

Een multicenter onderzoek bestaande uit 2 cohorten waarbij eerst de farmacokinetiek en het veiligheidsprofiel van een enkele dosis ZX008 (fenfluramine hydrochloride) orale oplossing wordt beoordeeld wanneer toegevoegd aan de standaardbehandeling (cohort 1), gevolgd door een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgegroepeerde evaluatie van de doeltreffendheid, veiligheid en verdraagbaarheid van ZX008 als aanvullende anti-epileptische therapie bij behandeling met stiripentol

Gepubliceerd: 30-03-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

De primaire doeltreffendheidsdoelen van dit onderzoek dat bestaat uit twee cohorten, zijn: o Aantonen dat ZX008 superieur is ten opzichte van placebo als aanvullende therapie bij de behandeling van symptomen van het syndroom van Dravet bij kinderen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46127

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZX008-1504

Aandoening

- Overige aandoening
- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Syndroom van Dravet; SMEI

Aandoening

Dravet Syndrome, Epilepsy, SMEI

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zogenix International Limited, a Wholly Owned Subsidiary of Zogenix, Inc.

Overige ondersteuning: Zogenix International Limited; a wholly owned subsidiary of Zogenix; Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dravet, Epilepsie, SMEI, Syndroom van Dravet

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de verandering in de gemiddelde krampachtige frequentie van toevallen (MCSF) per 28 dagen tussen de Baseline en T + M periodes. De MCSF zal worden berekend op basis van alle beschikbare gegevens die tijdens de Baseline of T + M Perioden zijn verzameld.

Het primaire eindpunt zal worden geanalyseerd met behulp van een analyse van het covariantie (ANCOVA) model met behandelingsgroep (ZX008 of placebo) en leeftijdsgroep (<6 jaar, ≥6 jaar) als factoren, en met een baseline frequentie als covariaat. De primaire analyse zal de ZX008 groep vergelijken met de placebogroep met een tweezijdige test op het $\alpha = 0,05$ significantieniveau. Aangezien de ANCOVA die bij de eerste analyse is berust op aannames van normaliteit, zal het primaire eindpunt worden geanalyseerd met een niet-parametrische methode die geen strenge voorwaarden vereist. Een niet-parametrische test zoals de van Elteren test, die de Wilcoxon rank sum proef strekt met gestratificeerde gegevens, wordt gebruikt om de ZX008 groep te vergelijken met de placebogroep tijdens gestratificeerd naar leeftijdsgroep. Als er niet aan de normaliteit aannames wordt voldaan, zullen de resultaten van de niet-parametrische test worden gebruikt om de primaire doelstelling te beoordelen.

Een aanvullende analyse worden uitgevoerd om de gevoeligheid van de primaire analyse dosiswijzingen of type AED gelijktijdige medicaties die kunnen optreden in de loop van het proces, welk protocol schendingen beoordelen. Concreet wordt de primaire analyse worden herhaald met een factor toegevoegd aangeven of een patiënt had een wijziging voorgeschreven dosis of soort van gelijktijdige medicatie AED tijdens de periode T + M. Verdere verkennende analyse kan worden uitgevoerd als er wijzigingen bij gelijktijdig AED medicijnen blijken een belangrijke invloed op de primaire uitkomst.

Bijkomende analyses zullen de procentuele veranderingen tussen de basislijn

MCSF en de MCSF onafhankelijk gemeten tijdens de titratie periode en de

onderhoudstermijn vergelijken.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire effectiviteitsdoelstellingen van het onderzoek gerelateerd aan Cohort 2 zijn:

Om aan te tonen dat ZX008 superieur is ten opzichte van placebo bij de volgende eindpunten:

- Het percentage van proefpersonen die *40% vermindering hebben in de frequentie van krampachtige toevallen vergeleken met de baseline.
- Het percentage van proefpersonen die *50% vermindering hebben in de frequentie van krampachtige toevallen vergeleken met de baseline.
- De langste interval tussen toeval-vrije convulsies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zogenix heeft een orale solutie ontwikkeld van fenfluramine hydrochloride, ZX008, als aanvullende behandeling van toevallen in Dravet Syndroom. Bovendien zullen de effecten van ZX008 onderzocht worden mbt de kwaliteit van leven en intellectuele ontwikkeling. Fenfluramine is een soort amfetamine wat goedgekeurd is in een groot aantal landen en vaak voorgeschreven als eetlustremmer voor de behandeling van volwassenen met obesitas.

