

Een tweedelig onderzoek naar ZX008 bij kinderen en volwassenen met het Lennox-Gastautsyndroom (LGS); deel 1: een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar twee vaste doses ZX008 (fenfluraminehydrochloride) orale oplossing als aanvullende behandeling voor epileptische aanvallen bij kinderen en volwassenen met LGS, gevolgd door deel 2: een open-label vervolgonderzoek ter beoordeling van de langetermijnveiligheid van ZX008 bij kinderen en volwassenen met LGS.

Gepubliceerd: 06-06-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van deel 1 is de primaire doelstelling van het gehele onderzoek. Deel 1 De primaire doelstelling van deel 1 is: * Evalueren van het effect van ZX008 0,8 mg/kg/dag versus placebo als aanvulling op de behandeling van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48657

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZX008-1601

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zogenix International Limited

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epilepsie, Fenfluramine, Kinderen, Lennox-Gastaut Syndroom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- * Aantal, frequentie en duur van telbare drop attacks

Secundaire uitkomstmaten

- * Aantal gevallen van gebruik van noodmedicatie en aantal doses
- * Aantal aanvalsvrije dagen
- * Incidentie van het gebruik van medische verrichtingen om aanvallen te behandelen
- * Aantal episodes van status epilepticus
- * Aantal van alle telbare aanvallen
- * Aantal van alle motorische aanvallen

- * Clinical Global Impression * Verbetering zoals beoordeeld door de
hoofdonderzoeker
- * Clinical Global Impression * Verbetering zoals beoordeeld door de
ouder/verzorger
- * BRIEF om veranderingen in de cognitie van de proefpersoon te meten
- * De verandering in gedrag met behulp van de VABS
- * QOLCE om veranderingen in de kwaliteit van leven van de proefpersoon te
meten
- * Affectieve symptomen door de ouder/verzorger met behulp van de HADS-schaal
- * De last voor de verzorger met behulp van de Zarit Caregiver Burden
Inventory
- * De PK van ZX008

AE's, laboratoriumwaarden voor veiligheid (hematologie, chemie,
urineonderzoek), vitale functies (bloeddruk, hartslag,
temperatuur en ademhaling), lichamelijk onderzoek, neurologisch onderzoek,
12afleidingen ecg's, Doppler ECHO en lichaamsgewicht

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LGS is een zeldzame epileptische encefalopathie. LGS manifesteert zich in de meeste gevallen voor de leeftijd van 11 jaar met een piek tussen de leeftijd van 3 en 5 jaar. Patiënten met LGS maken 5*10% van de kinderen met epileptische aanvallen uit. Bijna alle patiënten met LGS hebben behandelingsresistente, levenslange epilepsie. De prognose voor LGS is heel slecht: 5% van de kinderen overlijdt, 80*90% van de kinderen blijft epileptische aanvallen houden tot op

de volwassen leeftijd en bijna al deze kinderen hebben cognitieve en gedragsproblemen. Als kinderen of volwassenen LGS hebben, heeft dat grote gevolgen voor hun gezin en inspanningen om de kwaliteit van leven voor deze patiënten te verbeteren zijn complex.

Zogenix heeft een nieuwe formulering van fenfluraminehydrochloride, ZX008, in ontwikkeling voor adjuvante behandeling van epileptische aanvallen bij LGS. Fenfluramine werd in 1973 in de VS op de markt gebracht voor de behandeling van obesitas bij volwassenen. Producten met fenfluramine en d-fenfluramine werden tussen 1997 en 2000 na meldingen van hartklepaandoeningen en pulmonale hypertensie overal uit de markt genomen. Daar waar de risico-batenverhouding voor fenfluramine voor de behandeling van obesitas bij volwassenen als ongunstig wordt beschouwd, zou het onder controle brengen van epileptische aanvallen bij LGS of bij andere catastrofale refractaire vormen van epilepsie op de kinderleeftijd kunnen leiden tot een meer aanvaardbare risico-batenverhouding voor fenfluramine, in het bijzonder als er met succes lage doseringen kunnen worden gebruikt. Ten gevolge van dit eerdere grootschalige gebruik van fenfluramine is er een grote hoeveelheid informatie in het publieke domein over de farmacologie en toxicologie van het middel en het gebruik ervan bij obesitas.

