

Randomized, double-blind, placebo-controlled, two way crossover, single centre study evaluating the acute and chronic effect of clonazepam on cognitive tests and patient-reported outcome measures in patients with ARID1B-related intellectual disability

Gijs Santen, MD, PhD
Klinisch Geneticus
Afdeling Klinische Genetica
LUMC



Geen (potentiële) belangenverstrengeling

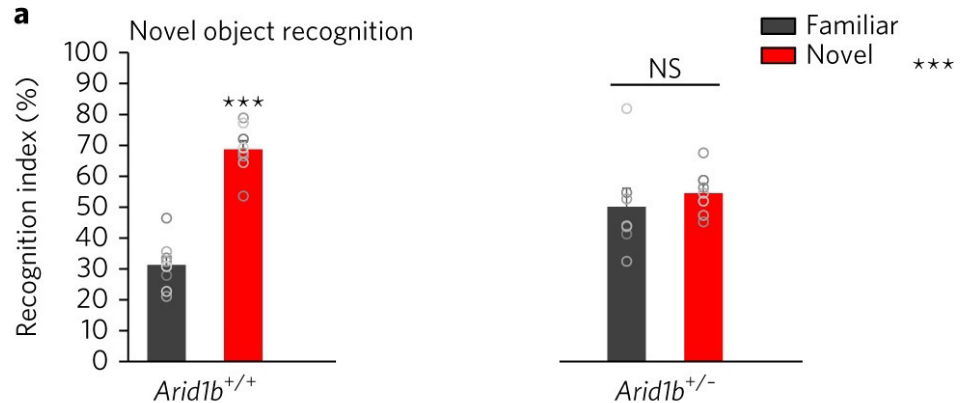
ARID1B & clonazepam

ARID1B syndroom

- Ontwikkelingsstoornis
- Verstandelijke beperking
- Uiterlijke kenmerken
- Verklaart +/- 1% van verstandelijke beperking



Clonazepam



Neurotherapeutics (2020) 17:1300–1310
<https://doi.org/10.1007/s13311-020-00868-9>

ORIGINAL ARTICLE

Finding Suitable Clinical Endpoints for a Potential Treatment of a Rare Genetic Disease: the Case of ARID1B

Matthijs D. Kruizinga^{1,2}  • Rob G.J.A. Zuiker¹ • Elif Sali¹ • Marieke L. de Kam¹ • Robert J. Doll¹ • Geert Jan Groeneveld¹ • Gijs W.E. Santen³ • Adam F. Cohen¹

