

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van OV101 bij kinderen met het syndroom van Angelman (NEPTUNE)

Gepubliceerd: 10-12-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Alle onderzoeksdoelstellingen met betrekking tot de werkzaamheid worden beoordeeld in de pediatrie AS-onderzoekspopulatie van proefpersonen van 4 tot 12 jaar oud. Alle onderzoeksdoelstellingen met betrekking tot de veiligheid worden beoordeeld in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49584

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NEPTUNE

Aandoening

- Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen

Synoniemen aandoening

Angelman Syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ovid Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Ovid Therapeutics Inc., Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Angelman Syndroom, GABA, OV101-19-001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheidsbeoordelingen bestaan uit de CGI I-AS, de CGI S-AS, de VABS 3, de CSHQ, de Peds QL (modules voor hersenverlamming, multidimensionale vermoeidheid en impact op familie), actigrafie en slaapdagboek.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische beoordelingen en analyse:

Op dag 1 nemen alle proefpersonen hun eerste dosis onderzoeksmiddel overdag in op de onderzoekslocatie en wordt bloed afgenomen om de OV101-concentraties in het plasma te bepalen op 3 tijdstippen na de eerste dosis: 45 minuten $\pm$ 15 minuten, 90 minuten $\pm$ 15 minuten en 4 uur $\pm$ 30 minuten. Medewerkers van de onderzoekslocatie noteren het tijdstip van de toediening en het tijdstip van de bloedafnamen. Het plaatselijk aanbrengen van een verkoelend middel of lokaal anestheticum is, indien nodig, toegestaan. Er wordt ongeveer 2 ml bloed afgenomen per PK-monster, met een totaal van 6 ml tijdens dag 1. Bloedmonsters worden binnen 2 uur verwerkt tot plasma. Plasmamonsters worden ingevroren, bewaard en verstuurd volgens de aanwijzingen die aan de onderzoekslocatie worden gegeven. De PK-monsters worden geanalyseerd op OV101-concentraties aan de hand van een gevalideerde bioanalytische assay door een bioanalytische

faciliteit die door de opdrachtgever is ingehuurd. Plasmaconcentraties van OV101 op elk van de 3 bovenstaande tijdstippen na de eerste dosis worden bepaald voor minimaal 3 beoordeelbare *sentry-proefpersonen* die OV101 krijgen binnen elke leeftijdsgroep (9 tot 12 jaar en 4 tot 8 jaar). Plasmaconcentraties worden binnen elk tijdvenster beoordeeld door de IDMC om te bevestigen dat de individuele concentratie/tijdgegevens van OV101 in lijn zijn met de overeenkomende gegevens die eerder zijn verzameld voor adolescenten.

De concentratie/tijdgegevens van OV101 die zijn verzameld aan de hand van de kleine monsterafnames in dit onderzoek worden tijdens het EOS onderworpen aan populatie-PK-modellering. Vervolgens worden de daaruit voortvloeiende inschattingen van blootstelling beoordeeld aan de hand van gevalideerde, fysiologisch gebaseerde PK (PBPK)-modellering om de voorspelde inschattingen van blootstelling voor de kinderen van 2 tot 12 jaar in verschillende gewichtsgroepen te bevestigen. De populatie-PK-blootstellingsparameters van OV101 in plasma worden verder beoordeeld aan de hand van een PBPK-model dat specifiek voor OV101 is ontwikkeld met een commercieel beschikbaar PBPK-softwareplatform dat gebruikt wordt voor bestaande gegevens van volwassen en adolescent proefpersonen. De details van de PBPK-modellering worden afzonderlijk bekend gemaakt. Naast inschattingen van de C_{max} en AUC voor wat betreft blootstelling kunnen ook de eliminatiehalfwaardetijd en t_{max}-waarden worden ingeschat.