Er zijn verscheidene rapporten gepubliceerd over succesvolle behandeling met fenfluramine van refractaire epilepsie op de kinderleeftijd, namelijk in de jaren 80 (Aicardi en Gaustaut, 1985; Aicardi et al., 1988) en de succesvolle behandeling met fenfluramine van 11 pediatrie patiënten met refractaire epilepsie in België (Boel en Casaer, 1996).

Momenteel wordt er in België een groep patiënten met refractaire LGS behandeld in een open-label fase 2-pilotonderzoek naar de optimale dosering van fenfluramine als aanvullende therapie bij conventionele therapie. Tijdens het onderzoek is er bij zeven van de 13 patiënten (54%) bij een dosering van 0,2 mg/kg (3 patiënten), 0,4 mg/kg (3 patiënten) en 0,6 mg/kg (1 patiënt) een vermindering van het aantal convulsieve epileptische aanvallen van 50% bereikt

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deel 1 is de primaire doelstelling van het gehele onderzoek.

Deel 1

De primaire doelstelling van deel 1 is:

- * Evalueren van het effect van ZX008 0,8 mg/kg/dag versus placebo als aanvulling op de behandeling van ongecontroleerde epileptische aanvallen bij kinderen en volwassenen met het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) op basis van de verandering in de frequentie van epileptische aanvallen met vallen als gevolg (drop attacks) tussen de baselineperiode en de gecombineerde titratie- en onderhoudsperiode (T+O)

De belangrijkste secundaire doelstellingen van deel 1 zijn:

- * Evalueren van het effect van ZX008 0,2 mg/kg/dag versus placebo als aanvulling op de behandeling van ongecontroleerde epileptische aanvallen bij

kinderen en volwassenen met LGS op basis van de verandering in de frequentie van drop attacks tussen baseline en T+O

* Evalueren van het effect van ZX008 0,2 en 0,8 mg/kg/dag (onafhankelijk) versus placebo op de volgende eindpunten:

- Het percentage proefpersonen dat een daling van *50% bereikt ten opzichte van baseline in de frequentie van drop attacks
- Verandering in de frequentie van alle telbare motorische aanvallen tussen baseline en T+O (telbare aanvallen zijn: gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen [GTC, generalized tonic-clonic], tonische aanvallen [TS, tonic seizures], clonische aanvallen [CS, clonic seizures], atonische aanvallen [AS, atonic], tonische/atonische aanvallen [TA, tonic/atonic], duidelijk herkenbare focale aanvallen [FS, focal seizures]) en myoclonische aanvallen [MS] die resulteren in drop attacks).

Deel 2

De primaire doelstelling van deel 2 is:

* Beoordelen van de langetermijnveiligheid en -verdraaglijkheid van ZX008 bij kinderen en volwassenen met LGS met betrekking tot ongewenste voorvallen (AE's), laboratoriumparameters, lichamelijk onderzoek, neurologisch onderzoek, suïcidaliteit, cognitie (BRIEF), vitale functies (bloeddruk, hartslag, temperatuur en ademhalingsfrequentie), elektrocardiogrammen (ECG's), echocardiogrammen (ECHO's), lichaamsgewicht en BMI.

De secundaire doelstellingen van deel 2 zijn:

* Beoordelen van het effect van ZX008 ten opzichte van baseline op de volgende werkzaamheidsmaten:

- De verandering in de frequentie van drop attacks
- De verandering in de frequentie van alle telbare motorische aanvallen (GTC, TS, CS, AS, TA, FS, MS met drop attacks)
- De verandering in de frequentie van alle telbare aanvallen
- Het percentage proefpersonen dat een daling van *25%, *50%, *75% en 100% bereikt in de frequentie van alle telbare drop attacks, telbare motorische aanvallen zonder vallen als gevolg, alle telbare motorische aanvallen, alle telbare aanvallen, en alle telbare aanvallen zonder vallen als gevolg
- Aantal aanvalsvrije dagen, gedefinieerd als 1) dagen zonder telbare aanvallen en 2) dagen zonder aanvallen met vallen als gevolg

* Bepalen van de incidentie van het volgende bij proefpersonen die ZX008 krijgen:

- De incidentie van medische verrichtingen om aanvallen te behandelen
- De incidentie van status epilepticus
- Het gebruik van noodmedicatie

Onderzoeksopzet

Deel 1: een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar twee vaste doses ZX008

Deel 2: een open-label vervolgonderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: proefpersonen zullen worden verdeeld in 3 groepen: -dosis ZX008 van 0.2 mg/kg/dag -dosis ZX008 van 0.8 mg/kg/dag -placebo Deel 2: alle proefpersonen zullen worden behandeld met een start dosis van 0.2 mg/kg/dag ZX008. Na 1 maand kan de dosis worden aangepast met stapjes van 0,2 mg/kg/dag tot een maximum van 0,8mg/kg/dag.

Inschatting van belasting en risico

Fenfluramine is, zoals uitgebreider in het protocol wordt beschreven, in België tot 27 jaar met succes gebruikt bij pediatrische patiënten met refractaire epilepsie, inclusief patiënten met LGS en DS. De rapporten over de werkzaamheid en veiligheid van deze therapeutische aanpak zijn onverdeeld gunstig. Bij geen enkele patiënt is er klinische valvulopathie of pulmonale hypertensie opgetreden. Fenfluramine is ook met goede veiligheid en verdraagbaarheid in een dosering variërend van 0,65 tot 3,6 mg/kg/dag toegediend aan meer dan 500 kinderen met neurologische gedragsstoornissen, waaronder autisme en ADHD. Daarnaast is er in Onderzoek 1 bij patiënten met DS die met ZX008 werden behandeld een statistisch significante en klinisch zinvolle vermindering van het aantal convulsieve epileptische aanvallen per maand aangetoond, waarbij ZX008 in het algemeen goed werd verdragen. In Onderzoek 1 zijn er geen klinische of echocardiografische aanwijzingen voor valvulopathie of pulmonale hypertensie gevonden en er waren geen patiënten die hun deelname hebben beëindigd of bij wie de controle in het onderzoek vanwege cardiale factoren moest worden aangepast.

De methoden die op grond van dit protocol worden gebruikt voor de veiligheidscontrole zijn geschikt voor de bescherming van de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers en het vaststellen van verwachte en onverwachte tijdens de behandelingsperiode optredende ongewenste voorvallen. Daar waar de risico-batenverhouding voor fenfluramine voor de behandeling van obesitas bij volwassenen aldus als ongunstig wordt beschouwd, zou het onder controle brengen van epileptische aanvallen bij LGS of bij andere catastrofale refractaire vormen van epilepsie op de kinderleeftijd kunnen leiden tot een meer aanvaardbare risico-batenverhouding voor fenfluramine, in het bijzonder als er met succes lage doseringen kunnen worden gebruikt.

Wat de belasting voor de patiënt aangaat, het volgende: er worden verscheidene onderzoeken bij de patiënt uitgevoerd, er wordt meerdere keren bloed bij de patiënt afgenomen, de patiënt wordt geacht vragenlijsten in te vullen en een dagboek bij te houden, zoals in E4 wordt beschreven. De vragenlijsten en het dagboek kunnen, indien van toepassing, gedeeltelijk door de ouders/mantelzorgers worden gedaan. Toch kan de belasting voor de patiënt als behoorlijk hoog worden gezien. Aan de andere kant kunnen de gevolgen van frequente epileptische activiteit ernstig zijn, zodat men kan stellen dat de patiënt veel baat kan hebben bij een betere regulering van epileptische

aanvallen door gebruik van fenfluramine.

Contactpersonen

Publiek

Zogenix International Limited

5858 Horton Street, Suite 455
Emeryville 94608
US

Wetenschappelijk

Zogenix International Limited

5858 Horton Street, Suite 455
Emeryville 94608
US

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. De patiënt is een man, of een vrouw die niet zwanger is en geen borstvoeding geeft, in de