Published online: 22 May 2020

© The Author(s) 2020

Measurement

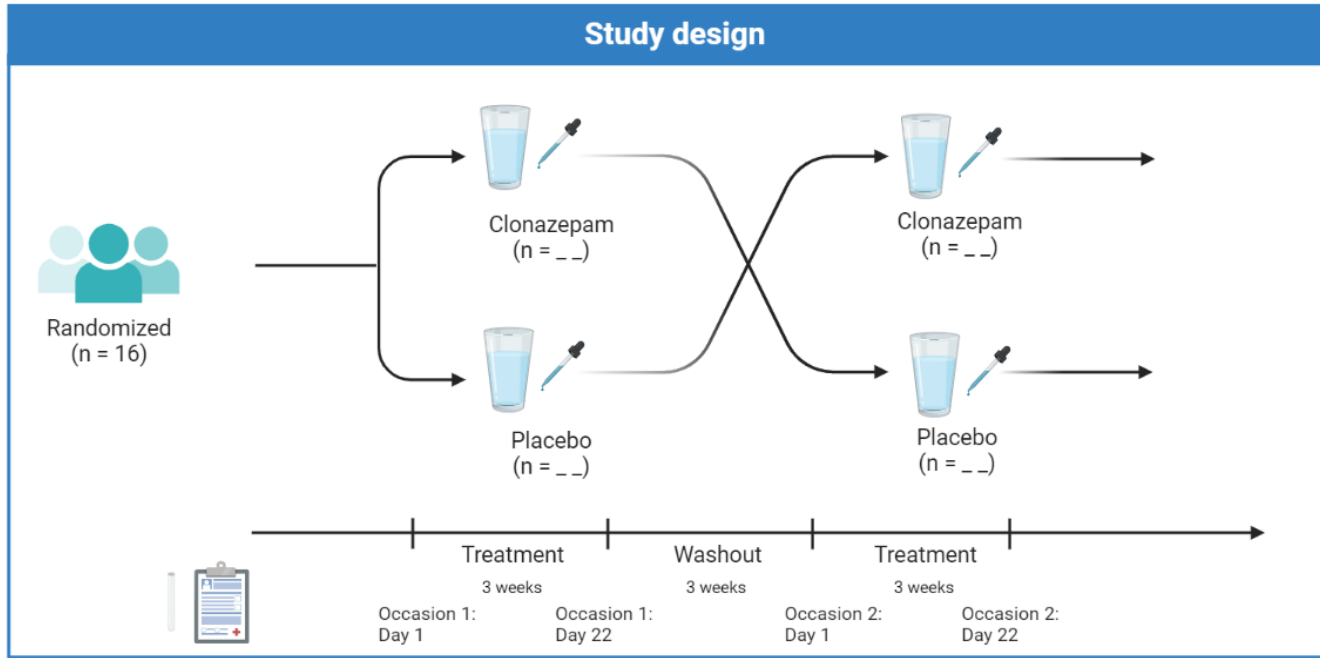
ABC Hyperactivity subscale score



Check for
updates

Studieopzet

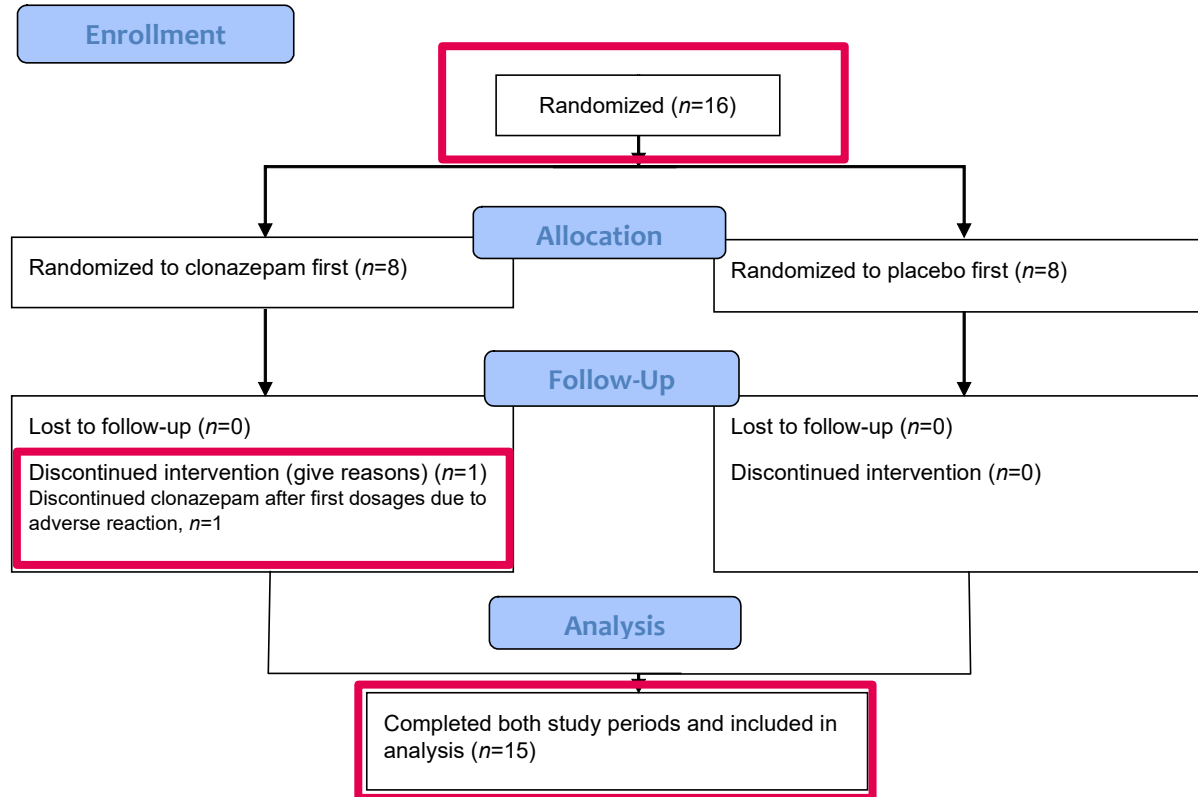
Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, crossover-studie