Veiligheidsbeoordelingen:

3 - Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderz ... 2-05-2025

Veiligheidsbeoordelingen bestaan onder meer uit frequentie, ernst en causaliteit van bijwerkingen (waaronder ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die leiden tot stopzetting van het onderzoek) en andere veiligheidsbeoordelingen waaronder beoordeling van suïcidaliteit (ABC-I), inzamelen van dagboeken voor epileptische aanvallen, klinische laboratoriumbeoordelingen, metingen van vitale functies en lichamelijk onderzoek. Er wordt naar verwachting in totaal 7 ml bloed afgenomen voor laboratoriumbepalingen bij het keurings- en baselinebezoek en bij de bezoeken in week 6 en week 12. De totale hoeveelheid bloed die wordt afgenomen, is niet meer dan 19 ml in een periode van 30 dagen. Dit is in overeenkomst met de aanbevelingen van de Office for Human Research Protections van het Amerikaanse Department of Health and Human Services van 3 ml/kg tot een totaal van 50 ml in 8 weken (tabel 2 in Howie 2011).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ovid Therapeutics Inc. (Ovid) ontwikkelt OV101 (gaboxadol) voor de behandeling van zeldzame genetische aandoeningen die verband houden met ernstige ontwikkelings- en gedragsproblemen en waarvoor geen goedgekeurde behandelingen bestaan, zoals het syndroom van Angelman (AS) en fragiele X-syndroom. Gaboxadol werd in eerste instantie ontwikkeld voor de behandeling van insomnia door H. Lundbeck A/S en Merck, maar de ontwikkeling werd stopgezet in 2007. Uitgebreide niet klinische en klinische gegevens werden gegenereerd tijdens de eerste ontwikkelingsstadia, waaronder gegevens van blootstelling aan gaboxadol bij meer dan 4300 volwassen proefpersonen met insomnia en ongeveer 500 volwassen proefpersonen in onderzoeken die geen verband hielden met insomnia.

Het syndroom van Angelman is een ernstige, complexe en zeldzame neurogenetische aandoening die naar schatting voorkomt bij 1 op de 10.000 tot 24.000 levendgeborenen. De aandoening gaat gepaard met een verstoorde expressie van

het ubiquitine-eiwitligase-E3A-gen (UBE3A). Hoewel UBE3A tot expressie komt in beide genkopieën in de cellen van andere weefsels, wordt in neuronen het paternale allel preferentieel op inactief gezet door middel van het epigenetische proces dat *imprinting* wordt genoemd. Daarom leidt een verandering in de maternale kopie van UBE3A tot AS. Klinische bevindingen variëren in ernst en bestaan onder andere uit ontwikkelingsachterstand/verstandelijke handicap, bewegings- en/of evenwichtsstoornis en bevestigd bewegen van ledematen. Unieke gedragskenmerken zijn onder andere een gelukkige, blijde uitstraling bij kinderen die in combinatie daarmee makkelijk aan het lachen te maken en snel te prikkelen zijn (dit komt tot uiting in het fladderen met de handen en stereotypische bewegingen). Mensen met AS hebben vaak een motorische disfunctie bij het lopen en in het evenwicht, ernstige ontwrichtingen van de slaap, weinig tot geen spraak, een korte aandachtsboog, angst en epileptische aanvallen met karakteristieke, afwijkende patronen op het elektro-encefalogram. Huidige behandelingen zijn gericht op het onder controle houden van de symptomen en bestaan onder andere uit anti*epileptica om de epilepsie te behandelen en medicatie voor slaap- en gedragsproblemen (bijv. angst). Overige behandelingen bestaan uit logopedie, fysiotherapie, ergotherapie en voorlichting. Opmerkelijk genoeg richten huidige behandelingen zich niet op de onderliggende gebreken in de hersenen.

OV101 is de eerste zeer selectieve, extrasynaptische gamma-aminoboterzuur (GABA)-receptoragonist die zich als een orthosterische agonist bindt aan de *4- en *-bevattende sub-eenheid van extrasynaptische GABA-receptoren. Uit onderzoek is gebleken dat afwezigheid (of disfunctie) van Ube3a leidt tot een afwijkende toename van de opname van GABA, wat de belangrijkste remmende neurotransmitter in de hersenen is. De tonische remming van de extrasynaptische GABA-receptoren bevordert het doorslapen. In een muismodel van AS werd aangetoond dat OV101 de tonische remming herstelde bij Ube3a-deficiënte cerebellaire neuronen en motorische afwijkingen corrigeerde bij muizen met een Ube3a-deficiëntie (6). Deze resultaten wijzen erop dat OV101 de motorische disfunctie kan verlichten die wordt gezien bij mensen met AS. Het vermogen van OV101 om deze tonische remming te versterken is het belangrijkste verschil met alle andere GABA-erge middelen, waaronder benzodiazepinen, zolpidem, zaleplon, zopiclon, barbituraten, neurosteroïden en geneesmiddelen die effect hebben op het metabolisme of de opname van GABA. In tegenstelling tot veel van deze geneesmiddelen, die allosterische modulatoren zijn en daarom endogeen GABA nodig hebben om te werken, is OV101 een GABA-agonist die kan werken bij gebrek of afwezigheid van GABA. Naast de gegevens over presynaptische disfunctie, die leidt tot verminderde tonische remming, zijn er aanvullende onderzoeken uitgevoerd die aangeven dat OV101 potentie heeft bij de behandeling van AS, onder meer vanwege het effect op de slaap- en cognitiedomeinen die verstoord zijn bij proefpersonen met AS.

