

Een multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met gerandomiseerde stopzetting van de actieve behandeling naar de werkzaamheid en veiligheid van JPZ-258 bij narcolepsiepatiënten met kataplexie.

Gepubliceerd: 16-08-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: Beoordeling van de werkzaamheid van JPZ-258 bij de behandeling van kataplexie bij narcolepsiepatiënten. Belangrijkste secundaire doelstelling: Beoordeling van de werkzaamheid van JPZ-258 bij de behandeling van overmatige...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46347

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JPZ-258 Werkzaamheid Studie

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

kataplexie, overmatige slaperigheid overdag

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

Overige ondersteuning: Industry; Jazz Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (EDS), Kataplexie, Narcolepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in het aantal kataplexieaanvallen per week vanaf de twee weken van de stabiele-dosisperiode tot de twee weken van periode met dubbelblinde gerandomiseerde stopzetting.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundair eindpunt:

verandering in de score op de Epworth slaperigheidsschaal (ESS) vanaf het eind van de stabiele-dosisperiode tot het eind van de periode met dubbelblinde gerandomiseerde stopzetting.

Andere secundaire eindpunten:

globale indruk van de patiënt van de verandering (patient global impression of change, PGIC) met betrekking tot de algehele toestand van de narcolepsie aan het eind van de periode met dubbelblinde gerandomiseerde stopzetting;

Algemene klinische indruk van de verandering (clinical global impression of change, CGIC) met betrekking tot de algehele toestand van de narcolepsie aan het eind van de periode met dubbelblinde gerandomiseerde stopzetting;

Verandering in de kwaliteit van leven (QoL) (SF-36) aan het eind van de periode met dubbelblinde gerandomiseerde stopzetting

EuroQol vragenlijst met 5 dimensies voor zelfrapportage aan het eind van de periode met dubbelblinde gerandomiseerde stopzetting.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Narcolepsie is een levenslange neurologische ziekte waarvoor geen genezing is geïdentificeerd. De wereldwijde prevalentie van narcolepsie wordt geschat op 0,02% tot 0,067%. Narcolepsie is gedefinieerd als een slaapstoornis met een snelle oogbeweging (REM), die voortvloeit uit de dysregulatie van de slaapwakkercycli. Het wordt gekenmerkt door pathologische slaperigheid, vaak bekend als buitensporige slaperigheid in de dag, of EDS, en omvat onderbroken nacht slaap (DNS) en abnormale REM slaap manifestaties, waaronder cataplexie, slaapverlamming en hypnagogische of hypnopompische hallucinaties. Op dit moment is slechts één behandeling goedgekeurd voor de behandeling van cataplexie bij narcolepsie: Xyrem (natriumoxybaat). Deze behandeling heeft echter een nadeel. Vanwege het natrium in de formulering voegt het een aanzienlijke hoeveelheid natrium toe aan het patiënt dieet. Dit kan een probleem vormen in een patiëntenpopulatie die niet ongevoelig is voor een hoge incidentie van cardiovasculaire morbiditeit. Jazz Pharmaceuticals heeft een onderzoeksformulering ontwikkeld genaamd JZP-258 die vier oxybaatzouten combineert: natriumoxybaat, kaliumoxybaat, calciumoxybaat en magnesiumoxybaat. JZP-258 zou de bekende voordelen van Xyrem-behandeling kunnen bieden met een verbeterd veiligheidsprofiel, met name voor patiënten met natriumgevoelige aandoeningen, maar ook voor elke betrokken patiënt over zoutinname. Het zou ook patiënten met narcolepsie- en hart-, hypertensieve of niercondities kunnen aanzetten om door te gaan met hun Xyrem-behandeling of om oxybate-behandeling.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Beoordeling van de werkzaamheid van JZP-258 bij de behandeling van kataplexie bij narcolepsiepatiënten.

Belangrijkste secundaire doelstelling:

Beoordeling van de werkzaamheid van JZP-258 bij de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness, EDS) bij narcolepsiepatiënten met kataplexie.

Secundaire doelstelling:

Beoordeling van de veiligheid van JZP-258 bij de behandeling van narcolepsiepatiënten met kataplexie.

Verkennde doelstelling:

Typering van de overgang op JZP-258 bij narcolepsiepatiënten met kataplexie die worden behandeld met een niet op Xyrem gebaseerd behandelingsschema voor kataplexie.

