

# Post trial access Bumetanide voor ontwikkelingsstoornissen

Gepubliceerd: 07-10-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

1. Aanbieden van bumetanide post-trial access aan kinderen met NDDs. 2. Bumetanide-cohortgegevens met onze bestaande RCT-gegevens vergelijken in termen van effectiviteit van de behandeling, door randomisatie testen. 3. Testen hoe EEG biomarker...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestart
<b>Type aandoening</b>	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55058

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

BUDDI

## Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Geestelijke achterstandsstoornissen
- Ontwikkelingsstoornissen NEG

### Synoniemen aandoening

neurobiologische ontwikkelingsstoornissen

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, NWA

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Autisme, Behandeling, Bumetanide, Ontwikkelingsstoornis

### Uitkomstmaten

#### Primaire uitkomstmaten

PROMIS-proxy vragenlijsten:

- Fysieke stresservaringen
- Psychologische stresservaring
- Slaapstoornissen
- Slaapgerelateerde stoornissen
- Cognitieve functie
- Angst
- vermoeidheid
- Peer-relaties
- Kwaliteit van leven
- Depressieve symptomen

#### Secundaire uitkomstmaten

- Conventionele vragenlijsten: Repetitive behavior scale - revised (RBS-R), Social Responsiveness Scale (SRS), aberrant behavior checklist (ABC), Sensory profile (SP-NL),
- elektro-encefalogram in rusttoestand (rsEEG)
- neurocognitieve tests
- Cellulaire assys
- DNA onderzoek (WES)

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Neurobiologische ontwikkelingsstoornissen (Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), autismespectrumstoornis (ASS), verstandelijke beperking en leerstoornissen) zijn zeer heterogene aandoeningen die het dagelijks leven van ongeveer 1 op de 10 kinderen wereldwijd beïnvloeden. Vooral kinderen met meer ernstige presentaties vereisen medische interventie. Helaas zijn de huidige beschikbare interventies gericht op symptomen en niet op de pathofysiologische mechanismen onderliggend aan de aandoening.

Ondanks de uitgebreide klinische variabiliteit binnen neurobiologische ontwikkelingsstoornis (NDDs), heeft experimenteel onderzoek uitgewezen dat er gemeenschappelijke routes en behandelingsdoelen. Zo is bumetanide, dat al tientallen jaren wordt gebruikt als diureticum, onlangs naar voren geschoven als een rationele, veilige, niet-geoctrooierde interventie om GABAergische remming bij NDDs te verbeteren. Verschillende succesvolle onderzoeken in het veld hebben geleid tot de goedkeuring van een EMA-plan voor pediatrisch onderzoek naar bumetanide voor ASS en er is een fase III-onderzoek aan de gang (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03715153>).

Onlangs hebben we drie onafhankelijke studies uitgevoerd die bumetanide testen in het hele spectrum van NDD's. Onze algemene hypothese was dat bumetanide de balans tussen excitatie en remming (E / I) verbetert met effecten op sensorische en cognitieve informatieverwerking die op hun beurt de kerngedragssymptomen kunnen verbeteren. Dit correspondeert met het feit dat neurale prikkelbaarheid en sensorische verwerking steeds meer aangemerkt worden als een van de fundamentele processen die ten grondslag liggen aan NDD's.

In overeenstemming met onze hypothesen, ontdekten we dat bumetanide en niet placebo de E / I-balans (EEG-biomarkers) verandert en de kernsymptomatologie van NDD's verbetert bij een substantiële subgroep van patiënten. De mate en het type respons waren echter variabel tussen individuen, ook binnen dezelfde diagnostische subcategorie. Een andere belangrijke les was dat sommige van de door de deelnemers gerapporteerde effecten niet werden vertegenwoordigd door de klinische eindpuntvragenlijsten.

