

Een multicenter, lange termijn open-label veiligheidsonderzoek naar adjuvante troriluzol bij proefpersonen met obsessieve compulsieve stoornis

Gepubliceerd: 21-10-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van troriluzol als aanvullende therapie bij personen met OCS die onvoldoende reageerden op de standaardbehandeling (SOC) voor OCS en zoals...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Psychiatrische en gedragssymptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52032

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Troriluzol Veiligheidsonderzoek op lange termijn bij proefpersonen met OCS

Aandoening

- Psychiatrische en gedragssymptomen NEG

Synoniemen aandoening

Dwangstoornis, psychische stoornis met dwanggedachten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biohaven Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Biohaven Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: obsessief-compulsieve stoornis, troriluzole

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid worden beoordeeld aan de hand van de frequentie van unieke proefpersonen met: SAE; AE's die leiden tot stopzetting; AE's die worden beoordeeld als gerelateerd aan studiemedicatie; en klinisch significante laboratoriumafwijkingen die worden waargenomen vanaf baseline tot week 48.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Biohaven Pharmaceuticals, Inc. ontwikkelt een nieuw medicijn, troriluzole, voor de behandeling van obsessief-compulsieve stoornis (OCS) en voor andere neurologische en psychiatrische aandoeningen. Troriluzole is een tripeptide pro-drug van het glutamaat modulerende middel riluzol dat is geoptimaliseerd voor verbeterde biologische beschikbaarheid, farmacokinetiek en dosering. De voorgestelde studie met OCD is gebaseerd op recente preklinische, klinische en neurologische beeldstudies die de glutamaterge hyperactiviteit in de pathogenese van OCD impliceren. Bovendien wijzen de voorgaande bevindingen van de werkzaamheid uit BHV4157-202, een proof-of-concept studie, op troriluzole 200 mg, eenmaal daags toegediend als aanvullende therapie bij personen met OCD die onvoldoende reageerden op de standaard behandeling, numeriek grotere verbetering ten opzichte van placebo in de totale Y-BOCS-score in de randomisatiefase. Biohaven veronderstelt dat de pleiotrope effecten van riluzol (bijv. glutamaatmodulatie) zich kunnen richten op mechanismen die aan de basis liggen van de pathologische hersenfunctie die geassocieerd is met OCD, en dus symptomatisch voordeel kunnen bieden aan patiënten die lijden aan obsessieve compulsieve stoornis (OCD).

De voorgestelde studie is gebaseerd op recente preklinische, klinische, genetische en neurologische beeldstudies die de glutamaterge hyperactiviteit in de pathogenese van OCD impliceren. In meerdere gepubliceerde klinische

casestudy's wordt gesuggereerd dat het gebruik van middelen die glutamaat in de hersenen moduleren, werkzaam is bij patiënten met refractaire OCD.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van troriluzol als aanvullende therapie bij personen met OCS die onvoldoende reageerden op de standaardbehandeling (SOC) voor OCS en zoals gedefinieerd in de ouderprotocollen (BHV4157- 302 en BHV4157-303).

Onderzoeksopzet

BHV4157-209 is een fase 2b/3, multicenter, 48 weken durend open-label veiligheidsonderzoek dat is ontworpen om de veiligheid en verdraagbaarheid van troriluzol als aanvullende therapie te beoordelen bij proefpersonen met OCS met als optie een aanvullende behandelingsverlenging van 48 weken.

De verwachte duur van deelname aan het onderzoek voor iedere proefpersoon is maximaal 96 weken, inclusief:

- Open label Fase 48 weken
- Verlengingsfase 48 weken
- Veiligheidsperiode na de behandeling 2 weken