Doel van het onderzoek

De primaire doeltreffendheidsdoelen van dit onderzoek dat bestaat uit twee cohorten, zijn:

o Aantonen dat ZX008 superieur is ten opzichte van placebo als aanvullende therapie bij de behandeling van symptomen van het syndroom van Dravet bij kinderen en jongvolwassenen op basis van de frequentie van convulsieve aanvallen tussen baseline en de gecombineerde titratie- en onderhoudsperioden (T+O) in cohort 2.

De belangrijkste secundaire doeltreffendheidsdoelen van het onderzoek zijn gerelateerd aan cohort 2 en omvatten:

o Aantonen dat ZX008 superieur is ten opzichte van placebo op de volgende eindpunten:

- * Het deel proefpersonen die een vermindering van *40% bereiken ten opzichte van baseline in frequentie van convulsieve aanvallen.
- * Het deel proefpersonen die een vermindering van *50% bereiken ten opzichte van baseline in frequentie van convulsieve aanvallen.
- * De langste periode zonder convulsieve aanvallen.

Zie Statistische methoden (sectie 10.5.1.3) voor de hiërarchische toetsprocedures.

Aanvullende doeltreffendheidsdoelen van het onderzoek (cohort 2) zijn:

o Aantonen dat ZX008 superieur is ten opzichte van placebo op de volgende eindpunten:

- * Het aantal dagen zonder convulsieve aanvallen.
- * Het deel proefpersonen die een vermindering van *75% bereiken ten opzichte van baseline in frequentie van convulsieve aanvallen.
- * De verandering ten opzichte van baseline in frequentie van convulsieve aanvallen.
- * De verandering ten opzichte van baseline in frequentie van convulsieve + non-convulsieve aanvallen.
- * De incidentie van gebruik van reddingsgeneesmiddelen.
- * De incidentie van ziekenhuisopnamen om aanvallen te behandelen.
- * De incidentie van status epilepticus.
- * De verandering ten opzichte van baseline in kwaliteit van leven van de proefpersoon met behulp van de vragenlijst QOLCE (Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire).
- * De verandering ten opzichte van baseline in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HCQOL - Health Related Quality of Life) gemeten met de Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) Generic Core Scale.
- * De verandering ten opzichte van baseline in HCQOL van de ouder/verzorger met behulp van de EQ-5D-5L-schaal.
- * De verandering ten opzichte van baseline op de impact van de toestand van ouders en gezin met behulp van de PedsQL family impact module.

De farmacokinetische doelen van dit onderzoek omvatten:

- o Het beoordelen van het PK-profiel van ZX008 toegediend als een enkele orale dosis met clobazam (CLB) + valproaat (VPA) en met CLB + VPA + stiripentol [STP] in patienten in de leeftijd van 2-18 jaar oud met het syndroom van Dravet (Cohort 1).
- o PK bepalen in een enkel en herhaalde doseringsschema('s) met behulp van concentratietijdgegevens van fenfluramine/norfenfluramine van patiënten in cohort 1 en 2

De verkennende doelen van dit onderzoek (cohort 2) omvatten:

- o Het beoordelen van de verandering ten opzichte van baseline in gebruik van gezondheidszorgmiddelen en maatschappelijke zorg. Deze metingen omvatten geplande en ongeplande ziekenhuisbezoeken, gebruik van ambulances,

huisartsbezoeken, gebruik van logopedie, ergotherapie en fysiotherapie.

- o Algemene klinische indruk * verbeteringscijfer, zoals beoordeeld door de hoofdonderzoeker.

- o Algemene klinische indruk * verbeteringscijfer, zoals beoordeeld door de ouder/verzorger.

- o De verandering ten opzichte van baseline in slaapkwaliteit.

- o De verandering ten opzichte van baseline in eetgedrag.

- o Effect van het onderzoeksmiddel op slaperigheid (Karolinska Sleepiness Scale).

- o Beoordeling van een samengesteld eindpunt bij het syndroom van Dravet, dat essentiële objectieve (bijv. frequentie van aanvallen) en subjectieve (bijv. gedrag, slaperigheid, enz.) metingen omvat die voor de patiënt relevant zijn.

