

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar adjuvante behandeling met ganaxolon bij meisjes met protocadherine 19 (PCDH19)-gerelateerde epilepsie, gevolgd door open-labelbehandeling voor de lange termijn

Gepubliceerd: 05-06-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair: Het beoordelen van de werkzaamheid van GNX in vergelijking met PBO, als adjuvante behandeling voor de behandeling van primaire aanvalstypen bij kinderen met genetisch bevestigde PCDH19-gerelateerde epilepsie tijdens de 17 weken durende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55218

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

4407/0002 Marinus 1042-PCDH19-3002

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

PCDH19-gerelateerde epilepsie; PCDH19 vrouwelijke epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Marinus Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: epilepsie, ganaxolone, kindergeneeskunde, protocadherin 19

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatiecriteria: Aanvallen: Alle aanvaltypes en de frequentie zullen worden vastgelegd in een e-dagboek. De dagen waarop geen aanvallen optreden worden ook vermeld. Subsets met aanvaltypes worden hieronder gedefinieerd. Primair eindpunt (aanvalbeheersing) Het primaire werkzaamheidseindpunt is de procentuele verandering in de 28-daagse primaire aanvalfrequentie tijdens de 17 weken durende DB-fase ten opzichte van de baseline. De primaire aanvaltypes worden gedefinieerd als meetellende focale aanvallen met progressieve hypotonie en verminderd bewustzijn, of enige meetellende focale of gegeneraliseerde aanval met een duidelijke motorische component. Focale en gegeneraliseerde niet-motorische aanvallen en myoklonische aanvallen tellen niet als primair aanvalstype voor het primaire werkzaamheidseindpunt. De analyses van het primaire eindpunt zullen worden uitgevoerd op de som van de individuele meetellende aanvallen en elke reeks van herhaalde niet-meetellende aanvallen (elke voegt 1 aan de som toe). De 28-daagse aanvalfrequentie post-baseline zal worden berekend als het totaal aantal aanvallen in de 17 weken durende DB-behandelingsfase, gedeeld door het aantal dagen met aanvalgegevens in de

fase, vermenigvuldigd met 28. De 28-daagse aanvalsfrequentie bij de baseline zal worden berekend als het totaal aantal aanvallen in de baselinefase, gedeeld door het aantal dagen met aanvalgegevens in de fase, vermenigvuldigd met 28. Het verschil in procentuele verandering in de groepen met GNX en placebo zal worden getest aan de hand van de rangtekentoets van Wilcoxon. De primaire analyse zal worden uitgevoerd in de ITT-populatie. Als er nominale statistische significantie wordt bereikt in de ITT-populatie, wordt de primaire analyse uitgevoerd in het biomarkerpositieve stratum van de ITT-populatie als een secundair eindpunt.

Secundaire uitkomstmaten

- De procentuele verandering in 28-daagse primaire-aanvalsfrequentie tijdens de 17 weken durende DB-fase ten opzichte van de baseline bij biomarkerpositieve proefpersonen
- Percentage proefpersonen met een $\geq 50\%$ afname in frequentie van primaire aanvallen gedurende 28 dagen ten opzichte van de baseline

Secundaire eindpunten (gedrags/neuropsychiatrisch):

- Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF, kleuterschoolversie BRIEF-P)
- Aberrant Behavior Check - Community (ABC-C)
- Children's Sleep Habit Questionnaire (CSHQ)

Verkennde eindpunten: Met uitzondering van de verkennde eindpunten van aanvalsfrequentie in de titratie- en onderhoudsfase van de DB-fase zullen de afgeleide verkennde eindpunten voor aanvallen worden gebaseerd op gegevens aan het einde van de 17 weken durende DB-fase ten opzichte van de prospectieve baselineperiode. Procentuele verandering in 28-daagse

primaire-aanvalsfrequentie tijdens de DB-fase ten opzichte van de baseline bij biomarkernegatieve proefpersonen en vergelijking met biomarkerpositieve

