4, 6 en 12 uur na toediening.

Verwacht wordt dat de patient 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, 2-propyl-4-pentonic acid (4-ene-VPA), cannabidiol (CBD), clobazam (CLB), N-desmethyloclobazam (N-CLB), levetiracetam (LEV) en topiramaat (TPM).

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een totaal van 34 patientten zal deelnemen aan de studie (14 patientten in de STP arm en 20 in de VPA arm). Patientten komen of in de STP arm of in de VPA arm en worden gerandomiseerd in een 4:1 verhouding voor 20 mg l 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 sommige van 323 de patientten die CBD dronk hebben genomen binnen en voltooide klinische studie; alle werden beschouwd als veroorzaakt door de studie medicatie. Deze zijn gecategoriseerd aan de hand van de waarschijnlijkheid dat zij zullen optreden, en vermeld in de volgorde waarin zij het vaakst zijn gemeld.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij meer dan een persoon op elke 10 kunnen voordoen zijn: slaperigheid, verminderde eetlust, diarree en koorts.

Vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij meer dan een persoon op elke 100 kunnen voordoen zijn (met uitzondering van de bovengenoemde zeer vaak voorkomende bijwerkingen): het gevoel moe te zijn, verkoudheid, gebrek aan energie, longontsteking, prikkelbaar zijn, veranderingen in bloedtests waarin wordt gekeken hoe uw lever werkt, langdurige aanvallen, gewichtsverlies, moeite met slapen, hoesten, huiduitslag, meer eetlust hebben dan gebruikelijk, agressie, verstopte neus, kwijlen, bijholteontsteking, luchtwegontsteking, een infectie die leidt tot maag- en darmontstekingen en kokhalzen.

Contactpersonen

Publiek

GW Research Ltd

Sovereign House, Vision Parks, Civers Way, Histon 0
Cambridge CB24 9BZ
GB

Wetenschappelijk

GW Research Ltd

Sovereign House, Vision Parks, Civers Way, Histon 0
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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor deelname aan de studie dienen de proefpersonen aan ALLE volgende criteria te voldoen:

- Mannelijke of vrouwelijke patienten in de leeftijd van 16 - 55 jaar
- Patienten 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

7 - EEN FASE 2, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBO-GECONTROLEERD FARMACOKINETISCH ...

24-05-2025

mogen de patienten geen STP gebruiken (VPA is toegestaan in de STP arm).

- 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.
- Patient dient gedocumenteerd bewijs te hebben (MRI/CT scan van de hersenen) waaruit blijkt dat er geen sprake is van een progressieve neurologische aandoening.
- Patient moet minimaal een telbare ongecontroleerde aanval van elk mogelijk type gehad hebben (bv. tonisch-clonisch, tonisch, clonisch, atonisch, partiele offocal: 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.
- 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.
- Patient dient zich te onthouden van alcohol gedurende het geblindeerde gedeelte van de studie.
- Patient en wettelijk vertegenwoordiger (indien van toepassing) is/zijn beschikbaar voor alle PK visites, binnen de aangegeven tijdsgrenzen.
- Patient en wettelijk vertegenwoordiger (indien van toepassing) moeten bereid zijn en in staat zijn geïnformeerde toestemming voor deelname aan het onderzoek te geven.
- Patient moet bereid en in staat zijn (naar de mening van de onderzoeker) te voldoen aan alle vereisten van het onderzoek
- Patient stemt toe dat zijn of haar naam aan de verantwoordelijke autoriteiten wordt doorgegeven voor deelname aan deze studie, indien van toepassing
- 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 een van deze criteria van toepassing is:

- Patient heeft een klinisch significante onstabiele medische aandoening anders dan epilepsie
- 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)
- Patient heeft een verlengde QTcB (het QT interval gecorrigeerd voor hartfrequentie met Bazett correctie) (> 450 msec voor mannen en > 470 msec voor vrouwen). Wanneer rechterbundeltakblok aanwezig is, QTcB limiet is 480 msec.
- 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.
- Patient heeft gedurende vier weken voor de screening of randomisatie andere klinische relevante symptomen of een klinisch significante ziekte dan epilepsie gehad
- Patient neemt felbamaat en hij/zij heeft het gedurende minder dan een jaar voor screening

genomen

- 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.

- 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

- Patient heeft een voorgeschiedenis of wordt verdacht van drugsmisbruik of verslaving.

- 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.

- Patient heeft ongeacht welke bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor cannabinoïden of een van de hulpstoffen van het IMP, zoals sesamol

- 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 tubale occlusie, een partner die vasectomie heeft ondergaan of seksuele onthouding) gedurende de studie en gedurende drie maanden na afloop van de studie

- Vrouwelijke patient die zwanger is (positieve zwangerschapstest), borstvoeding geeft of van plan is in de loop van het onderzoek en gedurende drie maanden daarna zwanger te worden.

- Patient heeft een ander IMP gekregen binnen 12 weken voor aanvang van de screening visite.

- 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.

- 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.

- De patient heeft bij screening (bezoek 1) of randomisatie (bezoek 2) significante leverfunctiestoornis, als volgt gedefinieerd:

- Alanine aminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $> 5 \times$ bovengrens van de normaalwaarde (ULN).

- ALAT of ASAT $> 3 \times$ ULN en (totaal bilirubine (TBL) $> 2 \times$ ULN of international normalized ratio (INR) > 1.5)

- ALAT of ASAT $> 3 \times$ 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; patienten die in het onderzoek zijn gerandomiseerd die later aan dit criterium bleken te voldoen moeten worden teruggetrokken uit het onderzoek.

- Patient is niet bereid af te zien van het doneren van bloed tijdens het onderzoek

- 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.

- Patienten die eerder hebben deelgenomen aan andere GVVP42003-P onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	08-01-2018
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
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:	Cannabidiol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-10-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-11-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

11 - EEN FASE 2, DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBO-GECONTROLEERD FARMACOKINETISCH ...
24-05-2025

Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	NL62631.000.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 08-04-2019

Datum resultaten gemeld: 29-04-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

05-04-2020