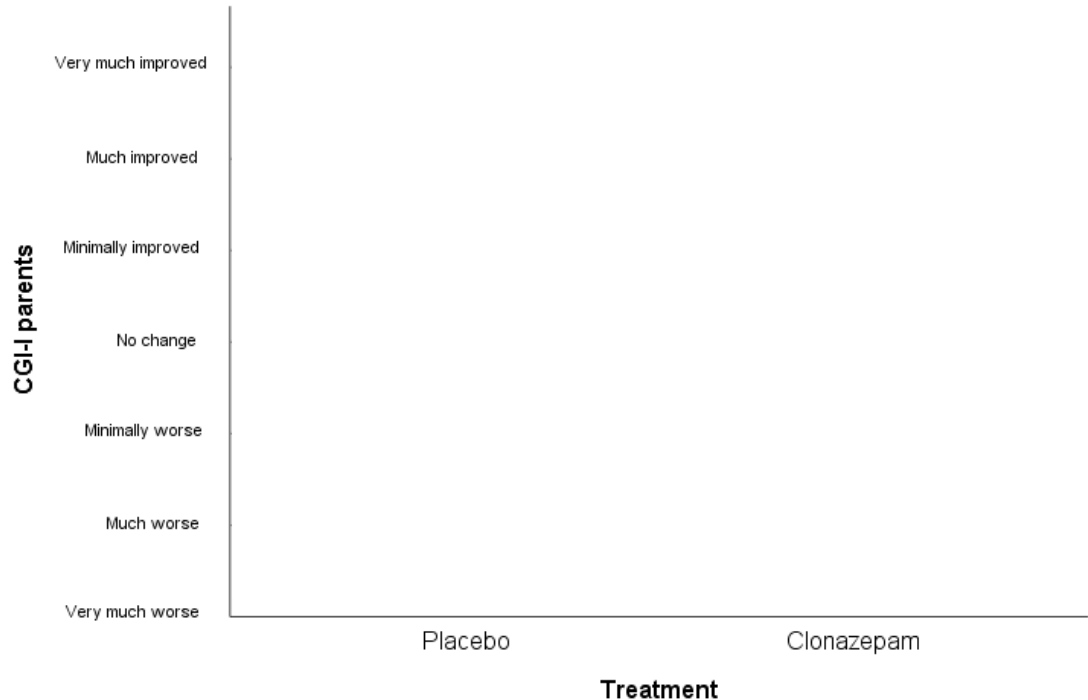
Clonazepam dosering:

- max 0.5 mg, tweemaal daags

Resultaten: flow chart



Resultaten - CGI

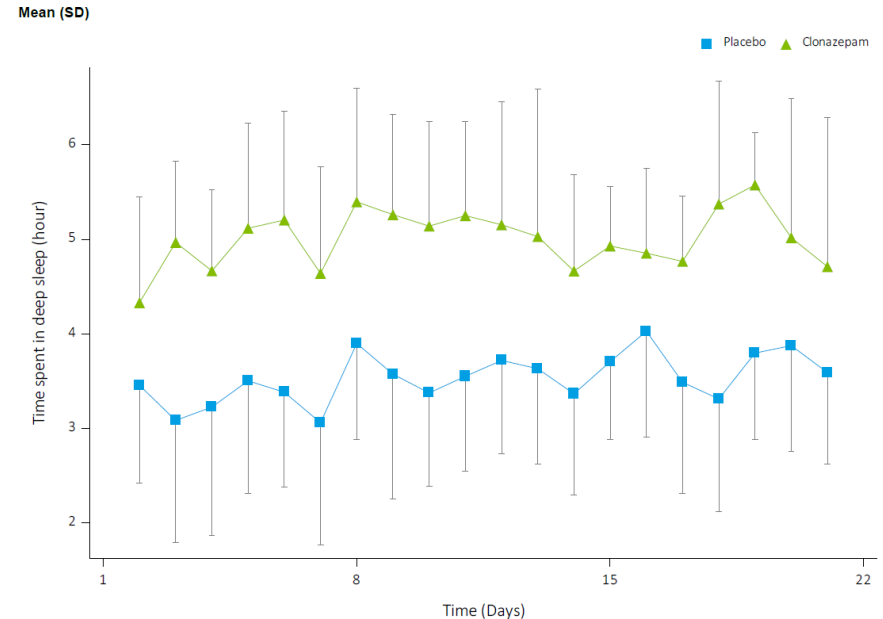


Verbeterd, *n*=6
 Verslechterd, *n*=6
 Geen verschil, *n*=3

<i>n</i> =15				
	Clonazepam		Placebo	
p)				
	8	50%	3	19%
atienten	8	50%	2	13%
	4	25%	0	0%
atienten	2	13%	0	0%
	1	6%	4	25%
Unieke patienten	1	6%	4	25%
Evenwichtsproblemen	2	13%	0	0%