De veiligheidsdoelen van het onderzoek zijn:

- o Cohort 1: Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ZX008 als een enkele dosis wanneer toegevoegd aan de standaardbehandeling voor het syndroom van Dravet (CLB + VPA; CLB + VPA + STP).

- o Cohort 2: Vergelijken van de veiligheid en verdraagbaarheid van ZX008 ten aanzien van bijwerkingen (AE's), laboratoriumparameters, lichamelijk onderzoek, neurologisch onderzoek, vitale functies (bloeddruk, hartslag, temperatuur en ademhalingsfrequentie), elektrocardiogrammen (ECG), echocardiogrammen (ECHO), lichaamsgewicht en cognitieve functie (met behulp van voor de leeftijd geschikte versies van de Brief Rating Inventory Executive Function [BRIEF]).

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, twee-cohort studie om de de farmacokinetiek en veiligheid te beoordelen van een enkele dosis ZX008 (fenfluramine hydrochloride) drank welke wordt toegevoegd aan het behandelingsschema voor Dravet Syndroom met VPA en CLB, met of zonder STP (Cohort 1), gevolgd door een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde parallelgroep welke de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van ZX008 als adjunctieve therapie evalueert voor toevallen bij kinderen en jonge volwassenen met Dravet syndroom (Cohort 2). Cohort 2 zal niet worden gedoseerd tot de PK en de veiligheid van de gegevens van Cohort 1 zijn verzameld en geëvalueerd. De PK en veiligheidsgegevens van Cohort 1 zullen worden gebruikt bij het vaststellen van de dosis van ZX008 om te worden gebruikt in Cohort 2. Ongeveer 2-3 sites in Frankrijk en Nederland zullen worden betrokken in de farmacokinetische deel van het proces (Cohort 1). Bij ongeveer 10 sites in Frankrijk en Nederland zullen de deelnemers zich inschrijven voor Cohort 2.

Cohort 1: Patiënten zullen de CRU bezoeken voor een screening tot 14 dagen vóór de dosering. Proefpersonen die in aanmerking komen, zullen terugkomen naar de CRU op Studie Dag -1 voor een poliklinisch bezoek. Inclusie en exclusie criteria zullen worden bevestigd, en lichamelijk onderzoek, medische geschiedenis, lichaamsgewicht / BMI, vitale functies, urine zwangerschapstest, urine THC, en volbloed CBD zal worden verkregen. De patiënt zal hierna naar huis mogen of een nacht overblijven als dit vereist is. Na het diner en een lichte snack voorafgaand aan het slapen gaan, zullen de patiënten nuchter

moeten blijven tot de volgende ochtend. Als de patiënt naar huis is gegaan dient hij of zij de volgende dag (studiedag 1), tussen 06.00 en 07.00 uur nuchter terug worden gebracht naar de CRU.

Na bloedafname en controle van diverse vitale functies en het wegen, ontvangen patiënten een licht ontbijt met een laag vetgehalte, gevolgd door toediening van hun gebruikelijke epilepsie medicijnen. Op basis van de toegekende behandeling, zal elke patiënt dan de juiste dosis van de studie medicatie (ZX008) ontvangen. Proefpersonen die CLB en VA bij de screening gebruiken zullen worden gespecificeerd per leeftijdsgroep (<6 jaar; > 6 en ouder) en een willekeurig toegewezen doseringsschema 1. (ZX008 0,2 mg / kg + CLB + VPA) of het doseringsschema 2. (ZX008 0,4 mg / kg + CLB + VPA). Tenminste twee patiënten van elk van tevoren vastgestelde leeftijdsgroep worden toegewezen aan schema 1; en ten minste 2 patiënten uit elke groep worden toegewezen aan schema 2. patiënten die CLB en VA en STP bij de screening krijgen, zullen worden toegewezen aan Schema 3 (ZX008 0,2 mg / kg + CLB + VPA + STP). Ongeveer 5 patiënten uit elke leeftijdscategorie (<6 jaar; > 6 jaar) zullen worden toegewezen aan doseringsschema 3.

