

Een multicenter onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en het effect van meerdere individueel getitreerde doses radiprodil op aanvallen en gedragssymptomen bij kinderen met een GRIN gerelateerde aandoening

Gepubliceerd: 21-07-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509672-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: • Het bepalen van de langdurige veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere individueel getitreerde doses...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53530

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RAD-GRIN-101 studie

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Encefalopathieën

Synoniemen aandoening

2A-, 2B- of 2D-genen; GRIN aandoening, GRIN1-

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GRIN Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GRIN, Kinderen, Radiprodil, Titratie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Ongewenste voorvallen (AE's), ernstige ongewenste voorvallen (SAE's), en ongewenste geneesmiddelreacties (ADR's) (frequentie, type, ernst en duur)
- Veranderingen in vitale functies
- Resultaten van lichamelijk onderzoek
- Resultaten van 12-afleidingen-electrocardiogram (ECG)
- Klinisch significante veranderingen in laboratoriumparameters
- Het optreden van nieuwe soorten aanvallen
- Het optreden van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag
- Bepaling van de hoogste verdraagbare dosis radiprodil op basis van veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens
- Plasmaconcentraties van radiprodil op vooraf vastgelegde tijdstippen

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in de aanvalsfrequentie tussen de baseline en het einde van de behandeling op basis van een elektronisch dagboek (eDiary) voor aanvallen

- Procentuele verandering in video-elektro-encefalogram (V EEG) tussen de baseline en het einde van de behandeling op het gebied van de last van aanvallen (bv. soort, ernst en frequentie van aanvallen vastgelegd tijdens V EEG's)
- Dagen zonder aanvallen en langste periode zonder aanvallen
- Verandering in gedragskenmerken tussen de baseline en het einde van de behandeling zoals gemeten aan de hand van de Aberrant Behavior Checklist-Community (ABC-C), en andere kenmerken van de aandoeningen zoals gemeten aan de hand van de Gross Motor Function Measure (GMFM), Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC), levenskwaliteit (Pediatric Quality of Life Inventory [PedsQL]), Caregiver Burden Inventory (CBI), en algemene indruk (Caregiver Global Impression of Change [CaGI C]), en Clinical Global Impression of Change [CGI-C] Scales)
- Plasmaconcentraties van de 2 belangrijkste metabolieten van radiprodil

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De eerste beschrijving van GRIN2B-mutaties die neurologische ontwikkelingsstoornissen veroorzaken, was in 2010 en werd gevolgd door meldingen van patiënten met drug-resistente infantiele spasmen (IS) veroorzaakt door GRIN2B-mutaties. Dit is sindsdien beschreven als GRIN2B-gerelateerde

stoornis, een ernstige ontwikkelingsstoornis die begon tijdens eerste levensmaanden en gekenmerkt door de aanwezigheid van een verscheidenheid aan neuropsychiatrische symptomen, waaronder ontwikkelingsachterstand en intellectuele achterstand, epilepsie, hypotonie en bewegingsstoornissen. GRIN2B-gerelateerde stoornis maakt deel uit van een bredere categorie genaamd GRIN gerelateerde stoornissen, een groep neurologische ontwikkelingssyndromen veroorzaakt door mutaties in de verschillende subeenheden die zich verzamelen om de NMDA-glutamaatreceptor te vormen (d.w.z. GRIN1, GRIN2A, GRIN2B en GRIN2D). Sinds de eerste beschrijving van de GRIN2B-gerelateerde aandoening zijn enkele honderden patiënten geïdentificeerd.

Er is een enorme behoefte aan effectieve klinische behandelingen voor patiënten met een GRIN-gerelateerde aandoening, waaronder varianten in GRIN1, GRIN2A, GRIN2B en GRIN2D. De meeste klinische manifestaties en symptomen van een GRIN-gerelateerde aandoening reageren slecht op beschikbare therapieën, die gericht zijn op het beheersen van de meest ernstige symptomen, zoals toevallen en gedragssymptomen. De belangrijkste therapeutische benadering voor patiënten met epilepsie is het beheersen van abnormale hersenactiviteit, zoals waargenomen door elektro-encefalogram (EEG) opnames, of die zich manifesteert als toevallen.

Tot op heden zijn er geen effectieve of goedgekeurde behandelingen voor GRIN-gerelateerde stoornissen. Niet-epileptische symptomen kunnen worden beheerd door middel van fysieke, spraak-, gedrags- of ergotherapieën.

