

Een open-label verlengd onderzoek om de veiligheid op langetermijn te beoordelen van ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) orale oplossing als een bijkomende behandeling bij kinderen en jonge volwassenen met het syndroom van Dravet

Gepubliceerd: 09-11-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

* Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ZX008 op de langetermijn.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49270

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Zogenix 1503

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Epilepsie, SMEI

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Syneos Health Netherlands BV.

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epilepsie, Kinderen, Syndroom van Dravet, ZX008

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De frequentie van convulsieve aanvallen

Secundaire uitkomstmaten

Beoordelingscriteria:

Veiligheid:

AE's, laboratoriumwaarden voor veiligheid (hematologie, chemie, urineonderzoek), vitale functies (bloeddruk, hartslag, temperatuur en ademhaling), lichamelijk onderzoek, neurologisch onderzoek, 12-afleidingen ecg's, Doppler ECHO en lichaamsgewicht. De BRIEF wordt afgenomen om cognitieve functie na te gaan.

Doeltreffendheid:

- * Aantal aanvallen per type
- * Convulsieve aanvalvrije interval
- * Clinical Global Impression * Improvement, zoals beoordeeld door de ouder/verzorger
- * Clinical Global Impression * Improvement, zoals beoordeeld door de hoofdonderzoeker

- * QOLCE om veranderingen in de kwaliteit van leven van de proefpersoon te meten
- * PedsQL om veranderingen in de kwaliteit van leven van de proefpersoon te meten
- * PedsQL Family Impact module om veranderingen in de kwaliteit van leven van de ouder/verzorger te meten
- * QoL van de ouder/verzorger met behulp van de EQ-5D-5L-schaal
- * Emotionele symptomen van ouder/verzorger met behulp van de HADS (alleen bij ouders/verzorgers uit kernonderzoek ZX008-1501 en ZX008-1502)
- * Duur van langdurige aanvallen (type aanval dat, bij de uitgangswaarde vóór ZX008, > 2 minuten duurde)
- * Aantal episoden van status epilepticus
- * Aantal gevallen van gebruik van noodmedicatie en aantal doseringen
- * Aantal opnames in het ziekenhuis als gevolg van aanvallen

Verkenkend (alleen bij proefpersonen uit kernonderzoek ZX008-1504):

