

Prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de effecten van toenemende doses van BF2.649 en BF2.649 toegevoegd aan Modafinil bij kataplexie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met narcolepsie

Gepubliceerd: 06-05-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van toenemende doses van BF2.649 en BF2.649 toegevoegd aan Modafinil en vergelijken bij aanvallen van kataplexie. Het bijkomende/synergistische effect beoordelen van de combinatie van BF2.649 en Modafinil...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33083

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

P07-07 Harmony II

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Cataplexie en narcolepsie, plotselinge spierverslapping bij EDS "overmatige slaperigheid overdag"

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bioprojet
Overige ondersteuning: Bioprojet;Parijs;Frankrijk

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BF2.649, EDS, kataplexie, Narcolepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire maatstaf voor werkzaamheid is de wijziging in wekelijkse aanvallen van kataplexie ten opzichte van die bij aanvang. De frequentie van aanvallen van kataplexie wordt dagelijks verzameld door het aantal totale en partiële aanvallen van kataplexie te rapporteren in het dagelijkse slaapdagboek van de patiënt. Het aantal wekelijkse aanvallen van kataplexie zal worden beoordeeld bij aanvang en bij het eindpunt, overeenkomend met het einde van de 8 weken durende dubbelblinde fase of met het moment van het laatste onderzoeksbezoek voor een patiënt die zich vóór het voltooiën van het onderzoek eruit terugtrekt.

Secundaire uitkomstmaten

Subjectieve slaperigheid overdag, beoordeeld met behulp van de *Epworth Sleepiness Scale* (ESS).

- Informatie die patiënten dagelijks rapporteren in slaapdagboeken:
 - De duur van elke aanval van kataplexie
 - Score voor de ernst van elke aanval van kataplexieScore

Beschrijving van aanval van kataplexie

3 De patiënt kan zijn houding niet handhaven en valt op de grond

2 De patiënt kan zijn houding met externe ondersteuning handhaven, bv. door zich aan een tafel vast te houden

1 De patiënt ondervindt een kortstondige zwakte, bv. het hoofd valt naar beneden of de kaak wordt geopend maar hij/zij hoeft zich niet aan een voorwerp vast te houden om steun te zoeken

- Het gemiddeld aantal en de duur van onvrijwillige slaapaanvallen overdag en episoden van ernstige slaperigheid

- Frequentie van hallucinaties, incidentie van slaapparalyse

- Het aantal keren en hoelang men *s nachts wakker wordt, en de totale slaapduur *s nachts.

- Objectieve metingen van waakzaamheid en aandacht

- *Maintenance of Wakefulness Test* (MWT): vier sessies van tests van 40 minuten.

- Test van *Sustained Attention to Response Task* (SART). Samen met MWT worden er 4 SART-sessies uitgevoerd.

- Ernst van kataplexie, gemeten aan de hand van de *Clinical Global Impression of Change* en *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-C en CGI-S bij kataplexie)

- Ernst van EDS, gemeten aan de hand van de *Clinical Global Impression of Change* en *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-C en CGI-S bij EDS)

- Vragenlijst over de kwaliteit van leven (EQ-5D)

- Algemene beoordeling door de patiënt over het effect van de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kataplexie en overmatige slaperigheid overdag zijn symptomen van narcolepsie die, afhankelijk van hun ernst, invaliderend kunnen zijn en impact kunnen hebben op alle aspecten van het leven. Een gangbaar geneesmiddel voor de behandeling van slaperigheid overdag is modafinil en voor de behandeling van kataplexie worden gewoonlijk antidepressiva in lage doses en natriumoxybaat gebruikt. De werkzaamheid van deze middelen verschilt echter van geval tot geval en vanwege sommige bijwerkingen, zoals hoofdpijn en misselijkheid, moet de behandeling soms mogelijk worden gestopt.

