

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van cannabidiol (GWP42003-P, CBD) als aanvullende behandeling bij patiënten met tubereuze sclerose complex bij wie de behandeling voor aanvallen ontoereikend is.

Gepubliceerd: 17-01-2017 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Primaire doelstellingen: Geblindeerde fase: Het evalueren van de werkzaamheid van GWP42003-P als aanvullende behandeling bij het verminderen van het aantal aanvallen in vergelijking met placebo, bij patiënten met TSC. Open-label verlenging: Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47292

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GWEP1521

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Tubereuze Sclerose Complex, Ziekte van Bourneville

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GW Research Ltd

Overige ondersteuning: GW Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: epilepsie, TSC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Geblindeerde fase:

Het primaire eindpunt is de verandering in het aantal TSC gerelateerde aanvallen* tijdens de behandelingsperiode (onderhoud en titratie) bij patiënten die GWP42003-P innemen in vergelijking met placebo.

Open-label verlenging:

De veiligheid van GWP42003-P wordt geëvalueerd door beoordeling van het aantal, het type en de ernst van bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

Geblindeerde Fase

De volgende eindpunten zullen bij de verschillende behandelingsgroepen worden vergeleken gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode van 16 weken (alle veranderingen ten opzichte van baseline):

Belangrijkste:

- Aantal patiënten die gezien wordt als responder op de behandeling

gedefinieerd als degene met een $\geq 50\%$ reductie in TSC-geassocieerde aanval* frequentie.

- Verandering in Caregiver Global Impression of Change (CGIC) of Subject Global Impression of Change (SGIC) score.
- Verandering in totale aanvallen.

Overige:

- Anti-epileptische werkzaamheid bepalingen
- Kwaliteit van leven
- Veiligheid en verdraagbaarheid

Open-label verlenging:

Zal secundaire eindpunten omvatten als in de core studie (geblindeerde fase), met de toevoeging van het percentage verandering in TSC geassocieerde aanvallen en met verwijdering van de farmacokinetiek (FK) analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Epileptische aanvallen zijn de meest voorkomende klinische verschijnselen bij TSC en komen bij meer dan 70% van de patiënten voor. De aanvallen beginnen vaak in het eerste levensjaar van ongeveer tweederde van TSC patiënten en komen in de eerste 3 levensjaren voor bij 80% van de TSC-patiënten. Cognitieve stoornissen (intelligentie / ontwikkelingsstoornissen quotiënt <70) wordt waargenomen in ongeveer 60% van alle TSC patiënten met een geschiedenis van epileptische aanvallen en in ongeveer driekwart van alle TSC patiënten met een voorgeschiedenis van refractaire epilepsie. Vroege controle van de aanvallen is daarom belangrijk bij het voorkomen van verdere epileptische encefalopathie en het verminderen van de daarmee samenhangende cognitieve en neuro psychische gevolgen.

De farmacologische therapieën beschikbaar voor TSC-geassocieerde epilepsie

hebben vaak ernstige bijwerkingen en een significant aantal patiënten (37-63%) wordt immuun voor behandeling. Bijgevolg is er een duidelijke behoefte aan nieuwe, werkzame farmaceutische behandelingen voor refractaire epilepsie. Gezien de beperkingen van de huidige synthetische AEDs, wordt gesuggereerd dat CBD moet worden getest op anti-convulsieve werkzaamheid in gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies, vooral in infantiele epileptische syndromen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Geblindeerde fase:

Het evalueren van de werkzaamheid van GWP42003-P als aanvullende behandeling bij het verminderen van het aantal aanvallen in vergelijking met placebo, bij patiënten met TSC.

Open-label verlenging:

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid op de lange termijn van GWP42003 P als aanvullende behandeling bij kinderen en volwassenen met TSC bij wie de behandeling voor aanvallen ontoereikend is, aan de hand van het bijwerkingenprofiel.

Secundaire doelstellingen:

Geblindeerde fase:

- Het evalueren van het effect van GWP42003-P in vergelijking met placebo op anti-epileptische maatregelen.
- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van GWP42003-P in vergelijking met placebo.

Open-label verlenging:

- Het evalueren van de langetermijneffecten van GWP42003-P als aanvullende behandeling op anti-epileptische maatregelen.
- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van GWP42003-P op de lange termijn.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek in meerdere centra bestaat uit een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase gevolgd door een open label verlengingsfase (OLE, open label extension).

Geblindeerde fase:

De geblindeerde fase van het onderzoek is een 2:2:1:1 gerandomiseerde, dubbelblinde, 16 weken durende vergelijking met parallelgroepen van twee doses van GWP42003-P versus placebo. Patiënten doorlopen een screeningsperiode van 1

week en een baselineperiode van 4 weken voordat ze worden gerandomiseerd naar het ontvangen van 25 mg/kg/dag GWP42003-P, 50 mg/kg/dag GWP42003-P of placebo.

Na afronding van de geblindeerde fase wordt de patiënten de mogelijkheid geboden om GWP42003-P te blijven ontvangen in een OLE.