Fase 2- en fase 3-onderzoeken bij volwassen proefpersonen met primaire insomnia toonden aan dat OV101 effectief is bij het herstellen van klassieke slaapparameters (in slaap vallen en doorslapen) en trage-golf-slaap, wat leidt

tot een verbetering van de kwaliteit en de herstellende werking van slapen.

Doel van het onderzoek

Alle onderzoeksdoelstellingen met betrekking tot de werkzaamheid worden beoordeeld in de pediatrische AS-onderzoekspopulatie van proefpersonen van 4 tot 12 jaar oud. Alle onderzoeksdoelstellingen met betrekking tot de veiligheid worden beoordeeld in de pediatrische AS-onderzoekspopulatie van proefpersonen van 2 tot 12 jaar oud.

Primaire doelstelling:

- * Het beoordelen van de werkzaamheid van OV101 ten opzichte van placebo zoals beoordeeld aan de hand van de Clinical Global Impressions-Improvement-Angelman syndrome (CGI-I-AS)-score in week 12.

De secundaire werkzaamheidsdoelstellingen van dit onderzoek zijn:

Het beoordelen van de werkzaamheid van OV101 ten opzichte van placebo: met betrekking tot de duur van het inslapen (latency of sleep onset, LSO), efficiëntie van slaap en slapen overdag, beoordeeld aan de hand van actigrafie. op het gebied van communicatie, socialisering, vaardigheden voor het dagelijks leven, motorische functie en onaangepast gedrag, beoordeeld aan de hand van de Vineland Adaptive Behavior Scale, 3e editie (VABS 3). op basis van de Clinical Global Impressions-Improvement-Angelman syndrome (CGI-I-AS)-score.

Het beoordelen van de relatie van de CGI-S-AS Symptoms Overall- en CGI-S-AS-domeinen op baseline met CGI-I-AS in week 12.

Tertiaire doelstellingen:

De tertiaire werkzaamheidsdoelstellingen van dit onderzoek zijn het beoordelen van de werkzaamheid van OV101 ten opzichte van placebo:

- * met betrekking tot de totale slaaptijd en de totale activiteit, beoordeeld met behulp van actigrafie
- * op basis van gegevens uit het slaapdagboek (gemeld door mantelzorger)
- * op basis van de Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ)
- * op basis van de Pediatric Quality of Life Inventory* (Peds QL*) (modules voor hersenverlamming, multidimensionale vermoeidheid en impact op familie).

Farmacokinetische doelstellingen:

De farmacokinetische (PK) doelstellingen van dit onderzoek zijn het maken van een inschatting van de systemische plasmablootstelling aan OV101 (maximale plasmaconcentratie [C_{max}] en gebied onder de concentratietijd-kromme [AUC]) na een enkele orale dosis aan de hand van beperkte monsternamen en een populatie-PK-benadering. Daarnaast is het doel om de geschatte PK-parameters te beoordelen in het kader van een gevalideerd, fysiologisch gebaseerd PK (PBPK)-model voor de pediatrische onderzoekspopulatie van 2 tot 12 jaar oud.

Veiligheidsdoelstellingen:

De veiligheidsdoelstellingen van dit onderzoek zijn het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van OV101 bij proefpersonen van 2 tot 12 jaar oud, waaronder gegevens uit dagboeken over epileptische aanvallen en beoordeling van suïcidaliteit.

