

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

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

Evaluatie van de werkzaamheid van eenmaal daags toegediende JZP-110 gedurende maximaal 12 weken in doses van 37,5, 75, 150 en 300 mg in vergelijking met een placebo voor de behandeling van excessieve slaperigheid bij volwassen patiënten met OSA.

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44032

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TONES-003

### 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, Obstructieve SlaapApneu (OSA)

## **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 OSA-patiënten en om correlaties tussen blootstelling en werkzaamheid te onderzoeken.

- De veiligheids- en verdraagbaarheidsevaluaties bestaan uit ongewenste voorvallen tijdens de behandeling (TEAE's) en veranderingen in klinische laboratoriumtestwaarden (chemie, hematologie en urineanalyse), vitale functies, ambulante bloeddrukbeobachting gedurende 24 uur, ecg's met 12 afleidingen, lichamelijke onderzoeken en C SSRS evaluaties.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

OSA is gediagnosticeerd op basis van het aantal overwegend respiratoire gebeurtenissen die per uur slaap gedurende een nachtelijke polysomnogram (PSG) of per uur van monitoring tijdens een uit-het centrum-slaap-test (COST) voorkomen. Essentiële kenmerken van OSA omvatten herhaalde episoden van volledige (apneu) of gedeeltelijk (hypopnea) van de bovenste luchtwegobstructie tijdens de slaap en overmatige slaperigheid die gedurende de dag optreedt en is een belangrijke klacht in veel, maar niet alle gevallen. De meeste patiënten met OSA ontwaken in de ochtend moe, ongeacht de duur van hun tijd in bed. Gedurende de dag, hun slaperigheid is het meest duidelijk tijdens een ontspannende of inactieve situaties; Echter, met extreme slaperigheid, kan de slaap optreden tijdens actief gesprek, eten, wandelen, of rijden. Positieve airway pressure (PAP) dat door middel van een nasaal, oraal, of oronasaal-interface tijdens de slaap wordt toegepast, wordt beschouwd als de referentie- of de gouden standaard behandeling voor OSA. Echter, de effectiviteit van de PAP is beperkt door de therapie-ontrouw of niet-naleving van de patient. Therapieontrouw van PAP is een algemeen erkend probleem dat de effectiviteit ervan beperkt. Naast PAP, zijn er alternatieve therapieën die worden gebruikt voor de primaire behandeling van OSA wanneer PAP therapie wordt geweigerd of mislukt.

Hoewel PAP therapie wordt beschouwd als de internationale referentie- of gouden-standaard behandeling van OSA, de effectiviteit van PAP om objectieve en subjectieve slaperigheid geassocieerd met OSA adequaat te behandelen is minder definitief. Er werd geconcludeerd dat, hoewel PAP effectief is gebleken in het elimineren van ademhalingsstoornissen en het verminderen van de apneu / hypopneu-index (AHI), Level I en Level II bewijs voor CPAP verbetering van objectieve metingen van waakzaamheid bij patiënten met OSA is dubbelzinnig. Bovendien hebben de gegevens uit een multicenter studie naar de relatie tussen uren van PAP gebruik en uitkomst parameters van slaperigheid bleek dat subjectieve slaperigheid niet

opgelost werd met PAP therapie bij 34% van de OSA proefpersonen, die een ESS score >10 hadden bij baseline en dat objectieve slaperigheid niet opgelost werd met PAP therapie bij 65% van de OSA proefpersonen die een MSLT slaap latentie <7,5 minuten bij aanvang hadden. Zo hebben de gegevens van een multicenter studie in Frankrijk en die van het Franse National Sleep Registry de prevalentie van de resterende overmatige slaperigheid bij OSA patiënten, die gebruik maken van CPAP zonder grote co-morbiditeit, geschat respectievelijk op 6 en 13%. Deze bevindingen benadrukken de on vervulde medische behoefte aan behandelingen die overmatige slaperigheid verminderen en de mogelijkheid om wakker te blijven tijdens de dag met OSA verhogen.

JZP-110 fase II-studies vonden geen onverwachte geneesmiddel-gerelateerde toxiciteit en toonden aan dat JZP-110 was veilig en goed verdragen werd bij narcolepsie patiënten onder de geteste parameters. Tezamen suggereren deze gegevens dat JZP-110 een belangrijke vooruitgang in de behandeling van overmatige slaperigheid in OSA kan bieden door het verhogen vermogen van de patiënt om wakker te blijven gedurende de dag.

## **Doel van het onderzoek**

Evaluatie van de werkzaamheid van eenmaal daags toegediende JZP-110 gedurende maximaal 12 weken in doses van 37,5, 75, 150 en 300 mg in vergelijking met een placebo voor de behandeling van excessieve slaperigheid bij volwassen patiënten met OSA.

