

Een langetermijn onderzoek naar de veiligheid en instandhouding van de werkzaamheid van JZP-110 [(R)-2-amino-3-fenylpropylcarbamaathydrochloride] voor de behandeling van excessieve slaperigheid bij patiënten met narcolepsie of obstructieve slaapapneu

Gepubliceerd: 22-06-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van eenmaal daags toegediende JZP-110 gedurende maximaal 52 weken in doses van 75, 150 en 300 mg.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45139

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TONES 005

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, Obstructieve slaapapneu

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

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

- De werkzaamheidseindpunten (ESS, PGlc, CGlc) worden samengevat per behandeling met behulp van beschrijvende statistiek. De ESS-gegevens worden vergeleken met de baselinegegevens van dit onderzoek voor patiënten in groep B en met de baselinegegevens van het vorige onderzoek waaraan de patiënten in groep A hadden deelgenomen. De uitkomstmaten voor de FOSQ-10, SF-36v2 en EQ-5D-5L worden samengevat en grafisch weergegeven. Het significantieniveau wordt niet aangepast als correctie voor het uitvoeren van meerdere tests.

Secundaire uitkomstmaten

De uitkomstmaten van de WPAI:SHP en de Resource Utilization Questionnaire worden samengevat volgens de laatste dosis en het laatste tijdpunt en worden

grafisch weergegeven. Voor patiënten die hebben deelgenomen aan 14-002 of 14-003 kunnen de antwoorden op de WPAI:SHP ook worden samengevat volgens de vorige behandelingsgroep. De veranderingen in de antwoorden op de WPAI:SHP ten opzichte van de baseline van het vorige onderzoek en ten opzichte van het eindpunt van het vorige onderzoek worden onderzocht.

Standaardeenheidskosten worden in rekening gebracht voor de voorzieningen die in de Resource Utilization Questionnaire worden genoemd (alsmede eventuele ziekenhuisopnamen die als SAE's zijn gemeld) om de gemiddelde/mediane gezondheidszorgkosten over de periode van een jaar te berekenen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Narcolepsie is een levenslange neurologische ziekte waarvoor geen genezing is geïdentificeerd. Het treft naar schatting 0,02% tot ,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.

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. Positive 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 onervulde medische behoefte aan behandelingen die overmatige slaperigheid verminderen en de mogelijkheid om wakker te blijven tijdens de dag met OSA verhogen.

JZP-110 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. 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 informatie t.a.v. werkzaamheid en veiligheid in deze populatie te genereren.

Doel van het onderzoek

Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van eenmaal daags toegediende JZP-110 gedurende maximaal 52 weken in doses van 75, 150 en 300 mg.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3 onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en instandhouding van de werkzaamheid op lange termijn van JZP-110 bij patiënten die onder open-label, dubbelblinde en placebo-gecontroleerde condities 14-002, 14-003, 14-004, 15-005, 15-005, ADX N05 201 of ADX-N05 202 onderzoeken hebben afgerond. Het onderzoek bestaat uit een titratiefase van 2 weken voor alle patiënten, een onderhoudsfase van 38 weken voor patiënten die 14-002 of 14-003 onderzoeken hebben afgerond of een onderhoudsfase van 50 weken voor patiënten die 14-004, 15-004, 15-005, ADX N05 201 of ADX-N05 202 onderzoeken hebben afgerond, en een veiligheidsfollow-upperiode van 2 weken.

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.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om de procedures te ondergaan zoals beschreven in het stroomschema op pagina 72 - 73 van het studie protocol. Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, vitale functies, urine zwangerschapstest (vrouwelijke patienten in vruchtbare leeftijd, ECG, het invullen van vragenlijsten, dagboeken en het toedienen vande 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). Patienten kunnen pijn, zwelling of blauwe plekken of infectie krijgen tijdens bloedafname. Daarnaast, kan het plakmiddel voor de bevestiging van de elektrodes voor het ecg kan de huid van de patient irriteren.

Contactpersonen

Publiek

Jazz Pharmaceuticals Inc.

Porter Drive 3180
California CA 94304
US

Wetenschappelijk

Jazz Pharmaceuticals Inc.

Porter Drive 3180
California CA 94304
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. De patiënt voldoet aan een van de volgende criteria:
 - a. Heeft onderzoek 14-002 of 14-003 (Groep A) afgerond
 - b. Heeft onderzoek 14-004, 15-004, 15-005, ADX-N05 201 of ADX-N05 202 (Groep B) afgerond
2. De patiënt is, naar de mening van de onderzoeker, in staat om JZP-110 gedurende 40 weken te nemen als hij of zij doorgaat van onderzoek 14-002 of 14-003 of gedurende 52 weken als de patiënt onderzoek 14-004, 15-004, 15-005, ADX N05 201 of ADX-N05 202 heeft voltooid, en is in staat om alle tests te doen en alle bezoeken af te leggen die in dit protocol worden beschreven.
3. Totale, normale slaaptijd 's nachts van ten minste 6 uur.
4. Body mass index van 18 tot $< 45 \text{ kg/m}^2$.
5. 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.
6. Bereid en in staat zijn om aan het schema van de onderzoeksopzet en andere vereisten te voldoen.
7. 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. Heeft in een eerder onderzoek een ernstige bijwerking (SAE) gehad waarvan werd aangenomen dat deze verband hield met het gebruik van JZP-110 of heeft in een eerder onderzoek een AE gehad die voorkomt dat hij of zij veilig kan deelnemen aan het huidige onderzoek en dit kan voltooien.
5. Andere klinisch relevante medische, gedrags- of psychiatrische stoornis dan narcolepsie of 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. 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-, veiligheidsevaluaties 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 gastric 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 het baselinebezoek of verwacht excessief gebruik gedurende het onderzoek, gedefinieerd als > 600 mg cafeïne per dag.
 15. Gebruik van een monoamineoxidaseremmer (MAOI) in de afgelopen 14 dagen of vijf halfwaardetijden van het geneesmiddel (welk van beide langer is) voor het baselinebezoek, of van plan een MAOI te gebruiken tijdens het onderzoek.
 16. De patiënt heeft de afgelopen 30 dagen of vijf halfwaardetijden (welk van beide langer is) vóór het baselinebezoek een ander experimenteel geneesmiddel dan JZP-110 gebruikt of is van plan tijdens het onderzoek een experimenteel geneesmiddel (anders dan het onderzoeksgeneesmiddel) te gebruiken.
 17. Huidige of vroegere (binnen de afgelopen 2 jaar) diagnose van een matige of ernstige verslaving volgens de DSM-5-criteria.
 18. Nicotineverslaving die een effect heeft op de slaap (bijv. een patiënt die 's nachts regelmatig wakker wordt om te roken).
 19. Huidige of vroegere (binnen de afgelopen 2 jaar) behandeling voor een verslaving of op zoek naar een dergelijke behandeling.
 20. 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.
 21. Geschiedenis van fenylketonurie (PKU) of geschiedenis van overgevoeligheid voor producten die van fenylalanine zijn afgeleid.
 22. Groep A: Gepland gebruik van vrij verkrijgbare of voorgeschreven medicatie die de evaluatie van excessieve slaperigheid op enig moment tijdens het onderzoek zou kunnen beïnvloeden.
- Groep B: 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. 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.
- 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.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-12-2016
Aantal proefpersonen:	15
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:	22-06-2015
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:	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:	16-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2017
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	EUCTR2014-005489-31-NL
CCMO	NL53470.058.15