

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, multicenter onderzoek van twaalf weken met parallelle groepen naar de veiligheid en werkzaamheid van JZP 110 [(R)-2-amino-3 fenylpropylcarbamaathydrochloride] voor de behandeling van excessieve slaperigheid bij patiënten met narcolepsie

Gepubliceerd: 17-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Evaluatie van de werkzaamheid van eenmaal daags toegediende JZP-110 gedurende maximaal 12 weken in doses van 75, 150 en 300 mg in vergelijking met een placebo voor de behandeling van excessieve slaperigheid bij volwassen patiënten met narcolepsie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43610

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TONES-002

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

excessieve slaperigheid; slaapstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Jazz Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Jazz Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Excessieve Slaperigheid, JZP-110, Narcolepsie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- MWT: Verandering in de gemiddelde slaaplatentietijd (in minuten), zoals vastgesteld op basis van de eerste vier tests van een MWT van 40 minuten vanaf baseline tot week 12.
- ESS: Verandering in de ESS-score vanaf baseline tot week 12

Secundaire uitkomstmaten

- PGIC: Percentage patiënten van wie gemeld wordt dat hun score op de PGIC in week 12 verbeterd is (minimaal, veel of heel veel)
- Concentratiegegevens voor JZP-110 worden in tabelvorm weergegeven per bemonsteringstijdstip en worden in een PK-analyse voor de populatie opgenomen. Het populatie-PK-model wordt gebruikt om het PK-profiel van JZP 110 te karakteriseren bij narcolepsiepatiënten en om correlaties tussen blootstelling en werkzaamheid te onderzoeken.
- De veiligheids- en verdraagbaarheidsevaluaties bestaan uit onge-wenste voorvallen tijdens de behandeling (TEAE's) en veranderin-gen in klinische

laboratoriumtestwaarden (chemie, hematologie en urineanalyse), vitale functies, ambulante bloeddrukbewaking gedurende 24 uur, ECG's met 12 afleidingen, lichamelijke onderzoeken en C-SSRS-evaluaties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Narcolepsie is een levenslange neurologische ziekte waarvoor geen genezing is geïdentificeerd. Het treft naar schatting 0,02% tot 0,067% van de wereldbevolking, ongeveer 1 op 2000 individuen in de Verenigde Staten en 4,7 op 10.000 (0,047%) individuen in de algemene populatie van vijf Europese landen (Verenigd Koninkrijk [VK], Duitsland, Italië, Portugal en Spanje). De symptomen van deze aandoening zijn goed beschreven in de literatuur, met consensus over de vijf belangrijkste symptomen van narcolepsie: overmatige slaperigheid overdag, kataplexie, slaapverlamming, slaap-gerelateerde (hypnagogic en hypnopompic) hallucinaties en verstoorde nachtelijke slaap (DNS) met overmatige slaperigheid overdag en kataplexie zijn de meest voorkomende symptomen. Huidige goedgekeurde medicijnen om waakzaamheid te verbeteren en om overmatige slaperigheid overdag te behandelen bij narcolepsie omvatten dextroamfetamine (Dexedrine®), methylfenidaat (Ritalin), natriumoxybaat (Xyrem®), modafinil (Provigil®), en armodafinil (Nuvigil®). Elk van deze medicijnen heeft beperkingen, waaronder die met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid. Dextroamfetamine en methylfenidaat zijn C-II-stimulerende medicijnen met een hoog potentieel voor misbruik. Natriumoxybaat is een C-III centraal dempende die twee keer nachtelijke dosering vereist. Modafinil en armodafinil lijken waakzaamheid niet adequaat te bevorderen gedurende de dag met een eenmaal daagse dosering. Door de resultaten van significante dalingen van overmatige slaperigheid (ESS lagere scores) en significante toename in het vermogen om wakker te verblijven gedurende de dag (hogere MWT slaap latentie) bij volwassen patiënten met narcolepsie, die werden behandeld met JZP-110, alsmede de dringende klinische behoefte voor betere behandelingen voor de overmatige slaperigheid die aanzienlijk gevolgen heeft voor dagelijks leven van de patiënten, voert Jazz Pharmaceuticals dit onderzoek met JZP-110 om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek (PK) informatie in deze populatie te genereren.

