

# Een prospectieve, open-label, fase 3-uitbreiding van fase 3-onderzoeken in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van soticlestat als aanvullende behandeling bij proefpersonen met het syndroom van Dravet of het syndroom van Lennox-Gastaut (ENDYMION 2)

Gepubliceerd: 27-12-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502802-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van soticlestat bij toediening als...

|                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO             |
| <b>Status</b>               | Werving gestart             |
| <b>Type aandoening</b>      | Convulsies (incl. subtypes) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek       |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53987

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TAK-935-3003 (ENDYMION 2)

### Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

### Synoniemen aandoening

Dravet syndroom en Lennox-Gastaut syndroom

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Takeda

**Overige ondersteuning:** Takeda Development Center Americas Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** behandeling van onderzoeksmiddel, Soticlestat, Syndroom van Dravet (DS), Syndroom van Lennox-Gastaut (LGS)

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten zijn voor de veiligheid en omvatten het volgende:

- Incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen.
- Incidentie van abnormale waarden voor klinische laboratoriumtesten en evaluaties van het elektrocardiogram (ECG).
- Verandering ten opzichte van de baseline op laboratoriumtestwaarden, vitale functies en de C-SSRS-classificatie op basis van Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment, en ECG-parameters.
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in lengte en gewicht voor alle leeftijdsgroepen.
- Verandering in absolute waarde voor Tanner-stadium voor kinderen van 6 tot 17 jaar tijdens het onderzoek
- Absolute waarden voor IGF-1 voor kinderen van 2 tot 17 jaar tijdens het onderzoek

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten omvatten het volgende:

- 2 - Een prospectieve, open-label, fase 3-uitbreiding van fase 3-onderzoeken in meer ... 26-04-2025

- Procentuele verandering ten opzichte van de baseline in totale toevalfrequentie per 28 dagen (DS- en LGS-cohort ).
- Procentuele verandering ten opzichte van de baseline in frequentie van convulsies (DS) per 28 dagen.
- Procentuele verandering ten opzichte van de baseline in MMD-toevalfrequentie (LGS) per 28 dagen.
- Effect op de CGI-I en Care GI-I.
- Effect op de CGI-I intensiteit en duur van toevallen.
- Effect op de CGI-I symptomen van niet-toevallen, ingevuld door de arts met input van de verzorgers.
- Effect op QI-Disability.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Het syndroom van Dravet (DS) of ernstige myoclonische epilepsie in de kindertijd is een van meest beschreven aandoeningen van epileptische encefalopathieën. Klinisch wordt DS bij aanvang gekenmerkt door frequente convulsieve febriele toevallen, gevolgd door frequente status epilepticus en niet-febriele toevallen die voornamelijk clonisch, unilateraal en van lange duur zijn.

Het syndroom van Lennox-Gastaut (LGS) is een van de meest ernstige vormen van epilepsie bij kinderen. Het syndroom begint meestal tussen de 1 en 8 jaar, maar komt soms voor bij kinderen die ouder zijn dan 8 jaar of zelfs bij volwassenen. Bij LGS zijn meerdere typen toevallen aanwezig: de kenmerkende tonisch-atone toevallen. Andere typen toevallen zijn atypische toevallen met afwezigheid, maar er is ook vaak sprake van tonisch-clonische, myoclonische en deelttoevallen.

Soticlestat is een eerste in zijn soort, kleine moleculeremmer van cholesterol-24-hydroxylase (CH24H) in de hersenen. Op basis van de werkzaamheids-, veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens die in het fase 2 ELEKTRA-onderzoek zijn verzameld, gecombineerd met de veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens uit fase 1 en andere voltooide of lopende onderzoeken

(zie de brochure van de onderzoeker), wordt soticlestat voorgesteld als aanvullende behandeling bij kinderen en volwassen proefpersonen met DS of LGS, een sterk getroffen populatie met grote on vervulde behoefte.

Dit is een multisite, fase 3, open-label uitbreidings (OLE)-onderzoek dat is opgezet om aanvullende veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens te verkrijgen met betrekking tot soticlestat die langdurig wordt toegediend bij proefpersonen die deelnamen aan een eerder soticlestat fase 3 klinisch onderzoek. Aanvullende doelen zijn het beoordelen van de werkzaamheid in termen van aanvalsfrequentie, niet-aanvalsgerelateerde symptomen, impact op de kwaliteit van leven, en de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (concentratie van 24Shydroxycholesterol [24HC]) van soticlestat-toediening bij pediatrische en volwassen proefpersonen met DS of LGS, evenals het beoordelen van de smakelijkheid en aanvaardbaarheid van soticlestat bij kinderen.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502802-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van soticlestat bij toediening als adjuvante behandeling naast de standaardbehandeling (standard of care, SOC) (bijv. anti-epileptica [antiseizure medications, ASM\*s], stimulatie van de nervus vagus, ketogeen dieet of aangepast Atkins-dieet) bij proefpersonen met DS of LGS.