Als gevolg hiervan willen veel patiënten en hun ouders/verzorgers, die aan onze onderzoeken hebben deelgenomen, gretig gebruik van de beloofde post-trial acces, zoals beschreven in de oorspronkelijke protocollen. Als we bumetanide niet toedienen onder goed gecontroleerde omstandigheden, zullen ouders alternatieve leveranciers zoeken met het risico dat willekeurig 'one-size-fits-all'-off-label recept standaard wordt voor bumetanide. Dit willen we voorkomen door de post-trial acces in een studie verband aan te

bieden. Daarnaast willen we biobankmonsters verzamelen (bloed- en huidbiopten) om genetische en cellulaire analyses te kunnen uitvoeren om aanvullende stratificatiemarkers te ontwikkelen voor toekomstige meer gepersonaliseerde toepassing van het medicijn.

We stellen een protocol voor voor off-label behandeling met bumetanide aan deelnemers van de vorige onderzoeken. De behandelingsduur is minimaal zes maanden en maximaal twee jaar. Redenen om dit post-trial toegangscohort (d.w.z. de vertraagde open-label extensiefase) te markeren als onderzoek, waarvoor we deze IRB-goedkeuring vragen, en niet als reguliere evidence-based klinische zorg, zijn:

- off-label behandeling met bumetanide wordt nog steeds als experimenteel beschouwd
- er zijn geen rationale alternatieven voor een NDD
- het voordeel van bumetanide is gesuggereerd in meerdere ultramoderne RCT's
- Patiënten en zorgverleners zullen andere voorschrijvers van bumetanide zoeken als de toegang na de eerdere onderzoeken niet door ons is geregeld.

Ons doel is om eerder gevonden effecten van bumetanide op NDD's te bevestigen en markers te identificeren waarmee we de individuele respons op de behandeling kunnen schatten. Aangezien de eerder gebruikte eindpunten niet representatief waren voor de effecten die werden waargenomen door de verzorgers van de deelnemers, zullen we een ander primair eindpunt gebruiken. Dit is ook de reden waarom we alle deelnemers van onze eerdere onderzoeken toegang geven tot dit open label extensiecohort, zelfs als eerdere gegevens suggereren dat er mogelijk geen effect is. Bovendien is het nog niet bekend of een langere behandelingsduur extra effecten kan hebben, wat ook een reden kan zijn voor deelnemers die als 'non-responders' zijn bestempeld om deel te nemen aan dit onderzoek. Patiënten en hun verzorgers hebben een informatiebrief ontvangen over de groep waarin ze waren ingedeeld en of ze waren ingedeeld als responders / non-responders, zodat ze een weloverwogen beslissing kunnen nemen om al dan niet deel te nemen aan deze open-label proef.

Veel onderzoeken richten zich op een one-size-fits alle behandelingen, wat leidt tot individuele vergelijking met het gemiddelde. De grote heterogeniteit van NDD's suggereert echter dat dit mogelijk niet voldoende is. Een idee dat wordt ondersteund door onze BAMBI-gegevens, waar subgroepen van responders en non-responders konden worden geïdentificeerd. Daarom stellen we voor om een \*\* meer geïndividualiseerde onderzoeksopzet te gebruiken, waarbij de patiënt als zijn eigen controle dient.

We proberen de individuele respons op de behandeling te schatten met behulp van single-case experimentele ontwerpen (SCED's) . Een SCED is een N-of-1-ontwerp waarin een basislijnperiode wordt vergeleken met een interventieperiode, bewijs van behandelingseffect is gebaseerd op het aantonen dat de gedragsverandering alleen plaats vindt tijdens de interventie. Aangezien het individu in dit ontwerp als zijn of haar eigen controle dient, kan de respons per individu

worden geanalyseerd. Om het behandelingseffect te beoordelen, is een frequente meting van het doelgedrag vereist. Daarom gebruiken we een reeks persoonsgerichte metingen die de fysieke, mentale en sociale gezondheid van volwassenen en kinderen evalueren en monitoren: 'Patient-Reported Outcomes Measurement Information System' (PROMIS).