Volledige achtergrond: zie Protocol paragraaf 5.1.1

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509672-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Het bepalen van de langdurige veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere individueel getitreerde doses radiprodil ter aanvulling van de standaard-behandeling bij pediatrische deelnemers
- Het bepalen van een veilige en goed verdraagbare dosis na een doorlopende behandeling van 8 weken in deel A
- Het bepalen van de farmacokinetiek (PK) en plasmablootstelling van radiprodil

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter fase 1B-onderzoek ter evaluatie van de

veiligheid, verdraagbaarheid en PK van meerdere individueel getitreerde doses radiprodil en ter beoordeling van het behandelingseffect op aanvallen en gedragssymptomen bij 2 groepen van pediatrische deelnemers: 1 groep van deelnemers met behandelingsresistente aanvallen (met of zonder gedragssymptomen) en 1 groep van deelnemers met gedragssymptomen (maar geen kwalificerende aanvallen) veroorzaakt door GoF-varianten in GRIN 1-, 2A-, 2B- of 2D-genen.

Meer informatie zie Protocol Samenvatting 1.1 Synopsis

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksmedicatie Radiprodil is een orale suspensie verkregen na reconstitutie van dispergeerbaar granulaat met een verdunner. De orale suspensie wordt ex tempore klaargemaakt op de klinische locatie. De hoeveelheid radiprodil wordt bepaald op basis van het gewicht van de deelnemer en de toegewezen dosis. Dosisescalaties worden gebaseerd op de veiligheid, verdraagbaarheid en de radiprodil-plasmaconcentratie van de individuele deelnemers.

Inschatting van belasting en risico

De volgende informatie is afkomstig van de patienteninformatie:

Hoewel de behandeling met radiprodil de symptomen van uw kind zou kunnen verbeteren, is het ook mogelijk dat hij/zij geen voordeel heeft van meedoen aan dit onderzoek. Het doel van dit onderzoek is om meer te weten te komen over radiprodil.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen hebben:

- Het kind kan last krijgen van de bijwerkingen of nadelige effecten van radiprodil:

Het kind kan ongewenste effecten en symptomen ondervinden als gevolg van de behandeling met radiprodil. Bij gezonde volwassen onderzoeksdeelnemers die met radiprodil werden behandeld, waren de meest voorkomende ongewenste effecten en symptomen hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid, draaierigheid, aandachtsstoornis, moeilijk in slaap vallen en/of doorslapen, stemmingswisselingen, keelpijn en intense gevoelens van opwindning en vreugde. Bij volwassen deelnemers met zenuwpijn in verband met een hoge bloedsuikerspiegel (diabetes) die met radiprodil werden behandeld, waren de meest voorkomende ongewenste effecten en symptomen moeilijk in slaap vallen en/of doorslapen, duizeligheid, hoofdpijn en vermoeidheid of weinig energie hebben. Aangezien dit een klinisch onderzoek is, kunnen er mogelijk andere risico*s zijn die nog niet bekend zijn.

- Het kind kan een lichte druk voelen wanneer de manchet van de bloeddrukmeter wordt opgeblazen.

- Het kind kan ongemak ervaren wanneer de bloedmonsters of vingerprikken worden

afgenomen. Deze kunnen pijn, bloedingen of blauwe plekken veroorzaken op de plaats waar de naald in de huid wordt gestoken. De onderzoeksmedewerkers kunnen uw kind een verdovend middel geven om de pijn te verzachten. Soms kan iemand flauwvallen of een infectie krijgen door het afnemen van bloed. Zwelling van een ader of bloedstolsels kunnen in zeer zeldzame gevallen voorkomen.

- De plakkertjes die voor een ECG worden gebruikt, kunnen huidirritatie en jeuk veroorzaken.
- De V EEG-procedure (zie ook bijlage C) wordt met een videocamera opgenomen en duurt tussen 8 en 24 uur. De test is over het algemeen veilig en pijnloos, maar er bestaat een klein risico op een aanval tijdens de test. Sommige kinderen vinden deze test zeer uitdagend en kunnen moeite hebben om de test te voltooien.
- Sommige vragen uit de vragenlijsten kunnen de ouders of kinderen in verlegenheid brengen of van streek maken.
- Het invullen van de vragenlijsten duurt 30 tot 45 minuten,
- Het elke dag noteren van de behandelingen, epilepsieaanvallen en symptomen (indien van toepassing) van het kind. Dat duurt 10 minuten.
- Alle onderzoeksbezoeken bijwonen kost extra tijd.
- Het kind moet in het ziekenhuis worden opgenomen.
- Ouders en kind moeten zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek zoals beschreven in de informatie voor de ouders.