Resultaten - biomarkers

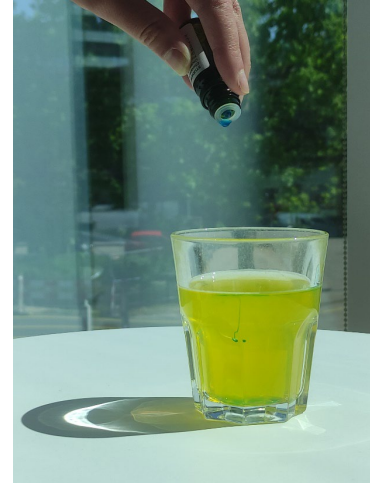
	Treatment <i>p</i> -value	Least squares mean	
		Placebo	Clonazepam
Smooth pursuit	0,6407	12,65	12,36
Body Sway (mm)	0,1617	737,36	885,98
NeuroCart® Tap: Mean of 5 trials for the dominant hand (taps/10sec)	0,9165	32,575	32,401
Adaptive tracking (%)	0,0976	6,395	5,336
Total number of correctly names animals in one minute	0,9642	8,9	8,9



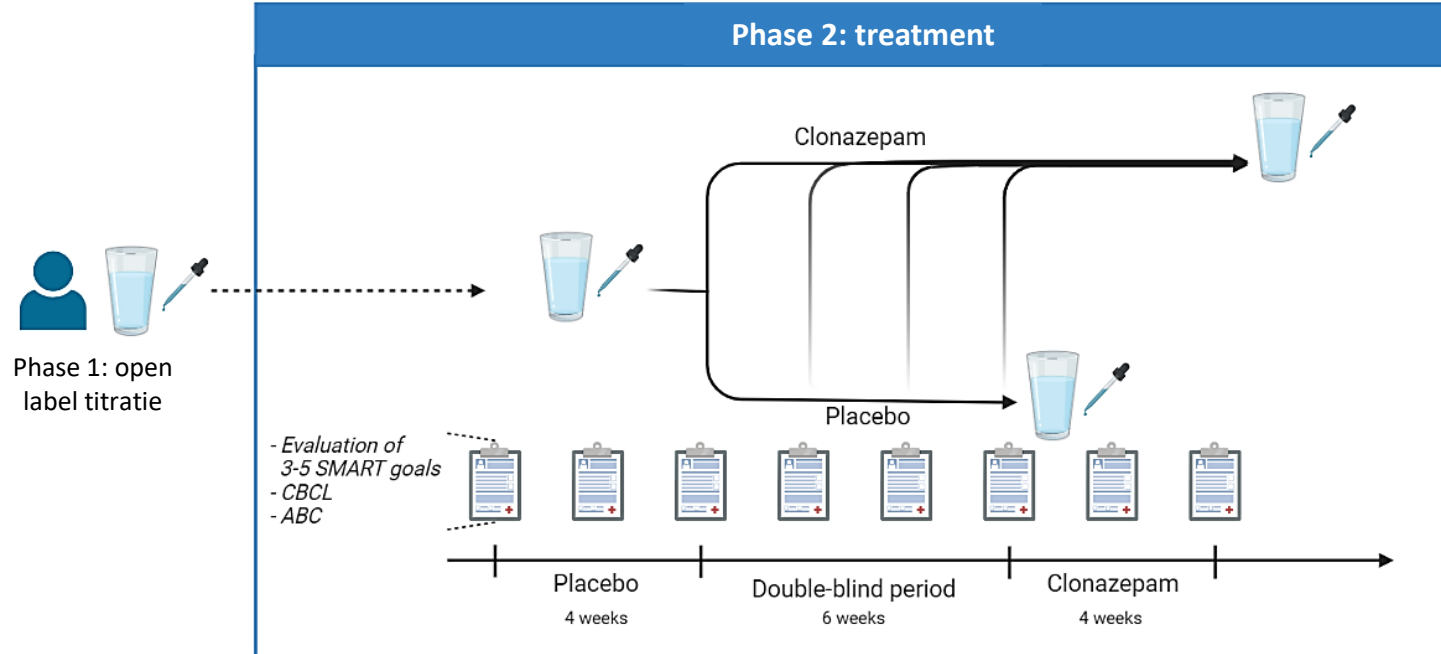
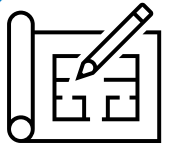
Conclusie