proefpersonen • Rekenkundige verandering in het percentage aanvalsvrije dagen, gebaseerd op alle meetellende focale aanvallen met progressieve hypotonie en verminderd bewustzijn, of iedere meetellende focale of gegeneraliseerde aanval met een duidelijke motorische component. • Percentage proefpersonen met een afname in 28-daagse aanvalsfrequentie $\geq 25\%$, en $\geq 75\%$ ten opzichte van de baseline (titratie + onderhoud en enkel onderhoud). De analyse wordt uitgevoerd voor primaire aanvallen en voor alle aanvalstypen. • Procentuele verandering in 28-daagse aanvalsfrequentie tot het einde van de 4 weken durende titratiefase in de DB-periode ten opzichte van de prospectieve baselineperiode (alle meetellende focale aanvallen met progressieve hypotonie en verminderd bewustzijn, of enige meetellende focale of gegeneraliseerde aanval met een duidelijke motorische component). • Procentuele verandering in 28-daagse aanvalsfrequentie gedurende enkel de onderhoudsfase in de DB-periode (d.w.z. van het einde van de 4 weken durende titratiefase tot het einde van de 17 weken durende DB-fase) ten opzichte van de prospectieve baselineperiode (alle meetellende focale aanvallen met progressieve hypotonie en verminderd bewustzijn, of enige meetellende focale of gegeneraliseerde aanval met een duidelijke motorische component). • Procentuele verandering in 28-daagse aanvalsfrequentie op basis van alle aanvalstypes. • Procentuele verandering per aanvalsubtype. • Percentage proefpersonen dat ten minste eenmaal tijdens de onderhoudsfase van de 17 weken durende DB-fase noodmedicatie neemt. • Aantal doses noodmedicatie. • Blootstellingsresponsanalyse.

Bevindingen op elektro-encefalogram (EEG). Rekenkundige veranderingen in schalen voor kwaliteit van leven: - Quality of Life Inventory - Disability (QI-Disability) - Pediatric

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rationale:

Protocadherine 19 (PCDH19)-gerelateerde epilepsie is een ernstige epileptische aandoening die gekenmerkt wordt door vroeg optredende clusteraanvallen, cognitieve en zintuiglijke beperkingen in verschillende mate, en psychiatrische en gedragsstoornissen die met name van invloed zijn op vrouwen (Camacho 2012). De aandoening wordt veroorzaakt door een geërfde mutatie van het PCDH19-gen, dat zich op het X-chromosoom bevindt. Dit gen codeert voor een calciumafhankelijke cel-celadhesiemolecule die aanwezig is in het centraal zenuwstelsel (CZS; bijv. hippocampus, cerebrale cortex, thalamus, amygdala) en verband lijkt te houden met synaptische transmissie en vorming van synaptische verbindingen tijdens de ontwikkeling van de hersenen (Depienne 2009). De gemiddelde leeftijd voor het ontstaan van aanvallen is bij deze aandoening ongeveer 10 maanden (bereik van 3-38 maanden) (Scheffer 2008, Specchio 2011, Depienne 2011, Cappelletti 2015, van Harssel 2013). De gemiddelde leeftijd voor het eindigen van epileptische aanvallen is ongeveer 12,5 jaar (1-35 jaar). PCDH19-gerelateerde epilepsie is beschreven als een *semiprogressieve* aandoening, wat betekent dat de frequentie van aanvallen in de eerste levensjaren toeneemt (Specchio 2011). In de loop der tijd neemt de aanvalsfrequentie echter af en aanvallen treden minder vaak op bij het ouder worden.

Er is ook bewijs ter ondersteuning van allopregnanolondeficiëntie als mogelijke factor voor het ontstaan van aanvallen bij personen met PCDH19-gerelateerde epilepsie (Tan 2015). Het is vastgesteld dat bij personen met deze genetische mutatie een downregulatie van steroïdhormoonmetaboliserende enzymen is aangetoond, die leidt tot een afname van allopregnanolonwaarden in vergelijking met niet-betroffen controlepersonen van dezelfde leeftijd. Aangezien deze neurosteroïden bekendstaan om de sterke anticonvulsieve eigenschappen, wordt verondersteld dat behandeling met neurosteroïden met soortgelijke werking, of analogen zoals GNX, therapeutische meerwaarde kunnen hebben voor de beheersing van aanvallen.

Ganaxolon is de 3 β -gemethyleerde synthetische analoog van allopregnanolon, een endogene allosterische modulator van γ -aminoboterzuur type A (GABAA)-receptoren in het CZS. Ganaxolon is qua potentie en werkzaamheid vergelijkbaar met allopregnanolon (Carter 1997) bij het activeren van synaptische en

extrasynaptische GABAA-receptoren op een locatie buiten bereik van benzodiazepinen en barbituraten. Voor ganaxolon is beschermende activiteit aangetoond in uiteenlopende modellen voor aanvallen bij knaagdieren (Reddy 2012, Bialer 2010). In klinische onderzoeken is aangetoond dat GNX anticonvulsieve werking heeft, met een aanvaardbaar veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel in het dosisbereik van 900 tot 1800 mg bij volwassenen en kinderen (Sperling 2017, Laxer 2000, Kerrigan 2000, Pieribone 2007). Ook vermindert GNX aanvallen bij kinderen met IS en refractaire pediatrische epilepsie. In een OL-onderzoek werden pediatrische proefpersonen 2 tot 60 maanden met refractaire aanvallen en een voorgeschiedenis van IS behandeld met doses tot 36 mg/kg GNX gedurende maximaal 3 maanden (Kerrigan 2000). Zestien van de 20 proefpersonen voltooiden de behandeling, van wie 15 een voorgeschiedenis van IS hadden. Vijf van de 15 proefpersonen hadden een daling van $\geq 50\%$ in het aantal spasmen t.o.v. de baseline, 5 hadden er een daling van 25 tot 50% en 5 hadden er een daling van $< 25\%$. Een proefpersoon werd spasmevrij en 1 niet-responder (met een afname van $< 25\%$) was spasmevrij van week 2 tot 7.

