

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van cannabidiol (GWP42003-P) bij kinderen en jongvolwassenen met het syndroom van Dravet.

Gepubliceerd: 11-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het bepalen van de werkzaamheid van GWP42003-P als een aanvullende anti-epileptische behandeling in vergelijking met placebo, met betrekking tot het percentage verandering vanaf baseline tijdens de behandelingsperiode van het onderzoek in de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44663

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GWEP1424

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Dravet syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GW Research Ltd.

Overige ondersteuning: GW Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cannabidiol, dravet syndroom, epilepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het gemiddelde percentage verandering vanaf baseline in de totale frequentie van convulsieve aanvallen tijdens de behandelingsperiode (Dag 1 tot het einde van de evalueerbare periode) bij patiënten die GWP42003-P innemen in vergelijking met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende eindpunten zullen gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode van 14 weken tussen behandelingsgroepen worden vergeleken:

- Aantal patiënten dat een >25 % verergering, *25 tot +25 % geen verandering, 25-50 % verbetering, 50-75 % verbetering of >75 % verbetering vanaf baseline in convulsieve aanvallen ondervindt.
- Aantal patiënten dat wordt gezien als behandelingsresponders, gedefinieerd als die patiënten met een vermindering van $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ of 75% in convulsieve aanvallen vanaf baseline (totaal en om de vier weken).
- Aantal patiënten dat vrij blijft van convulsieve aanvallen.
- Percentage veranderingen vanaf baseline in de totale frequentie van niet-convulsieve aanvallen.
- Verandering in aanvaltypes.

- Veranderingen vanaf baseline in aantal episodes van status epilepticus.
- Veranderingen vanaf baseline in duur van aanvalsubtypes als bepaald door de CGICSD (Algemene impressie van de verzorger met betrekking tot verandering in de duur van de aanvallen).
- Veranderingen vanaf baseline in gebruik van noodmedicatie.
- Veranderingen vanaf baseline in aantal ziekenhuisopnamen van patiënten als gevolg van epilepsie.
- Veranderingen vanaf baseline in de score van Sleep Disruption 0-10 Numerical Rating Scale (slaapverstoring 0-10 Numerieke beoordelingsschaal) (0-10 NRS).
- Veranderingen vanaf baseline in de score van Epworth Daytime Sleepiness Scale (Epworth schaal voor slaperigheid overdag)(EDSS).
- Veranderingen vanaf baseline in de Kwaliteit van leven bij kinderepilepsie (QOLCE) score.
- Veranderingen vanaf de baseline in de Vineland adaptieve gedragsschalen, Tweede editie (Vineland-II) score.
- Verandering vanaf baseline in cognitieve functie als gemeten met een cognitieve beoordelingsreeks.
- Verandering vanaf baseline in groei en ontwikkeling door middel van meting van lengte, gewicht, insuline-achtige groeifactor-1 (IGF-1)-spiegels en Tanner stadiëring (voor patiënten van 10 t/m 17 jaar oud, of eerder indien klinisch geïndiceerd door begin van menarche of andere tekenen van vroegtijdige puberteit).
- Veranderingen vanaf de baseline in de aAlgemene impressie van verandering van de verzorger (CGIC) score.

PK:

- De plasmaconcentratie/tijdscurve van CBD en de belangrijkste metabolieten ervan zal worden beschreven na enkelvoudige en meervoudige doses van GWP42003-P, met als doel het definiëren van:
 - Piekplasmaconcentratie (C_{max}).
 - Tijd tot piekconcentratie (t_{max}).
 - Gebied onder de plasmaconcentratiecurve vanaf tijdstip nul tot oneindig ($AUC(0-*)$) of tot de laatste meetbare concentratie ($AUC(0-t_z)$).
 - Terminale halfwaardetijd (t^*).
- Plasmaconcentraties van gelijktijdige AED's vóór en na behandeling met GWP42003-P, waar beschikbaar.

Het veiligheidsprofiel van GWP42003-P in vergelijking met placebo zal ook op elk dosisniveau worden bepaald door het meten van:

- Bijwerkingen (AE*s)
- Vitale lichaamsfuncties.
- Lichamelijke onderzoeksparameters.
- 12-kanaals elektrocardiogram (ECG).
- Klinische laboratoriumparameters.
- Columbia-suicide ernstbeoordelingsschaal (C-SSRS) score.
- Score van de Cannabis-ontwenningsschaal (CWS) of de Pediatrische cannabinoïde-ontwenningsschaal (PCWS), waar van toepassing.
- Mogelijkheid van misbruik.