BF 2.649 (de codenaam van het onderzoeksgeneesmiddel) is een nieuw molecuul. Het werkt op de histaminereceptoren in de hersenen, die een belangrijke rol spelen bij het slaap-waakritme. Twee eerdere klinische onderzoeken onder 48 narcoleptiepatiënten lieten zien dat BF2.649 de alertheid overdag significant verbeterde. Bij het tweede onderzoek leek BF2.649 een antikataplexisch effect te hebben op een klein aantal kataplexiepatiënten.

Doel van het onderzoek

Beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van toenemende doses van BF2.649 en BF2.649 toegevoegd aan Modafinil en vergelijken bij aanvallen van kataplexie. Het bijkomende/synergistische effect beoordelen van de combinatie van BF2.649 en Modafinil bij overmatige slaperigheid overdag (*excessive daytime sleepiness* - EDS), op waakzaamheid/aandacht en op veranderingen in de ernst van de ziekte, beoordeeld door onderzoekers bij patiënten met narcolepsie.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een 2-armig gerandomiseerde dubbel blind, multicenter onderzoek. De patiënten zullen worden gerandomiseerd in een van de volgende 2 groepen: BF2649 + placebo of BF2649 + Modafinil.

De capsules van Modafinil, BF2.649 en placebo zien er identiek uit om zeker te zijn dat noch de patiënt noch de onderzoeker noch het klinische personeel de identiteit van het onderzoeksgeneesmiddel kent. BF2.649-tabletten van 10 mg, 20 mg of 40 mg evenals Modafinil-tabletten van 100 mg zitten in gelatinecapsules, terwijl de placebo bestaat uit capsules die er identiek uit zien en die alleen lactose bevatten. De patiënten moeten drie capsules per dag met een glas water via de mond innemen; men moet hen zeggen dat ze hun doses op regelmatige

tijdstippen moeten innemen. BF2.649 wordt gelijktijdig met ofwel Modafinil of placebo op geblindeerde wijze ingenomen. De dagelijkse stabiele dosis van een behandeling met Modafinil bestaat uit 100 mg tweemaal per dag (200 mg per dag) door 1 capsule van 100 mg Modafinil 's ochtends (voor of tijdens het ontbijt rond 08.00 uur) en 1 capsule van 100 mg Modafinil 's middags in te nemen (voor of tijdens de lunch, maar niet later dan 14.30 uur zodat de slaap 's nachts niet verstoord wordt).

Na voltooiing van de procedures voor deelneming krijgen de patiënten op willekeurige wijze een van twee behandelingsgroepen toegewezen:

Groep 1: BF2.649 + placebo De patiënten krijgen 's ochtends één capsule van BF2.649 bij een dagelijkse dosis van 10, 20 of 40 mg per dag volgens de persoonlijke titratie en één capsule van de placebo, en 's middags krijgen ze één capsule van de placebo.

Groep 2: BF2.649 + 200 mg Modafinil per dag De patiënten krijgen 's ochtends één capsule van BF2.649 bij een dagelijkse dosis (10, 20 of 40 mg per dag) en één capsule van 100 mg Modafinil, en 's middags krijgen ze één capsule van 100 mg Modafinil.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke patient zal 2 maal bloedonderzoek krijgen bij begin en einde van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Bij eerdere onderzoeken naar BF2.649 waren de meest voorkomende ongewenste bijwerkingen: hoofdpijn (9,5%), slapeloosheid (7,8%), misselijkheid (4,9%) en prikkelbaarheid (3,7%). Deze bijwerkingen waren van voorbijgaande aard en verdwenen alle spontaan of op het moment dat de behandeling werd stopgezet. Er waren geen ernstige bijwerkingen die verband hielden met de behandeling. Uit voorzorg willen we u vragen om contact op te nemen met uw arts zodra u last krijgt van ongewone symptomen.

De meest voorkomende ongewenste bijwerkingen na het gebruik van Modafinil waren: misselijkheid, hoofdpijn, diarree, verlies van eetlust, droge mond, zenuwachtigheid, angstig zijn, duizeligheid, slapeloosheid, arteriële hypertensie. Er zijn ook huidreacties gerapporteerd.