Door gelijktijdig rsEEG's en neurocognitieve tests uit te voeren, en bloed- en huidbiopten te verzamelen met deze 'door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten' (PROM's), willen we prognostische markers ontwikkelen voor het behandelingseffect. Om inzicht te krijgen in hoe PROM's zich verhouden tot de conventionele eindpuntmetingen, nemen we ook de conventionele vragenlijsten op als secundaire uitkomstmaten.

### **Doel van het onderzoek**

1. Aanbieden van bumetanide post-trial access aan kinderen met NDDs.
2. Bumetanide-cohortgegevens met onze bestaande RCT-gegevens vergelijken in termen van effectiviteit van de behandeling, door randomisatie testen.
3. Testen hoe EEG biomarker voorspellers zich verhouden tot de bumetanide-cohort.
4. Een biobank van bloed- en huidbiopten opzetten voor toekomstige aanvullende voorspellende ontwikkeling van biomarkers.

### **Onderzoeksopzet**

Post-trial access cohort over een periode van minimaal zes maanden en maximaal twee jaar. Uitgevoerd in een moncenter-studie van meerdere n-of-1-onderzoeken met Single-Case Experimental Designs (SCED's). In de SCEDs wordt het effect van bumetanide behandeling gedurende zes maanden getest met het primaire eindpunt van verandering in PROMs op dag 180. De onderzoekspopulatie zal naar schatting uit 75 kinderen/jongeren met NDDs, tussen de leeftijd van 8 en 20 jaar bestaan. De effecten op PROMs zullen worden vergeleken met de belangrijkste conventionele eindpunten die in de oorspronkelijke onderzoeken werden gebruikt, evenals begeleidende metingen van EEG en neurocognitie om effecten op hersenactiviteit en functioneren verder vast te stellen en om voorspellende markers van behandelingsrespons te valideren.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Bumetanide 2dd1.0-2.0mg dagelijks

### **Inschatting van belasting en risico**

De last en het risico van de toepassing van dit off-label medicijn voor kinderen met NDD zijn acceptabel, terwijl de voordelen naar verwachting aanzienlijk zullen zijn, vooral wanneer rekening wordt gehouden met het gebrek

aan behandelingen voor deze veel voorkomende en vaak ernstige aandoeningen.

#### Risico's

Bumetanide wordt al tientallen jaren gebruikt als diureticum. Bij patiënten met vochtverbelasting is de veiligheid en verdraagbaarheid na korte en langdurige behandeling in alle leeftijden vastgesteld, behalve bij pasgeborenen. Ervaring en veiligheid van bumetanide bij patiënten met NDD zijn gebaseerd op recente onderzoeken, waaronder drie gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken bij een steekproef van 56, 92 en 83 kinderen. Deze gegevens geven aan dat bumetanide de gedragsmorbiditeit aanzienlijk verlicht bij doseringen van 1 tot 2 mg per dag. De belangrijkste waargenomen bijwerkingen hielden verband met de diuretische activiteit van het medicijn, wat leidde tot een afname van de elektrolyten, met name milde hypokaliëmie, wordt vaak gemeld.

Huidbiopsie is een veilige, vaak uitgevoerde procedure. Het risico van deze procedure omvat voorbijgaande bloeding, die gewoonlijk binnen enkele minuten afneemt. Er is een minimaal risico op wondinfectie en / of langdurig ongemak voor de patiënt. Als technologische vooruitgang het mogelijk zal maken om in de toekomst alternatieve bronnen van patiëntencellen te gebruiken, zoals haar, mond- of bloedcellen, zal dit in de studie worden geïmplementeerd om het risico en ongemak voor de patiënten verder te minimaliseren.