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet:

Het onderzoek bestaat uit een keuringsperiode in de 28 dagen voorafgaand aan dag 1; een bezoek op dag 1 voor baselinebeoordelingen, de eerste dosis onderzoeksmiddel en kleine bloedafname; volgende doses van het onderzoeksmiddel worden elke avond ongeveer 30 minuten voor bedtijd ingenomen gedurende 12 weken beginnend op dag 2; en onderzoeksbezoeken voor werkzaamheids en veiligheidsbeoordelingen gedurende een behandelperiode van 12 weken. Na het baselinebezoek zijn er bezoeken aan de onderzoekslocatie in week 6 en week 12 (einde behandeling). Voor de veiligheid worden er telefoongesprekken gehouden op het moment dat de dosis van het onderzoeksmiddel wordt verhoogd (dag 6 en dag 11). Tenzij een proefpersoon besluit om mee te doen aan het open-label vervolgonderzoek ELARA vindt er een telefoongesprek voor de veiligheid plaats bij het einde van het onderzoek ongeveer 2 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid gerelateerd aan het stoppen van de behandeling. Voor proefpersonen die in aanmerking komen voor deelname aan het ELARA-onderzoek en dit ook willen, is het EOT-bezoek van NEPTUNE hun EOS-bezoek van NEPTUNE. De totale duur van het onderzoek voor een proefpersoon is ongeveer 18 weken.

Willekeurige toewijzing van proefpersonen voor werkzaamheidsbeoordeling (aan een behandeling met ofwel OV101 ofwel placebo in een verhouding van 1:1) wordt gestratificeerd op basis van leeftijd op het moment van baseline voor alle onderzoekslocaties, met een maximum van 12 proefpersonen per onderzoekslocatie. De randomisatie wordt opgedeeld in de volgende strata: 9 tot en met 12 jaar en 4 tot en met 8 jaar, met ten minste 24 proefpersonen per stratum. Er worden maximaal 5 proefpersonen van 2 tot en met 3 jaar ingeschreven alleen voor veiligheids- en PBPK-beoordelingen, en zij worden toegewezen aan een behandeling met OV101. Binnen de leeftijdsgroep wordt de dosering toegewezen op basis van het lichaamsgewicht bij keuring.

Voor iedere proefpersoon worden de keuringsbeoordelingen afgerond in de 28 dagen voorafgaand aan dag 1 (baseline). Op dag 1 krijgt iedere proefpersoon die aan alle geschiktheidscriteria voldoet de eerste toegewezen doordrukstrips met capsules onderzoeksmiddel volgens de behandelcode. Dit is voldoende tot het bezoek in week 6. Het onderzoeksmiddel wordt op een vergelijkbare manier uitgereikt tijdens het bezoek in week 6. Mantelzorgers/LAR*s krijgen een extra doordrukstrip voor het geval een onderzoeksbezoek onverwacht wordt uitgesteld.

Op dag 1 nemen proefpersonen hun eerste dosis onderzoeksmiddel overdag in op de onderzoekslocatie en wordt bloed afgenomen 45 minuten $\pm$ 15 minuten, 90 minuten $\pm$ 15 minuten en 4 uur $\pm$ 30 minuten na de toediening om de OV101-concentraties

te bepalen (kleine afname voor populatie-PK-modellering). Proefpersonen nemen alle daaropvolgende doses ongeveer 30 minuten voor ze naar verwachting naar bed gaan in, te beginnen op de avond van dag 2.

Elke dosis onderzoeksmiddel voor de proefpersoon (OV101 of placebo) wordt aangepast ten opzichte van de startdosis tot de onderhoudsdosis volgens het titratieschema, zoals te verdragen door de proefpersoon. Op dag 1 tot en met 5 krijgt iedere proefpersoon de startdosis. Op dag 6 wordt iedere proefpersoon verhoogd naar de onderhoudsdosis. Telefoongesprekken ter beoordeling van de verdraagbaarheid vinden plaats op dag 6 en dag 11. De onderhoudsdosis wordt vastgesteld op basis van het gewicht van de proefpersoon bij de keuring en wordt voortgezet tot EOT.

Het naar beneden aanpassen van de dosis kan worden toegestaan als er zorgen zijn met betrekking tot de verdraagbaarheid van OV101. Ongeplande bezoeken aan de onderzoekslocatie zijn op elk moment optioneel om de verdraagbaarheid te bevestigen.