Doel van het onderzoek

Evaluatie van de werkzaamheid van eenmaal daags toegediende JZP-110 gedurende maximaal 12 weken in doses van 75, 150 en 300 mg in vergelijking met een placebo voor de behandeling van excessieve slaperigheid bij volwassen patiënten

met narcolepsie.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerando-miseerd, multicenter onderzoek van twaalf weken met 4 parallelle behandelingsgroepen naar de veiligheid en werkzaamheid van JZP-110 voor de behandeling van excessieve slaperigheid bij patiënten met narcolepsie, zoals gedefinieerd door The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3) of de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Na de geslaagde voltooiing van de screenings- en baselinebezoeken zal gestratificeerde randomisatie plaatsvinden op basis van de aan- of afwezigheid van kataplexie. Patiënten worden toegewezen aan eenmaal daags JZP-110 75, 150 of 300 mg of een placebo in een verhouding van 1:1:1:1 gedurende een behandelingsfase van 12 weken. Patiënten die zijn gerandomiseerd naar de dosis van 150 mg, krijgen aanvankelijk (van dag 1 tot en met dag 3 van de eerste week in de behandelingsfase) 75 mg en krijgen vanaf dag 4 150 mg. Patiënten die zijn gerandomiseerd naar de dosis van 300 mg, krijgen aanvankelijk (van dag 1 tot en met dag 3 van de eerste week in de behandelingsfase) 150 mg en krijgen vanaf dag 4 300 mg. De dosis van patiënten die zijn gerandomiseerd naar de groep die 75 mg krijgt, hoeft niet getitreerd te worden. Tijdens de behandelingsfase komen de patiënten aan het eind van week 1, 4, 8 en 12 terug naar het onderzoekscentrum voor uitvoering van de werkzaamheids- en veiligheidsevaluaties. Het bezoek in week 1, 4 en 12 omvat een overnachting in het onderzoekscentrum voor nachtelijke polysomnografie (PSG) gevolgd door een Maintenance of Wakefulness Test (MWT), en het bezoek in week 8 omvat ambulante bloeddrukbewaking gedurende 24 uur. Patiënten nemen hun laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel bij het bezoek in week 12 voordat de evaluaties bij het bezoek in week 12 plaatsvinden. De patiënten komen terug aan het eind van week 14 voor follow-up evaluaties. Tenzij er veiligheidskwesties zijn waarvoor follow-up nodig is, worden de patiënten uit het onderzoek ontslagen bij het bezoek in week 14.

Onderzoeksproduct en/of interventie

JZP-110 [(R)-2-amino-3-fenylpropylcarbamaathydrochloride] wordt geleverd als tabletten van 75 mg, 150 mg en 300 mg die zijn ingekapseld in identieke, ondoorschijnende gelatinecapsules. De JZP-110-doses worden gebaseerd op de vrije base van dat molecuul. Patiënten worden geïnstrueerd om dagelijks 's morgens één orale dosis te nemen van het onderzoeksgeneesmiddel op een lege maag en binnen één uur nadat de patiënt wakker is geworden. Patiënten worden ook geïnstrueerd om niets te eten of te drinken (behalve water) gedurende 30 minuten na inname van het onderzoeksgeneesmiddel. Placebotabletten worden ook ingekapseld in ondoorschijnende gelatinecapsules die identiek zijn aan de tabletten die worden gebruikt voor de behandeling met actieve JZP-110. De wijze van toediening is hetzelfde als voor het bovengenoemde testproduct.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om de procedures te ondergaan zoals beschreven in het stroomschema op pagina 75 - 77 van het studie protocol. Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, vitale functies, urine zwangerschapstest (vrouwelijke patiënten in vruchtbare leeftijd, ECG, 's nachts slaap testen (PSG / MWT), het invullen van vragenlijsten, dagboeken en het toedienen van de onderzoeksmedicatie. Bovendien, vruchtbare patiënten die seksueel actief zijn moeten akkoord gaan om een effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken met hun seksuele partners gedurende deelname aan de studie. Patiënten worden ook gevraagd om hun studie arts te informeren over hun medicatie gebruik en veranderingen in de gezondheidstoestand