- leeftijd van 2 tot en met 35 jaar, op de dag van het screeningsbezoek. Vrouwelijke patiënten die een kind kunnen krijgen mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven. Vrouwelijke patiënten die een kind kunnen krijgen moeten bij de screening een negatieve zwangerschapstest met urine hebben. Patiënten die een kind kunnen krijgen of een kind kunnen verwekken, moeten bereid zijn om medisch aanvaardbare vormen van anticonceptie (zie Paragraaf 4.4) te gebruiken, waaronder volledige onthouding, terwijl ze worden behandeld in dit onderzoek en gedurende 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie.
2. Patiënten moeten de diagnose Lennox-Gastautsyndroom hebben, met drop attacks die niet volledig onder controle zijn met de huidige anti-epileptica. (Patiënten zonder formele diagnose kunnen nog steeds worden ingeschreven volgens het oordeel van de opdrachtgever als aan alle andere criteria wordt voldaan.)
3. De patiënten moeten voldoen aan alle volgende 4 criteria voor Lennox-Gastautsyndroom, zoals gedefinieerd in dit protocol:
- a. Aanvang van de epileptische aanvallen op de leeftijd van 11 jaar of jonger.
 - b. Meerdere soorten aanvallen (moet met TS of TA zijn), inclusief telbare motorische aanvallen met vallen als gevolg. Telbare motorische aanvalstypen die in aanmerking komen voor inclusie zijn: GTC, TS, CS, AS, FS met observeerbare motorische symptomen en MS met drop attacks.
 - c. Abnormale cognitieve ontwikkeling.
 - d. Bewijs van een EEG in de medische voorgeschiedenis die een abnormale achtergrondactiviteit vertoont, in combinatie met een langzaam piek-en-golfpatroon <2,5 Hz. (Aanvaardbaar bewijs bestaat uit een kopie van de EEG-opname, een EEG-verslag, of een notitie van een arts met een goede beschrijving van de EEG-bevindingen.)
4. De patiënten moeten in de laatste 4 weken vóór de inclusie ten minste 8 drop attacks gehad hebben (minimaal 4 drop attacks in de eerste twee weken en 4 in de laatste twee weken voor baseline), gerapporteerd door de ouder/voogd aan de onderzoeker of volgens medische notities van de onderzoeker.
5. Ten minste 1 gelijktijdig anti-epilepticum krijgen en maximaal 4 gelijktijdige anti-epileptica. KD (ketogeen dieet) en NVS (nervusvagusstimulatie) zijn toegestaan, maar tellen niet mee voor het totale aantal anti-epileptica. Noodmedicatie voor aanvallen telt niet mee voor het totale aantal anti-epileptica.
6. Alle geneesmiddelen of interventies voor epilepsie (inclusief KD en NVS) moeten stabiel zijn gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening en zullen naar verwachting gedurende het hele onderzoek stabiel blijven.
7. De patiënt is geïnformeerd over de aard van het onderzoek en er is geïnformeerde toestemming verkregen van de wettelijk verantwoordelijke ouder/voogd.
8. De proefpersoon heeft instemming verleend in overeenstemming met de vereisten van de institutionele beoordelingsraad (IRB, Institutional Review Board)/Ethische commissie, indien capabel.
9. De ouder/verzorger van de patiënt is bereid en in staat om zich te houden aan de voorwaarden voor het invullen van het dagboek, het bezoekschema en de onderzoeksmedicatieregistratie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een bekende overgevoeligheid voor fenfluramine of voor een of meer van de hulpstoffen in de onderzoeksmedicatie.
2. De etiologie van de epileptische aanvallen van de patiënt is een degeneratieve neurologische ziekte.
3. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van hemiclonische aanvallen in het eerste levensjaar.
4. De patiënt heeft alleen drop attacks in clusters, waarbij de afzonderlijke aanvallen niet op betrouwbare wijze kunnen worden geteld.
5. De patiënt heeft pulmonale arteriële hypertensie.
6. De patiënt heeft momenteel of een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte, zoals cardiale valvulopathie, myocardinfarct of beroerte, of een klinisch significante structurele cardiale abnormaliteit, zoals onder andere mitralisklepprolaps, atriale of ventriculaire septumdefecten, open ductus arteriosus (opmerking: open foramen ovale of een bicuspidale klep worden niet als exclusie criterium beschouwd).
7. De patiënt heeft momenteel of een recente voorgeschiedenis van anorexia nervosa, boulimia of een depressie binnen het voorgaande jaar waarvoor een medische behandeling of psychologische behandeling van langer dan 1 maand nodig was.
8. De patiënt heeft momenteel of een voorgeschiedenis van glaucoom.
9. De patiënt heeft een anoxische episode gehad waarvoor reanimatie nodig was binnen 6 maanden vóór het screeningsbezoek.
10. De patiënt heeft een matige of ernstige leverfunctiestoornis. Asymptomatische patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (verhoogde leverenzymen $<3 \times$ ULN en/of verhoogde bilirubine $<2 \times$ ULN) mogen deelnemen aan het onderzoek na beoordeling en goedkeuring door de medische monitor in samenspraak met de opdrachtgever, rekening houdend met comorbiditeiten en gelijktijdige medicatie.
11. De patiënt heeft een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min/1,73 m²).
12. De patiënt krijgt gelijktijdige behandeling met een of meer van de volgende middelen: centraal werkende anorectica; monoamineoxidaseremmers; centraal werkende stof met een klinisch aanzienlijke mate van serotonineagonistische of -antagonistische eigenschappen, waaronder serotonineheropnameremming; andere centraal werkende noradrenerge agonisten, waaronder atomoxetine; of cyproheptadine (zie Bijlage 1 voor de volledige lijst van verboden medicatie). (Opmerking: benodigde kortdurende medicatie die onder verboden medicatie valt wordt van geval tot geval beoordeeld door de medische monitor.)
13. De patiënt heeft een positief resultaat op het urinetetrahydrocannabinol (THC) -panel of volbloedcannabidiol (CBD, whole blood cannabidiol) bij het screeningsbezoek).
14. De patiënt gerbuikt felbamaat gedurende minder dan 1 jaar vóór de screening en/of heeft geen stabiele leverfunctie- en hematologielaboratoriumtests, en/of de dosis was niet stabiel gedurende ten minste 60 dagen vóór het screeningsbezoek.
15. De patiënt is hiv-positief.
16. De patiënt heeft actieve virale hepatitis (B of C).
17. De patiënt krijgt momenteel een experimenteel product.
18. De patiënt heeft deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek binnen de afgelopen 30