Toewijzing van de proefpersoon aan de behandeling is gestratificeerd en gestadieerd op leeftijd en wordt gemedieerd door een onafhankelijke gegevensbewakingscommissie (Independent Data Monitoring Committee, IDMC). Proefpersonen die 9 tot 12 jaar oud zijn op baseline, beginnen het eerst met de behandeling. De eerste deelnemende, gerandomiseerde proefpersonen worden gebruikt om ten minste 3 beoordeelbare PK-monsters voor OV101 te verzamelen in elke leeftijdsgroep voor de werkzaamheid. Deze proefpersonen worden *sentry-proefpersonen* genoemd. Een leeftijdscohort mag niet met de behandeling beginnen zonder dat de IDMC de verdraagbaarheid en PK bij de *sentry-proefpersonen* heeft beoordeeld bij het eerdere, oudere cohort. De verdraagbaarheidsbeoordeling van de *sentry-proefpersonen* op dag 11, 5 dagen na de start van de onderhoudsdosis, wordt ter beoordeling doorgestuurd naar de IDMC als geblindeerde gegevens. Als de IDMC van mening is dat de verdraagbaarheid en PK aanvaardbaar zijn, mogen proefpersonen die op baseline 4 tot 8 jaar oud waren, beginnen met de behandeling (de start van de behandeling in de leeftijdsgroep van 9 tot 12 jaar gaat door tijdens de beoordeling). Op een vergelijkbare manier mogen proefpersonen die op baseline 2 tot 3 jaar oud waren, beginnen met de behandeling zodra de IDMC de verdraagbaarheid bij de 'sentry-proefpersonen' van 4 tot 8 jaar oud heeft beoordeeld en goedgekeurd (de start van de behandeling in de leeftijdsgroep van 4 tot 8 jaar gaat door tijdens de beoordeling).

De LAR*s/mantelzorgers vullen namens de proefpersonen slaapdagboeken in voor de perioden waarin de proefpersoon volgens planning de actigraaf draagt. Tijdens het keuringsbezoek krijgt iedere proefpersoon een actigraaf, zodat er actigrafische gegevens verzameld kunnen worden gedurende 7 opeenvolgende dagen voordat ze moeten reizen voor het baselinebezoek. In de keuringsperiode van 28 dagen kunnen proefpersonen 3 pogingen doen om de actigraaf te dragen gedurende ten minste 7 opeenvolgende dagen. Proefpersonen worden uitgesloten van deelname nadat de pogingen om de actigraaf gedurende 7 opeenvolgende dagen te dragen 3

keer mislukt zijn. Actigrafiegegevens die zijn verzameld tijdens de eerste periode van 7 opeenvolgende dagen, waarvan 2 weekenddagen tijdens de keuring, worden gebruikt als actigrafiebeoordeling op baseline. In deze 7 opeenvolgende dagen dienen 2 opeenvolgende weekenddagen te zitten en dit mogen geen reisdagen zijn. De actigraaf moet gedurende maximaal 14 dagen gedragen worden voorafgaand aan de reis naar de geplande bezoeken aan de onderzoekslocatie in week 6 en week 12 om zo gegevens te verzamelen van ten minste 7 opeenvolgende dagen, waaronder 2 opeenvolgende weekenddagen. Als de proefpersoon een extra poging nodig heeft om de actigraaf 7 opeenvolgende dagen (waaronder 2 opeenvolgende weekenddagen) te dragen na het bezoek in week 6, krijgt de proefpersoon een actigraaf die gedurende 7 dagen na week 6 gedragen moet worden.

De LAR/mantelzorger vult namens de proefpersoon papieren dagboeken over epileptische aanvallen in tijdens het gehele onderzoek, vanaf uitgifte ervan tijdens de keuring (en bij onderzoeksbezoeken) tot en met week 12 (EOT).

Veiligheidsinformatie wordt verzameld tijdens telefoongesprekken op dag 6 en dag 11 en tijdens het EOS-bezoek, evenals tijdens elk bezoek aan de onderzoekslocatie. De LAR/mantelzorger van iedere proefpersoon wordt gevraagd contact op te nemen met het onderzoekscentrum als de proefpersoon een bijwerking krijgt, niet in staat is het onderzoeksmiddel in te nemen zoals voorgeschreven of het niet verdraagt de actigraaf te dragen.