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van het effect van soticlestat op toevalfrequentie (convulsies voor het DS-cohort, MMD-toevallen voor het LGS-cohort en totaal aantal toevallen voor elk cohort).
- Het beoordelen van het effect van soticlestat op de klinische globale indruk van verbetering (Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I) (arts) en de globale indruk van verbetering van verzorger (Caregiver Global Impression of Improvement, Care GI-I).
- Het beoordelen van het effect van soticlestat op de CGI-I intensiteit en duur van toevallen.
- Het beoordelen van het effect van soticlestat op de CGI-I symptomen van niet-toevallen, ingevuld door de arts met input van de verzorger.
- Het beoordelen van het effect op de kwaliteit van leven inventaris-handicap (Quality of Life Inventory-Disability, QI-Disability).

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een multisite, fase 3, open-label uitbreidings (OLE)-onderzoek dat is opgezet om aanvullende veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens te verkrijgen met betrekking tot

soticlestat die langdurig wordt toegediend bij proefpersonen die deelnamen aan een eerder soticlestat fase 3 klinisch onderzoek. Aanvullende doelen zijn het beoordelen van de werkzaamheid in termen van aanvalsfrequentie, niet-aanvalsgerelateerde symptomen, impact op de kwaliteit van leven, en de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (concentratie van 24Shydroxycholesterol [24HC]) van soticlestat-toediening bij pediatrische en volwassen proefpersonen met DS of LGS, evenals het beoordelen van de smakelijkheid en aanvaardbaarheid van soticlestat bij kinderen. Na een eerste 2 weken durende titratieperiode is de geplande behandelingsduur ongeveer 4 jaar of totdat het onderzoek wordt stopgezet naar het oordeel van de opdrachtgever, of het onderzoeksmiddel is goedgekeurd voor het in de handel brengen. De totale dagelijkse dosis soticlestat wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht bij bezoek 1 en tweemaal daags (b.i.d.) toegediend. Proefpersonen krijgen de eerste dosis van het onderzoeksmiddel (200 mg b.i.d. referentiedosis voor volwassenen, op lichaamsgewicht gebaseerde dosering voor een lichaamsgewicht van < 45 kg) gedurende de eerste 7 dagen van de dosistitratieperiode. De dosis van het onderzoeksmiddel wordt daarna verhoogd tot de doeldosis (300 mg b.i.d. referentiedosis voor volwassenen, op lichaamsgewicht gebaseerde dosering voor een lichaamsgewicht van < 45 kg). Als de proefpersonen geen problemen hebben met verdraagbaarheid, blijven ze op de doeldosis gedurende de resterende 7 dagen van de titratieperiode, gevolgd door een telefonische nacontrole voor de veiligheid. De minimale dosis die tijdens het onderzoek is toegestaan is 100 mg b.i.d. (op lichaamsgewicht gebaseerde dosis bij < 45 kg). Voor proefpersonen die de minimale dosis niet kunnen verdragen, wordt het onderzoek bee\*indigd. De dosis kan om de 6 maanden worden aangepast, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de proefpersoon. Dosiswijzigingen (verhogingen of verlagingen) tijdens de onderhoudsperiode zijn toegestaan, zoals beoordeeld door de onderzoeker. Indien mogelijk moeten de dosiswijzigingen voor de veiligheid of verdraagbaarheid echter worden besproken met de medische monitor en/of de opdrachtgever. In het geval er geen wijzigingen in lichaamsgewicht of overwegingen m.b.t. de veiligheid en verdraagbaarheid zijn, moet de laatste dosis die aan het einde van de 2 weken durende titratieperiode wordt verdragen, worden gehandhaafd tot het einde van de onderhoudsperiode. Aan het einde van de onderhoudsperiode, of dit nu na de volledige duur of bij voortijdige bee\*indiging is, wordt de dosis ongeveer 1 week afgebouwd (tenzij al op de laagste dosis), ongeveer 2 weken later gevolgd door een bezoek of telefonische nacontrole voor de veiligheid.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Soticlestat wordt gegeven als geel-rood gekleurde filmomhulde tabletten en minitabellen. Soticlestat (tabletten/minitabellen) kan heel worden doorgeslikt of kan goed worden verpulverd en gemengd in appelmoes of een dikke vloeistof. Soticlestat moet 2 keer per dag (ochtend en avond) worden ingenomen. Soticlestat kan oraal worden ingenomen, met of zonder voedsel, of via een gastrostomiesonde (G-sonde) of via een percutane endoscopische gastrostomiesonde (PEG-sonde).