‘Enig mogelijk effect bij een subgroep van patiënten’

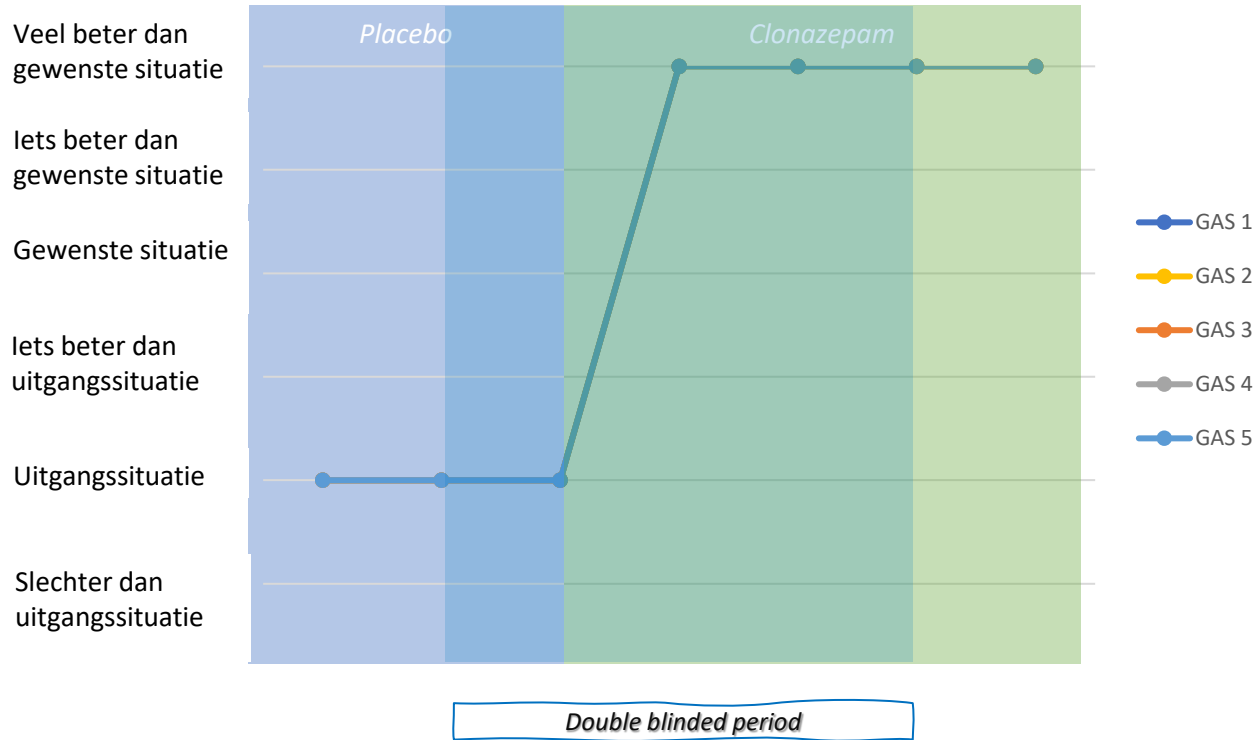
→ Verder uitgezocht in 3x n-of-1 studie



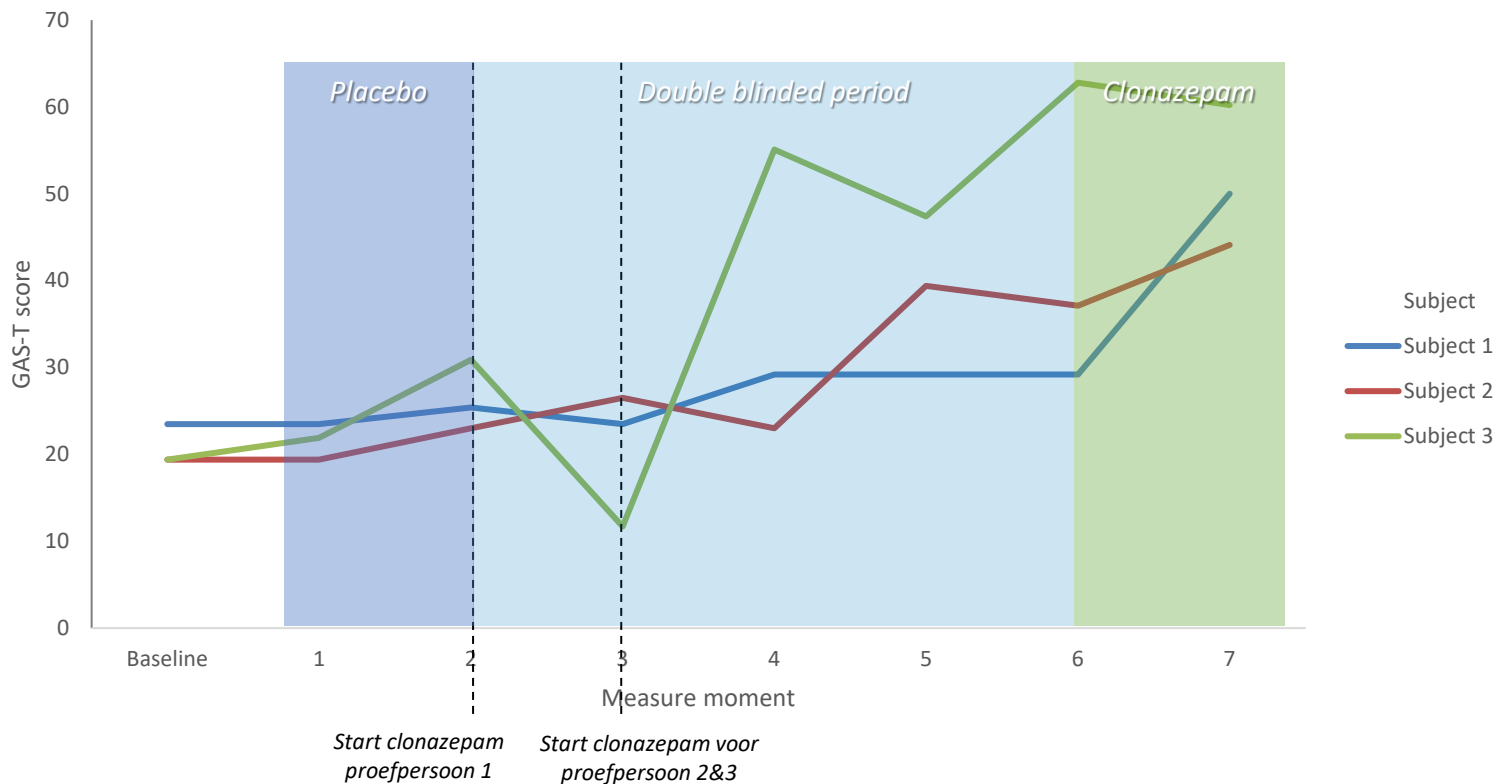
N-of-1: clonazepam in ARID1B patienten



N-of-1: GAS-T uitleg



N-of-1: GAS-T gemiddelde



Conclusie: RCT + N-of-1

- Enig mogelijk effect bij een subgroep van patiënten in de RCT
- N-of-1 repliceert alleen slaap-effect.

Eindconclusie: clonazepam heeft geen duidelijke positieve effecten bij mensen met een ARID1B mutatie.

Verspreiding resultaten

- Webinar voor ouders van patienten die hebben geparticipeerd
- Webinar voor Amerikaanse patientenvereniging
- Voordracht op congressen (NVHG, Manchester meeting)

Publicatieperikelen

Tijdschrift 1: 'too preliminary'

Tijdschrift 2: 'lacked the scope and potential scientific impact typically required'

Tijdschrift 3: uitgestuurd voor review, maar te laag geprioriteerd

Reviewer: *Unfortunately the results do not add much new knowledge about ARID1B CSS.
There is some benefit in negative results, but I would not recommend for publication*

Tijdschrift 4: afgewezen

Tijdschrift 5: under review

Special thanks to:

Parents & participants



Eline van der Sluijs

Dr. Rob Zuiker (PI)
Dr. Matthijs Kruizinga
Drs. Koshar Safai Pour
Drs. Cecile Berends
Prof. Dr. Adam Cohen

Dr. Agnies van Eeghen
Drs. Annelieke Muller