Naar het oordeel van de onderzoeker kunnen proefpersonen tijdens het gehele onderzoek ook beoordeeld worden bij ongeplande bezoeken aan de kliniek in verband met de veiligheid van de proefpersoon. Tijdens ongeplande bezoeken krijgen proefpersonen vragen over bijwerkingen en veranderingen in gelijktijdige medicatie en worden ze beoordeeld op suicidaliteit.

Laboratoriumbepalingen voor de beoordeling van de veiligheid kunnen uitgevoerd worden. Een periodieke tussentijdse beoordeling van veiligheidsgegevens wordt uitgevoerd door de IDMC en maakt deel uit van gebruikelijke activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking.

Geschatte duur van het onderzoek:

Nadat geïnformeerde toestemming is verkregen, worden er keuringsbeoordelingen uitgevoerd in de 4 weken voorafgaand aan baseline, direct gevolgd door behandeling gedurende 12 weken en een follow upperiode van 2 weken (voor proefpersonen die niet meedoen aan het ELARA-onderzoek). Dit komt neer op een maximale deelnameduur van 18 weken voor afzonderlijke proefpersonen. Voor elke proefpersoon zijn er vier onderzoeksbezoeken gepland.

Voor proefpersonen die ervoor kiezen mee te doen aan het open-label vervolgonderzoek ELARA valt het EOT-bezoek van NEPTUNE samen met het baselinebezoek voor ELARA en zijn er slechts 3 geplande bezoeken aan de onderzoekslocatie. Voor NEPTUNE-proefpersonen die meedoen aan ELARA vindt het EOS-bezoek dat ongeveer 2 weken na het EOT-bezoek gepland staat alleen plaats tijdens het ELARA-onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De dosering van het onderzoeksmiddel wordt toegewezen op basis van het lichaamsgewicht

tijdens het keuringsbezoek. Het onderzoeksmiddel wordt volgens tabel 1 getitreerd van de startdosis naar de onderhoudsdosis. Als een proefpersoon bij randomisatie op dag 1 wordt toegewezen aan placebo, komt het aantal capsules per dosis overeen met het aantal OV101-capsules voor een proefpersoon van hetzelfde gewicht. De toediening begint met de startdosis gedurende de eerste 5 dagen. Op dag 6 wordt de verdraagbaarheid beoordeeld door de onderzoeker. Als er geen zorgen bestaan over de verdraagbaarheid (bijv. erge slaperigheid, duizeligheid, braken, negatieve gedragsveranderingen) en er door de LAR/zorgverlener of de onderzoeker geen bijwerking die te maken heeft met het onderzoeksmiddel is gezien sinds dag 1, wordt de dosis OV101 verhoogd naar de onderhoudsdosis voor de duur van het onderzoek. De onderhoudsdosis die is vastgesteld bij de keuring blijft gelijk gedurende het onderzoek. Als er zorgen over de verdraagbaarheid worden waargenomen op dag 6, stopt de proefpersoon met het onderzoeksmiddel. De onderhoudsdosis van de proefpersoon gedurende het onderzoek wordt vastgesteld op basis van het gewicht van de proefpersoon bij het keuringsbezoek en de proefpersoon moet de onderhoudsdosis blijven innemen vanaf de beoordeling op dag 6 tot EOS. Verdraagbaarheid wordt opnieuw beoordeeld tijdens het telefoongesprek op dag 11 wanneer de proefpersoon de onderhoudsdosis inneemt. De onderzoeker kan verlaging van de dosis met 1 capsule starten op dag 11 (tabel 2) op basis van de beoordelingen van de onderzoeker van de verdraagbaarheid en bijwerkingen of medische noodzaak. Als de verlaagde dosis wordt ingesteld, moet de onderzoeker de verdraagbaarheid met het aangepaste dosisregime opnieuw beoordelen binnen 3 dagen na de dosisverandering. Er mogen geen verdere veranderingen in het dosisregime worden aangebracht na dag 15. Als de verdraagbaarheid niet aanvaardbaar is op een ander moment tijdens de 12 weken behandeling, dient de onderzoeker de situatie te bespreken met de medische monitor of zijn/haar vertegenwoordiger. Alle gevallen van ondraaglijkheid moeten worden vastgelegd als bijwerking. De dagelijkse dosis mag voor geen van de proefpersonen lager zijn dan de verlaagde onderhoudsdosis die aangegeven staat in tabel 2. Als een proefpersoon de verlaagde onderhoudsdosis niet kan verdragen, moet die proefpersoon stoppen met de behandeling. Alle dosisaanpassingen of veranderingen in de doseringen moeten vastgelegd worden in het elektronische >case report form> en motivering ter onderbouwing moet worden vastgelegd in het medische dossier of in een ander geschikt brondocument.