## **Inschatting van belasting en risico**

De volgende bijwerkingen komen vaak voor:

- Zich moe en traag voelen

- Slaapproblemen
- Hoofdpijn
- Misselijkheid of het gevoel te moeten overgeven
- Concentratieproblemen of verwardheid
- Voortdurend gespannen, waakzaam of abnormaal bewust zijn van de omgeving
- Spraakproblemen
- Slaperigheid of sufheid (somnolentie)
- Verminderde eetlust
- Abnormale ontlasting (constipatie en diarree)

De mogelijke ongemakken van onderzoeken en metingen tijdens het onderzoek:

- Bloedafname: het afnemen van bloed veroorzaakt soms pijn/ongemak op de plaats waar het bloed wordt afgenomen, blauwe plekken, bloedingen, af en toe een licht gevoel in het hoofd en, in zeldzame gevallen, infectie of flauwvallen.
- Hartfilmpje (ECG): de plakkers of zuignappen die op de huid worden geplaatst, kunnen tijdens het plaatsen en verwijderen licht ongemak veroorzaken. De patiënt kan zich ook een beetje beschaamd voelen omdat sommige bovenkleding misschien moet worden verwijderd.
- Oogheelkundige beoordelingen: De patiënt kan zich tijdelijk ongemakkelijk voelen tijdens de oogonderzoeken vanwege de felle lichten en door de druppels die in de ogen worden gedaan om de pupillen groter te maken voordat hij/zij onderzoeken krijgt.
- Vragenlijsten over het welzijn, gedrag, kwaliteit van leven en risico op zelfmoord: sommige vragen kunnen ervoor zorgen dat de patiënt zich zorgen maakt of zich ongemakkelijk voelt.

## Contactpersonen

### Publiek

Takeda

Hayden Avenue 95  
Lexington, MA 02421  
US

### Wetenschappelijk

Takeda

Hayden Avenue 95  
Lexington, MA 02421  
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)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Kinderen en volwassen proefpersonen met DS of LGS uit voorgaande klinisch fase 3-onderzoeken met soticlestat;
- zijn ten minste 12 weken behandeld (gecombineerde titratie- en onderhoudsperiode) met soticlestat of placebo in het voorgaande onderzoek;
- hadden geen ernstige bijwerking die, naar het oordeel van de onderzoeker of de opdrachtgever, gerelateerd was aan het onderzoeksmiddel en het onveilig zou maken voor de proefpersoon om het onderzoeksmiddel te blijven krijgen; en
- naar het oordeel van de onderzoeker, mogelijk baat hebben bij de toediening van soticlestat.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Instabiele, klinisch significante neurologische (anders dan DS of LGS), psychiatrische, cardiovasculaire, oftalmologische, pulmonale, hepatische, renale, metabolische, gastro-intestinale, urologische, immunologische, hematopoetische, endocriene ziekte, maligniteit met inbegrip van progressieve tumoren of andere afwijkingen die van invloed kunnen zijn op het vermogen om aan het onderzoek deel te nemen of die de onderzoeksresultaten mogelijk kunnen verstoren.
- Abnormale en klinisch significante afwijkingen op het elektrocardiogram (ecg) bij bezoek 1, inclusief QT-interval met Fridericia-correctiemethode (QTcF) van  $> 450$  ms.
- Proefpersoon is momenteel zwanger of geeft borstvoeding of is van plan om zwanger te worden binnen 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel.
- Wordt door de onderzoeker beschouwd als onmiddellijk risico op zelfmoord of zelfverwonding, verwonding van anderen of eigendommen, of heeft positief geantwoord op items 4 of 5 van de Columbia-Suicide

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 23-06-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 21                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Soticlestat  |
| Generieke naam: | Soticlestat  |

## Ethische beoordeling

|                     |                               |
|---------------------|-------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 27-12-2021                    |
| Soort:              | Eerste indiening              |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 17-03-2022                    |
| Soort:              | Eerste indiening              |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |



|                     |                               |
|---------------------|-------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 02-06-2022                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 30-06-2022                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 03-08-2022                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 20-09-2022                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 21-10-2022                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 17-11-2022                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 19-07-2023                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 27-07-2023                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |
| Datum:              | 31-08-2023                    |
| Soort:              | Amendement                    |
| Toetsingscommissie: | METC Isala Klinieken (Zwolle) |
| Goedgekeurd WMO     |                               |

Datum: 07-09-2023  
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                     |
|----------|------------------------|
| CTIS     | CTIS2022-502802-34-00  |
| EudraCT  | EUCTR2021-002482-17-NL |
| CCMO     | NL79796.075.21         |