Er was sprake van een anticonvulsief behandelingseffectsignaal voor GNX bij PCDH19-gerelateerde epilepsie in een lopend verkennend OL-onderzoek (onderzoek 1042-0900) met flexibele dosis GNX bij kinderen (leeftijd 2-15 jaar) met zeldzame genetische epilepsies (inclusief PCDH19) met onbeheerste aanvallen, ondanks meerdere regimes met anti-epileptica (AED) (identificatienummer ClinicalTrials.gov: NCT02358538). Na de screening- en baselinebeoordelingen werden proefpersonen die toestemming gaven ingeschreven in een 26 weken durend onderzoek waarin onderzoekers konden starten met een GNX-dosistitratie tot maximaal 1800 mg/dag bij proefpersonen met een lichaamsgewicht > 30 kg of maximaal 63 mg/kg/dag bij proefpersonen met een lichaamsgewicht < 30 kg. De dosis kan ook worden beperkt om verdraagbaarheidsredenen. De primaire werkzaamheidsmaat was de procentuele verandering in de frequentie van aanvallen in 28 dagen ten opzichte van de baseline. Veiligheids- en verdraagbaarheidbeoordelingen behoorden tot de secundaire doelstellingen. De mediane verandering in 28-daagse aanvallenfrequentie ten opzichte van de baseline in de intent-to-treat (ITT)-populatie (primair eindpunt) was een afname van 25% ($n = 11$).

De mediane verandering in aanvalvrije dagen ten opzichte van de baseline in de ITT-populatie (belangrijkste secundaire eindpunt) was een toename van 14% ($n = 11$). Daarnaast werden de baselinewaarden van allopregnanolonsulfaat (allo-S, een endogeen neurosteroïd) en het aanvalspercentage gedurende 28 dagen beoordeeld. In een post-hoc definitie werd een ganaxolonresponder als zodanig aangemerkt bij ten minste 25% verlaging van het aanvalpercentage gedurende 28 dagen. In het PCDH19-cohort hadden responders ($n = 6$) en niet-responders ($n = 5$) allo-S-concentraties in plasma (gemiddelde $\pm$ SD) van respectievelijk 501 ± 430 pg/ml-1 en 9.829 ± 6.638 pg/ml-1. Bij een retrospectieve scheiding van het PCDH19-cohort op basis van allo-S-waarde hadden de 7 proefpersonen met allo-S-waarden onder de 2500 pg/ml-1 (biomarkerpositief) een afname van 50% van het aanvalpercentage, terwijl de 4 proefpersonen met allo-S-waarden boven de 2500 pg/ml-1 (biomarkernegatief) een toename van 84% van het aanvalpercentage

hadden (uitgevoerd in het onderzoekslab van dr. Graziano Pinna aan de universiteit van Illinois in Chicago, het enige laboratorium dat tijdens de uitvoering van het onderzoek op betrouwbare wijze resultaten voor gesulfateerde neurosteroïden kon produceren). De Klinische schaal voor algemene indruk van onderzoekers (CGI-I) en zorgverleners (CGI-P) kwam overeen met aanvalbeheersing. In het open-labelonderzoek (1042-0900) traden er bij de proefpersonen met PCDH19 4 ernstige bijwerkingen op (3 in verband met aanvallen en 1 in verband met huiduitslag) die mogelijk verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel.

Naast de anticonvulsieve werking heeft GNX aangetoonde positieve effecten op angst, hyperactiviteit en oplettenheid van kinderen met fragiele X-syndroom (Ligsay 2016). Soortgelijke gedragsproblemen treden op bij personen met PCDH19-mutaties (Smith 2018). Het wordt verondersteld dat de GABAA-gemedieerde signalering door behandeling met GNX zal worden versterkt en verbeterd, door de verhoging van de signaalcapaciteit van bestaande receptoren en het verbeteren van niet alleen de aanvalbeheersing, maar ook andere gedragsafwijkingen bij personen met de PCDH19-mutatie.