Open-label verlenging:

De OLE bestaat uit een titratieperiode van 3 weken, gevolgd door een onderhoudsperiode en een ontwenningperiode van 10 dagen. De OLE-periode duurt maximaal 1 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geblindeerde fase: De 210 patiënten worden willekeurig toegewezen in een verhouding van 2:2:1:1 (25 mg/kg/dag GWP42003-P, 50 mg/kg/dag en placebo, 70 patiënten per groep). Patiënten in de placebogroep zullen worden opgesplitst in twee cohorten (35 patiënten die doseringsvolumes van 25 mg/kg/dag ontvangen en 35 die doseringsvolumes van 50 mg/kg/dag ontvangen), maar men gaat ervan uit dat deze twee cohorten kunnen worden samengevoegd voor de werkzaamheidsanalyses. Patiënten die niet meedoen aan de OLE of die zich voortijdig terugtrekken, titreren de dosis gedurende een periode van 10 dagen omlaag. Patiënten die besluiten om deel te nemen aan de open-label verlenging gaan verder met de overgang naar de open-label verlenging. Overgang naar open-label verlenging: Deze dubbelblinde overgangsfase duurt twee weken. Het onderzoeksmiddel voor de OLE wordt omhoog getitreerd naar 25 mg/kg/dag terwijl het geblindeerde onderzoeksmiddel gelijktijdig wordt afgebouwd naar nul. Alle patiënten zullen de overgang doorlopen en aan de OLE beginnen met 25 mg/kg/dag GWP42003-P. Open-label verlenging: De patiënten kunnen het onderzoeksmiddel omhoog titreren tot de doeldosis van 50 mg/kg/dag. De patiënten zullen deze dosis vervolgens behouden tot het bezoek voor het einde van de behandeling, met de optie om de dosis te verhogen of te verlagen, indien de onderzoeker van mening is dat dit nodig is, tot maximaal 50 mg/kg/dag.

Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerkingen kwamen voor bij patiënten (voornamelijk kinderen met epilepsie) die CBD-drank gebruikten in ongecontroleerde onderzoeken. Van al deze bijwerkingen werd aangenomen dat ze door het onderzoeksgeneesmiddel werden veroorzaakt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 10% van de patiënten) waren: diarree, vermoeidheid of slaperigheid en minder eten dan gewoonlijk.

Andere vaak voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 10% van de patiënten die CBD-drank gebruikten in ongecontroleerde onderzoeken):

- Meer eten dan gewoonlijk, gewichtstoename of -verlies
- Zich lusteloos voelen
- Moeite met coördinatie, beweging of lopen
- Grotere hoeveelheden geneesmiddelen in het lichaam dan gewoonlijk
- Stuiptrekkingen (toevallen/aanvallen)

Er zijn veranderingen in leverfunctiebloedtests en uitslag gemeld bij patiënten.

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 belangrijkste inclusie criteria zijn:; • De patiënt is mannelijk of vrouwelijk met een leeftijd van één tot en met 65 jaar.

- De patiënt en/of ouder(s)/wettelijke vertegenwoordiger is bereid en in staat om geïnformeerde toestemming/instemming voor deelname aan het onderzoek te geven.
- Goed gedocumenteerde klinische achtergrond van epilepsie.
- Klinische diagnose van TSC in overeenstemming met de criteria die zijn afgesproken tijdens de International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference in 2012.
- Alle geneesmiddelen of interventies voor epilepsie (inclusief ketogeen dieet en alle apparaten voor neurostimulatie bij epilepsie) moeten gedurende één maand vóór screening stabiel zijn geweest en de patiënt is bereid tijdens het gehele onderzoek een stabiel regime te handhaven.; Aan het einde van de baselineperiode moeten de patiënten ook aan de volgende criteria voldoen:
- Heeft ten minste 90% van de IVRS-gesprekken voltooid tijdens de eerste 28 dagen van de baselineperiode (minimaal 25 voltooide gesprekken).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De belangrijkste exclusie criteria zijn:; • Patiënt heeft een voorgeschiedenis van pseudo-aanvallen.

- De patiënt heeft algehele anesthesie ondergaan in de vier weken vóór screening of randomisatie.
- De patiënt heeft een operatie voor epilepsie ondergaan in de zes maanden vóór screening.
- De patiënt wordt beoordeeld voor een operatie voor epilepsie of een andere ingreep waarbij algehele anesthesie nodig is gedurende de geblindeerde fase van het onderzoek.
- De patiënt heeft gedurende minder dan een jaar felbamaat gebruikt vóór screening.
- De patiënt gebruikt een orale mTOR (mammalian target of rapamycin)-remmer.
- De patiënt gebruikt op dit moment recreatieve of medicinale cannabis of geneesmiddelen op basis van cannabinoïden of heeft deze gebruikt binnen de drie maanden vóór screening en is niet bereid zich hiervan voor de duur van het onderzoek te onthouden.
- De patiënt heeft een groeiende tumor die, naar het oordeel van de onderzoeker, invloed zou kunnen hebben op het primaire eindpunt.
- De patiënt is een vrouw die kinderen kan krijgen, of een man wiens partner kinderen kan krijgen, tenzij hij/zij bereid is ervoor te zorgen dat hij/zij of zijn/haar partner een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruikt (bijv. hormonale anticonceptiva, spiraaltje of intra-uterien hormoonafgiftesysteem, bilaterale afsluiting van de eileiders, partner heeft vasectomie ondergaan, seksuele onthouding) tijdens het onderzoek en gedurende drie maanden daarna.
- Een vrouwelijke patiënt die zwanger is (positieve zwangerschapstest), borstvoeding geeft of van plan is in de loop van het onderzoek of gedurende drie maanden daarna zwanger te worden.
- De patiënt heeft een onderzoeksmiddel ontvangen binnen 12 weken vóór het screeningsbezoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-12-2017
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Epidiolex
Generieke naam:	Cannabidiol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-12-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2015-002154-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02544763
CCMO	NL59055.078.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 09-12-2019

Datum resultaten gemeld: 10-01-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

26-12-2021