

EEN FASE II, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK MET PARALLELE GROEPEN OM DE VEILIGHEID, WERKZAAMHEID EN FARMACODYNAMIEK VAN 52 WEKEN BEHANDELING MET BASMISANIL BIJ PROEFPERSONEN VAN 12-14 JAAR MET DUP15Q SYNDROOM TE EVALUEREN, GEVOLGD DOOR EEN OPTIONELE OPEN-LABEL VERLENGINGSPERIODE VAN 2 JAAR.

Gepubliceerd: 16-01-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Deel 1: Evaluatie van de effecten van 52 weken behandeling met basmisanil op kernsymptoomdomeinen van het Dup15q-syndroom (taal en sociale vaardigheden) en het dagelijks functioneren. Deel 2: • Evaluatie van de verdraagbaarheid en veiligheid van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53905

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1 - EEN FASE II, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK MET PA ...
1-05-2025

Aandoening

- Overige aandoening
- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Dup15q Syndroom, neurologische ontwikkelingsstoornis

Aandoening

Dup15q syndrome

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffman la Roche / Genentech inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 5 receptor modulator, Basmisamil, Dup15q syndroom, GABAA α, Pediatrisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

DEEL 1

Primair:

- Vineland-3: Samenstelling van adaptief gedrag

DEEL 2

Veiligheid:

- Incidentie, aard en ernst van AE's en SAE's
 - Incidentie van stopzetting van de behandeling als gevolg van bijwerkingen
 - Incidentie van laboratoriumafwijkingen op basis van hematologie, klinische
- 2 - EEN FASE II, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK MET PA ...

chemie en resultaten van urineonderzoek

- ECG-veranderingen ten opzichte van baseline; incidentie van abnormale

ECG-beoordelingen

- Verandering ten opzichte van baseline in alle aanvalsfrequentie, -duur en -type, zoals gerapporteerd in een aanvalsdagboek door zorgverleners
- Abnormale veranderingen in EEG-registraties in vergelijking met baseline met een focus op tijdens de behandeling optredende epileptiforme afwijkingen
- Systolische en diastolische bloeddruk- en hartslagmetingen
- Suïcidaliteit zoals beoordeeld door middel van vragen uit geselecteerde items aangepast van de C CASA bij deelnemers van 6 jaar en ouder
- Lengte, gewicht, hoofdomtrek
- Tanner-stadiëring in de tijd (bij deelnemers van 9 jaar en ouder)

Zie protocolsectie 3 voor andere eindpunten.

Secundaire uitkomstmaten

Zie protocol sectie 3

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dup15q-syndroom is een zeldzame en ernstige neurologische ontwikkelingsstoornis (NDD) met een grote on vervulde medische behoefte. Het wordt veroorzaakt door maternale duplicatie of triplicatie van de q11.2-q13.1-regio van chromosoom 15, die verschillende genen en niet-coderende regio's bevat.

Deze multi-center, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met parallelle groepen zal de veiligheid, werkzaamheid en farmacodynamiek evalueren van 52 weken basmisanilbehandeling bij kinderen met het

3 - EEN FASE II, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK MET PA ...

1-05-2025

Dup15q-syndroom in de leeftijd van 2 tot 14 jaar. De studie zal de hypothese testen dat negatieve allosterische modulatie van GABAA α 5R een overmatige GABAAR-functie kan aanpakken, aangedreven door de extra GABR-kopieaantallen, zoals geïndexeerd door EEG, en een positieve invloed kan hebben op de belangrijkste kenmerken van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen met het Dup15q-syndroom.

Doel van het onderzoek

Deel 1: Evaluatie van de effecten van 52 weken behandeling met basmisanil op kernsymptoomdomeinen van het Dup15q-syndroom (taal en sociale vaardigheden) en het dagelijks functioneren.

Deel 2:

- Evaluatie van de verdraagbaarheid en veiligheid van maximaal 3 jaar behandeling met basmisanil
- Evaluatie van de effecten van maximaal 3 jaar behandeling met basmisanil op kernsymptoomdomeinen van het Dup15q-syndroom (taal- en sociale vaardigheden) en het dagelijks functioneren
- Evaluatie van de effecten van maximaal 3 jaar behandeling met basmisanil op motoriek, cognitie, taal, sociale vaardigheden, globale indruk van de arts van ernst en verandering, uitdagend gedrag, gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven van de verzorger, globale indruk van de verzorger van ernst en verandering

Zie protocol paragraaf 3 voor verdere doelstellingen.