Doel van het onderzoek

Primair: Het beoordelen van de werkzaamheid van GNX in vergelijking met PBO, als adjuvante behandeling voor de behandeling van primaire aanvalstypen bij kinderen met genetisch bevestigde PCDH19-gerelateerde epilepsie tijdens de 17 weken durende dubbelblinde (DB) fase. Secundair: • Het beoordelen van het effect van GNX op het aantal primaire aanvallen bij biomarkerpositieve proefpersonen. • Het beoordelen van gedrags-/neuropsychiatrische veranderingen bij proefpersonen die GNX ontvangen, vergeleken met proefpersonen die PBO als adjuvante behandeling ontvangen, tijdens de 17 weken durende DB-fase. • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van GNX in vergelijking met PBO als adjuvante behandeling tijdens de 17 weken durende DB-fase. • Het beoordelen van farmacokinetische (FK) parameters bij proefpersonen die doses tot 63 mg/kg/dag (of maximaal 1800 mg/dag) GNX ontvangen gedurende het onderzoek. • Het beoordelen van de werkzaamheid van GNX op lange termijn, bij toediening als adjuvante behandeling tijdens de open-label (OL)-fase. • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van GNX op lange termijn, bij toediening als adjuvante behandeling tijdens de open-label-fase. Verkennende werkzaamheid: • Om het effect van GNX op het aantal primaire aanvallen bij biomarker-negatieve proefpersonen te beoordelen, en biomarker-positieve vs. biomarker-negatieve proefpersonen te vergelijken. • Het beoordelen van veranderingen in kwaliteit van leven, aan de hand van rapportage door de ouder/verzorger/wettelijk vertegenwoordiger. • Het beoordelen van het effect van GNX op EEG-achtergrondactiviteit en het beoordelen van eventuele belangrijke wijzigingen als mogelijke biomarkers voor verandering in de onderliggende hersenfunctie. Het beoordelen van veranderingen in andere soorten aanvallen (niet-primaire aanvallen) bij PCDH19 gerelateerde epilepsie.

Onderzoeksopzet

Methodologie: Dit is een wereldwijd, biomarkergestratificeerd, DB-, gerandomiseerd, PBO-gecontroleerd onderzoek naar adjuvante behandeling met GNX bij kinderen met een bevestigde pathogene of waarschijnlijk pathogene PCDH19-mutatie. Het onderzoek bestaat uit een 12 weken durende, prospectieve baselineperiode voor het verzamelen aanvalgegevens, gevolgd door een 17 weken durende DB-fase, die vervolgens wordt gevolgd door een OL-fase voor de lange termijn. Een zal een interactief webresponsstelsel (IWRS) worden gebruikt om proefpersonen te randomiseren, geneesmiddel te verstrekken, behandeling te volgen en blinding te behouden gedurende het onderzoek. Bij het screeningsbezoek zal een historisch aanvaldagboek van 12 weken worden beoordeeld om de geschiktheid volgens de inclusie-/exclusiecriteria te bepalen. Aanvaardbare historische aanvalgegevens moeten het volgende omvatten: documentatie van aanvaltype en -frequentie gedurende ten minste 12 opeenvolgende weken voorafgaand aan het screeningsbezoek (waarbij ook aanvalvrije dagen zijn aangegeven). Specifieke procedures voor dit protocol die niet anders tot de standaardbehandeling behoren, zullen niet worden uitgevoerd voordat schriftelijk geïnformeerde toestemming van de ouder of wettelijke vertegenwoordiger (WV) van de proefpersoon en/of gepaste instemming door de proefpersoon is verkregen. Als de ouder/zorgverlener/WV niet standaard een dagelijks aanvaldagboek bijhoudt of als er geen genetisch onderzoek heeft plaatsgevonden in de standaardbehandeling, zal schriftelijk geïnformeerde toestemming van de ouder/WV en/of instemming van de proefpersoon worden verkregen en zal de proefpersoon het verzoek krijgen om naar de kliniek terug te keren voor het screeningsbezoek nadat 12 weken lang een dagelijks historisch aanvaldagboek is bijgehouden en/of genetisch onderzoek is uitgevoerd. Tijdens het screeningsbezoek zal de biomarkerwaarde van elke proefpersoon worden beoordeeld via bloedafname en daaropvolgende analytische kwantificering. Elke proefpersoon zal vervolgens worden toegewezen aan 1 van de 2 groepen: biomarkerpositief of biomarkernegatief. Een proefpersoon wordt biomarkerpositief geacht als haar allo-S-waarde lager dan of gelijk aan 2500 pg/ml is (Pinna Lab-methode of gelijkwaardig). De groepstoewijzing op basis van biomarker zal geblindeerd blijven tot de deblinding van de database na afloop van het onderzoek. Op basis van het reeds voltooide fase 2a-onderzoek met 11 proefpersonen (onderzoek 1042-0900) is naar schatting ongeveer 65% van alle proefpersonen biomarkerpositief. Hernieuwde screening van proefpersonen is toegestaan, indien overeengekomen door de sponsor en de onderzoeker, tenzij er algemene bezorgdheid bestaat voor de veiligheid van de proefpersoon of de mogelijkheid voor de proefpersoon om in aanmerking te komen (bijv. GNX-allergie, -overgevoeligheid of -blootstelling, niet-PCDH19- en/of andere niet in aanmerking komende epilepsie, chronische verboden medische aandoening of behandeling). De daaropvolgende screening dient minimaal 30 dagen na het laatste bezoek van de proefpersoon plaats te vinden. De DB-fase bestaat uit 4 weken titratie van het onderzoeksproduct, gevolgd door 13 weken dosisonderhoud. Na het voldoen aan de geschiktheidscriteria zullen ongeveer 25 kinderen van 1