JZP-110 is onderzocht bij gezonde volwassenen, patiënten met ernstige depressieve stoornis en patiënten met narcolepsie. In deze onderzoeken naar JZP-110 zijn de meeste bijwerkingen licht tot matig van aard geweest; één patiënt met ernstige depressieve stoornis had echter een zware hartaanval. De bijwerkingen van dezelfde doses JZP-110 die het vaakst werden gemeld in narcolepsieonderzoeken (het aantal milligrammen van 150 en 300 moet worden gekwalificeerd) en die in dit onderzoek worden bestudeerd, zijn: Angst, Pijn op de borst, Diarree, Moeite met slapen (insomnia), Overmatig tandenknarsen en/of kaakklemmen, Prikkelbaarheid, Hoofdpijn, Gebrek aan eetlust (anorexie), Misselijkheid, Snelle, sterke of onregelmatige hartslag (hartkloppingen) (6,5%)

Contactpersonen

Publiek

Jazz Pharmaceuticals Inc.

1818 Market Street, Suite 2350 1818
Philadelphia PA 19103
US

Wetenschappelijk

Jazz Pharmaceuticals Inc.

1818 Market Street, Suite 2350 1818
Philadelphia PA 19103
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen en vrouwen van 18 tot en met 75 jaar.
2. Diagnose van narcolepsie volgens de ICSD-3- of DSM-5-criteria.
3. Gemiddelde slaaplatentie bij baseline * 25 minuten zoals gedocumenteerd aan de hand van het gemiddelde van de eerste vier tests van de uit 5 tests bestaande MWT bij base-line.
4. Score * 10 op de Epworth Sleepiness Scale (ESS) bij base-line.
5. Totale, normale slaaptijd 's nachts van ten minste 6 uur.
6. Body mass index van 18 tot < 45 kg/m².
7. Instemming met het gebruik van een medisch aanvaardbare vorm van anticonceptie gedurende ten minste 2 maanden voorafgaande aan de eerste dosis van het onderzoeksgeenmiddel, gedurende de gehele onderzoeksperiode, en gedurende 30 dagen nadat het onderzoek is afgerond.
8. Bereid en in staat zijn om aan het schema van de onderzoeksopzet en andere vereisten te voldoen.
9. Bereid en in staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of melk produceren.
2. Gebruikelijke bedtijd na 01.00 uur.
3. Beroep waarvoor 's nachts moet worden gewerkt of met wisselende diensten.
4. Matige tot ernstige obstructieve slaapapneu (OSA) op het baseline PSG.
5. Andere klinisch relevante medische, gedrags- of psychiatrische stoornis dan narcolepsie die gepaard gaat met excessieve slaperigheid.
6. Geschiedenis of aanwezigheid van bipolaire stoornis, bipo-lair-gerelateerde stoornissen, schizofrenie, schizofrene-spectrumstoornissen, of andere psychotische stoornissen volgens

de DSM-5-criteria.

7. Geschiedenis of aanwezigheid van een acute instabiele medische aandoening, gedrags- of psychiatrische stoornis (met inbegrip van actieve suïcidale ideatie) of een chirurgische voorgeschiedenis die de veiligheid van de patiënt zou kunnen beïnvloeden of de werkzaamheids-, veiligheids- of PK-evaluaties of het vermogen van de patiënt om het onderzoek te voltooien, naar het oordeel van de onderzoeker zou kunnen hinderen

8. Bariatrische ingreep in het afgelopen jaar of een voorgeschiedenis van maag-bypass procedure.

9. Aanwezigheid van nierinsufficiëntie of een berekende creatinineklaring < 60 ml/min.

10. Klinisch significante ECG afwijkingen, naar het oordeel van de onderzoeker.

11. Deze criteria is verwijderd.

12. Geschiedenis of aanwezigheid van significante hart- en vaatziekte, met inbegrip van, maar niet beperkt tot myocardinfarct binnen het afgelopen jaar, instabiele angina pectoris, symptomatische congestief hartfalen (ACC/AHA stadium C en D), revascularisatie procedures in het afgelopen jaar, ventriculaire hartritmestoornissen, die automatische implanteerbare cardioverter defibrillator (AICD) of medicatietherapie behoeven, niet-beheerste hypertensie, systolische bloeddruk ≥ 150 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg (bij de screening of consistent weerspiegeld in de baselinewaarden volgens de specificaties in het protocol), of een voorgeschiedenis van hart-en vaatziekten of een significante cardiovasculaire aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker veiligheid van proefpersoon in gevaar kan brengen in de studie.