#### Last

De grootste last van dit onderzoek wordt gevormd door de polikliniekbezoeken om de veiligheid van de diuretische effecten te volgen. Dit vereist lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek, wat verwaarloosbare en bekende risico's zijn. Extra belasting wordt veroorzaakt door het meten van cognitieve en EEG-tests. Deze tests worden noodzakelijk geacht om de prognostische markers verder te ontwikkelen om de meest responsieve patiënten uit de NDD-populatie te selecteren.

Huidbiopten worden niet standaard uitgevoerd als onderdeel van de diagnostische of behandelingsprocedures en zullen optioneel specifiek voor het doel van deze studie worden uitgevoerd (tenzij er al een monster fibroblastcellen beschikbaar is). Door een huidbiopsie van patiënten te verkrijgen, zal het mogelijk zijn om een \*\*cellulair model te creëren, zonder interferentie van onbekende modulerende factoren in het genoom van de patiënt, om cellulaire analyses uit te voeren om aanvullende stratificatiemarkers te ontwikkelen.

#### Voordeel en groepsgebondenheid

De veelbelovende resultaten van onze eerdere onderzoeken met bumetanide-onderzoeken worden hier opgevolgd om de werkzaamheid op het gebied van symptomatologie die belangrijk is voor de individuele patiënt te bevestigen en te specificeren en om prognostische EEG-markers vast te stellen die gunstige effecten bij patiënten met NDD kunnen voorspellen.

## Contactpersonen

### Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105AZ  
NL

### Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105AZ  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Volwassenen (18-64 jaar)  
Kinderen (2-11 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. eerdere deelname in BAMBI, BASCET of BATSCH
2. Geschreven informed consent.

of

1. mannen en vrouwen  $\geq 7$  tot  $\leq 17$  jaar;
2. Een van de volgende:
  - klinische score op sensory profile en een klinische diagnose ASD of ADHD obv DSM-IV of DSM-V of epilepsie.
  - Voldoend aan de criteria voor autisme obv DSM-IV of DSM-V en obv SRS score
  - Gedragsproblemen en TSC diagnose

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Onvermogen om de in het protocol gespecificeerde procedures voor de duur van de studie te ondergaan, inclusief de behandeling en bloedafname om de effecten van het diureticum te controleren;
2. De aanwezigheid van een ernstige medische of genetische ziekte, anders dan gerelateerd aan TSC of epilepsie;
3. Ernstige, instabiele ziekten waaronder gastroenterologische, respiratoire, cardiovasculaire (aritmie, QTinterval verlenging), endocrinologische, immunologische of hematologische ziekten, uitdroging of hypotensie, stoornissen in de elektrolytenhuishouding (Na, K of Ca);
4. Nierinsufficiëntie (CKD st25; ofwel eGFR  $< 90$  ml/min/173m<sup>2</sup>), aangeboren of verworven afwijkingen van de nieren met renaal concentratiedefect (tubulopathie [nefrogene]), diabetes insipidus) en leverfunctiestoornissen die interfereren met excretie of metabolisme van bumetanide;
5. Start van behandeling met gedrags of andere psychologische therapie tijdens de studie;
6. Behandeling met psychostimulantia, inclusief antipsychotica en antiepileptica, behalve methylphenidaat, is toegestaan mits het gebruik stabiel is qua type en dosering 2 maanden voorafgaand aan het onderzoek en tot het eind van het onderzoek;
7. Behandeling met NSAID's, aminoglycosiden, digitals, antihypertensiva, indomethacine, probenecide, Lithium, andere diuretica (bijvoorbeeld furosemide, hydrochloorthiazide), geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een nefrotisch potentieel hebben;
8. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreactie op sulfonamidederivaten;
9. Lichaamsgewicht  $< 30$  kg.

## **Onderzoekopzet**



## Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

## Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 09-12-2020

Aantal proefpersonen: 115

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merksnaam: Bumetanide

Generieke naam: Bumetanide

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-10-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2021
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	EUCTR2020-002196-35-NL
CCMO	NL73520.041.20