tot en met 17 jaar met PCDH19-gerelateerde epilepsie willekeurig worden ingedeeld voor ontvangst van GNX of PBO (verhouding 1:1 binnen elk stratum van biomarkers) gedurende 17 weken, naast de standaardbehandeling van aanvallen. Deelnemers zullen gedurende 4 weken worden getitreerd tot 63 mg/kg/dag (max 1800 mg/dag), en vervolgens op die dosis worden gehandhaafd gedurende nog eens 13 weken. Proefpersonen die niet in staat zijn om 63 mg/kg/dag (of maximaal 1800 mg/dag) te verdragen, kunnen een lagere onderhoudsdosis krijgen. Na de DB escalatieperiode is in het algemeen een minimale dosis van 33 mg/kg/dag of 900 mg/dag vereist, tenzij met de sponsor een lagere dosis is overeengekomen vanwege problemen met de verdraagbaarheid, zoals slaperigheid. Dosisaanpassingen, met inbegrip van het doseringsschemas (bijvoorbeeld een lagere dosis overdag en een hogere dosis *s avonds) dienen voorafgaand aan de aanpassing of binnen 48 uur na de aanpassing te worden besproken met de klinische onderzoeksorganisatie (CRO)/medisch toezichthouder van de sponsor. NB: de sponsor laat de uiteindelijke beslissing voor aanpassing van het onderzoeksproduct over aan de behandelende onderzoeksarts; dosisaanpassingen mogen het dagelijkse totale maximum volgens het protocol niet overschrijden. De uiteindelijke beslissing voor aanpassing van de dosis onderzoeksmiddel ligt echter bij de hoofdonderzoeker. Voor proefpersonen die niet in staat zijn de minimale dosis te handhaven, dient de onderzoeker contact op te nemen met de sponsor om verdere toediening van onderzoeksproduct te bespreken. Proefpersonen die voortijdig stoppen met het onderzoeksproduct dienen een uitlooperperiode van 2 weken te ondergaan, tenzij anderszins medisch geïndiceerd, bijvoorbeeld bij huiduitslag door het onderzoeksmiddel. Proefpersonen die voorafgaand aan de afronding van de DB-fase stoppen met de behandeling met het onderzoeksproduct, zullen verder worden gevolgd volgens het protocol en worden in ieder geval aangespoord dagelijks aanvallen te blijven bijhouden in het elektronisch dagboek (e-dagboek) tot de DB-fase is voltooid. Deze proefpersonen zullen 2 tot 4 weken na de uitlooperperiode ook terugkeren naar het centrum voor vervolgbeoordelingen voor de veiligheid. Na afronding van de eerste 17 weken durende, DB-, PBO-gecontroleerde behandelingsfase zullen alle proefpersonen in de OL-fase van het onderzoek met GNX worden behandeld. Proefpersonen met ganaxolon zullen de GNX-behandeling voortzetten en proefpersonen met PBO zullen worden getitreerd naar GNX. Om de blindering te handhaven, zullen proefpersonen die aanvankelijk naar GNX werden gerandomiseerd een geblindeerde titratie (toenemende doses PBO) ondergaan gedurende 4 weken, terwijl proefpersonen met PBO in dezelfde periode zullen worden getitreerd tot 63 mg/kg/dag GNX (maximaal 1800 mg/dag). Elke proefpersoon die het onderzoek voltooit of de behandeling met het onderzoeksproduct stopzet, dient deel te nemen aan een 2 weken durende de-escalatieperiode (uitloop) en 2 weken later terug te keren naar het centrum voor vervolgbeoordelingen voor de veiligheid. Uitloop is niet vereist als de proefpersoon de dosis van 18 mg/kg/dag of 450 mg/kg/dag (of lager) krijgt. De deelnemers zullen verplicht een e-dagboek bijhouden om het effect van GNX op aanvallen te bepalen. Er zullen verschillende, door de arts en de zorgverlener uitgevoerde instrumenten worden gehanteerd om de werkzaamheid van GNX op PCDH19 gerelateerde epilepsie te beoordelen. Dit zijn de volgende: • Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) • Aberrant Behavior Checklist -