13. Laboratoriumwaarde(n) buiten het referentiebereik van het laboratorium die volgens de onderzoeker klinisch significant zijn (klinische chemie, hematologie en urineanalyse). NB Bij de screening verkregen laboratoriumwaarden mogen één keer herhaald worden.

14. Excessief gebruik van cafeïne één week vóór de baseline-evaluaties of verwacht excessief gebruik gedurende het onderzoek, gedefinieerd als > 600 mg cafeïne per dag.

15. Gebruik van vrij verkrijgbare of voorgeschreven geneesmiddelen, binnen een tijdsperiode vóór het baselinebezoek die overeenkomt met ten minste vijf halfwaardetijden van het/de geneesmiddel(en), dat de evaluatie van excessieve slaperigheid zou kunnen beïnvloeden of gepland gebruik van dergelijke geneesmiddelen op enig moment tijdens de onderzoeksduur. Voorbeelden van uitgesloten geneesmiddelen zijn vrij verkrijgbare slaapmiddelen of stimulantia (bijv. pseudo-efedrine), methyfenidaat, amfetaminen, modafinil, armodafinil, natriumoxybaat, pemoline, trazodon, hypnotica, benzodiazepinen, barbituraten en opioïden. Het gebruik van geneesmiddelen moet worden gestopt, zodat de patiënt naar de mening van de onderzoeker ten minste 7 dagen vóór het baselinebezoek is teruggekeerd naar zijn/haar baselineniveau voor slaperigheid overdag.

16. Gebruik van geneesmiddelen, binnen een tijdsperiode vóór het baselinebezoek die overeenkomt met ten minste vijf halfwaardetijden, dat de evaluatie van kataplexie zou kunnen beïnvloeden of gepland gebruik van dergelijke geneesmiddelen op enig moment tijdens de onderzoeksduur. Voorbeelden van uitgesloten anti-kataplexische geneesmiddelen zijn selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva (TCA's), monoamineoxidaseremmers (MAOI's), anticonvulsiva en natriumoxybaat. Het gebruik van deze geneesmiddelen wordt gestopt als ze worden genomen voor de behandeling van narcolepsie en stoppen veilig wordt geacht door de onderzoeker. Geneesmiddelen moeten voldoende uit het lichaam zijn verdwenen, zodat de patiënt naar de mening van de onderzoeker ten minste 7 dagen vóór het baselinebezoek is teruggekeerd naar zijn/haar

baselineniveau voor kataplexie.

17. De patiënt heeft de afgelopen 30 dagen of vijf halfwaardetijden (welk van beide langer is) vóór het baselinebezoek een experimenteel geneesmiddel gebruikt of is van plan tijdens het onderzoek een experimenteel geneesmiddel (anders dan het onderzoeksgeneesmiddel) te gebruiken.

18. Eerdere blootstelling aan of deelname aan een eerder klinisch onderzoek naar JZP-110 (ADX-N05, R228060, YKP10A).

19. Huidige of vroegere (binnen de afgelopen 2 jaar) diagnose van een matige of ernstige verslaving volgens de DSM-5-criteria.

20. Nicotineverslaving die een effect heeft op de slaap (bijv. een patiënt die 's nachts regelmatig wakker wordt om te roken).

21. Huidige of vroegere (binnen de afgelopen 2 jaar) behandeling voor een verslaving of op zoek naar een dergelijke behandeling.

22. Urinedrugscreening die positief is voor misbruik van een illegale drug (met inbegrip van cannabinoïden) bij de screening of op enig moment tijdens de onderzoeksduur, met uitzondering van een voorgeschreven geneesmiddel (bijv. amfetamine) bij de screening.

23. Geschiedenis van fenylketonurie (PKU) of geschiedenis van overgevoeligheid voor producten die van fenylalanine zijn afgeleid.

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:	19-05-2015
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	JZP-110
Generieke naam:	[(R)-2-amino-3-fenylpropylcarbamaathydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
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	EUCTR2014-005487-15-NL
CCMO	NL53351.058.15