## **Onderzoeksopzet**

Dit onderzoek is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek van 12 weken met 5 parallelle groepen naar de veiligheid en werkzaamheid van JZP-110 voor de behandeling van excessieve slaperigheid bij volwassen patiënten met OSA. Na de geslaagde voltooiing van de screenings- en baselinebezoeken zal gestratificeerde randomisatie plaatsvinden op basis van de naleving of niet-naleving van de primaire OSA-therapie om de patiënten in een verhouding van 1:1:2:2 toe te wijzen aan 37,5, 75, 150 of 300 mg JZP-110 of een placebo

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

JZP-110 [(R)-2-amino-3-fenylpropylcarbamaathydrochloride] wordt geleverd als tabletten van 37,5 mg, 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 78 - 80 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 slape(insomnia), Overmatig tandenknarsen en/of kaakklemmen, Prikkelbaarheid, Hoofdpijn, Gebrek aan eetlust (anorexie), Misselijkheid, Snelle, sterke of onregelmatige hartslag (hartkloppingen). Patiënten kunnen pijn, zwelling of blauwe plekken of mogelijke infectie tijdens bloedafname. Daarnaast kan plakmiddel voor de bevestiging van de elektrodes voor het ECG en PSG de huid irriteren.

## **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

## 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 of vrouwen van 18 tot en met 75 jaar.
2. Diagnose van OSA volgens de ICSD-3-criteria.
3. Melding door de patiënt (met instemming van de arts) van ten minste minimaal gebruik van een primaire therapie voor OSA of een poging om een primaire therapie voor OSA te gebruiken, als volgt:
  - a. Gebruik van een primaire therapie voor OSA (d.w.z. positieve beademingsdruk of oraal hulpmiddel) gedurende ten minste 1 nacht per week, of
  - b. Geschiedenis van een poging van ten minste 1 maand om een of meer primaire OSA-therapieën te gebruiken met ten minste één gedocumenteerde aanpassing in een poging om de primaire OSA-therapie te optimaliseren, of
  - c. Geschiedenis van een chirurgische ingreep ter behandeling van OSA-symptomen.
4. Melding door de patiënt (met instemming van de arts) van een stabiele therapietrouw van een primaire OSA-therapie gedurende ten minste 1 maand vóór baseline, als volgt:
  - a. Een stabiel gebruiksniveau van een primaire OSA-therapie, of
  - b. Geen gebruik van een primaire OSA-therapie na een poging tot gebruik, of
  - c. Een geschiedenis van een chirurgische ingreep ter behandeling van OSA-symptomen.
5. Score \* 10 op de Epworth Sleepiness Scale (ESS) bij baseline.
6. Gemiddelde slaaplatentie bij baseline \* 30 minuten zoals gedocumenteerd aan de hand van het gemiddelde van de eerste vier tests van de MWT.
7. Totale, normale slaaptijd 's nachts van ten minste 6 uur.
8. Body mass index van 18 tot < 45 kg/m<sup>2</sup>.
9. Instemming met het gebruik van een medisch aanvaardbare vorm van anticonceptie gedurende ten minste 2 maanden voorafgaande aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, gedurende de gehele onderzoeksperiode, en gedurende 30 dagen

nadat het onderzoek is afgerond.

10. Bereid en in staat zijn om aan het schema van de onderzoeksopzet en andere vereisten te voldoen.

11. Bereid en in staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

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

1. Niet bereid om te proberen een of meer primaire OSA-therapieën te gebruiken,
2. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of melk produceren.
3. Gebruikelijke bedtijd na 01.00 uur.
4. Beroep met nachtdienst of wisselende diensten.
5. Andere klinisch relevante medische, gedrags- of psychiatrische stoornis dan OSA die gepaard gaat met excessieve slaperigheid.
6. Geschiedenis of aanwezigheid van bipolaire stoornis, bipolair-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 binnen een tijdsperiode vóór het baselinebezoek, die overeenkomt met ten minste vijf halfwaardetijden van het/de geneesmiddel(en), van vrij verkrijgbare of voorgeschreven geneesmiddelen 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), methylfenidaat, 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 een monoamineoxidaseremmer (MAOI) in de afgelopen 14 dagen of vijf halfwaardetijden (welk van beide langer is) voor het baselinebezoek, of van plan een MAOI te gebruiken tijdens het onderzoek.

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 klinisch onderzoek naar JZP-110 (ADX-N05, R228060 of 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.

## Onderzoekopzet

### Opzet

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



## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 09-03-2016  
Aantal proefpersonen: 10  
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: 19-06-2015  
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	EUCTR2014-005514-31-NL
CCMO	NL53408.058.15