Contactpersonen

Publiek

GRIN Therapeutics, Inc.

101 Main street Suite 1210
Cambridge Ma 02142
US

Wetenschappelijk

GRIN Therapeutics, Inc.

101 Main street Suite 1210
Cambridge Ma 02142
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria:

Voor Deel A en Deel B (tenzij anders vermeld):

1. Voor deel A, kinderen van ≥ 6 maanden tot ≤ 12 jaar met GRIN 1-, 2A-, 2B- of 2D- genvarianten waarvan bekend is dat ze leiden tot GoF van de NMDA-receptor.
Voor deel B, kinderen van ≥ 6 maanden met GRIN 1-, 2A-, 2B- of 2D- genvarianten waarvan bekend is dat ze leiden tot GoF van de NMDA-receptor.
 2. De deelnemer die in aanmerking komt voor het eerste cohort, ervaart het volgende (alleen Deel A):
 - a) Ten minste 1 waarneembare motorische aanval per week en ≥ 4 waarneembare motorische aanvallen (gegeneraliseerd of focaal) tijdens de toekomstige observatieperiode van 4 weken.
 - b) Er is niet in geslaagd een adequate controle van aanvallen te verkrijgen met ten minste 2 ASM's die zijn gebruikt met de juiste dosis en duur met gegarandeerde therapietrouw (indien van toepassing).
 3. Deelnemer die in aanmerking komt voor het 2e cohort ervaart het volgende (alleen Deel A):
 - a) Significante gedrags- en/of motorische symptomen op basis van rapport van de zorgverlener met een CGI-S-score ≥ 4 bij het screeningsbezoek en dag -1 van bezoek T1.
 4. Voor deel A, huidige therapieën moeten ten minste 4 weken voor de screening een stabiele dosis aanhouden en stabiel worden gehouden tijdens de gehele duur van het onderzoek. Niet-farmacologische behandelingen zoals een ketogeen dieet moeten tijdens de screening en de deelname aan de studie zo stabiel mogelijk worden gehouden. Wijzigingen aan anti-epileptische geneesmiddelen moeten worden besproken met de opdrachtgever in overleg met de onderzoeker.
- Voor alle inclusie-criteria zie Protocol.
- Herscreeningcriteria, alleen voor Deel B:
1. Deelnemers werden ten minste 8 weken lang (titratie- en onderhoudsperiode samen) behandeld met radiprodil in Deel A.
 2. De risico-batenverhouding van een voortgezette behandeling met radiprodil

blijft gunstig, zoals bepaald door de klinische beoordeling van de onderzoeker en de deelnemer komt in aanmerking voor verdere behandeling volgens het oordeel van de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria (bij initiële screening en na afronding van de onderhoudsperiode van Deel A, tenzij anders vermeld): 1. andere klinisch relevante medische, neurologische of psychiatrische aandoening en/of gedragsstoornis die geen verband houdt met GRIN-gerelateerde aandoeningen en die de veiligheid van de deelnemer in het onderzoek of het toedienen van het onderzoeksmiddel of de uitvoering van het onderzoek naar het oordeel van de onderzoeker zou uitsluiten of in gevaar brengen. 2. Deelnemers met een lichaamsgewicht < 10 kg op dag -1 van bezoek T1 bij wie een maagslang de enige mogelijkheid is om radiprodil toe te dienen (alleen tijdens de behandeling met de eerste dosis in Deel A). 3. Deelnemer met klinisch significante laboratorium- of ECG-afwijkingen. 4. Deelnemer heeft een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh graad C). 5. Deelnemer heeft een voorgeschiedenis van hersenchirurgie voor epilepsie of een andere reden. Voor alle exclusie-criteria zie Protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 02-02-2023

Aantal proefpersonen: 4

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: radiprodil
Generieke naam: radiprodil

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-11-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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
CTIS	CTIS2023-509672-42-00
EudraCT	EUCTR2022-000317-14-NL
CCMO	NL80839.000.22