- * Gebruik van gezondheidszorg en sociale zorg, waaronder bezoeken aan de huisarts, logopedie en arbeids- en fysiotherapie, naast acute verblijfsduur in het ziekenhuis en instelling, verlies van werk, enz.
- * Slaapkwaliteit
- * Gedrag tijdens het eten
- * Karolinska slaapschaal om het effect van het onderzoeksgeneesmiddel op slaperigheid te meten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DS (syndroom van Dravet), ook bekend als severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) is een zeldzame en ernstige vorm van epilepsie die in 1978 voor het eerst werd beschreven door Charlotte Dravet (Dravet, 1978). De aandoening treedt het vaakst op in het eerste levensjaar in de vorm van frequente febrile toevallen. Naarmate de aandoening verdere progressie vertoont, treden normaal gesproken andere soorten toevallen op, waaronder myoklonische toevallen en status epilepticus (Dravet, 1978). Na het optreden van deze toevallen ontwikkelen de betroffenen kinderen verschillende comorbide aandoeningen, waaronder psychomotorische regressie, ataxie, slaapstoornis en cognitieve beperking. Intellectuele beperkingen worden rond het tweede levensjaar duidelijk vanwege een gebrekkige vooruitgang in intellect/gedrag. Kinderen met het syndroom van Dravet lijden vaak aan coördinatiegebrek, matige taalontwikkeling, hyperactiviteit en problematische omgangsvormen (Dravet, 1978; Hurst, 1990). De graad van cognitieve beperking lijkt in ieder geval tot op zekere hoogte te correleren met de frequentie van toevallen en kan het resultaat zijn van herhaalde cerebrale hypoxie. Kinderen met DS vertonen ook een grotere incidentie van plotselinge onverwachte dood bij epilepsie (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP; Nashief 2012) dan andere epilepsiepopulaties. Er is indirect bewijs dat SUDEP koppelt aan verschillende mogelijke etiologieën, waaronder toevalgeïnduceerde apneu, longoedeem, ontregeling van de cerebrale circulatie en hartaritmieën (Shorvon 2011), hoewel de daadwerkelijke etiologie onbekend blijft en andere mechanismen niet uitgesloten zijn. De overgrote meerderheid van patiënten die overleven tot volwassenheid is 24 uur per dag geheel afhankelijk van zorgverleners en woont uiteindelijk in een verpleeghuis. DS is een uiterst behandelingsresistent en refractair epilepsiesyndroom. Toevalvrijheid van de aandoening komt bij de betroffenen kinderen uiterst zelden voor, zelfs bij polyfarmacie met anticonvulsieve geneesmiddelen, aangezien alle toevaltypen in DS geneesmiddelresistent lijken, met minimale verbetering op op dit moment verkrijgbare anticonvulsieve geneesmiddelbehandelingen. Aangezien er in de Verenigde Staten geen specifiek goedgekeurde behandelingen zijn voor DS en er slechts 1 behandeling goedgekeurd is in Canada en Europa, blijft er een onbeantwoorde behoefte aan een goedgekeurde behandeling voor kinderen met DS. De motivatie voor uitvoering van dit open-label uitbreidingsonderzoek is primair het evalueren van de veiligheid op de lange termijn van ZX008 bij DS. Dit protocol biedt de mogelijkheid tot voortzetting van de behandeling voor proefpersonen die respons vertonen in het hoofdonderzoek en een mogelijkheid tot initiële behandeling met ZX008 voor proefpersonen die gerandomiseerd zijn aan placebo in het hoofdonderzoek.

Doel van het onderzoek

* Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ZX008 op de langetermijn.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label verlengd onderzoek om de veiligheid op langetermijn te beoordelen

Onderzoeksproduct en/of interventie

ZX008 wordt geleverd als een orale oplossing met een concentratie van 2,5 mg/ml. Proefpersonen worden getitreerd naar een effectieve dosis, te beginnen met 0,2 mg/kg/day (maximaal: 30 mg/dag). Onderzoeksgeneesmiddel wordt tweemaal daags (b.i.d.) toegediend met voedsel in gelijk verdeelde doseringen.

Inschatting van belasting en risico

Met betrekking tot de risico's: Zoals uitgebreider beschreven in het protocol werd enfluramine al tot 27 jaar lang succesvol voorgeschreven bij bepaalde DS-patiënten voor het onder controle houden van toevallen, zonder optreden van klinische vulvalopathie of pulmonale hypertensie. Fenfluramine werd toegediend aan meer dan 500 kinderen met neurologische/gedragsaandoeningen, waaronder autisme en ADHD, met goede veiligheid en verdraagbaarheid, meestal in een dosis van 1 mg/kg.

Het farmacologisch en toxicologisch profiel voor het werkzame farmaceutische bestanddeel fenfluramine na orale toediening is goed gedocumenteerd (zie ZX008 IB 2018).

De methoden voor veiligheidscontrole die in dit protocol worden gehanteerd zijn adequaat om de veiligheid van de proefpersoon te beschermen en dienen verwachte en onverwachte tijdens de behandeling optredende bijwerkingen te herkennen. Hoewel de risico-batenverhouding voor fenfluramine dus als ongunstig wordt beschouwd voor de behandeling van obesitas bij volwassenen, kan het onder controle brengen van toevallen bij DS of andere catastrofale kinderepilepsie leiden tot een acceptabeler risico-batenprofiel voor fenfluramine, vooral als lagere doses met succes kunnen worden gebruikt.

Over de belasting voor de patiënt: De patiënt dient verschillende procedures te ondergaan, vragenlijsten in te vullen en een dagboek bij te houden, zoals beschreven in E4. De vragenlijsten en het dagboek kunnen deels door de ouders worden ingevuld als dat van toepassing is. De last voor de patiënt kan echter nog steeds als vrij hoog worden bestempeld. Anderzijds kunnen de gevolgen van regelmatige toevalactiviteit in de kinderjaren ernstig zijn, waardoor het voordeel van het beter onder controle houden van toevallen met fenfluramine als hoog kan worden beschouwd.

De beschikbare informatie suggereert dat het huidig klinisch onderzoek een acceptabele risico-batenverhouding heeft.

Contactpersonen

Publiek

Syneos Health Netherlands BV.

De Entrée 99 -197
Amsterdam 1101 HE
NL

Wetenschappelijk

Syneos Health Netherlands BV.

De Entrée 99 -197
Amsterdam 1101 HE
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. Proefpersoon is van 2 tot en met 18 jaar oud op de dag van het screeningsbezoek van het kernonderzoek.
2. Proefpersoon heeft naar het oordeel van de onderzoeker en de sponsor het kernonderzoek op bevredigende wijze voltooid.

OPMERKING: die proefpersonen die de 12-weken behandelingsperiode van de kernstudie niet voltooien, zijn mogelijk toch geschikt om aan dit onderzoek mee te doen na overweging van de redenen voor vroegtijdige beëindiging en de mogelijke voordelen en risico's van het doorgaan met een ZX008 onderzoek. Dit wordt per proefpersoon bekeken. Het besluit of een

proefpersoon mag deelnemen aan de verlengde open label studie ligt volledig bij de opdrachtgever, welke advies mag vragen van de onderzoeker van het ziekenhuis, het IPCAB en/of het IDSMC.

3. Proefpersoon is een man of een niet-zwangere, niet-borstvoeding gevende vrouw. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest op urine hebben. Proefpersonen die kinderen kunnen krijgen of verwekken moeten bereid zijn om medische aanvaardbare vormen van anticonceptie te gebruiken, waaronder onthouding, tijdens de behandeling in dit onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel.;4. Proefpersoon heeft een gedocumenteerde medische voorgeschiedenis om een klinische diagnose van het syndroom van Dravet te ondersteunen, waarbij convulsieve aanvallen niet volledig door huidige anti-epileptica onder controle worden gehouden.

5. Proefpersoon is geïnformeerd over de aard van het onderzoek en geïnformeerde toestemming is verkregen van de wettelijk verantwoordelijke ouder/voogd.

6. Als de proefpersoon daartoe in staat is, instemming verleend overeenkomstig de vereisten van de institutionele beoordelingscommissie (IRB)/onafhankelijke ethische commissie (IEC).

7. De verzorger van de proefpersoon is bereid en in staat om zich te houden aan het invullen van het dagboek, aan het bezoekschema en het bijhouden van het onderzoeksgeneesmiddel.

8. De ouder/verzorger van de proefpersoon heeft zich, naar het oordeel van de onderzoeker, tijdens het kernonderzoek gehouden aan het invullen van het dagboek (bijv. ten minste 90% getrouw).

9. Proefpersonen die uit onderzoek ZX008-1504 komen moeten een therapeutisch relevante en stabiele dosis clobazam (CLB) en/of valproïnezuur en stiripentol ontvangen (alleen cohort 1 dosis regime 3 en cohort 2) gedurende ten minste 4 weken vóór de screening en er wordt verwacht dat ze stabiel blijven gedurende het onderzoek.

10. Personen die > 18 tot *35 jaar oud zijn op het moment van screening en niet hebben deelgenomen aan een van de kernstudies moeten voldoen aan criteria 3 tot 7 hierboven genoemd en de volgende criteria hieronder om in aanmerking te komen voor deelname. Deelname is de beslissing van de sponsor:

a. het beginnen van epileptische aanvallen in het eerste levensjaar in een anderszins gezond kind.

b. Een geschiedenis van ofwel gegeneraliseerde tonisch-clonisch of eenzijdige clonische, of bilaterale clonische aanvallen, welke langdurig zijn.

c. De ontwikkeling is in het begin normaal.

d. Geschiedenis van normale hersen-MRI zonder hersenafwijking in de cortex.

e. Gebrek aan een alternatieve diagnose.

f. Voldoet aan een van de volgende 3 bevestigende diagnostische criteria:

ik. De komst van een ander type epileptische aanval, inclusief myoclonisch, gegeneraliseerd tonisch-clonische, tonische, atonische, afwezigheid en/of focale, die zich heeft ontwikkeld na aanvallen van het eerste type.

ii. Langdurige blootstelling aan warme temperaturen veroorzaakt toevallen en / of toevallen zijn geassocieerd met koorts als gevolg van ziekte of vaccins, hete baden, hoge niveaus van activiteit en plotselinge temperatuursveranderingen en / of epileptische aanvallen

worden veroorzaakt door sterke natuurlijke en / of fluorescente verlichting, evenals bepaalde visuele patronen.

iii. Genetische testresultaten overeenkomend met de diagnose van het syndroom van Dravet (pathogeen, waarschijnlijk pathogeen, onbekende variant, of onduidelijk, maar waarbij een alternatieve diagnose onwaarschijnlijk is.

g. de proefpersoon is goedgekeurd voor inclusie door de Epilepsy Study Consortium.

h. De proefpersoon heeft geen dusdanige cardiovasculair of cardiopulmonaire abnormaliteit op basis van ECHO, ECG of fysiek

onderzoek dat uitsluiting noodzakelijk is en is goedgekeurd voor deelname door de centrale cardiale monitor.

Abnormaliteiten die tot uitsluiting leiden bevatten onder andere:

i Milde of ergere mitralis of aortaklep regurgitatie bij patiënten > 18 jaar oud

ii. Mogelijke tekenen van pulmonale hypertensie met normale waarden die abnormaal of hoger dan de bovengrens zijn

iii. Bewijs van diastolische disfunctie

i De proefpersoon moet * 4 convulsieve aanvallen hebben gehad (tonisch, tonisch, atonisch, tonisch-clonisch, clonisch) per periode van 4 weken gedurende de laatste 12 weken voorafgaand aan screening, door ouder / voogd aan onderzoeker gemeld of in de medische notities van de onderzoeker vastgelegd.

j. Alle medicijnen of interventies voor epilepsie (inclusief ketogeen dieet [KD] en vagale zenuwstimulatie [VNS]) moeten minstens 4 weken voor de screening stabiel zijn en zullen naar verwachting gedurende het hele onderzoek stabiel blijven.

11. De ouder / verzorger van de proefpersoon is bereid en in staat om het dagboek bij te houden, de bezoeken af te leggen en studiemedicatie bij te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersoon heeft een bekende overgevoeligheid voor fenfluramine of een van de hulpstoffen in het onderzoeksgeneesmiddel.

2. Proefpersoon heeft momenteel of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, hartinfarct of een beroerte.

3. Proefpersoon van een van de kernstudies, met huidige hartklepaandoening of pulmonale hypertensie die de onderzoeker, ouder, IPCAB, IDSMC of sponsor klinisch significant acht en het stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel rechtvaardigt.

4. Voor de novo proefpersonen: mogelijke tekenen van pulmonale hypertensie met normale waarden die abnormaal of hoger dan de bovengrens zijn.

5. Proefpersoon heeft momenteel of een voorgeschiedenis van anorexia nervosa, boulimie, of depressie in het voorgaande jaar die medische behandeling of psychologische behandeling vereiste voor een duur van meer dan 1 maand.

6. De proefpersoon is in dreigend gevaar van zelfbeschadiging of om schade aan anderen te berokkenen, naar het oordeel van de onderzoeker, op basis van klinisch interview en antwoorden op de Columbia-Suicide Severity Rating schaal (C-SSRS). Proefpersonen moeten worden uitgesloten als ze suïcidaal gedrag rapporteren, zoals gemeten door de C-SSRS sinds het laatste bezoek, dat suïcidale ideatie met opzet en plan omvat (item 5). Als een proefpersoon suïcidale ideatie meldt bij item 4 zonder een specifiek plan, en als de

onderzoeker van mening is dat de proefpersoon geschikt is voor het onderzoek gezien de potentiële risico's, moet de onderzoeker de wenselijkheid voor opname documenteren, en met de ouder/verzorger bespreken om alert te zijn op veranderingen in stemming en gedrag, vooral rond tijden wanneer de dosis wordt aangepast.

7. Proefpersoon heeft een glaucoom of hiervan een voorgeschiedenis.

8. Proefpersoon heeft matige tot ernstige leverinsufficiëntie. Asymptomatische proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie (verhoogde leverenzymen $< 3 \times \text{ULN}$ en/of verhoogde bilirubine $< 2 \times \text{ULN}$) kunnen in het onderzoek worden opgenomen na controle en goedkeuring door de medische monitor in samenwerking met de sponsor, met inachtneming van comorbiditeit en gelijktijdige medicatie.

9. Proefpersoon ontvangt gelijktijdige therapie met centraal werkende eetlustremmende middelen; monoamineoxidaseremmers; een centraal werkende verbinding met klinisch merkbare hoeveelheid serotonine agonist of antagonist eigenschappen, waaronder serotonine heropnameremming; atomoxetine of andere centraal werkende noradrenerge agonist; cyproheptadine en/of cytochroom P450 (CYP) 2D6/3A4/2B6 blokkers/substraten (zie bijlage 1). (NB: Vereisten voor kortdurende medicatie worden per geval behandeld door de medische monitor.)

10. Proefpersoon neemt momenteel carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, fenobarbital of fenytoïne, of heeft een van deze in de afgelopen 30 dagen genomen als onderhoudsbehandeling.

11. Voor proefpersonen die uit kernonderzoek ZX008-1501, ZX008-1502, of ZX008-1504 (cohort 1/dosisregime 1 & 2) komen: Proefpersoon ontvangt momenteel of heeft in de afgelopen 21 dagen vóór het bezoek 1 van het kernonderzoek stiripentol ontvangen.

12. Proefpersoon is niet bereid om zich vanaf bezoek 1 en gedurende het onderzoek te onthouden van grote of dagelijkse porties grapefruits en/of Sevilla sinaasappels en hun sappen.

13. Proefpersoon heeft een positief resultaat op het tetrahydrocannabinol (THC) in het urinebilan of cannabidiol (CBD) bij bezoek 1.

14. Proefpersoon is niet bereid zich aan de geplande bezoeken, het schema van geneesmiddeltoediening, laboratoriumtests, andere onderzoeksprocedures, en studiebeperkingen te houden.

15. Proefpersoon heeft een klinisch significante aandoening, of heeft klinisch relevante symptomen gehad of een klinisch significante ziekte bij bezoek 1, anders dan epilepsie, die een negatieve invloed zou hebben op de deelname aan het onderzoek, het verzamelen van onderzoeksgegevens, of een risico voor de proefpersoon zou vormen, inclusief chronische obstructieve longziekte, interstitiële longziekte of portale hypertensie.

16. De proefpersoon heeft in de afgelopen 30 dagen deelgenomen aan een andere klinische studie

(dwz het laatste bezoek van de vorige studie was in de afgelopen 30 dagen), met uitzondering van een van de kernstudies.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-06-2017
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fenfluramine hydrochloride
Generieke naam:	Fenfluramine hydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2021

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2016-002804-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02682927
CCMO	NL59112.075.16