- Effecten op menstruatiecycli (bij vrouwen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Door de beperkingen van de huidige synthetische anti epileptische medicijnen is er een hypothese opgesteld dat CBD getest kan worden bij kinderen met pharmacoresistente epilepsie. Een recente gerelateerd onderzoek rapporteerde dat 84% van de kinderen met behandelingsresistente epilepsie een reductie ervaarde in aanvallen tijdens gebruik van cannabidiol verrijkte cannabis, waarbij meer dan de helft een reductie van meer dan 80% in frequentie van aanvallen rapporteerde. De meerderheid van de kinderen waren gediagnosticeerd met dravet syndroom, 2/3 van hen ervaarde 50% of meer dan 50% reductie in frequentie van aanvallen waarbij 1 patiënt (8,3%) volledig aanvalsvrij was. The CBD verrijkte cannabis werd gedragsmatig goed getolereerd en kinderen ervaarden vaak een betere slaap, verhoogde alertheid en beter humeur.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de werkzaamheid van GWP42003-P als een aanvullende anti-epileptische behandeling in vergelijking met placebo, met betrekking tot het percentage verandering vanaf baseline tijdens de behandelingsperiode van het onderzoek in de frequentie van convulsieve aanvallen. Het dosisresponseeffect tussen twee GWP42003-P Dosisniveaus (10 mg/kg/dag en 20 mg/kg/dag) en placebo zal eveneens worden onderzocht. Convulsieve aanvallen worden gedefinieerd als tonisch-klonisch, tonisch, klonisch of atonisch en niet-convulsieve aanvallen als myoklonisch, partieel of absence.

- Het bepalen van veranderingen vanaf baseline in de frequentie van niet-convulsieve aanvallen, duur, gebruik van noodmedicatie, aantal ziekenhuisopnamen als gevolg van epilepsie, slaapverstoring, slaperigheid overdag, kwaliteit van leven, groei en ontwikkeling en uitvoering van gedrags- en cognitieve beoordelingen bij patiënten die GWP42003-P nemen als aanvullende behandeling, in vergelijking met placebo.
- Het bepalen van de farmacokinetiek (PK) van cannabidiol (CBD) en de belangrijkste metabolieten ervan na enkelvoudige en meervoudige doses van GWP42003-P.
- Het bepalen van de effecten van GWP42003-P op plasmaconcentraties van gelijktijdige anti-epileptica (AED's), waar beschikbaar.
- Het bepalen van de veiligheid van beide GWP42003-P-doses in vergelijking met placebo.

Onderzoeksopzet

5 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de werkzaa ... 23-06-2025

Dit onderzoek is een 1:1:1 gerandomiseerd, dubbelblind, 14 weken durende vergelijking van twee dosisniveaus van GWP42003-P (10 mg/kg/dag en 20 mg/kg/dag) versus placebo. De behandelingsperiode zal een titratieperiode van twee weken omvatten, gevolgd door een onderhoudsperiode van 12 weken. De behandelingsperiode zal worden gevolgd door een ontwenningssperiode van 10 dagen en een follow-upperiode van vier weken. Het onderzoek zal erop gericht zijn de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van twee dosisniveaus van GWP42003-P te bepalen in vergelijking met placebo. Patiënten in de placebogroep zullen worden gesplitst in twee equivalente cohorten: waarbij de helft de 10 mg/kg/dag doseringsvolumes en de helft de 20 mg/kg/dag doseringsvolumes ontvangt.

Na voltooiing van het onderzoek zullen alle patiënten worden uitgenodigd door te gaan met het krijgen van GWP42003-P in een open-label verlengings- (OLE) onderzoek (onder een afzonderlijk protocol).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen in totaal 150 patiënten worden gerandomiseerd voor het ontvangen van één van twee dosisniveaus (10 mg/kg/dag of 20 mg/kg/dag) van het werkzame onderzoeksgeneesmiddel (IMP) of placebo op een 1:1:1 basis (50 patiënten per behandelingsgroep). De randomisatie zal op leeftijdsgroep (2-5 jaar, 6-12 jaar en 13-18 jaar) worden gestratificeerd. Patiënten in de placebogroep zullen in twee cohorten worden gesplitst (25 die 10 mg/kg/dag die lage dosisniveau doseringsvolumes ontvangen en 25 die 20 mg/kg/dag hoge dosisniveau doseringsvolumes ontvangen), maar men gaat ervan uit dat deze twee cohorten kunnen worden samengevoegd voor de werkzaamheidsanalyses.