Bloedmonsters voor PK evaluatie zullen worden verkregen uit alle groepen tot 12-uur na toediening. Na de laatste studiedag 1 bloedafname (12 uur na toediening), zullen patiënten worden ontslagen. Vierentwintig tot zesendertig uur na het doseren van de patiënten zullen ze terugkomen voor de beoordeling van hun vitale functies, een definitief bloedmonster wordt afgenomen voor PK onderzoek en om eventuele bijwerkingen die sinds het verlaten van de CRU kunnen hebben plaatsgevonden te noteren. Een toeval dagboek zal worden verstrekt om epileptische activiteit tussen Studiedag 2 en het follow-up veiligheid bezoek (Studiedag 15) te noteren. Op Studiedag 15, zullen patiënten en / of verzorgers terug te keren naar de CRU voor de follow-up en zal het toeval dagboek worden bekeken en geëvalueerd. Aan het einde van dit deel van de studie, kunnen patiënten uit cohort 1 in aanmerking komen voor een aparte open-label extensie studie en zullen ze overgaan naar de volgende toediening (ZX008, 0,2 mg / kg / dag), de data zal voortdurend worden vastgelegd in het dagboek en oriënterend gecombineerde eindpunt componenten worden besproken voordat de overgangsperiode van de behandeling worden vastgesteld.

Cohort 2: De 6-weekse Baseline periode zal bestaan uit het bekijken of een patiënt in aanmerking komt tijdens een screening bezoek gevolgd door een observatieperiode waarbij patiënten zullen worden beoordeeld op de baseline epileptische activiteit op basis van opnames van de dagelijkse epileptische activiteit in een dagboek. Na voltooiing van de referentieperiode, zullen de personen die zich kwalificeren voor de studie worden gerandomiseerd (1: 1) in een dubbelblinde wijze ZX008 (ontvangen op een dosis bepaald door de resultaten van Cohort 1 in deze studie, maximale dosis: 30 mg / dag) of placebo.

Randomisatie zal worden gestratificeerd per leeftijdsgroep (<6 jaar, *6 jaar) om de balans in de behandel armen te garanderen, en tenminste 40% van de proefpersonen mee zullen doen in elke leeftijdsgroep. Alle proefpersonen worden getitreerd tot de gerandomiseerde dosis gedurende de titratieperiode (titratie plaatsvindt in stappen verdeeld over 7 dagen, te beginnen met 0,2 mg / kg / dag

dosis ZX008). De duur van de titratieperiode wordt vastgesteld na evaluatie van de gegevens van Cohort 1, en bedraagt maximaal 28 dagen.

Na titratie zullen patiënten blijven worden behandeld in de willekeurig toegewezen dosis ZX008 of placebo gedurende een 12 weken durende onderhoudsperiode. De totale duur van de behandeling van het begin van de titratie periode tot het einde van de aanhoudingsperiode is een maximum van 16 weken. Ouders / verzorgers zullen ook dagelijks een dagboek bijhouden om het aantal / type aanvallen, dosering, en het gebruik van medicatie te noteren. Aan het einde van de aanhoudingsperiode (of bij eerder stoppen), zullen patiënten die niet meedoen met de open-label verlenging, een afbouw van maximaal 21 dagen ondergaan (duur afhankelijk van de gekozen dosis gebaseerd op de resultaten van Cohort 1). Proefpersonen die meedoen aan de aparte open-label extensie studie zullen in een overgangsperiode komen (duur afhankelijk van de dosis van ZX008 gebruikt in Cohort 2).

Voor Cohort 2 patiënten, zal een follow-up van ECHO, ECG, en eventueel lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd 3-6 maanden na het stopzetten van de studiemedicatie door vroegtijdige beëindiging, of voor de patiënten die de studie hebben afgerond, maar niet doorgaan in de open-label extensie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

NA

Inschatting van belasting en risico

NA

Contactpersonen

Publiek

Zogenix International Limited, a Wholly Owned Subsidiary of Zogenix, Inc.

Siena Court, Broadway NA
Maidenhead SL6 1NJ
GB

Wetenschappelijk

Zogenix International Limited, a Wholly Owned Subsidiary of Zogenix, Inc.