Inschatting van belasting en risico

OV101 is bij volwassen en adolescente proefpersonen met AS onderzocht. In dit onderzoek werden 58 patiënten eenmaal daags (15 mg tegen bedtijd) of tweemaal daags (10 mg in de ochtend, 15 mg tegen bedtijd) behandeld met OV101 en werden 29 patiënten behandeld met een placebo. De bijwerkingen die vaak (bij 10 of meer op de 100 deelnemers) werden waargenomen bij alle proefpersonen die OV101 kregen, waren:

- * Maag-darmkanaal * overgeven, misselijkheid (het gevoel hebben te moeten overgeven), diarree, verminderde eetlust
- * Gedrag * somnolentie (slaperigheid), prikkelbaarheid, agressie
- * Neurologisch * epileptische aanval
- * Overig * pyrexie (koorts), nasofaryngitis (loopneus, keelpijn), infectie van de bovenste luchtwegen (verkoudheid), huiduitslag

OV101 is eerder getest bij meer dan 3.396 proefpersonen. Dit gebeurde in een dosis van 5 tot 20 mg in 3 andere onderzoeken voor deelnemers met insomnia (slaapprobleem). De bijwerkingen die bij de dosis van 15 mg vaak (bij 2 op de 100 deelnemers) werden waargenomen zijn:

- * Duizeligheid
- * Somnolentie (Sslaperigheid)
- * Misselijkheid
- * Overgeven
- * Hoofdpijn

Bloedafname

Het afnemen van bloed kan soms pijn/ongemak veroorzaken op de plaats waar het bloed wordt afgenomen, inclusief blauwe plekken, bloedingen, (soms) een licht gevoel in het hoofd (soms) en zelden infectie of flauwvallen (zelden). Tijdens het gehele onderzoek wordt ongeveer 37 ml bloed afgenomen.

Vragenlijsten over welzijn en gedrag van het kind:

Sommige vragen in deze vragenlijsten kunnen leed angst veroorzaken bij de ouder/verzorger of maken dat deze zich ongemakkelijk voelt.

Contactpersonen

Publiek

Ovid Therapeutics Inc.

1460 Broadway -
- NY 10036 New York
US

Wetenschappelijk

Ovid Therapeutics Inc.

1460 Broadway -
- NY 10036 New York
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Is man of vrouw en 2 tot en met 12 jaar oud op het moment van geïnformeerde toestemming.
2. Heeft een diagnose van AS met moleculaire bevestiging.
3. Heeft een CGI-S-AS-score van 3 of hoger.
4. Voldoet aan het volgende bij de leeftijd passende gewichtscriterium:
 - a) Proefpersonen van 2 tot 3 jaar moeten een lichaamsgewicht van minimaal 9 kilo hebben.
 - b) Proefpersonen van 4 jaar en ouder moeten een gewicht hebben van 17 tot en met 64 kg.
5. Heeft een wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger (legally acceptable representative, LAR)/mantelzorger die in staat is schriftelijke toestemming te verlenen en naar alle geplande onderzoeksbezoeken kan komen, toezicht houdt op de toediening van het onderzoeksmiddel en feedback geeft over de klachten en het functioneren van de proefpersoon zoals beschreven in het protocol.
6. Stemt in met het protocol. Proefpersonen die instemming geven, moeten dat tijdens hetzelfde bezoek doen als waarin de LAR/mantelzorger schriftelijke toestemming verleent.
7. Kan het onderzoeksmiddel in de vorm van capsules inslikken met water of de inhoud van de capsules innemen nadat de inhoud van elke capsule op 1 theelepel met vetarm half vloeibaar voedsel is gestrooid.
8. Als een proefpersoon op dit moment ook andere medicatie gebruikt, zoals anti-epileptica, gabapentine, clonidine, trazodon, melatonine of een speciaal dieet, moet het regime van die proefpersoon stabiel zijn gedurende ten minste 4 weken voor dag 1 (eerste dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend) en moet dat gebruikt blijven worden tijdens het hele onderzoek (naar het oordeel van de onderzoeker).
9. Als een proefpersoon kind is in een gezin waarin meerdere kinderen de diagnose AS hebben, dan mag maar een van de kinderen meedoen aan het onderzoek. De oudste in aanmerking komende proefpersoon zou in dat geval moeten worden ingeschreven (het oordeel van de onderzoeker kan gebruikt worden om een jonger

broertje/zusje in te schrijven).