Onderzoeksopzet

Zie Sectie 1.2 "Schematic of Study Design" figuur 1 van het protocol, pagina 23.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Basmisanil is een klinisch gekarakteriseerde, hersendoordringende en zeer selectieve negatieve allosterische modulator (NAM) van de GABAA α 5R. Basmisanil is ontwikkeld vanwege zijn hoge selectiviteit en specificiteit voor de α 5- bevattende receptoren versus de α 1-, α 2- en α 3-bevattende receptoren, en is verstoken van de anxiogene en proconvulsieve kenmerken van niet-selectieve GABAA NAM's en antagonisten. Het kind krijgt een van de twee onderzoeksbehandelingen: basmisanil of placebo. De onderzoeksbehandeling wordt drie maal per dag ingenomen (>s ochtends, >s middags en >s avonds, met een tussenpoos van minstens 4 uur) vanaf dag 2. DEEL1 De dosis op dag 1 hangt af van de leeftijd van het kind op dag 1: - Dosis: 240 mg voor kinderen van 2- 5 jaar oud - Dosis: 320 mg voor kinderen van 6 -14 De dosis vanaf dag 2 hangt af van de leeftijd van het kind vanaf dag 2: - Dosis: 360 mg voor kinderen van 10 tot 14 jaar oud - Dosis: 240 mg voor kinderen van 6 tot 9 jaar oud - Dosis: 120 mg voor kinderen van 2 tot 5 jaar oud.

DEEL 2: dezelfde dosis als de dosis voor deel 1 vanaf dag 2 zal hier worden gegeven. Placebo of basmisanil worden verpakt in stickverpakkingen. De korrels moeten met zacht voedsel, zoals yoghurt, appelmoes of pudding worden ingenomen. Voor meer informatie, zie de Investigator's Brochure voor basmisanil.

Inschatting van belasting en risico

In sectie 2.3 van het protocol wordt een 'Benefit / Risk Assessment' weergegeven. De onderzoeksbelastingen en risico's worden beschreven in bijlage C en D van de proefpersoneninformatie

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446AA
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2A
Woerden 3446AA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

5 - EEN FASE II, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK MET PA ...

1-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

DEEL 1

- Deelnemers van 2 tot en met 14 jaar op het moment dat de zorgverlener de geïnformeerde toestemming ondertekent.
- Gedocumenteerde verdubbeling (3 kopieën) of verdrievoudiging (4 kopieën) van het chromosoom 15q11.2-q13.1-gebied dat het Prader-Willi/Angelman-kritieke gebied omvat, gedefinieerd als [BP2-BP3]-segment
- Dup15q-syndroom Clinician Global Impression of Severity Scale (Dup15q CGI-S) totale ernstscore ≥ 4 (ten minste matig ziek)
- Specifiek inclusie criterium fase 1: deelnemers van 6 tot 14 jaar met epilepsie.
- Lichaamsgewicht gelijk aan of hoger dan het derde percentiel voor leeftijd
- Mannelijke en vrouwelijke deelnemers: Sommige van de volgende bepalingen zijn mogelijk beperkt toepasbaar op basis van de leeftijdsgroep van de deelnemers aan het onderzoek (d.w.z. tot de leeftijd van 14 jaar) en de aard van de onderzochte ziekte
- Vrouwelijke deelnemers: Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger is, geen borstvoeding geeft
- Mannelijke deelnemers: Mannelijke anticonceptie is niet vereist in dit onderzoek vanwege de minimale sperma-dosis die wordt overgedragen via geslachtsgemeenschap
- De deelnemer heeft een ouder, verzorger of wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger (hierna "zorgverlener") van minimaal 18 jaar, die de lokale taal op de site vloeiend spreekt en in staat en bereid is om schriftelijke geïnformeerde toestemming te verlenen voor de deelnemer volgens de Internationale Raad voor Harmonisatie en lokale voorschriften
- De verzorger van de deelnemer moet bij de deelnemer wonen en naar het oordeel van de onderzoeker in staat en bereid zijn om de huidige toestand van de deelnemer op betrouwbare wijze te beoordelen, de deelnemer bij alle bezoeken aan de kliniek te begeleiden en ervoor te zorgen dat de onderzoeksbehandeling gedurende de studie wordt nageleefd. Dezelfde zorgverlener is in staat en bereid om de beoordelingen door de zorgverlener uit te voeren en is indien nodig telefonisch of per e-mail beschikbaar op de Onderzoekslocatie
- De zorgverlener van de deelnemer is in staat en bereid om elektronische apparaten te gebruiken om informatie over de toestand van de deelnemer te registreren en om thuis beoordelingen uit te voeren en stemt in met bezoeken aan thuisverpleging, als de lokale regelgeving dit toestaat en als de thuisverplegingsdienst beschikbaar is in het land/de regio.