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelige studie die bestaat uit de MAIN-studie (een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde-intrekking, multicenter onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van JZP-258) gevolgd door een 24-weken durende open-label extensie-studie.

Deel 1 HOOFDSTUDIE

De hoofdstudie bestaat uit de volgende perioden, die hieronder worden beschreven:

- * Screeningperiode tot 30 dagen
- * Geoptimaliseerde behandeling en titratieperiode van 12 weken
- * Stabiele dosisperiode van 2 weken
- * Dubbelblinde gerandomiseerde-terugtrekkingsperiode gedurende 2 weken
- * Veiligheidsopvolgingsperiode

Personen komen in aanmerking voor deelname aan de hoofdstudie als ze aan alle geschiktheidscriteria voldoen en hun behandelingsstatus is:

- * Momenteel behandeld met een stabiele dosis Xyrem (natriumoxybaat) ten minste 2 maanden voorafgaand aan de screening
- * Momenteel behandeld met een stabiele dosis Xyrem en een extra anticataplecticum minstens 2 maanden voorafgaand aan screening
- * Momenteel behandeld met een anticataplecticum en niet behandeld met Xyrem
- * Momenteel niet behandeld met anticatapilica bij Screening.

Deel 2 OPEN-LABEL VERLENGING

Proefpersonen die tijdens de hoofdstudie de dubbelblinde behandeling voltooien, komen in aanmerking voor een 24 weken durende open labeluitbreiding die bestaat uit het volgende:

- * Open-label verlengingsperiode van 24 weken
- * Open-label veiligheids follow-up periode

Gedurende deze periode zullen proefpersonen de open-label JZP-258 ontvangen.

Proefpersonen komen in aanmerking voor deelname aan de Open Label-extensie als ze voldoen aan alle geschiktheidscriteria en hun behandelstatus is:

- * Afgesloten dubbelblinde behandeling in de hoofdstudie en doorrollen naar de open-label-extensie

- * De hoofdstudie voltooid en momenteel behandeld met alleen Xyrem of Xyrem plus een aanvullende antiepileptic
- * De hoofdstudie voltooid en momenteel behandeld met een non-Xyrem antiepileptic of krijgt geen behandeling

Open-label verlengingsperiode (24 weken)

Proefpersonen kunnen rechtstreeks vanuit de hoofdstudie meedoen aan de open-label verlenging (vanaf bezoek 16) of na het hoofdonderzoek te hebben afgerond (vanaf bezoek 18).

* Rollover-proefpersonen: personen die de Open-label-extensie bij Visit 16 invoeren (d.w.z. "rollover" rechtstreeks uit de hoofdstudie (na een paar extra procedures). Hun bezoek 16 heeft als tweeledig doel de laatste dag van de hoofdstudie en dag 1 voor het open label verlengingsperiode.

* Re-entry-proefpersonen: zij die de open-label extensie ingaan na voltooiing van de hoofdstudie (d.w.z. vereisen "re-entry" in het onderzoek). Hun open-labeluitbreiding dag 1 vindt plaats tijdens bezoek 19 en ze ondergaan Open-Label-screening op bezoek 18.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie bestaat uit een open label en een dubbelblinde gerandomiseerde fase. In de open label fase: Proefpersonen kunnen in vier groepen zijn: - op stabiele dosis Xyrem -> rechte conversie van dosis Xyrem naar dosis JZP-258. - op stabiele dosis Xyrem en andere antiepileptics -> rechtstreekse omzetting van dosis Xyrem naar dosis JZP-258 en kruistitratie van andere antiepileptics met JZP-258. - op andere non-Xyrem antiepileptics -> cross titratie andere antiepileptics met JZP-258. - geen antiepileptica -> titreer JZP-258. Na de titratie volgt een 2-weekse open-label stabiele dosisperiode. Na titratie of omzetting moeten alle proefpersonen op een tolerabele en effectieve dosis JZP-258 zijn. Als deze dosis stabiel blijft in deze periode, mogen proefpersonen de dubbelblinde gerandomiseerde fase binnengaan. Na deze fase volgt een dubbelblinde willekeurige fase, waarbij proefpersonen met JZP-258 of placebo worden behandeld. JZP-258 wordt voortgezet als een dubbelblinde behandeling bij de stabiele dosis die in de voorafgaande 2 weken is genomen. Placebo wordt gestart als een dubbelblinde behandeling met een volume dat overeenstemt met de dosis JZP-258 die in de voorafgaande 2 weken is genomen. Optionele open label verlenging: Roll over onderwerp (Bezoek 16 - Dag 1 van open label verlenging) + beoordelingen Start w / dosis niet meer dan 1/2 dosis dan aan het einde van de Stabiele Dosis Periode. Opgenomen tot de optimale dosis per onderzoeker (snelheid van 1,5 g / nacht / wk, niet meer dan een totale dosis van 9 g / per nacht). Re-Entry Onderwerpen: (Bezoek 19 - Dag 1 van open label verlenging) Xyrem Alone +/- Extra Antiepileptic) Overschakelen van de huidige Xyrem-dosis naar JZP 258 op een g naar g-straight-conversie (Indien nodig, titratie met een snelheid van 1,5 g / nacht / wk, niet meer dan een totale dosis van 9 g / nacht) Extra anti-XAPM-antiepileptici moeten taps toelopen door Visit 30, gedurende de eerste 12 weken van OLE Niet-Xyrem Antiepileptische of niet-ontvangen behandeling Initiële dosis JZP-258 van 4,5 g / nacht. (Aanpassen met een snelheid van 1-1,5 g / nacht / week, niet meer dan 9 g/nacht).

