

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelgroepen in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van soticlestat als aanvullende behandeling bij kinderen en jongvolwassen proefpersonen met het syndroom van Dravet (DS)

Gepubliceerd: 09-08-2021 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Primaire doelstellingen: • Het beoordelen van de werkzaamheid van soticlestat als aanvullende behandeling op SOC bij het verminderen van de frequentie van convulsies in vergelijking met placebo, tijdens de volledige behandelperiode (titratie +...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56211

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAK-935-3001 (Skyline)

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Syndroom van Dravet (DS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda

Overige ondersteuning: Takeda Development Center Americas;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandeling onderzoeksmiddel, soticlestat, Syndroom van Dravet (DS)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Procentuele verandering ten opzichte van de baseline in frequentie van convulsies per 28 dagen, bij proefpersonen die soticlestat krijgen in vergelijking met placebo tijdens de volledige behandelperiode.

Voor registratie bij EMA:

- Procentuele verandering ten opzichte van de baseline in frequentie van convulsies per 28 dagen, bij proefpersonen die soticlestat krijgen in vergelijking met placebo tijdens de onderhoudsperiode.

Secundaire uitkomstmaten

Het beoordelen van het onderstaande bij proefpersonen die soticlestat krijgen

in vergelijking met placebo, tijdens de volledige behandelperiode, tenzij

anders vermeld • Percentage responders gedefinieerd als diegenen met $\geq 50\%$

vermindering van convulsies ten opzichte van de baseline, tijdens de

onderhoudsperiode en de volledige behandelperiode. • Responderanalyse van het

percentage proefpersonen met $\leq 0\%$, $> 0\%$ tot $\leq 25\%$, $> 25\%$ tot $\leq 50\%$, $> 50\%$ tot $\leq 75\%$ en $> 75\%$ tot $\leq 100\%$ vermindering in convulsies in een cumulatieve responscurve. • Verandering ten opzichte van de baseline in het aantal convulsie-vrije dagen. • Langste convulsie-vrije interval. • Aantal dagen waarop nood-ASM wordt gebruikt. • CGI-I (arts). • Care GI-I (verzorger). • CGI-I intensiteit en duur van toevallen. • CGI-I symptomen van niet-toevallen. • Verandering van de score op QI-Disability. • Procentuele verandering ten opzichte van de baseline in frequentie van alle toevallen per 28 dagen, tijdens de onderhoudsperiode en de volledige behandelperiode. • Procentuele verandering ten opzichte van de baseline in frequentie van convulsies per 28 dagen, tijdens de onderhoudsperiode.

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 aanvallen, gevolgd door frequente status epilepticus en niet-febriele aanvallen die voornamelijk clonisch, unilateraal en van lange duur zijn.

Soticlestat is een eerste klasse kleine molecuulremmer van cholesterol-24-hydroxylase (CH24H) in de hersenen. De hypothese is dat behandeling met soticlestat de concentraties van 24S-hydroxycholesterol (24HC) zal verlagen en de controle van de convulsies zal verbeteren bij proefpersonen met DS. In niet-klinische onderzoeken is in een muismodel van DS aangetoond dat soticlestat de glutamatergische signalering moduleert en spontane toevallen significant vermindert. Het klinisch onderzoek TAK-935-2002 (ELEKTRA) toonde werkzaamheid van soticlestat aan bij proefpersonen met DS of het syndroom van Lennox-Gastaut (LGS).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de werkzaamheid van soticlestat als aanvullende behandeling op SOC bij het verminderen van de frequentie van convulsies in vergelijking met placebo, tijdens de volledige behandelperiode (titratie + onderhoud).

Voor registratie bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA):

- Het beoordelen van de werkzaamheid van soticlestat als aanvullende behandeling op SOC bij het verminderen van de frequentie van convulsies in vergelijking met placebo, alleen tijdens de onderhoudsperiode.

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd, 1:1-gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met parallelgroepen in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van soticlestat als aanvullende behandeling bij pediatrische en jongvolwassen proefpersonen met DS. De behandelperiode is 16 weken. De totale duur van het onderzoek is ongeveer 25 weken voor proefpersonen die het onderzoek afronden en ervoor kiezen niet over te stappen naar het open-label uitbreidingsonderzoek (open-label extension, OLE). Voor degenen die overstappen naar het OLE-onderzoek is de duur van het onderzoek 3 weken korter.

Het onderzoek zal bestaan uit de volgende periodes:

- een 4 tot 6 weken durende screenings-/baselineperiode. Het minimale bezoekvenster voor screening is 28 dagen (d.w.z. bezoek 2/dag 0 kan niet eerder dan 29 dagen na screening plaatsvinden).
- een 16 weken durende volledige behandelperiode.
- een 4 weken durende titratieperiode.
- een 12 weken durende onderhoudsperiode.
- een 1 week durende afbouwperiode voor degenen die stoppen met het onderzoeksmiddel, gevolgd door een bezoek of een telefoongesprek voor nacontrole voor de veiligheid na 2 weken.

Dit is een onderzoek met 2 groepen. Alle proefpersonen worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar de standaardbehandeling (standard of care, SOC) plus een van de volgende aanvullende behandelingen: soticlestat of placebo.