dagen (gerekend vanaf het laatste geplande bezoek van dat onderzoek). Deelname aan onderzoeken zonder behandeling wordt beoordeeld door de medische monitor.

19. De patiënt heeft een imminent risico op automutilatie of verwonding van anderen, volgens de onderzoeker, vastgesteld op basis van een klinisch gesprek en antwoorden op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Patiënten moeten worden uitgesloten als ze zelfmoordgedrag rapporteren in de afgelopen 6 maanden, gemeten met de C-SSRS bij de screening of baseline, inclusief zelfmoordgedachten met voornemen en plan (item 5). Indien een patiënt zelfmoordgedachten op item 4 meldt zonder specifiek plan, en de onderzoeker van mening is dat de patiënt geschikt is voor het onderzoek rekening houdend met de mogelijke risico's, moet de onderzoeker geschiktheid voor inclusie documenteren, en met de ouder/verzorger bespreken dat ze alert zijn op stemmings- of gedragsveranderingen, met name rond de tijdstippen van dosisaanpassing.

20. De patiënt is niet bereid of niet in staat om zich te houden aan geplande bezoeken, het geneesmiddeltoedieningsschema, laboratoriumonderzoeken, andere onderzoeksprocedures en onderzoeksbeperkingen.

21. De patiënt is opgenomen in een algemeen verzorgings-/verpleegtehuis (d.w.z. in een instelling waar geen speciale epilepsiezorg wordt gegeven).

22. De patiënt heeft geen betrouwbare verzorger die gedurende het hele onderzoek informatie in het dagboek voor epileptische aanvallen kan registreren.

23. De patiënt heeft een klinisch significante aandoening, inclusief chronisch obstructieve longziekte, interstitiële longziekte of portale hypertensie, of heeft klinisch relevante symptomen of een klinisch significante ziekte gehad in de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek, anders dan epilepsie, die een negatieve invloed zou/zouden hebben op de onderzoeksdeelname, de verzameling van onderzoeksgegevens of die een risico voor de patiënt zou/zouden kunnen zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-11-2017
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ZX008
Generieke naam:	Fenfluramine Hydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2020
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	EUCTR2017-002628-26-NL
Ander register	IND 132604
CCMO	NL64769.075.18