De proefpersonen zullen gedurende de eerste twee (2) weken open-label troriluzol krijgen in een dosis van 200 mg eenmaal daags en dit zal gedurende de duur van het onderzoek worden verhoogd tot 280 mg eenmaal daags. Proefpersonen in de open-label fase zullen bezoeken afleggen in week 2, 4, 8, 12, 24, 36 en 48. Proefpersonen die de open-label fase voltooien en doorgaan naar de verlengingsfase, krijgen hun eerste bezoek in week 60, 12 weken na het bezoek van week 48. Daarna zullen de proefpersonen elke 12 weken een bezoek afleggen in week 72, 84 en 96. Alle proefpersonen hebben een 'na beëindiging van het onderzoeksgeneesmiddel bezoek* twee weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen troriluzole 200 mg gedurende de eerste twee weken en worden vervolgens verhoogd tot 280 mg voor de duur van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Analyse van de beschikbare gegevens met troriluzole uit in-vitrostudies, preklinische studies (bij ratten en apen) en klinische studies bij gezonde proefpersonen en patiënten met OCD, GAD, SCA en AD, ondersteunt een gunstig baten-risicoprofiel. Daarom wordt geoordeeld dat de voordelen van het evalueren van troriluzole als een mogelijke behandeling voor OCD opwegen tegen de

risico's.

Contactpersonen

Publiek

Biohaven Pharmaceuticals Inc.

Church Street 215
New Haven, CT 06510
US

Wetenschappelijk

Biohaven Pharmaceuticals Inc.

Church Street 215
New Haven, CT 06510
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Geïnformeerde toestemming:

a. Proefpersonen moeten een schriftelijk ondertekend formulier/formulieren voor goedgekeurde toestemming overleggen voordat een protocol is vereist

2. Leeftijd en geslacht::

a. en vrouwelijke ambulante proefpersonen tussen de 18 - 65 jaar bij inclusie in BHV4157-302 of BHV4157-303.

3. Doelpopulatie:

a. In aanmerking komende proefpersonen zijn de proefpersonen die het onderzoek BHV4157-302 of BHV4157-303 voltooien en voor wie de onderzoeker van mening is dat open-label behandeling een aanvaardbaar baten/risicoprofiel biedt.

b. Vastgesteld door de onderzoeker om medisch stabiel te zijn bij het laatste bezoek van BHV4157-302 of BHV4157-303, zoals beoordeeld door medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtestresultaten en electrocardiogramtests.

c. Minimaal 6 jaar onderwijs of gelijkwaardig aan het invullen van de benodigde schalen en het begrijpen van toestemmingsformulieren;

d. Proefpersonen moeten voldoende gehoor-, gezichts- en taalvaardigheden hebben om neuropsychiatrische tests en interviews uit te voeren zoals gespecificeerd in het protocol;

e. Proefpersonen moeten in staat zijn om te begrijpen en ermee in te stemmen om te voldoen aan de voorgeschreven dosering regimes en procedures; verslag uitbrengen voor regelmatig geplande kantoorbezoeken; en betrouwbaar communiceren met studiepersoneel over AE's en gelijktijdige medicijnen;

f. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) en vruchtbare mannen (inclusief vrouwen die minder dan 6 maanden zijn gevaasd) met vrouwelijke partners die WOCBP hebben (geen bilaterale tubale occlusieprocedure hebben ondergaan en niet postmenopauzale) moeten overeenkomen om zeer effectieve anticonceptie, waaronder twee anticonceptiemethoden, te gebruiken voor de duur van het onderzoek een.

g. twee methoden moeten omvatten:

i. één barrièremethode (bijv. diafragma met zaaddodend middel, condoom met zaaddodende gel, intra-uteriene apparaten, cervicale dop);

ii. Een andere methode die hormonale anticonceptiva kan omvatten (bijv. gecombineerd oestrogeen en progesteron bevattend, of progesteron alleen met orale, vaginale, injecteerbare of transdermale toedieningsweg), intra-uterien apparaat of intra-uterien hormoon releasing systeem gebruikt voor ten minste 4 weken voorafgaand aan geslachtsgemeenschap.

h. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten gedurende de hele studie een negatieve serumzwangerschapstest ondergaan

i. Het is vereist dat mannen die seksueel actief zijn met WOCBP ermee instemmen om twee anticonceptiemethoden te gebruiken voor de duur van het onderzoek (beginnend bij de eerste behandeling en verlengend tot 90 dagen na de laatste dosis studiegeneesmiddel)

j. Geen klinisch significante afwijking op de medische of laboratoriumevaluatie. Een proefpersoon met een klinische afwijking of laboratoriumparameters buiten het referentiebereik mag alleen worden opgenomen als de onderzoeker van mening is dat de bevinding niet klinisch significant is en geen extra risicofactoren zal introduceren en de onderzoeksprocedure niet zal verstoren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Doelgroepuitzonderingen op ziekte

- a. Proefpersonen die de randomisatiefase in de BHV4157-302 of BHV4157-303 studie niet met succes hebben afgerond;
- b. Huidige of voorgeschiedenis, volgens DSM-5 criteria, van bipolaire I of II stoornis, schizofrenie of andere psychotische stoornissen, schizoaffectieve stoornis, autisme of autistische spectrum stoornissen, borderline persoonlijkheidsstoornis, antisociale persoonlijkheidsstoornis, lichaamsdysmorfie stoornis, hamsterstoornis (symptomen van hamsterstoornis als onderdeel van de OCD diagnose zijn toegestaan, maar een primaire diagnose van hamsterstoornis is uitgesloten); een huidige diagnose van de aandoening van Tourette is ook uitgesloten;
- c. Elke eetstoornis in de afgelopen 12 maanden;
- d. Primaire actieve depressieve episode of primaire actieve angststoornis in de afgelopen 6 maanden;
- e. Acute suïcidaliteit of zelfmoordpoging of zelfverwondend gedrag in de afgelopen 12 maanden;
- f. Een positief ("ja") Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) antwoord op vragen 1-5 bij baseline (laatste bezoek van BHV4157-302 of BHV4157-303)
- g. Patiënten die van plan zijn om een niet-biologisch of biologisch onderzoeksmiddel te ontvangen terwijl ze zijn ingeschreven voor de klinische studie;
- h. Voorgeschiedenis van psychochirurgie, Diepe Hersenstimulatie (DBS) of Elektroconvulsietherapie (ECT).

2. Uitsluitingen van medische geschiedenis:

- a. Voorgeschiedenis van stoornis in het gebruik van middelen (drug of alcohol) in de laatste 12 maanden, met uitzondering van tabak, zoals gedefinieerd in DSM-5-criteria;
- b. Positieve urinedrugsscreening (UDS) op cannabis (zowel medisch als recreatief gebruik van cannabis is verboden); amfetaminen (waaronder MDMA/ecstasy), cocaïne, barbituraat, PCP en/of opiaten bij de toegang tot het onderzoek.
- c. Eerdere of huidige algemene medische aandoening die het vermogen om veiligheids- en werkzaamheidsresultaten te interpreteren kan verwarren, zoals bepaald door de onderzoeker;
- d. Klinische geschiedenis van beroerte, aanvalsstoornis, traumatisch hersenletsel met doorlopende sequelae.
- e. Patiënten met een voorgeschiedenis van type I of type II insuline-afhankelijke diabetes mellitus
- f. Actieve leverziekte of een voorgeschiedenis van leverintolerantie voor medicijnen die naar het oordeel van de onderzoeker medisch significant is;
- g. Elke instabiele cardiovasculaire (inclusief ongecontroleerde hypertensie), pulmonale, gastro-intestinale of leverziekte bij het invoeren van het onderzoek;
- h. Hart- en vaatziekten in het eindstadium (bijv. congestief hartfalen New York

Heart Association/CHF NYHA Klasse III of IV of instabiele angina pectoris);
i.Voorgeschiedenis van chronische longziekte of chronische longsymptomen; goed gecontroleerde asthma is toegestaan volgens het klinische oordeel van de onderzoeker.

j.Proefpersonen met aangetaste immuunsysteem.

k.Voorgeschiedenis van medisch significante gastro-intestinale (GI) ziekten, waaronder:

I.Een huidige diagnose van actieve, maagzweren of gastro-intestinale bloedingen en/of chronische inflammatoire darmziekte bij het begin van de studie;

II.Een voorgeschiedenis van elke gastro-intestinale operatie die de absorptie van studiegeneesmiddel beïnvloedt;

III.Chronische of frequente episodes van losse ontlasting;

I.Voorgeschiedenis of bewijs van een medische, neurologische of psychologische aandoening die het onderwerp zou blootstellen aan een onnodig risico op een significante AE of zou interfereren met beoordelingen van veiligheid en werkzaamheid tijdens het onderzoek, zoals bepaald door het klinische oordeel van de onderzoeker.

m.Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

3. Fysieke en laboratoriumtestresultaten

a. Ongecontroleerde hypertensie bij het invoeren van het onderzoek (bijv. herhaalde diastolische metingen ≥ 96 mmHg);

b.Levertestafwijkingen bij het invoeren van het onderzoek (laatste bezoek bhv4157-302 & BHV4157-303). Als er afwijkingen aanwezig zijn na beoordeling van baseline (laatste bezoek van BHV4157-302 & BHV4157-303) labs kunnen ze worden herhaald na overleg met Biohaven Medical Monitor:

I.Asparaat Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT) of GGT > 3 keer de bovengrens van normaal; of

II.Totaal bilirubine > 2 keer de bovengrens van normaal (ULN); tenzij de proefpersoon een voorgeschiedenis van het syndroom van Gilbert heeft, in welk geval de proefpersoon kan worden ingeschreven als het totale bilirubine minder dan 5 mg/dl bedraagt, ervan uitgaande dat aan alle andere criteria is voldaan.

d. Creatinine ≥ 2 mg/dl bij binnenkomst in het onderzoek. Als er afwijkingen aanwezig zijn na beoordeling van baseline (het laatste bezoek van BHV4157-302 & BHV4157-303) laboratorium resultaten kunnen ze worden herhaald na overleg met Biohaven Medical Monitor.

e. Hematologische afwijkingen bij het invoeren van het onderzoek.

i. Hemoglobine < 10 g/dL; of

ii. WBC $< 3,0 \times 10^3/\text{mm}^3$; of

iii. Aantal bloedplaatjes $< 100.000/\text{mm}^3$. NS.

iv. Neutrofielen, absoluut $< 1500/\text{mm}^3$

f. QTcF (Fridericia) interval ≥ 470 msec tijdens de studieperiode of ongecontroleerde aritmie of frequente voortijdige ventriculaire contractie (PVC's) ($> 5/\text{minuut}$) of Mobitz Type II tweede of derde graad atrioventriculair (AV) blok of linker bundel takblok, of rechter bundeltakblok met een QRS-duur ≥ 150 msec of intraventriculair geleidingsdefect met een QRS-duur ≥ 150 msec of bewijs van een acuut of subacuut myocardiinfarct of ischemie of andere ECG-bevindingen die volgens de onderzoeker deelname aan het onderzoek zouden

uitsluiten.

4. Verboden behandelingen en/of therapieën

- a. Eerdere behandeling met riluzol;
 - b. Patiënten die waarschijnlijk verboden gelijktijdige therapie nodig zouden hebben na het betreden van het onderzoek;
 - c. Kruidenmedicatie en kruidensupplementengebruik tijdens de studie is verboden;
 - d. Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) is verboden tijdens het onderzoek.
 - e. Proefpersonen die deelnemen aan een ander klinisch onderzoek.
5. Het gebruik van de volgende medicijnen is tijdens het onderzoek verboden:
- a. Medische of recreatieve marihuana;
 - b. Cannabidiol (CBD) olie
 - c. Tricyclische antidepressiva (met uitzondering van clomipramine);
 - d. Monoamine-oxidase (MAO)-remmers
 - e. Andere medicijnen, zoals vermeld in rubriek 5.4 van het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-02-2022
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Troriluzole
Generieke naam:	Troriluzole

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-10-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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	EUCTR2020-004654-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04708834
CCMO	NL77805.018.21