Community (ABC-C) • Children's Sleep Habit Questionnaire (CSHQ) • Pediatric Quality of Life Inventory - Family Impact Module (PedsQL-FIM) • Quality of Life Inventory - Disability (QI-Disability) • Caregiver Global Impression of Change (CGI-C) - Target Behavior, Clinical Global Impression Improvement (zorgverlener) en Clinical Global Impression-Improvement (arts)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimenteel product, dosis en wijze van toediening: Ganaxolon dient te worden toegediend in stappen van 15 mg/kg/dag tot 63 mg/kg/dag, als een orale suspensie met voedsel. Bij proefpersonen ≤ 28 kg zal de dosis op basis van mg/kg worden bepaald. Bij proefpersonen > 28 kg zal de dosis volgens een vast regime worden toegediend, in stappen van 450 mg/dag tot maximaal 1800 mg/dag. Ganaxolon dient tijdens de 4 weken durende titratieperiode in de DB-fase van het onderzoek als volgt te worden toegediend: Doseringa voor proefpersonen ≤ 28 kgb Dosis Totaal mg/kg/dag Dagen 6 mg/kg TID 18 1-7 11 mg/kg TID 33 8-14 16 mg/kg TID 48 15-21 21 mg/kg TID 63 22-28 Doseringa voor proefpersonen > 28 kgc Dosis ml per dosis Totaal mg/dag Dagen 150 mg TID 3 450 1-7 300 mg TID 6 900 8-14 450 mg TID 9 1350 15-21 600 mg TID 12 1800 22-28 TID = driemaal daags. a. Toe te dienen in 3 afzonderlijke doses na een maaltijd of snack. b. Proefpersonen ≤ 28 kg zullen een dosis toegewezen krijgen op basis van het gewicht van de proefpersoon in kilogram. c. Bij proefpersonen > 28 kg zal de dosis volgens een vast regime worden toegediend, in stappen van 450 mg/dag tot maximaal 1800 mg/dag. Enige proefpersoon die de volgende dosisniveau niet goed kan verdragen, kan de lagere dosisstap op extra dagen handhaven alvorens verder te gaan naar de volgende dosis. Als het volgende dosisniveau nog steeds niet wordt verdragen, kan de proefpersoon teruggaan naar de laatst getolereerde dosisstap. Na de DB-escalatieperiode is in het algemeen een minimale dosis van 33 mg/kg/dag of 900 mg/dag vereist, tenzij met de sponsor een lagere dosis is overeengekomen vanwege problemen met de verdraagbaarheid, zoals slaperigheid. Dosisaanpassingen, met inbegrip van het doseringsschema (bijvoorbeeld een lagere dosis overdag en een hogere dosis $>s$ avonds) dienen voorafgaand aan de aanpassing of binnen 48 uur na de aanpassing te worden besproken met de CRO/medisch toezichthouder van de sponsor. NB: de sponsor laat de uiteindelijke beslissing voor aanpassing van het onderzoeksproduct over aan de behandelende onderzoeksarts; dosisaanpassingen mogen het dagelijkse totale maximum volgens het protocol niet overschrijden. De uiteindelijke beslissing voor aanpassing van de dosis onderzoeksmiddel ligt echter bij de hoofdonderzoeker. In geval van een proefpersoon die niet in staat is de minimale dosis te handhaven, dient de onderzoeker contact op te nemen met de sponsor om verdere toediening van het onderzoeksproduct te bespreken. Proefpersonen die voorafgaand aan de afronding van de DB-fase stoppen met de behandeling met het onderzoeksproduct, zullen verder worden gevolgd volgens het protocol en worden in ieder geval aangespoord dagelijks aanvallen te blijven bijhouden in het e-dagboek tot de DB-fase is voltooid. Deze proefpersonen zullen 2 tot 4 weken na de uitlooperperiode ook terugkeren naar het centrum voor vervolgbeoordelingen voor de veiligheid. Tijdens de OL-fase zullen alle proefpersonen worden behandeld met GNX. De proefpersonen die in de 17 weken durende DB-fase de orale GNX-suspensie ontvingen, zullen in de OL-fase van het onderzoek dezelfde dosis GNX ontvangen. Om de blindering van het onderzoek te handhaven, zullen proefpersonen met GNX echter toetreden tot een 4 weken durende geblindeerde titratiefase met toenemende doses PBO, naast het handhaven van

GNX. Proefpersonen die in de 17 weken durende DB-fase een orale PBO-suspensie ontvingen, zullen toetreden tot een 4 weken durende titratieperiode met GNX in de OL-fase van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Zie sectie 7 van het informatieblad voor patiënten voor een overzicht van de bijwerkingen en mogelijke risico's van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Marinus Pharmaceuticals, Inc.