Inschatting van belasting en risico

Zoals alle geneesmiddelen, kan het werkzame geneesmiddel bij sommige mensen bijwerkingen veroorzaken. De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij de 107 volwassen patiënten die eerder hetzij CBD BDS of zuiver CBD onderzoeksgeneesmiddel hebben genomen. Wij willen erop wijzen dat 87 van deze patiënten een formulering hebben genomen die kleine hoeveelheden van andere cannabinoïden inclusief Δ9tetrahydrocannabinol (THC) bevatte en daardoor kunnen hebben geresulteerd in een hogere incidentie van bijwerkingen dan met het onderzoeksgeneesmiddel dat uw kind zal gebruiken. Deze zijn gecategoriseerd aan de hand van de waarschijnlijkheid dat zij zullen optreden, en vermeld in de volgorde waarin zij het vaakst zijn gemeld. Een groot aantal van deze bijwerkingen zijn ook waargenomen bij de placebomedicatie. De vetgedrukte bijwerkingen zijn gezien bij 20 patiënten die eerder hetzelfde onderzoeksgeneesmiddel hebben genomen als het in het onderzoek gebruikte geneesmiddel, zuiver CBD, waarbij alle bijwerkingen zijn geklasseerd als vaak, met de uitzonderingen van hoofdpijn, prikkelbaar zijn en diarree, die zeer vaak voorkwamen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij meer dan één persoon op elke 10 kunnen voordoen zijn: hoofdpijn, misselijkheid, diarree.

Vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij meer dan één persoon op elke 100 kunnen voordoen zijn (met uitzondering van de bovengenoemde zeer vaak voorkomende bijwerkingen): Mondproblemen (inclusief pijn, ongemak, droge mond, verlies van smaakzin of verandering van smaakzin, vermindering of verlies van gevoel), vermoeidheid, gevoel dronken of abnormaal te zijn, symptomen van verkoudheid, prikkelbaarheid, gevoel van depressie of verwardheid, minder eten dan normaal, duizelig zijn, pijn in het lichaam (inclusief rugpijn en nekpijn), abnormale dromen, bloedneus, ziekte, opgeblazen gevoel of pijn in de buik, constipatie, indigestie, zich zwak of onwel voelen, blozen, verergering van multipale sclerose, spierspasmen.

Soms voorkomende bijwerkingen die zich bij meer dan één persoon op elke 1000 kunnen voordoen zijn (met uitzondering van de bovengenoemde vaak en zeer vaak voorkomende bijwerkingen): Oorpijn, vertigo, oprispingen, verlies van darmcontrole, problemen met de grootte van de capsule, tandinfectie, keelpijn, vallen, gewrichtspijn, huilerigheid, ontlastingsdrang, vaker moeten plassen, abnormale stemmingen, slaapproblemen, uitslag, jeuk, verandering in leverfunctiebloedtests of hematologiebloedtests. Het kan ook van invloed zijn op sommige bloedtests.

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)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- De patiënt en/of ouder(s)/wettelijke vertegenwoordiger moeten bereid en in staat zijn geïnformeerde instemming/toestemming voor deelname aan het onderzoek te geven.;
- De patiënt en zijn/haar verzorger moeten bereid en in staat zijn (naar de mening van de onderzoeker) te voldoen aan alle vereisten van het onderzoek.;
- De patiënt moet mannelijk of vrouwelijk zijn in de leeftijd van twee tot en met 18 jaar.;
- De patiënt moet een gedocumenteerde voorgeschiedenis van DS hebben die niet volledig onder controle wordt gehouden door de huidige anti-epileptica (AED's).;
- De patiënt moet vier of meer convulsieve aanvallen ondervinden (d.w.z. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische aanvallen) tijdens de eerste 28 dagen van de baseline observatieperiode.;
- De patiënt moet één of meer AED's nemen in een dosis die gedurende ten minste vier weken stabiel is/is geweest.;
- Alle geneesmiddelen of interventies voor epilepsie (inclusief ketogeen dieet en nervus vagus stimulatie [VNS]) moeten gedurende vier weken vóór screening stabiel zijn geweest en de patiënt en verzorger moeten bereid zijn tijdens het gehele onderzoek een stabiel regime te handhaven. Het ketogene dieet en VNS-behandelingen worden niet geteld als een AED.;
- De patiënt en/of ouder(s)/wettelijke vertegenwoordiger is bereid zijn of haar primaire zorgberoepsbeoefenaar en specialist te laten informeren over deelname aan het onderzoek.;
- De patiënt heeft zijn/haar Interactieve stemresponsstelsel (IVRS) telefoondagboek op ten minste 25 dagen van de baselineperiode ingevuld; patiënten die niet meewerken zullen worden gezien als ongeschikt voor voortzetting.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De patiënt heeft andere klinisch significante instabiele medische aandoeningen dan epilepsie.;
- De patiënt heeft gedurende de vier weken vóór screening of randomisatie klinisch relevante symptomen of een klinisch significante ziekte gehad anders dan epilepsie.;
- De patiënt heeft, volgens de onderzoeker, klinisch significante abnormale laboratoriumwaarden bij screening