Bij zwangerschap tijdens dit onderzoek kan misvorming van het embryo het gevolg zijn. Daarom dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd gedurende het hele onderzoek en gedurende een maand na het einde van hun deelname een anticonceptiemethode te gebruiken die effectief wordt geacht door hun arts

Bijwerkingen en veiligheid van het geneesmiddel:

- Controle van ongewenste voorvallen bij elk bezoek: onderzoekers beoordelen de ernst en het verband van elke bijwerking met het onderzoeksgeneesmiddel.
- Cardiovasculaire veiligheid: controle van vitale functies bij elk bezoek, waaronder bloeddruk, hartslag en lichaamsgewicht.
- Bijkomende veiligheidsmaatstaven, waaronder 12 leidingen ecg en klinische

laboratoriumtests (hematologie, bloedchemie) tijdens het initiële screeningbezoek (B1) en aan het einde van de behandelingsfase (B7) of op het moment van het laatste onderzoeksbezoek voor een patiënt die zich vóór het voltooien van de behandelingsfase eruit terugtrekt.

De patiënt mag zonder toestemming van deze arts geen geneesmiddelen gebruiken die invloed kunnen hebben op de waakzaamheid of slaap. Hoewel de effecten van het onderzoeksgeneesmiddel bemoedigend zijn voor de behandeling van narcolepsie, moet de patiënt gedurende het gehele onderzoek bijzonder voorzichtig zijn met het besturen van voertuigen of bedienen van machines. Het risico van een verkeersongeluk kan verhoogd zijn.

Contactpersonen

Publiek

Bioprojet

9 Rue Rameau
75002 Parijs
Frankrijk

Wetenschappelijk

Bioprojet

9 Rue Rameau
75002 Parijs
Frankrijk

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen en vrouwen van willekeurige etnische afkomst, 18 jaar en ouder.
2. De novo patiënten, d.w.z. patiënten bij wie pas narcolepsie en kataplexie gediagnosticeerd is en die geen behandeling voor EDS en kataplexie krijgen. Patiënten bij wie eerder narcolepsie en kataplexie gediagnosticeerd is en die gedurende langer dan 3 maanden geen behandeling voor EDS en kataplexie kregen.
3. Partiële of totale aanvallen van kataplexie met een frequentie van ten minste 5 per week tijdens een 14 dagen durende aanvangsperiode en een score op de *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) ³ 14/24 aan het einde van de aanvangsperiode (B2).
4. De patiënt heeft laten weten dat hij/zij bereid is deel te nemen aan het onderzoek en het af te ronden, en heeft een informatie- en toestemmingsformulier ondertekend en gedateerd voordat de procedures starten die volgens het protocol nodig zijn.
5. Vrouwen moeten chirurgisch gesteriliseerd zijn of 2 jaar postmenopauzaal zijn. Vrouwen op vruchtbare leeftijd moeten een medisch aanvaardbaar, effectief voorbehoedsmiddel gebruiken, ermee akkoord gaan dit voorbehoedsmiddel tijdens het onderzoek te blijven gebruiken en moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben die tijdens het screeningbezoek wordt uitgevoerd. Patiënten die micro- of minidoses van steroïdale voorbehoedsmiddelen gebruiken (waaronder orale voorbehoedsmiddelen, huidpleisters, tabletten en vaginale crèmes, een spiraaltje) moeten erop gewezen worden dat de kans op een doorbraakbloeding en een onbedoelde zwangerschap bestaat als gevolg van de mogelijke verminderde werkzaamheid van deze voorbehoedsmiddelen bij een gelijktijdige behandeling met Modafinil. Alternatieve of bijkomende voorbehoedsmiddelen worden ten stelligste aanbevolen tijdens en gedurende één maand na stopzetting van de behandeling met Modafinil. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.
6. Volgens de onderzoeker moet de patiënt voldoende ondersteuning krijgen zodat hij/zij alle vereisten van het onderzoek, zoals vermeld in het protocol, kan naleven (bv. vervoer van en naar het onderzoekscentrum, zelfbeoordelingsschalen en dagboeken invullen, therapietrouw, geplande bezoeken, tests).
7. Op aanraden van de onderzoeker moet de patiënt bereid zijn geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen tijdens de duur van het onderzoek en zolang de onderzoeker dit klinisch nodig acht. Bovendien moet de patiënt bereid zijn tijdens het onderzoek zijn/haar gebruikelijke gedrag aan te houden dat mogelijk een invloed heeft op zijn/haar slaperigheid overdag (bv. het dagelijkse ritme, consumptie van cafeïne, duur van de slaap *s nachts).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Het gebruik van BF2.649 of eerdere onderzoeksgeneesmiddelen binnen een periode van 30 dagen vóór het initiële screeningbezoek (B1) van dit onderzoek.
2. Patiënten die niet in staat zijn of niet bereid zijn om niet-toegelaten geneesmiddelen of