5 Radnor Corporate Road, 100 Matsonford Road, Suite 500 170
Radnor PA 19087
US

Wetenschappelijk

Marinus Pharmaceuticals, Inc.

5 Radnor Corporate Road, 100 Matsonford Road, Suite 500 170
Radnor PA 19087
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. Moleculaire bevestiging van een pathogene of waarschijnlijk pathogene PCDH19-variant. Genetische mutaties zullen worden bevestigd door het door de sponsor gekozen centrale laboratorium.
2. Vrouwelijke proefpersoon van 1 tot en met 17 jaar.
3. Bereidheid van proefpersoon/ouder of WV om schriftelijk geïnformeerde toestemming/instemming te geven na toereikend geïnformeerd te zijn over de aard en de risico's van het onderzoek en voorafgaand aan enige onderzoeksprocedure.
4. Falende beheersing van aanvallen, ondanks gepaste toepassing van 2 of meer therapeutisch gedoseerde medicaties tegen aanvallen.
5. Ten minste 12 meetellende/opgetreden primaire aanvallen gedurende een periode van 84 dagen (12 weken) voorafgaand aan het screeningsbezoek (screening voorafgaand aan baseline). De primaire aanvaltypes worden gedefinieerd als meetellende focale aanvallen met progressieve hypotonie en verminderd bewustzijn, of enige meetellende focale of gegeneraliseerde aanval met een duidelijke motorische component. Focale en gegeneraliseerde niet-motorische aanvallen en myoklonische aanvallen tellen niet als primair aanvalstype.
6. De proefpersoon dient na beoordeling van de medische voorgeschiedenis, genetische testen, een aanvalclassificatievideo (indien beschikbaar) en historische dagboeken betreffende aanvallen door de sponsor of diens vertegenwoordiger (bijv. Epilepsy Consortium) te worden goedgekeurd voor deelname.
7. Ketogeen dieeten en gemodificeerde atkinsdieeten dienen in de 3 maanden voorafgaand aan screening onveranderd te zijn en stabiel gedurende de baseline en de DB-fase.
8. Deelname van proefpersonen met chirurgisch geïmplanteerde NVS zal worden toegestaan, mits aan alle volgende voorwaarden is voldaan: • De NVS is ≥ 1 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek aanwezig. • De instellingen dienen in de 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek constant te zijn en gedurende de baseline en de DB-fase constant te blijven. • De batterijduur is naar verwachting toereikend voor de duur van de baseline en de DB-fase.
9. De ouder/zorgverlener is in staat en bereid om een nauwkeurig en compleet dagelijks aanvallendagboek bij te houden gedurende het onderzoek.
10. In staat en bereid om het onderzoeksproduct (suspensie) driemaal daags met voedsel in te nemen. Ganaxolon dient met voedsel te worden toegediend. Seksueel actieve vruchtbare vrouwen dienen een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode te hanteren en bij het eerste screeningsbezoek een negatieve kwantitatieve β -humaan chorionisch groeihormoon (β -HCG)-test op serum te hebben. Vruchtbaar wordt gedefinieerd als een vrouw die biologisch in staat is om zwanger te worden. Tot de medisch geaccepteerde vormen van anticonceptie behoren spiraaltjes die ten minste 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek geplaatst zijn, chirurgische sterilisatie of toereikende barrièremethoden (bijv. pessarium of condoom en zaaddodend schuim). Een oraal anticonceptiemiddel alleen wordt niet toereikend geacht voor het doel van dit