of randomisatie.; • De patiënt heeft klinisch relevante afwijkingen in het ECG dat bij screening of randomisatie werd gemeten.; • De patiënt heeft gelijktijdige cardiovasculaire aandoeningen, ongeacht welke, die volgens de onderzoeker, de mogelijkheid zijn/haar ECG's te bepalen zullen verstoren.; • De patiënt heeft gedurende de afgelopen twee jaar voorafgaand aan het onderzoek een voorgeschiedenis of aanwezigheid van misbruik van alcohol of middelen of dagelijks gebruik van vijf of meer alcoholhoudende dranken.; • De patiënt gebruikt op dit moment, of heeft in het verleden, recreatieve of medicinale cannabis of medicaties op basis van synthetische cannabinoïden (inclusief Sativex®) gebruikt binnen de drie maanden voor deelname aan het onderzoek.; • De patiënt is niet bereid zich tijdens het onderzoek te onthouden van het gebruik van recreatieve of medicinale cannabis of medicaties op basis van synthetische cannabinoïden (inclusief Sativex®).; • De patiënt heeft een voorgeschiedenis van symptomen (bijv. duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, wazig zien, palpitations, zwakte, syncope) gerelateerd aan een daling in de bloeddruk als gevolg van veranderingen in de lichaamshouding.; • De patiënt heeft gedurende de periode van 24 uur vóór het eerste onderzoeksbezoek alcohol ingenomen en/of is niet bereid tijdens de behandelingsperiode af te zien van het drinken van alcohol.; • De patiënt heeft een bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor cannabinoïden of een van de hulpstoffen van de IMP's (bijv. sesamolie).; • De vrouwelijke patiënt is in de vruchtbare leeftijd of de partner van een mannelijke patiënt is in de vruchtbare leeftijd; tenzij deze bereid is ervoor te zorgen dat zij of haar partner uitermate effectieve anticonceptie gebruikt, voor de duur van bijvoorbeeld, orale anticonceptie, dubbele barrière, spiraaltje, tijdens het onderzoek en gedurende drie maanden erna (een mannelijk condoom dient echter niet samen met een vrouwelijk condoom te worden gebruikt). Uitermate effectieve anticonceptiemethoden worden gedefinieerd als methoden die, alleen of in combinatie, resulteren in een laag faalpercentage (d.w.z. minder dan 1 % per jaar) bij constant en correct gebruik. Dergelijke methoden omvatten hormonale anticonceptiva, spiraaltjes (IUD*s)/hormoonafgiftesystemen, bilaterale tubaire occlusie, een partner die een vasectomie heeft ondergaan of seksuele onthouding.; • De vrouwelijke patiënt die is zwanger is, (positieve zwangerschapstest), geeft borstvoeding geeft of is van plan is in de loop van het onderzoek en gedurende drie maanden daarna zwanger te worden.; • De patiënt heeft de voorgaande zes maanden deel uitgemaakt van een klinische trial waarbij een ander IMP betrokken is.; • De patiënt neemt felbamaat en hij/zij heeft het gedurende minder dan één jaar vóór screening genomen.; • Elke andere significante ziekte of aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt in gevaar kan brengen in verband met de deelname aan het onderzoek, het resultaat van het onderzoek kan beïnvloeden of het vermogen van de patiënt deel te nemen aan het onderzoek kan beïnvloeden. ; • De patiënt heeft bij screening (Bezoek 1) of randomisatie (Bezoek 2) een significante leverfunctiestoornis, gedefinieerd als elk van de volgende:

- Alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) >5x bovengrens van de normaalwaarde (ULN) .
- ALT of AST >3x ULN en (totaal bilirubine [TBL] >2x ULN of international normalized ratio [INR] >1,5).
- ALT of AST >3x ULN met aanwezigheid van vermoeidheid, misselijkheid, braken, pijn of gevoeligheid in het rechter bovenkwadrant, koorts, uitslag en/of eosinofilie (>5 %).; • Na een lichamelijk onderzoek heeft de patiënt afwijkingen die, naar de mening van de onderzoeker, tot gevolg zouden hebben dat de patiënt niet veilig zou kunnen deelnemen aan het onderzoek.; • De patiënt is niet bereid af te zien van het doneren van bloed tijdens het onderzoek.; • De patiënt is van plan tijdens het onderzoek naar het buitenland te gaan.; • De

patiënt is eerder in dit onderzoek gerandomiseerd geweest. ; • Elke voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of elke suïcidale ideatie van type vier of vijf op de C-SSRS bij screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-04-2015
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Epidiolex
Generieke naam:	cannabidiol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2014-002939-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02224703
CCMO	NL50788.041.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 10-09-2019

Datum eerste publicatie onderzoek
11-08-2019