De opzet van het onderzoek maakt virtuele bezoeken mogelijk, indien dit in overeenstemming is met de institutionele of lokale richtlijnen, telefonisch of via enig platform dat door de lokale regelgeving is goedgekeurd, naast het communicatieplatform dat via het onderzoek wordt aangeboden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Soticlestat of placebo zal beschikbaar zijn in geel-rood gekleurde filmomhulde tabletten en minitabellen. Het onderzoeksgeneesmiddel (tabletten/minitabellen) kan in zijn geheel

worden doorgeslikt of kan worden fijngemaakt en goed worden gemengd in appelmoes of een dikke vloeistof. Het onderzoeksgeneesmiddel dient 2 keer per dag (ochtend en avond) door de patient te worden ingenomen. Het studiegeneesmiddel kan oraal worden ingenomen met of zonder voedsel, via een gastrostomiesonde (G-sonde) of een maagsonde met laag profiel (MIC-KEY-button). Een jejunostomiesonde (J-sonde) kan worden overwogen na schriftelijke goedkeuring door de medische monitor of opdrachtgever.

Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerkingen komen vaak voor:

- • Zich moe en sloom voelen
- • Verkoudheid
- • Moeite met slapen
- • Hoofdpijn
- • Misselijkheid of het gevoel dat hij/zij moet overgeven
- • Moeite met opletten of verwarring
- • Angst of zenuwachtigheid
- • Euforische stemming (overdreven gevoel van geluk) of zich abnormaal gelukkig voelen
- • Zich voortdurend gespannen voelen, op uw hoede zijn of zich abnormaal bewust zijn van uw omgeving
- • Moeite met spreken
- Hallucinaties zijn het zien, voelen, ruiken, proeven of horen van dingen die niet echt zijn en die storend kunnen zijn

Mogelijke ongemakken van de metingen:

- Bloedafname: het afnemen van bloed kan soms pijn/ongemak veroorzaken 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.
- ECG: de plakkerige ECG-pleisters of zuignappen die op uw huid worden geplaatst, kunnen tijdens het plaatsen en verwijderen licht ongemak veroorzaken. De patient kan zich ook een beetje beschaamd voelen omdat sommige bovenkleding mogelijk moet worden verwijderd.
- Oftalmologische beoordelingen: de patient zal tijdens dit onderzoek oogonderzoeken ondergaan. De patient kan zich tijdelijk ongemakkelijk voelen tijdens de oogonderzoeken vanwege de felle lichten en door de druppels die in zijn/haar ogen worden gedaan voordat de onderzoeken worden uitgevoerd om zijn/haar pupillen groter te maken.
- Vragenlijsten over zijn/haar welzijn, gedrag, kwaliteit van leven en risico op zelfmoord: Sommige vragen kunnen u zorgen baren of u een ongemakkelijk gevoel geven. Als de patient deze gevoelens heeft, kan hij/ zij het studie team hiervan op de hoogte stellen.

Contactpersonen

Publiek

Takeda

Hayden Avenue 95
Lexington 02421
US

Wetenschappelijk

Takeda

Hayden Avenue 95
Lexington 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)

1. Heeft een gedocumenteerde diagnose van DS.
2. Had ≥ 12 convulsieve aanvallen in de 12 weken vóór screening op basis van historische informatie en heeft ≥ 4 convulsieve aanvallen per 28 dagen gehad tijdens de 4 tot 6 weken durende prospectieve baselineperiode.
3. Weegt ≥ 10 kg bij het screeningsbezoek (Bezoek 1).
4. Het niet onder controle krijgen van aanvallen ondanks passende onderzoeken

met ten minste 1 ASM op basis van historische informatie en wordt momenteel behandeld met anti-epileptische therapie of andere behandelingsopties die als standaardbehandeling worden beschouwd.

5. Artisanale cannabidiolen zijn toegestaan in een stabiele dosis gedurende minimaal 4 weken voor het screeningsbezoek (Bezoek 1); het doseringsregime en de fabrikant moeten tijdens het onderzoek constant blijven (ambachtelijke cannabidiolen worden niet meegeteld als ASM's).

6. Neem momenteel 0 tot 4 ASM's in stabiele doses gedurende ten minste 4 weken vóór het screeningsbezoek (Bezoek 1); benzodiazepinen die chronisch (dagelijks) worden gebruikt om aanvallen te behandelen, worden als ASM's beschouwd. Fenfluramine en cannabidiol (Epidiolex) zijn toegestaan waar beschikbaar en moeten worden geteld als een ASM. Het ASM-doseringsregime moet tijdens het onderzoek constant blijven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Instabiele, klinisch significante neurologische (anders dan de ziekte die wordt bestudeerd), psychiatrische, cardiovasculaire, oftalmologische, pulmonale, lever-, nier-, metabolische, gastro-intestinale, urologische, immunologische, hematopoëtische, endocriene ziekte, maligniteit inclusief progressieve tumoren of andere afwijking die kan van invloed zijn op de deelname aan het onderzoek of die mogelijk invloed kunnen hebben op de onderzoeksresultaten. Het is de verantwoordelijkheid van de onderzoeker om de klinische significantie te beoordelen; overleg met de medische monitor kan echter gerechtvaardigd zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 03-03-2022
Aantal proefpersonen: 14
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: soticlestat
Generieke naam: soticlestat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-11-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-03-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-06-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	30-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	22-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-002480-22-NL
CCMO	NL77991.075.21