

Een open-label uitbreidingsonderzoek ter beoordeling van de langetermijn veiligheid van ZX008 (Fenfluramine hydrochloride) orale oplossing als een adjunctieve behandeling voor toevallen bij patiënten met zeldzame epileptische stoornissen, zoals epileptische encefalopathieën waaronder Dravetsyndroom en het Lennox-Gastaut syndroom

Gepubliceerd: 04-02-2020 Laatste bijgewerkt: 19-07-2024

Beoordeling van de langetermijn veiligheid van ZX008 (Fenfluramine hydrochloride) orale oplossing als een adjunctieve behandeling voor toevallen bij patiënten met zeldzame epileptische stoornissen, zoals epileptische encefalopathieën waaronder...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54815

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fenfluramine Hydrochloride Safety Study bij zeldzame beroerte aandoeningen

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

beroertes, Dravet syndroom and Lennox-Gastaut syndroom

Aandoening

seizures associated with Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zogenix International Limited

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Zeldzame beroerte aandoeningen - Epileptic Encephalopathies - Dravet Syndrome - Lennox - Gastaut Syndrome - Fenfluramine Hydrochloride

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van het onderzoek is:

- Het beoordelen van de langetermijn veiligheid en verdraagbaarheid van ZX008

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn: • Het beoordelen van het effect van ZX008 op de volgende werkzaamheidsmaten: - Beoordeling door de onderzoeker van convulsieve toevalrespons (<25%, >=25%, >=50%, >=75% of 100% [d.w.z. toevalvrij] verbetering) - Score voor Algemene klinische indruk - Verbetering (Clinical Global Impression - Improvement, CGI-I), zoals beoordeeld door de onderzoeker - CGI-I-score, zoals beoordeeld door de ouder/verzorger - Symptomatische CGI-I voor cognitie, gedrag, motorische vaardigheden, zoals

beoordeeld door de onderzoeker - Symptomatische CGI-I voor cognitie, gedrag, motorische vaardigheden, zoals beoordeeld door de ouder/verzorger

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een internationaal, open-label onderzoek in meerdere centra naar de langetermijn veiligheid van ZX008 bij patiënten met zeldzame toevalstoornissen, zoals epileptische encefalopathie, waaronder Dravetsyndroom of Lennox-Gastaut syndroom. Proefpersonen die in aanmerking komen voor deelname zijn die met Dravetsyndroom die momenteel deelnemen aan onderzoek ZX008 1503, of die met LGS die onderzoek ZX008-1601-deel 2 met goed gevolg hebben afgerond en kandidaten zijn voor voortgezette behandeling met ZX008 voor een langere periode, of die met Dravetsyndroom, Lennox-Gastaut syndroom of een andere epileptische encefalopathie die deelname aan een door Zogenix gesponsord onderzoek hebben afgerond en uitgenodigd zijn voor deelname aan dit onderzoek.

Doel van het onderzoek

Beoordeling van de langetermijn veiligheid van ZX008 (Fenfluramine hydrochloride) orale oplossing als een adjunctieve behandeling voor toevallen bij patiënten met zeldzame epileptische stoornissen, zoals epileptische encefalopathieën waaronder Dravetsyndroom en het Lennox-Gastaut syndroom

Onderzoekopzet

De proefpersoon zal gedurende maximaal 36 maanden in aanmerking komen voor deelname aan dit onderzoek, of tot ZX008 is goedgekeurd in het vestigingsland van een proefpersoon en toegevoegd is aan een formeel patiëntzorgplan. Zodoende is de maximale duur van deelname 36 maanden.

De proefpersonen die met dit OLE-onderzoek starten na deelname aan 1503 of 1601 zullen ZX008 aanvankelijk ontvangen op de dosis die voorgeschreven werd bij het laatste bezoek van onderzoek 1503 of onderzoek 1601 deel 2. Dosistoenames, tot een maximum van 0,8 mg/kg/dag (maximaal 30 mg/dag) bij proefpersonen die niet gelijktijdig stiripentol (STP) krijgen of tot 0,5 mg/kg/dag (maximaal 20 mg/dag) voor proefpersonen die gelijktijdig stiripentol (STP) krijgen, dienen tijdens het OLE-onderzoek niet vaker voor te komen dan om de 7 dagen, in stappen van niet meer dan 0,2 mg/kg/dag. Dosistoenames mogen alleen plaatsvinden na controle van gemelde bijwerkingen (adverse events, AE*s) en als, naar de mening van de onderzoeker, een wijziging in medicatie gerechtvaardigd is op basis van toevalfrequentie, -ernst of -duur. Er kunnen

naar het oordeel van de onderzoeker dosisafnames optreden vanwege verdraagbaarheids- of veiligheidsproblemen, in dosishoeveelheden en -frequenties die passend zijn voor de klinische situatie. Dosisaanpassingen voor ZX008 buiten deze parameters dienen voor aanvang van de behandeling te worden besproken met de medisch monitor.

Wijzigingen in de dosering van gelijktijdige anti-epileptica kunnen plaatsvinden als dit klinisch noodzakelijk is en gelijktijdige anti-epileptica kunnen geheel worden stopgezet, maar alle proefpersonen moeten bij ZX008 minimaal 1 gelijktijdig anti-epilepticum blijven nemen, tenzij toediening als monotherapie gepast wordt geacht door de onderzoeker (na overleg met de medisch monitor). Er kunnen nieuwe gelijktijdige anti-epileptica of anti-epileptische behandelingen worden gestart naar het oordeel van de onderzoeker, zoals normaal geïndiceerd zou zijn in de klinische praktijk. Klinische verergering die leidt tot een verandering van medicatie dient te worden gedocumenteerd in de bronaantekeningen en op het casereportformulier (CRF), en alle veranderingen van medicatiedoses dienen te worden gedocumenteerd met een klinische verklaring en rechtvaardiging. Elke wijziging van medicatiedosis of toevoeging van een nieuw anti-epilepticum dient, voorafgaand aan de implementatie, te worden besproken met de medisch monitor.

Er zullen om de 6 maanden echocardiogrammen (ECHO) en andere veiligheidsbeoordelingen worden uitgevoerd, zoals beschreven in het schema van beoordelingen (SvB), tenzij meer frequente follow-up klinisch geïndiceerd is of vereist is door de sponsor of de IDSMC. Er zullen na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel cardiale follow-up beoordelingen voor de veiligheid worden uitgevoerd bij proefpersonen die niet overstappen op in de handel verkrijgbare ZX008.

De zorgverleners krijgen het verzoek om het aantal/de soort toevallen vast te leggen in een dagboek, ter ondersteuning van de bepaling van het behandelingsvoordeel door de onderzoeker; gegevensverzameling in een dagboek is echter niet verplicht en de gegevens zullen worden verzameld in de database.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen krijgen ZX008 gedurende maximaal 36 maanden of tot ZX008 in de handel verkrijgbaar is in een specifieke regio, dat wat zich het eerst voordoet. Alle proefpersonen die stoppen met de onderzoeksbehandeling en niet direct overstappen naar een commercieel product, zullen een 2 weken durende afbouw van het onderzoeksgeneesmiddel ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Veiligheid:

Bijwerkingen, vitale functies (bloeddruk, hartslag, temperatuur en ademhalingsfrequentie), lichamelijk onderzoek, neurologisch onderzoek, Doppler-ECHO's en lichaamslengte/-gewicht zullen bij elk bezoek worden beoordeeld. Laboratoriumparameters voor de veiligheid (hematologie, chemie), 12

kanaals ecg*s, eeg*s (alleen in Italië) en röntgenfoto van de borstkas (alleen in Frankrijk en Nederland) zullen worden beoordeeld op basis van klinische indicatie.

Werkzaamheid (bij bezoek beoordeeld):

- CGI-I, zoals beoordeeld door de ouder/verzorger
- CGI-I, zoals beoordeeld door de onderzoeker (of diens vertegenwoordiger)
- Symptomatische CGI-I voor cognitie, gedrag, motorische vaardigheden, zoals beoordeeld door de onderzoeker (of diens vertegenwoordiger)
- Symptomatische CGI-I voor cognitie, gedrag, motorische vaardigheden, zoals beoordeeld door de ouder/verzorger
- Procentuele verbetering in toevalslast, zoals beoordeeld door de onderzoeker (of diens vertegenwoordiger)

Bij elke proefpersoon moeten de beoordelingen consequent door dezelfde onderzoeker (of diens vertegenwoordiger) worden uitgevoerd, indien mogelijk.

Als de beoordelaar permanent wijzigt, moet er een nieuwe uitgangswaarde worden vastgesteld (zie sectie 7.1).

Alle beoordelingen dienen door dezelfde ouder/verzorger te worden uitgevoerd.

Als dezelfde ouder/verzorger niet beschikbaar is, dient de beoordeling te worden overgeslagen.

Externe commissies: In het klinisch programma voor ZX008 zal gebruik worden gemaakt van een onafhankelijke gegevens- en veiligheidscontrolecommissie (Independent Data and Safety Monitoring Committee, IDSMC), die verantwoordelijk is voor toezicht op de veiligheid. Een aparte internationale adviesraad voor cardiologie (International Cardiology Advisory Board, ICAB) zal de cardiale veiligheid in de klinische onderzoeken met ZX008 controleren. De ECHO*s zullen centraal worden uitgelezen (ERT, Inc.) en geïnterpreteerd aan de hand van vooraf gespecificeerde criteria, en met beoordeling door de ICAB, indien nodig.

Contactpersonen

Publiek

Zogenix International Limited

The Pearce Building, West Street NAP
Maidenhead SL6 1RL
GB

Wetenschappelijk

Zogenix International Limited

The Pearce Building, West Street NAP

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De proefpersoon is momenteel geïnccludeerd in kernonderzoek ZX008-1503
OF
De proefpersoon heeft met goed gevolg kernonderzoek ZX008-1601-deel 2 afgerond
OF
Een proefpersoon met een zeldzame toevalsstoornis, zoals epileptische encefalopathie, die met goed gevolg een ander door Zogenix gesponsord klinisch onderzoek met ZX008 heeft afgerond, en die door de sponsor is uitgenodigd voor deelname aan dit onderzoek.
2. Proefpersonen moeten, naar het medisch oordeel van de onderzoeker, in aanmerking komen voor voortgezette behandeling met ZX008 gedurende een langere periode (d.w.z. voor de proefpersoon is klinisch relevant voordeel aangetoond met ZX008 in het voorafgaande onderzoek en de voordelen van voortgezette behandeling wegen op tegen de potentiële risico's).
3. De proefpersoon is een man of een niet-zwangere, niet-zogende vrouw.
Vruchtbare vrouwelijke proefpersonen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven. Vruchtbare vrouwelijke proefpersonen moeten voorafgaand aan inclusie in het onderzoek een negatieve zwangerschapstest voorleggen. Proefpersonen die zwanger kunnen worden of een kind kunnen verwekken, moeten tijdens de behandeling in dit onderzoek en in de 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel bereid zijn om medisch aanvaardbare vormen van anticonceptie te gebruiken, waartoe onthouding behoort.
4. De proefpersoon is ingelicht over de aard van het onderzoek en er is

geïnformeerde toestemming verkregen van de wettelijk verantwoordelijke ouder/voogd.

5. De proefpersoon heeft ingestemd volgens de vereisten van de institutionele beoordelingscommissie (Institutional Review Board, IRB)/onafhankelijke ethische commissie (Independent Ethics Committee, IEC), indien daartoe in staat.

6. De verzorger van de proefpersoon is bereid en in staat om te voldoen aan de onderzoeksprocedures, het bezoekschema en het controleren van de aantallen van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft een bekende overgevoeligheid voor fenfluramine of enige hulpstof van het onderzoeksgeneesmiddel. 2. De proefpersoon heeft momenteel cardiale valvulopathie of pulmonale hypertensie die de onderzoeker, ICAB, IDSMC of sponsor als reden voor exclusie ziet. 3. De proefpersoon is een direct risico voor zelfverwonding of het toebrengen van schade aan anderen, naar de mening van de onderzoeker, op basis van een klinisch vraaggesprek en antwoorden op de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Proefpersonen moeten worden uitgesloten als er sui*cidaal gedrag wordt gemeld, gemeten aan de hand van de C-SSRS sinds het laatste bezoek, waaronder zelfmoordneiging met intentie en plan (item 5). Als een proefpersoon bij item 4 melding maakt van zelfmoordneiging zonder specifiek plan en de onderzoeker van mening is dat de proefpersoon geschikt is voor het onderzoek, rekening houdend met de mogelijke risico*s, moet de onderzoeker de geschiktheid voor opname documenteren en de ouder/verzorger de instructie geven om waakzaam te zijn wat betreft stemmings- of gedragsveranderingen, met name ten tijde van dosisaanpassing. 4. De proefpersoon heeft matige of ernstige leverinsufficië*ntie. Asymptomatische proefpersonen met lichte leverinsufficië*ntie (verhoogde leverenzymen <3x de bovengrens van normaal [upper limit of normal, ULN] en/of verhoogd bilirubine <2x ULN) kunnen na beoordeling en goedkeuring door de medisch monitor, in samenspraak met de sponsor, worden opgenomen in het onderzoek, rekening houdend met comorbiditeiten en gelijktijdige medicatie. 5. Toediening van monoamine-oxidaseremmers, serotonine-agonisten, serotonine-antagonisten en serotonineheropnameremmers in de 14 dagen voorafgaand aan ontvangst van ZX008. 6. De proefpersoon is niet bereid of in staat zich te houden aan de geplande bezoeken, het plan voor geneesmiddeltoediening, laboratoriumonderzoeken, andere onderzoeksprocedures en onderzoeksbeperkingen. 7. De proefpersoon heeft een klinisch significante aandoening of had klinisch relevante symptomen of een klinisch significante ziekte bij bezoek 1, anders dan epilepsie, die negatieve gevolgen zou/zouden kunnen hebben voor deelname aan het onderzoek of verzameling van onderzoeksgegevens, of een risico zou/zouden kunnen vormen voor de proefpersoon, waaronder chronische obstructieve longziekte, interstitie*le longziekte of portale hypertensie. 8. De proefpersoon nam in de afgelopen 30 dagen deel aan een ander klinisch behandelingsonderzoek (d.w.z. het laatste

bezoek van het vorige onderzoek vond plaats in de afgelopen 30 dagen), met uitzondering van een klinisch onderzoek met ZX008.

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:	23-09-2020
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fenfluramine Hydrochloride Oral Solution
Generieke naam:	Fenfluramine Hydrochloride Oral Solution
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2019-001331-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03936777
CCMO	NL72209.075.19