Siena Court, Broadway NA
Maidenhead SL6 1NJ
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Proefpersoon is een man of een niet-zwangere vrouw die geen melk produceert, in de leeftijd van 2-18 jaar op de dag van het screeningsbezoek. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een negatieve urinezwangerschapstest te hebben. Proefpersonen in de vruchtbare leeftijd of die een kind kunnen verwekken, moeten bereid zijn medisch aanvaardbare vormen van anticonceptie te gebruiken (zie sectie 4.4), hetgeen onthouding omvat, tijdens hun behandeling in dit onderzoek en gedurende 90 dagen na de dosis onderzoeksmiddel.
2. Proefpersonen moeten een gedocumenteerde medische voorgeschiedenis hebben die een klinische diagnose van het syndroom van Bravet ondersteunt, waarbij convulsieve aanvallen niet volledig onder controle zijn met de huidige anti-epileptische geneesmiddelen (AEDs).
3. Proefpersonen moeten aan alle van de volgende 5 criteria voldoen:
 - a. Begin van de aanvallen in het eerste jaar van het leven bij een jong kind dat verder gezond is.
 - b. Een voorgeschiedenis van aanvallen die of gegeneraliseerd tonisch-clonisch, of unilateraal clonisch of bilateraal clonisch zijn, en lang aanhouden.
 - c. Eerste ontwikkeling is normaal.
 - d. Voorgeschiedenis van normale hersen magnetic resonance imaging (MRI) zonder cerebrale corticale misvormingen.
 - e. Ontbreken van alternatieve diagnose.
4. Proefpersonen moeten ten minste aan één van de volgende 3 criteria voldoen:
 - a. Ontstaan van een ander type aanval, waaronder myoclonische, gegeneraliseerde tonisch-clonische, tonische, atonische en focale aanvallen en/of absences, die zich heeft ontwikkeld

na het eerste type aanval.

b. Langdurige blootstelling aan warme temperaturen leiden tot aanvallen en/of aanvallen worden

geassocieerd met koorts door ziekte of vaccins, hete baden, hoge activiteitsniveaus en plotselinge temperatuursveranderingen en/of aanvallen worden veroorzaakt door sterke natuurlijke verlichting en/of TL-verlichting evenals bepaalde visuele patronen.

c. Genetische onderzoeksresultaten zijn consistent met een diagnose van het syndroom van Dravet (pathogeen, waarschijnlijk pathogeen, variant op onbekende significantie, of onduidelijk

om een alternatieve diagnose te ondersteunen.)

5. Proefpersonen moeten elke periode van 4 weken *4 convulsieve aanvallen (tonisch-clonisch,

tonisch, clonisch) hebben gehad gedurende de 12 weken voorafgaand aan de screening, volgens het rapport van de ouder/verzorger aan de onderzoeker of medische aantekeningen van de onderzoeker [alleen cohort 2].

6. Alle geneesmiddelen of interventies voor epilepsie (waaronder ketogeen dieet [KD] en vagale

zenuwstimulatie [VNS]) moeten ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening stabiel zijn en

verwacht worden stabiel te blijven tijdens het onderzoek.

7. Proefpersoon dient een therapeutisch relevante en stabiele dosis CLB, VPA en STP te ontvangen ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening en verwacht wordt stabiel te blijven tijdens het onderzoek [alleen cohort 2]. (In sommige gevallen kunnen personen die gecontra-indiceerd zijn voor VPA of CLB in Cohort 2 ingeschreven worden. Proefpersonen moeten in deze gevallen een therapeutisch relevante en stabiele dosis STP en VPA ontvangen [indien gecontra-indiceerd voor CLB] of STP en CLB [indien gecontra-indiceerd voor VPA]. Elke proefpersoon moet worden besproken met de Medische Monitor en sponsor alvorens screening te starten. De beslissing om toelating van deze proefpersonen is naar eigen goeddunken van de sponsor.)

8. Proefpersoon moet tweemaal daags (BID) een stabiele dosis CLB en VPA ontvangen om in aanmerking te komen voor dosisschema 1 en 2 of proefpersoon moet tweemaal daags (BID) een

stabiele dosis CLB, VPA en STP ontvangen om in aanmerking te komen voor dosisschema 3 [alleen cohort 1].

9. Proefpersoon gaat akkoord een wangslijmvliesmonster te leveren voor CYP2D6 (cytochrome P450 2D6) genotypering.

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

11. Proefpersoon heeft instemming gegeven in overeenstemming met de vereisten van de institutionele toetsingscommissie (IRB - Institutional Review Board)/onafhankelijke ethische commissie (IEC - Independent Ethics Committee), indien bekwaam.