Inschatting van belasting en risico

De experimentele formulering JZP-258 is gebaseerd op het reeds goedgekeurde geneesmiddel Xyrem, waaruit het actieve bestanddeel natriumoxybaat is. Xyrem is al bewezen veilig en effectief als behandeling, maar het voegt een aanzienlijke hoeveelheid natrium toe aan het patiënt dieet. JZP-258 is zo geformuleerd dat het de inname van natrium door patiënten beperkt. De formulering van JZP-258 bestaat uit vier oxybatenzouten (natriumoxybaat, kaliumoxybaat, calciumoxybaat en magnesiumoxybaat), waarvoor de dagelijkse inname allemaal binnen de aanbevolen voedingsbodem (RDA) ligt. Daarom wordt verwacht dat er weinig risico bestaat voor de patiënten die meedoen aan dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

3180 Porter Drive 3180
California CA 94304
US

Wetenschappelijk

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

3180 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)

Elke patiënt moet aan de volgende inclusiecriteria voldoen om te worden opgenomen in de studie.

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten tussen de 18 en 70 jaar oud inclusief tijdens screening.
2. Is een patiënt met de primaire diagnose van narcolepsie met kataplexie die voldoet aan de ICSD-3-criteria of de DSM-5-criteria die momenteel niet wordt behandeld of wordt behandeld met of zonder een middel tegen kataplexie.
3. Is een patiënt die een voorgeschiedenis heeft van minstens 14 aanvallen van kataplexie in een typisch tijdsbestek van 2 weken en klinisch significante symptomen van EDS voorafgaand aan enige behandeling voor narcolepsie.
4. Behandelingsstatus (prerandomisatiegroep) bij aanvang van de studie:
 - a) heeft voor de behandeling van kataplexie bij narcolepsie gedurende minstens 2 maanden voorafgaand aan de screening Xyrem ingenomen, in een ongewijzigde dosering (tweemaal of driemaal per nacht met een maximale dosis van in totaal 9 gram/nacht); of
 - b) heeft voor de behandeling van kataplexie bij narcolepsie gedurende minstens 2 maanden voorafgaand aan de screening Xyrem ingenomen, in een ongewijzigde dosering (tweemaal of driemaal per nacht met een maximale dosis van in totaal 9 gram/nacht), plus een ander middel tegen kataplexie (TCA, SNRI, SSRI, atomoxetine of een ander middel); of
 - c) wordt met een middel tegen kataplexie behandeld (TCA, SNRI, SSRI, atomoxetine of een ander middel) maar niet met Xyrem; of
 - d) niet behandeld met middelen met anticataplectic eigenschappen.
5. Als de patiënt momenteel met Xyrem wordt behandeld, moet er naar het oordeel van de onderzoeker sprake zijn van gedocumenteerde klinische verbetering van de kataplexie en EDS.
6. Is gedurende minstens 2 maanden voorafgaand aan de toediening van het studiegeneesmiddel behandeld met een stimulerend of opwekkend middel in een ongewijzigde dosering of is niet behandeld met een stimulerend of opwekkend middel.
7. Heeft gedurende minstens 2 maanden voorafgaand aan de toediening van het studiegeneesmiddel een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode gebruikt en stemt in met gebruik van een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode gedurende de hele studieperiode en tot 30 dagen nadat de studie is voltooid.
8. Is bereid en in staat om aan de eisen van het schema van de studieopzet en andere eisen te voldoen.
9. Is bereid en in staat om schriftelijke toestemming te geven.