stoffen tijdelijk stop te zetten.

3. Huidige of recente (binnen één jaar) voorgeschiedenis van misbruik van middelen of verslaving, waaronder alcoholmisbruik, zoals vastgelegd door *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV).

4. Een significante abnormaliteit bij het lichamelijke onderzoek of klinische laboratoriumuitslagen (bv. lever- of nierdeficiëntie).

5. Een significante ernstige abnormaliteit van het cardiovasculaire systeem, bv. recent myocardinfarct, angina, hypertensie of hartritmestoornissen (binnen de voorafgaande 6 maanden), elektrocardiogram met gecorrigeerde QT-tijd volgens Bazett ($QT \times \sqrt{[harts\text{slag}/60]}$) strikt genomen hoger dan 450 ms, voorgeschiedenis van linkerventrikelhypertrofie of mitralisklepprolaps.

6. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (bv. protrombinetijd $< 50\%$ of factor V $< 50\%$ voor patiënten die anti-vitamine K krijgen) of een ernstige nierfunctiestoornis (bv. serumcreatinine hoger dan 2,0 mg/dl) of met een andere significante abnormaliteit bij het lichamelijke onderzoek of klinische laboratoriumuitslagen.

7. Psychische en neurologische stoornissen, zoals matige of ernstige psychose of dementie, bipolaire stoornis, ernstige vorm van angst, klinische depressie, voorgeschiedenis van epilepsie of een ander probleem dat volgens de onderzoeker de deelname van de patiënt aan dit onderzoek en de voltooiing ervan zou uitsluiten of dat een betrouwbare weergave van subjectieve symptomen in het gedrag zou brengen.

8. Voorafgaande ernstige bijwerkingen op stimulantia van het CZS.

9. Bekende overgevoeligheid voor de geteste behandeling, waaronder het werkzame bestanddeel en de niet-werkzame hulpstoffen.

10. Een andere actieve, klinisch significante ziekte, waaronder een instabiele cardiovasculaire, endocriene, neoplastische, gastro-intestinale, hematologische, lever-, immunologische, metabole, neurologische (behalve narcolepsie/kataplexie), long- en/of nierziekte die een invloed zou kunnen hebben op de uitvoering van het onderzoek, een contra-indicatie zou vormen voor de onderzoeksbehandelingen, de patiënt in een risicovolle positie zou brengen tijdens het onderzoek of de doelstellingen van het onderzoek in het gedrag zou brengen.

11. Patiënten met congenitale galactosemie, glucose-galactosemalabsorptie of lactasedeficiëntie als gevolg van de aanwezigheid van lactose in onderzoeksbehandelingen.

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:	05-10-2009
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BF2.649
Generieke naam:	BF2.649
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Modafinil
Generieke naam:	Modiodal
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2008-007845-29-NL
CCMO	NL27597.058.09