10. Heeft LAR(*s)/mantelzorger(s) die ermee instemmen de persoonlijke medische gegevens van de proefpersoon of informatie over het onderzoek niet te plaatsen op een website, online prikbord(en), online supportgroepen of sociale-mediasites (bijv. Facebook, Instagram, Twitter, enz.) totdat gemeld wordt dat het onderzoek is afgerond.

11. Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen (gedefinieerd als het hebben gehad van de eerste menstruatie), moeten instemmen met het gebruik van een zeer effectieve of aanvaardbare vorm van anticonceptie tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na de laatste dosis in het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een bijkomende of gelijktijdige ziekte (bijv. ziekte van het maagdarmsstelsel, de nieren, de lever, het hormoon- of ademhalingsstelsel of het cardiovasculaire systeem), aandoening of een klinisch significante bevinding bij de keuring die de uitvoering van het onderzoek zou kunnen beïnvloeden of die naar de mening van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico met zich mee zou brengen voor de proefpersoon.

2. Heeft epileptische aanvallen die niet goed onder controle zijn, gedefinieerd als:

a. Wekelijkse epileptische aanvallen met alle frequenties met een duur van meer dan 3 minuten.

b. Wekelijkse epileptische aanvallen met een frequentie van meer dan 3 keer per week, elk met een duur van minder dan 3 minuten.

c. Naar het oordeel van de onderzoeker.

3. Heeft een van de volgende laboratoriumafwijkingen: totale bilirubine $>1,5 \times$ de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN), tenzij bekend syndroom van Gilbert; alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase $>2,5 \times$ ULN; serumcreatinine $>1,2 \times$ ULN; absolute neutrofielentelling $<1,5 \times 10^9/l$; bloedplaatjes $<80 \times 10^9/l$; hemoglobine <80 g/l; of schildklierstimulerend hormoon $>1,25 \times$ ULN of $<0,8 \times$ de ondergrens van normaal. Opnieuw testen van klinische laboratoriumparameters is mogelijk toegestaan na overleg met de medische monitor of zijn vertegenwoordiger.

4. Het gebruik van benzodiazepinen, zolpidem, zaleplon, zopiclon, eszopiclon, barbituraten of ramelteon om te slapen of minocycline of levodopa in de 4 weken voorafgaand aan dag 1 of tijdens het onderzoek. Benzodiazepinen die nodig zijn voor de behandeling van toestandsangst gerelateerd aan incidentele ingrepen of gebeurtenissen zijn toegestaan en benzodiazepinen zijn ook toegestaan voor het onder controle houden van epileptische aanvallen.

5. Verdraagt het niet, na het doen van 3 pogingen, om de actigraaf gedurende ten minste 7 achtereenvolgende dagen (waaronder 2 achtereenvolgende weekenddagen) te dragen tijdens de 28-daagse keuringsperiode van het onderzoek.

6. Loopt het risico zichzelf en/of anderen schade toe te brengen (naar het

oordeel van de onderzoeker).

7. Heeft meegedaan aan een klinisch onderzoek of heeft een onderzoeksmiddel of -hulpmiddel gebruikt of heeft meegedaan aan een experimentele ingreep in de 30 dagen voor de keuring of doet dat tegelijk met dit onderzoek.

8. Is allergisch voor OV101 of een van de stoffen in het onderzoeksmiddel.

9. De proefpersoon of LAR/mantelzorger is niet in staat om zich aan de onderzoeksvoorschriften te houden (naar het oordeel van de onderzoeker).

10. Is een familielid van de onderzoeker en/of personeel van de onderzoekslocatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-07-2020
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	OV101
Generieke naam:	Gaboxadol monohydrate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-12-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-05-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-08-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2020

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	EUCTR2019-002907-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04106557
CCMO	NL71050.078.19

Resultaten