DEEL 2

Alle deelnemers die de 52 weken studiebehandeling in deel 1 voltooien, krijgen de mogelijkheid om over te stappen naar een OLE om basmisanilbehandeling te krijgen voor een duur van ongeveer 2 jaar (deel 2). Deelnemers moeten een apart

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

DEEL 1

- Ongecontroleerde epilepsie, vastgesteld bij screening, gedefinieerd als:
Gebruik van noodmedicatie(s) om meer dan één aanvalsepisode of aanvalscluster per maand te behandelen, gemiddeld in de afgelopen 6 maanden; OF
Gelijktijdig chronisch gebruik van meer dan 4 anti-epileptica, of status epilepticus in de afgelopen 6 maanden, waarbij ziekenhuisopname was vereist voor behandeling hiervan; OF
Geïmplanteerde hulpmiddelen voor de behandeling van geneesmiddelenresistente epilepsie
- Lymfoom, leukemie of een maligniteit in de afgelopen 5 jaar, behalve bij basaalcel- of plaveiselepitheelcarcinomen van de huid, die verwijderd zijn en waarna 3 jaar geen bewijs van gemetastaseerde ziekte is gezien
- Klinisch significante ECG-afwijkingen bij screening, waaronder een gemiddelde drievoudige QTcF > 450 ms voor deelnemers > 10 jaar of een QTcB > 450 ms voor deelnemers tot en met 10 jaar
- Klinisch significante afwijkingen in laboratoriumtestresultaten bij screening (waaronder positieve resultaten voor HIV, hepatitis B en/of hepatitis)
- Toegestane eerdere bestaande medicatie moet een stabiel regime (of frequentie van interventie) hebben gedurende ten minste 6 weken, en ten minste 8 weken voor anti-epileptische behandeling, voorafgaand aan de screening.
- Niet-medicamenteuze / gedragstherapieën mogen niet worden gestopt of opnieuw worden gestart ten minste 6 weken voorafgaand aan de screening en er wordt verwacht dat ze gedurende de gehele duur van het onderzoek stabiel blijven (met uitzondering van veranderingen in verband met de standaardleeftijd en educatieve interventieprogramma's en kleine onderbrekingen zoals ziekte of vakantie).
- Gelijktijdig gebruik van verboden medicijnen (paragraaf 6.5.2). Deelname aan een medicijnonderzoek binnen een maand of binnen 6 × de eliminatiehalfwaardetijd, afhankelijk van welke langer is, voorafgaand aan dosering in het onderzoek.
- Aanzienlijk risico op suïcidaal gedrag, zoals beoordeeld aan de hand van de vraag over suïcidaal gedrag (aangepaste Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessment (C-CASA) [alleen deelnemers ≥ 6 jaar]).
- Bekende overgevoeligheid voor een van de onderzoeksbehandelingen of componenten daarvan, of een geneesmiddel of andere allergie die, naar de mening van de onderzoeker, een contra-indicatie vormt voor deelname aan het onderzoek, inclusief ernstige lactose-intolerantie (bijv. niet in staat om 250 ml [8 oz. of 1 kop] melk, ijs of yoghurt te tolereren).
- Gelijktijdige klinisch relevante ziekte of aandoening of een klinisch significante bevinding bij de screening die de uitvoering van de studie zou

kunnen verstoren of waarvoor de behandeling de uitvoering van de studie zou kunnen verstoren, of die een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de deelnemers aan deze studie.

- Bekende actieve of ongecontroleerde bacteriële, virale of andere infectie (exclusief schimmelinfecties van nagelbedden) of een belangrijke klinisch significante episode van infectie of ziekenhuisopname (gerelateerd aan het voltooien van de antibioticakuur) binnen 6 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling.

DEEL 2

Een deelnemer komt niet in aanmerking voor een studiebehandeling na het einde van Deel 1 van de studie als aan een van de volgende voorwaarden is voldaan:

- De studiebehandeling wordt commercieel op de markt gebracht in het land van de deelnemer en is redelijk toegankelijk voor de deelnemer (bijvoorbeeld, wordt gedekt door de verzekering van de deelnemer of zou anderszins geen financiële problemen veroorzaken voor de deelnemer).
- De sponsor heeft de ontwikkeling van de onderzoeksbehandeling stopgezet of gegevens suggereren dat de onderzoeksbehandeling niet effectief is voor het Dup15q-syndroom.
- De sponsor heeft redelijke zorgen over de veiligheid met betrekking tot de onderzoeksbehandeling.
- Het verlenen van studiebehandeling is niet toegestaan volgens de wet- en regelgeving van het land van de deelnemer.
- De deelnemer stopte voortijdig met de studiebehandeling of trok zich terug uit de studie voordat de 52 weken van de behandeling voltooid waren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2023
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Basmisani
Generieke naam:	Basmisani

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2021-003791-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05307679
CCMO	NL83001.100.22