onderzoek. Gebruik van orale anticonceptiemiddelen in combinatie met een andere methode (bijv. een zaaddodende crème) is aanvaardbaar. Bij proefpersonen die niet seksueel actief zijn is onthouding een aanvaardbare manier.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere blootstelling aan GNX.
2. Zwangerschap of borstvoeding.
3. Proefpersonen met ≥ 8 opeenvolgende weken (56 opeenvolgende dagen) zonder primaire aanvallen gedurende de 12 weken durende screeningsperiode voorafgaand aan baseline.
4. Proefpersonen met ≤ 3 primaire aanvallen gedurende de 12 weken durende baselineperiode.
5. Gelijktijdig gebruik van sterke opwekkers of remmers van CYP3A4/5/7 is niet toegestaan. Enige sterke remmer of opwekker van CYP3A4/5/7 dient ten minste 28 dagen voorafgaand aan de baseline /het randomisatiebezoek te worden stopgezet. Dit geldt niet voor goedgekeurde AED*s.
6. Proefpersonen met een positieve tetrahydrocannabinol- (THC) of niet-goedgekeurde cannabidiol (CBD)-test (drugtest op plasma). Tetrahydrocannabinol en/of niet-goedgekeurde CBD is in de OL-fase toegestaan.
7. Chronisch gebruik van orale steroïdale geneesmiddelen, ketoconazol (met uitzondering van topische formuleringen), sint-janskruid of andere onderzoeksproducten is niet toegestaan. Intermitterend (<5 opeenvolgende dagen / maand of 10 cumulatieve dagen per maand) gebruik van corticosteroïden als noodmedicatie voor doorbraakaanvallen kan worden toegestaan na goedkeuring van de sponsor.
8. Verandering aan enig chronisch anti-epileptische geneesmiddel (AED; d.w.z. veranderingen in de dosis of beginnen aan een nieuwe anti-epileptische geneesmiddel) in de maand voorafgaand aan het screeningsbezoek (bezoek 1) en tijdens de baseline periode van 12 weken (d.w.z. tussen bezoek 1 en bezoek 2). Wijzigingen in AED-noodmedicatie voor de behandeling van acute doorbraakaanvallen kunnen worden toegestaan met goedkeuring van de sponsor. Wijzigingen in andere (d.w.z. niet-AED) chronische medicijnen kunnen worden toegestaan met goedkeuring van de sponsor.
9. Een actieve infectie in het CZS, demyeliniserende ziekte, degeneratieve neurologische aandoening of een CZS-aandoening die progressief wordt geacht bij beoordeling van beeldvorming van de hersenen (magnetische kernresonantie [MRI]).
10. Een ziekte of aandoening (medisch of chirurgisch; anders dan PCDH19-gerelateerde epilepsie) bij het screeningsbezoek die invloed zou kunnen hebben op het hematologisch, cardiovasculair, long-, nier-, gastro-intestinaal of hepatisch systeem; of andere aandoeningen die de absorptie, de verspreiding, het metabolisme of de afgifte van het onderzoeksproduct kunnen verstoren of de proefpersoon aan een verhoogd risico zouden kunnen blootstellen.
11. Aspartaataminotransferase (ASAT/serumglutamaatoxaalacetaattransaminase

[SGOT]) of alanine-aminotransferase (ALAT/serumglutamaatpyruvaattransaminase [SGPT]) $> 3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) bij het screeningbezoek en indien van toepassing bevestigd door een herhaalde test. Indien de proefpersoon een andere reden heeft om te worden uitgesloten, zijn de herhaalde leverenzymen niet vereist.

12. De totale bilirubinewaarden $> 1,5 \times$ ULN bij het screeningbezoek en indien van toepassing bevestigd door een herhaalde test. Bij gedocumenteerde, stabiele medische aandoening (d.w.z. Syndroom van Gilbert) die leidt tot totale bilirubinewaarden $> \text{ULN}$ kan de medisch toezichthouder bepalen of er van het protocol kan worden afgeweken.

13. Proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) $< 30 \text{ ml/min}$ (berekend aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule of pediatrische GFR-calculator of Bedside Schwartz) worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek of uit het onderzoek genomen als na de baseline wordt voldaan aan het criterium.

14. Blootstelling aan enig ander onderzoeksgeneesmiddel binnen de 30 dagen of minder dan 5 halfwaardetijden voorafgaand aan het screeningsbezoek.

15. Geen bereidheid om af te zien van grapefruit, zure sinaasappels, sterfruit of grapefruit-bevattende producten in het dieet vanaf 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis en gedurende het gehele onderzoek.

16. Geen bereidheid om af te zien van alcohol gedurende het hele klinische onderzoek.

17. Actief zelfmoordplan/-intentie of actieve zelfmoordgedachten in de afgelopen 6 maanden of een zelfmoordpoging in de afgelopen 3 jaar.

18. Bekende overgevoeligheid of allergie voor enig bestanddeel van het onderzoeksproduct, progesteron of andere gerelateerde steroïdale samenstellingen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 02-05-2020
Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ganaxolone
Generieke naam: Ganaxolone

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-09-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-09-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-10-2019
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	08-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2022

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2018-004496-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03865732
CCMO	NL69850.075.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 20-07-2022

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely