

Een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met vaste dosis naar de veiligheid en werkzaamheid van ZX008 bij proefpersonen met CDKL5-deficiëntiestoornis, gevolgd door een open label verlengingsonderzoek; ZX008-2103

Gepubliceerd: 31-03-2022 Laatste bijgewerkt: 02-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506269-78-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deel 1: Primair (Werkzaamheid) • Aantonen dat de werkzaamheid van Fenfluramine (ZX008) in een dosis van 0,8 mg/kg/dag superieur...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56446

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZX008-2103(EP0216)

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

CDKL5-deficiëntiestoornis; CDKL5 syndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zogenix International Limited

Overige ondersteuning: Zogenix International Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CDKL5-deficiëntiestoornis, Minderjarigen en volwassenen, Wilsonbekwaam, ZX008

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1

Werkzaamheid

Percentage verandering ten opzichte van de baseline in CMSF (maandelijke frequentie (per 28 dagen) van telbare motorische insulten (TMI-frequentie)) tijdens T+M

Deel 2

Veiligheid

Tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen (treatment-emergent adverse events, TEAE*)

Afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek

Afwijkende bevindingen bij neurologisch onderzoek

Positief antwoord op vraag over zelfbeschadiging

Toename van klepinsufficiëntie ten opzichte van baseline (met uitzondering van

toename van *afwezig* naar *gering*)

Pulmonale arteriële hypertensie (systolische druk in de longslagader > 35 mmHg)

op enig moment tijdens de behandeling bij herhaaldelijk meten

Veranderingen ten opzichte van de baseline aan het einde van de

verlengingsperiode (OLE-periode) in parameters bij laboratoriumonderzoek

(hematologie, hormonen, chemie, urineonderzoek)

Veranderingen ten opzichte van de baseline aan het einde van de OLE-periode in

vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur en

ademhalingsfrequentie)

Veranderingen ten opzichte van de baseline aan het einde van de OLE-periode in

lichaamsgewicht

Veranderingen ten opzichte van de baseline aan het einde van de OLE-periode in

Tanner stadiëring

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1:

Werkzaamheid

Belangrijkste secundaire:

Het bereiken van een $\geq 50\%$ reductie ten opzichte van de baseline in CMSF

tijdens T+M

Het bereiken van een score op de CGI I van sterk of zeer sterk verbeterd

volgens de onderzoeker aan het einde van de T+M

Het percentage verandering ten opzichte van de baseline in maandelijkse

frequentie van GTC insulten tijdens T+M

Aanvullende secundaire:

Het bereiken van gecategoriseerd percentage verandering in insulten ten opzichte van de baseline in CMSF tijdens T+M-perioden (geen reductie of verslechtering, $\geq 25\%$, $\geq 75\%$, of 100% reductie)

Het bereiken van *vrijwel vrij van insulten* (0 of 1 insulten) tijdens T+M

Het bereiken van een score op de CGI-I van sterk of zeer sterk verbeterd volgens de ouder/verzorger aan het einde van de T+M

Het bereiken van verbetering (minimaal, sterk of zeer sterk verbeterd) in de score op de CGI-I volgens onafhankelijke beoordeling door de onderzoeker aan het einde van T+M

Het bereiken van verbetering (minimaal, sterk of zeer sterk verbeterd) in de score op de CGI-I volgens onafhankelijke beoordeling door ouder/verzorger aan het einde van T+M

Het percentage verandering ten opzichte van de baseline in de maandelijkse frequentie van alle typen insulten tijdens T+M

Verandering ten opzichte van de baseline in de maandelijkse frequentie van TMI-vrije dagen (dagen zonder telbare motorische insulten) tijdens T+M

Verkenkend:

Het percentage verandering ten opzichte van baseline in de maandelijkse frequentie van alle typen insulten die niet worden gerekend tot TMI (*niet-TMI*-insulten) tijdens T+M

Het langste TMI-vrije interval (in dagen) tijdens T+M

Verandering vanaf de basislijn in de kwaliteit van leven van de proefpersoon,

gemeten aan de hand van de Quality-of-Life Inventory-Disability (QI Disability)

Verandering vanaf de basislijn in de kwaliteit van leven van de

ouder/verzorger, gemeten aan de hand van de EQ-5D-5L

Verandering vanaf de basislijn in het slaapgedrag van de proefpersoon, gemeten

met behulp van de CGI-I door de ouder/verzorger

Veiligheid

Tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen (treatment-emergent adverse events, TEAE*)

Afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek

Afwijkende bevindingen bij neurologisch onderzoek

Positief antwoord op vraag over zelfbeschadiging

Toename van klepinsufficiëntie ten opzichte van baseline (met uitzondering van toename van *afwezig* naar *gering*)

Pulmonale arteriële hypertensie (systolische druk in de longslagader > 35 mmHg) op enig moment tijdens de behandeling bij herhaaldelijk meten

Veranderingen ten opzichte van de baseline in parameters bij laboratoriumonderzoek (hematologie, hormonen, chemie, urineonderzoek)

Veranderingen ten opzichte van de baseline in vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur en ademhalingsfrequentie)

Veranderingen ten opzichte van de baseline in lichaamsgewicht

Veranderingen ten opzichte van de baseline in Tanner stadiëring

Deel 2:

Werkzaamheid

Het percentage verandering ten opzichte van de baseline in CMSF tijdens de OLE-behandelperiode

Het bereiken van gecategoriseerd percentage verandering in insulten ten opzichte van de baseline in CMSF tijdens de OLE-behandelperiode (geen reductie of verslechtering, $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, of 100% reductie)

Het bereiken van *vrijwel vrij van insulten* (0 of 1 insulten) tijdens T+M

Het bereiken van een score op de CGI-I van sterk of zeer sterk verbeterd volgens de onderzoeker en door de ouder/verzorger aan het einde van de OLE-behandelperiode

Het bereiken van verbetering (minimaal, sterk of zeer sterk verbeterd) in de score op de CGI- I volgens beoordeling door de onderzoeker aan het einde van de OLE-behandelperiode

Het bereiken van verbetering (minimaal, sterk of zeer sterk verbeterd) in de score op de CGI-I volgens beoordeling door ouder/verzorger aan het einde van de OLE-behandelperiode

Het percentage verandering ten opzichte van de baseline in maandelijkse frequentie van GTC- insulten tijdens de OLE-behandelperiode

Verandering ten opzichte van de baseline in de maandelijkse frequentie van dagen zonder telbare motorische insulten tijdens de OLE-behandelperiode

Verkenkend

Het percentage verandering ten opzichte van de baseline in de maandelijkse

frequentie van *niet-TMI*-insulten

Het langste TMI-vrije interval (in dagen) tijdens de OLE-behandelperiode

Verandering vanaf de basislijn aan het einde van de OLE-behandelperiode in de

kwaliteit van leven van de proefpersoon, gemeten aan de hand van de

Quality-of-Life Inventory-Disability (QI Disability)

Verandering vanaf de basislijn aan het einde van de OLE-behandelperiode in de

kwaliteit van leven van de ouder/verzorger, gemeten aan de hand van de EQ-5D-5L

Verandering vanaf de basislijn aan het einde van de OLE-behandelperiode in het

slaapgedrag van de proefpersoon, gemeten met behulp van de CGI-I door de

ouder/verzorger

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

5.1. Overzicht van de ziekte en ziektelast

CDKL5-deficiëntiestoornis (CDD) is een zeldzame genetische stoornis die wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen voor cyclin-dependent kinase like 5 (CDKL5), gelegen op het X chromosoom. Het CDKL5-eiwit is een serine-threoninekinase die betrokken is bij de normale ontwikkeling en functie van de hersenen (Olson, 2019). CDD is een slopende ontwikkelingsziekte met ernstige gevolgen, die onder meer bestaan uit frequente insulten die leiden tot afwijkingen in verschillende orgaansystemen. De steeds toenemende frequentie en intensiteit van de insulten gaan vaak gepaard met catastrofale gevolgen voor de intellectuele en psychomotorische ontwikkeling (Jakimiec, 2020).

Naar schatting komt CDD voor bij 1 op de 40.000 tot 60.000 levend geboren kinderen (Demarest, 2019, Jakimiec, 2020). De meeste patiënten met CDD zijn vrouwelijk (de verhouding vrouwelijke:mannelijke patiënten is naar schatting 4:1) (Fehr, 2015; Jakimiec, 2020; Mirzaa, 2013). In het algemeen wordt de diagnose CDD gesteld op basis van de voorgeschiedenis van de patiënt, de symptomen, lichamelijk en genetisch onderzoek. Daarnaast zijn er een aantal minimale criteria voor de diagnose voorgesteld, waaronder een pathogene of waarschijnlijk pathogene variant in het CDKL5 gen, epilepsie die in het eerste levensjaar begint, en motorische- en cognitieve ontwikkelingsachterstanden (Olson, 2019). Bij de stoornis kunnen een breed scala aan klinische symptomen

voorkomen, van licht tot ernstig, in verschillende systemen. Mannelijke patiënten hebben doorgaans ernstiger symptomen dan vrouwen (Jakimiec, 2020). De meeste patiënten met CDD hebben behandelingsresistente, langdurige epilepsie (Olson, 2019). Bijkomende symptomen van CDD zijn onder andere corticale visuele stoornissen, hypotonie, gastro-intestinale disfunctie, grove motorische beperkingen, slaapstoornissen, ademhalingsklachten en problemen met voeding. De comorbiditeiten bij de aandoening hebben niet alleen een grote impact op de patiënt zelf, maar ook op zijn of haar verzorgers.

Van het grote aantal symptomen waarin CDD tot uiting komt, is vroege epilepsie het eerste symptoom; dit doet zich in de eerste 3 levensmaanden voor (Olson, 2019). Insulten zijn bij patiënten met CDD veel ernstiger en doen zich vanaf een veel jongere leeftijd voor dan bij andere epileptische encefalopathieën (Cutri French, 2020). Epileptische spasmen behoren tot de meest voorkomende typen insulten in een vroeg stadium van de ziekte; dit type insulten kan echter op ieder moment gedurende het leven van de patiënt optreden (Demarest, 2019; Olson, 2019). Andere typen insulten die kunnen voorkomen zijn onder andere tonische insulten, gegeneraliseerde tonisch-klonische (GTC) insulten, hypermotorische tonische spasmen, myoklonische insulten en atonische insulten (Cutri French, 2020; Demarest, 2019). Een uniek kenmerk van CDD is dat de epileptische episoden een diverse morfologie kunnen hebben (Jakimiec, 2020). Sommige patiënten met CDD kunnen gedurende hun leven last hebben van verschillende typen insulten (Demarest, 2019), en de typen insulten kunnen wisselen of veranderen met de leeftijd. Kinderen en volwassenen met CDD zijn functioneel beperkt vanwege de invaliderende symptomen waaronder ernstige achterstanden in cognitieve en motorische ontwikkeling, die aanzienlijke gevolgen hebben voor hun dagelijks leven.

5.1.1. Huidige behandeling van CDKL5-deficiëntiestoornis

Eén van de voorgestelde mechanistische benaderingen voor het behandelen van CDD is het reduceren van de ziektelast door insulten. Vroege interventie met een effectieve anti-epileptische behandeling zou dan cruciaal kunnen zijn voor betere ziekte-uitkomsten. Behandelingsregimes ter bestrijding van de epilepsie zijn onder andere anti-epileptische medicatie (anti-epileptica), nervus vagus-stimulatie (NVS), responsieve neurostimulatie (RNS), ketogeen dieet (KD), chirurgie en andere niet-farmacologische interventies.

Anti-epileptica kunnen in potentie de frequentie, ernst en duur van insulten bij CDD reduceren. De effectiviteit van veel anti-epileptica volgt veelal een patroon, met een periode van hoge werkzaamheid in de eerste 3 maanden die echter gedurende een jaar geleidelijk afneemt (Müller, 2016). Anti-epileptische middelen die doorgaans worden gebruikt bij CDD zijn onder andere natriumvalproaat, levetiracetam, lamotrigine, vigabatrine, clobazam, zonisamide, felbamaat en steroïden (Müller, 2016; Amin, 2017; Olson, 2019). Bovendien is ganaxolon in de VS onlangs goedgekeurd voor de behandeling van CDD. Ondanks het gebruik van meerdere anti-epileptica blijven patiënten last houden van onvoldoende insultcontrole; de vroege gevoeligheid voor geneesmiddelenresistentie blijft een hindernis bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. Artsen moeten bij elke patiënt steeds de potentiële voordelen van elke therapie voor die individuele patiënt blijven afwegen tegen de

risico's van ongewenste effecten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506269-78-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deel 1:

Primair (Werkzaamheid)

- Aantonen dat de werkzaamheid van Fenfluramine (ZX008) in een dosis van 0,8 mg/kg/dag superieur is aan placebo als aanvullende behandeling voor pediatrische en volwassen proefpersonen met CDD

Secundair (Veiligheid)

Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van Fenfluramine (ZX008) bij pediatrische en volwassen proefpersonen met CDD

Deel 2:

Primair (Veiligheid)

Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van Fenfluramine (ZX008) op lange termijn bij pediatrische en volwassen proefpersonen met CDD

Secundair (Werkzaamheid)

Bepalen van de werkzaamheid van Fenfluramine (ZX008) op lange termijn als aanvullende behandeling voor pediatrische en volwassen proefpersonen met CDD

Onderzoeksopzet

Methodologie:

Dit is een uit 2 delen bestaand multicenteronderzoek. Deel 1 is een dubbelblind, placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek van 20 weken met een vaste dosis en met parallelle groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van ZXFenfluramine (ZX008) als aanvullende behandeling (bij bestaande gelijktijdige behandeling met anti-epileptische behandelingen) bij proefpersonen in de leeftijd van 1 tot 35 jaar met de diagnose CDD en ongecontroleerde insulten. De primaire onderzoeksanalyse ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Fenfluramine (ZX008) bij proefpersonen met CDD zal gebaseerd zijn op de gegevens van alle gerandomiseerde proefpersonen uit deel 1.

Deel 1 van het onderzoek duurt 20 weken en zal bestaan uit de volgende stadia: baselineperiode (nulmeting (Baseline, BL); 4 weken met daarin onder andere het screeningsbezoek en de baseline-observatie), titratieperiode (titratie; 2 weken), onderhoudsperiode (onderhoud; 12 weken) en een overgangsperiode van 2 weken (transitie; 2 weken) naar de aanvangsdosis van de open-label verlengingsperiode.

Deel 2 is een open label langetermijn-verlengingsonderzoek met flexibele dosis van 54 weken voor proefpersonen die deel 1 hebben voltooid. Deel 2 bestaat uit

een open label verlengingsperiode (OLE-periode) waarin behandeling plaatsvindt (behandelingsperiode, 52 weken) met een afbouwperiode (afbouwen; 2 weken). Zes (6) maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel is er een controlebezoek waarin een hartcontrole wordt uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct, dosering en wijze van toediening: Fenfluramine (ZX008) wordt geleverd als orale oplossing in concentraties van 1,25, 2,5 en 5 mg/ml. In deel 1 worden de proefpersonen gerandomiseerd naar behandeling met Fenfluramine (ZX008) 0,8 mg/kg/dag of placebo. Proefpersonen die gelijktijdig STP krijgen en gerandomiseerd zijn naar het krijgen van Fenfluramine (ZX008) 0,8 mg/kg/dag krijgen 0,5 mg ZX008/kg/dag. In deel 2 wordt Fenfluramine (ZX008) als open-label behandeling toegediend volgens een flexibel doseringsregime, tot maximaal 0,8 mg Fenfluramine (ZX008)/kg/dag. De maximale dosis Fenfluramine (ZX008) die tijdens het onderzoek is toegestaan, is 30 mg/dag (of 20 mg/dag voor proefpersonen die gelijktijdig STP krijgen). Het onderzoeksmiddel zal tweemaal daags (BID) in gelijke doses worden toegediend, met of zonder voedsel.

Inschatting van belasting en risico

5.4. Risico-batenbeoordeling

Het klinisch voordeel van ZX008 bij proefpersonen in 3 positieve, adequate, goed gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij mensen met het syndroom van Dravet, bleek in onderzoek 1, cohort 2 in onderzoek 2 en onderzoek 3 uit een statistisch significante, klinisch betekenisvolle reductie van de maandelijkse frequentie van convulsieve insulten; het middel werd over het algemeen goed verdragen. Bovendien werd in onderzoek 1601, het gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoek bij mensen met LGS, ook een klinisch betekenisvolle reductie aangetoond van maandelijkse valaanvallen. In geen van de onderzoeken waren er proefpersonen met een hartklepaandoening of pulmonale arteriële hypertensie.

Fenfluramine (ZX008) is tevens onderzocht in een onderzoeker-geïnitieerd onderzoek bij proefpersonen van 2 tot 35 jaar met CDD (Devinsky, 2020). In dat onderzoek werd aangetoond dat fenfluramine bij patiënten met CDD zorgde voor een klinisch betekenisvolle reductie van zowel GTC (90%) als tonische insulten (55%).

Fenfluramine wordt in België al zo'n 30 jaar gebruikt bij patiënten met refractaire pediatrische epilepsie, onder wie ook patiënten met het syndroom van Dravet (Boel, 1996; Ceulemans, 2012; Schoonjans, 2015; Schoonjans, 2017). De doses die worden gebruikt in dit onderzoek (EP0216) zijn gebaseerd op gegevens van de patiënten die in België succesvol zijn behandeld zoals hierboven is aangegeven, en uit vier onderzoeken naar ZX008 (onderzoek 1, cohort 2 van onderzoek 2, onderzoek 3 met het syndroom van Dravet en onderzoek 1601 met LGS). Men verwacht dat Fenfluramine (ZX008) 0,8 mg/kg/dag waarschijnlijk een therapeutische dosis is, met een voldoende anti-epileptisch effect dat gedurende de periode van dit onderzoek aanwezig blijft.

Samenvattend: gezien de klinische activiteit en het goed verdragen veiligheidsprofiel van Fenfluramine (ZX008) als behandeling tegen insulten bij het syndroom van Dravet en bij LGS, en het klinisch voordeel dat is waargenomen in een onderzoeker-geïnitieerd onderzoek bij patiënten met CDD is er een positieve baten-risicoverhouding en een sterke wetenschappelijke en klinische rationale voor de brede ontwikkeling van Fenfluramine (ZX008) bij een populatie proefpersonen met CDD.

5.4.1. Risico-batenbeoordeling voor minderjarigen of mensen met een verstandelijke beperking

Voor minderjarigen of meerderjarigen die niet in staat zijn de aard, betekenis en implicaties van het klinisch onderzoek te begrijpen en hun wensen dienovereenkomstig kenbaar te maken, moet de mate van belasting en de risicodrempel zorgvuldig in de gaten worden gehouden. In de rubriek 5.2.3 en het onderzoekersdossier (zie het Zx008-onderzoekersdossier dat op dit moment van kracht is) staan de AE*s die vaak zijn gemeld in verscheidene lopende en voltooide klinische onderzoeken naar Fenfluramine (ZX008) voor de behandeling van aanvallen bij epileptische encefalopathieën. De last van deze AE*s moet worden gecontroleerd en afgewogen tegen de voordelen van vermindering van aanvallen of andere verbeteringen van de CDD-aandoening die de deelnemer mogelijk ervaart. Rubriek 8.4 gaat over de criteria voor terugtrekking uit het onderzoek in gevallen waarin deze deelnemers de risicodrempel zouden kunnen bereiken.

Contactpersonen

Publiek

Zogenix International Limited

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

Wetenschappelijk

Zogenix International Limited

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

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)

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria:

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek moeten proefpersonen voldoen aan de volgende inclusiecriteria:

1. De proefpersoon heeft een bevestigde pathogene of waarschijnlijk pathogene mutatie in het CDKL5 gen en een klinische diagnose CDD met epilepsie die zich in het eerste levensjaar openbaarde, plus motorische en ontwikkelingsachterstanden.
2. De proefpersoon is mannelijk of vrouwelijk en heeft op de dag van het screeningsbezoek een leeftijd van 1 t/m 35 jaar. Proefpersonen van 1 tot < 2 jaar mogen UITSLUITEND in het onderzoek worden opgenomen NADAT de DSMB heeft vastgesteld dat dit passend is, op basis van een geplande, gedeblindeerde tussentijdse veiligheidsbeoordeling die zal worden uitgevoerd nadat ongeveer 40 proefpersonen van ≥ 2 tot 35 jaar bezoek 6 hebben voltooid.
3. Proefpersonen zijn er ondanks eerder of huidig gebruik van 2 of meer anti-epileptische behandelingen niet in geslaagd de insulten onder controle te houden.
4. De proefpersoon gebruikt op dit moment ten minste 1 gelijktijdige behandeling tegen insulten: anti-epileptische medicatie (anti-epileptica), nervus vagus-stimulatie (NVS), responsieve neurostimulatie (RNS) of een ketogeen dieet (KD). Tijdens het onderzoek worden noodmedicatie of ingrepen voor noodbehandeling van insulten niet meegerekend bij het bepalen van het totale aantal anti-epileptische behandelingen bij baseline.
5. Alle medicatie of ingrepen tegen epilepsie (met inbegrip van NVS, RNS en KD) moeten stabiel zijn voorafgaand aan de screening en naar verwachting gedurende het gehele onderzoek stabiel blijven. Om vast te stellen of een behandeling

stabiel is bij baseline moet een medicinale behandeling of ingreep tegen epilepsie vóór het screeningsbezoek de volgende duur hebben: NVS en RNS: duur van ≥ 6 maanden; anti epileptica of KD: duur van ≥ 4 weken.

6. Bij het screeningsbezoek geeft de ouder/verzorger aan dat de proefpersoon ≥ 4 telbare motorische insulten (TMI's) per week heeft. Onder TMI's vallen onder andere insulten van gegeneraliseerd tonisch-klonisch (GTC), bilateraal klonisch, bilateraal tonisch, atonisch (valaanvallen), bilateraal tonisch/atonisch (valaanvallen) of focaal bilateraal tonisch-klonisch type die ongeveer 3 seconden of langer duren, ter onderscheiding van dicht bijeen geclusterde insulten, spasmen of krampaanvallen.

7. De proefpersoon (en/of ouder(s)/voogd(en) van de proefpersoon) heeft schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven (en instemming, indien van toepassing).

8. De proefpersoon (en/of ouder/verzorger van de proefpersoon) is bereid en in staat zich te houden aan de vereisten van het onderzoek (onder andere het invullen van een dagboek, het bezoekschema en verantwoording van het onderzoeksmiddel).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

Proefpersonen die voldoen aan een of meer van de volgende criteria worden uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

1. De proefpersoon heeft een bekende overgevoeligheid voor fenfluramine of een of meer van de hulpstoffen in het onderzoeksmiddel.
2. De proefpersoon heeft de diagnose pulmonale arteriële hypertensie.
3. De proefpersoon heeft een klinisch significante medische aandoening, waaronder chronische obstructieve longziekte, interstitiële longziekte of portale hypertensie, of heeft op dit moment of in de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek klinisch relevante symptomen of een klinisch significante ziekte gehad, met uitzondering van epilepsie, die een negatieve impact zou hebben op deelname aan het onderzoek, het verzamelen van onderzoeksgegevens of een risico zou vormen voor de proefpersoon.
4. De proefpersoon heeft op dit moment of in het verleden een cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte (gehad), zoals een hartklepaandoening, myocardinfarct of beroerte, ernstige ventrikularitmieën, of een klinisch significante structurele hartafwijking, waaronder, maar niet beperkt tot, mitralisklepprolaps, atrium- of ventrikelseptumdefecten, open ductus arteriosus en open foramen ovale met omkering van de shunt. (NB: een open foramen ovale of een bicuspidale aortaklep leidt niet tot uitsluiting.)
5. De proefpersoon heeft op dit moment een eetstoornis die wijst in de richting van anorexia nervosa of boulimia.
6. De proefpersoon heeft op dit moment glaucoom of heeft een voorgeschiedenis van glaucoom.

7. De proefpersoon gebruikt > 4 gelijktijdige anti epileptica. Noodmedicatie wordt daarbij niet meegerekend.
8. De proefpersoon wordt gelijktijdig behandeld met cannabidiol (CBD) met uitzondering van Epidiolex/Epidyolex of wordt actief behandeld met tetrahydrocannabinol (THC) of een ander marihuanaproduct voor ongeacht welke aandoening. Voor niet toegestane geneesmiddelen gelden 'wash out'-vereisten.
9. De proefpersoon heeft matige tot ernstige leverinsufficiëntie, bepaald op basis van de Child-Pugh-classificatie (bijlage 1).
10. De proefpersoon heeft matige tot ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 50 ml/min/1,73 m² berekend met behulp van de Isotope Dilution Mass Spectrometry [IDMS] Traceable Schwartz-formule voor kinderen en de formule van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD EPI) voor volwassenen, waarbij het daadwerkelijke lichaamsgewicht wordt gebruikt).
11. De proefpersoon wordt gelijktijdig behandeld met een van de volgende middelen: centraal werkende anorectica; monoamine-oxidaseremmers; iedere centraal werkende verbinding met een klinisch noemenswaardige hoeveelheid serotonine-agonistische of -antagonistische eigenschappen, met inbegrip van serotonineheropnameremming; andere centraal werkende noradrenerge agonisten, waaronder atomoxetine; of cyproheptadine (zie bijlage 2 voor een lijst met niet toegestane geneesmiddelen). (NB: als een proefpersoon kort niet toegestane medicatie nodig heeft, zal de medisch toezichthouder per geval beslissen hoe hiermee om te gaan.)
12. De proefpersoon gebruikt op dit moment een ander onderzoeksproduct of heeft dit gebruikt in de 30 dagen vóór het screeningsbezoek of in de < 5 halfwaardetijden ervan, afhankelijk van wat het langst is.
13. Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen moeten bij de screening een negatieve zwangerschapstest op urine of serum hebben. Proefpersonen die kinderen kunnen krijgen of verwekken moeten bereid zijn tijdens hun deelname aan dit onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel een goedgekeurde, zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken, waaronder onthouding.
14. Er is bekend dat de proefpersoon hiv positief is.
15. Er is bekend dat de proefpersoon een actieve virale infectie met hepatitis B of C heeft.
16. De proefpersoon is opgenomen in een instelling die geen deskundige zorg biedt op het gebied van epilepsie.
17. De proefpersoon is vóór het screeningsbezoek al eens behandeld met Fintepla® (fenfluramine).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-12-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fintepla
Generieke naam:	Fenfluramine hydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	CTIS2023-506269-78-00
EudraCT	EUCTR2021-003222-76-NL
CCMO	NL80928.028.22