12. De ouder/verzorger van de proefpersoon is bereid en in staat te voldoen aan alle onderzoeksvereisten en het bezoekschema. De ouder/verzorger van de proefpersoon is ook bereid en in staat het dagboek in te vullen en de verantwoordelijkheid te nemen voor het onderzoeksmiddel [alleen cohort 2].

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersoon heeft een bekende overgevoeligheid voor fenfluramine of voor een van de hulpstoffen in het onderzoeksmiddel.
2. Proefpersoon heeft pulmonale arteriële hypertensie.
3. Proefpersoon is momenteel bekend met of heeft voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, zoals cardiale valvulopathie, myocardinfarct of een beroerte.
4. Proefpersoon is momenteel bekend met of heeft voorgeschiedenis van anorexia nervosa, boulimia of depressie gedurende langer dan 1 maand in het voorgaande jaar die medische behandeling of psychologische behandeling noodzakelijk maakt.
5. Proefpersoon is momenteel bekend met of heeft voorgeschiedenis van glaucoom.
6. Proefpersoon heeft matige of ernstige leverinsufficiëntie.
 - a. Asymptomatische proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie (aspartaataminotransferase [AST] en alanineaminotransferase [ALT] $< 2 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) en geen verhogingen van gammaglutamyltransferase [GGT], alkalische fosfatase of aantoonbaar totaal bilirubine of meer dan lichte leverinsufficiëntie, kunnen in het onderzoek worden opgenomen na beoordeling van en goedkeuring door de medische monitor in samenwerking met de sponsor, met inachtneming van comorbiditeiten en gelijktijdige geneesmiddelen [alleen cohort 1]).
 - b. Asymptomatische proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie (verhoogde leverenzymen $< 3 \times$ de bovengrens van normaal [ULN] en/of verhoogd bilirubine $< 2 \text{ ULN}$) kunnen in het onderzoek worden opgenomen na beoordeling van en goedkeuring door de medisch monitor in samenwerking met de sponsor, met inachtneming van comorbiditeiten en gelijktijdige geneesmiddelen [alleen cohort 2].
7. Proefpersoon krijgt gelijktijdige behandeling met: centraal werkende eetlustremmende middelen, monoamineoxidaseremmers, centraal werkende middelen met een klinisch aanzienlijke hoeveelheid serotonine-agonist of met antagonistische eigenschappen waaronder serotonine heropnameremming, triptanen, atomoxetine of andere centraal werkende noradrenerge agonisten, of cyproheptadine en/of cytochroom P450 (CYP) 2D6/ 3A4/2B6-remmers/-substraten
(Opmerking: Vereisten voor kortdurende geneesmiddelen worden per geval bekeken door de medisch monitor.)
8. Proefpersoon krijgt momenteel STP of heeft STP in de 21 dagen voorafgaand aan de screening gekregen (alleen voor proefpersonen in cohort 1 die zijn toegewezen aan doseringsschema 1 of 2).
9. Proefpersoon gebruikt momenteel carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, fenobarbital of fenytoïne, of heeft dit in de afgelopen 30 dagen als onderhoudstherapie gebruikt.

10. Proefpersoon is niet bereid zich te onthouden van grote of dagelijkse porties grapefruit en/of
Sevilla-sinaasappels (zure sinaasappels) en het sap ervan vanaf de baselineperiode en tijdens het onderzoek.
11. Proefpersoon heeft een positief resultaat op urinepaneel tetrahydrocannabinol (THC) of volbloed-cannabidiol (CBD) bij het screeningsbezoek.
12. Proefpersoon heeft in de afgelopen 30 dagen deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek.
13. Proefpersoon ontvangt momenteel een ander experimenteel product.
14. Proefpersoon is niet bereid of in staat te voldoen aan de naleving van geplande bezoeken, plan
voor toediening onderzoeksmiddel, laboratoriumonderzoeken, andere onderzoeksprocedures en onderzoeksbeperkingen.
15. Proefpersoon heeft een klinisch significante aandoening, of heeft klinisch relevante symptomen
of een klinisch significante ziekte in de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek, anders
dan epilepsie, die een negatieve invloed zou hebben op onderzoeksdeelname, het verzamelen
van onderzoeksgegevens of een risico voor de proefpersoon vormen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-12-2016
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ZX008
Generieke naam:	fenfluramine hydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2018
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	EUCTR2016-000474-38-NL
CCMO	NL56818.075.16