Open label

1. Afronding van de JZP-258 dubbelblinde behandeling en voltooiing van bezoek 16.
2. Kan, naar de mening van de onderzoeker, JZP-258 gebruiken voor een toevoeging van nog eens 24 weken.
3. stemt ermee in om een **medisch aanvaardbare anticonceptiemethode te blijven gebruiken gedurende de gehele onderzoeksperiode en gedurende 90 dagen nadat de uitbreiding met open labels is voltooid.
4. Bereid en in staat om te voldoen aan het studieontwerpschema en andere vereisten.
5. Bereid en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor Open-Label Extension.

6. Als het middel momenteel wordt behandeld met Xyrem, mag de totale tweemaal daags Xyrem-dosis van de patiënt niet hoger zijn dan 9 g / nacht.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten bij wie er sprake is van één van de volgende situaties worden niet in de studie opgenomen.

1. Narcolepsie als gevolg van een andere medische aandoening (bijv. letsel of een afwijking van het CZS).
2. Onrustige benen (restless leg syndrome, RLS), waarvoor een andere behandeling dan een ijzersupplement nodig is.
3. Succinaatsemialdehyde-dehydrogenasedeficiëntie (SSADH-deficiëntie)
4. Niet onder controle gebrachte hypothyreoïdie.
5. Insulten in de medische voorgeschiedenis, uitgezonderd niet-pathologische koortsconvulsies op vroege kinderleeftijd.
6. Hoofd- of hersenletsel met bewustzijnsverlies in de afgelopen 5 jaar of hoofd- of hersenletsel meer dan 5 jaar voorafgaand aan de screening waaraan de patiënt restverschijnselen heeft overgehouden.
7. Aanwijzingen voor onbehandelde of niet afdoende behandelde verstoorde ademhaling tijdens de slaap, waaronder:
 - a. aanwezigheid van een klinisch significant en onbehandeld obstructief of centraal slaapapneusyndroom, zoals vastgesteld door de onderzoeker of eerder is gedocumenteerd; of documentatie van één van de volgende situaties:
 - b. apneu-index (AI) > 10 bij behandeling voor OSAS of geen behandeling; of
 - c. klinisch significante hypoventilatie; of
 - d. gebrek aan therapieontrouw met betrekking tot de primaire behandeling van OSAS. (Waarbij therapieontrouw wordt gedefinieerd als gebruik van positieve luchtdruk * 4 uur per nacht tijdens * 70% van de nachten [* 5 van de 7 nachten/week], gedocumenteerd [geverifieerd door de onderzoeker] gebruik van een oraal hulpmiddel tijdens * 70% van de nachten [* 5 van de 7 nachten/week] of een effectieve operatieve ingreep voor de symptomen van OSAS hebben ondergaan.)
8. Klinisch significante parasomnie in de recente medische voorgeschiedenis (bijv. slaapwandelen, REM-slaapgedragsstoornis, etc.) die de uitvoering van de studie zou kunnen belemmeren.
9. Voldoet bij het afnemen van de anamnese aan de criteria voor aanwezigheid van een klinisch belangrijke majeure depressie.
10. Een klinisch relevante medische aandoening, gedragsstoornis of psychische stoornis die gepaard gaat met overmatige slaperigheid maar waarbij er geen sprake is van narcolepsie.
11. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een bipolaire stoornis, aan bipolaire stoornis verwante stoornissen, schizofrenie, schizofreniespectrum- en andere psychotische stoornissen volgens de DSM-5-criteria.
12. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een onstabiele of klinisch significante medische aandoening, gedragsstoornis of psychische stoornis (inclusief actieve suïcidale gedachten) of voorgeschiedenis of aanwezigheid van een andere neurologische aandoening of operaties in

de voorgeschiedenis waardoor volgens de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in het gedrang kan komen en/of de uitvoering van de studie kan worden belemmerd.

13. Een huidig ECG dat klinisch significant afwijkt van een normaal ECG of klinisch significante afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek zoals door de onderzoeker bij de screening wordt vastgesteld.

14. Een huidige, klinisch significante, afwijkende laboratoriumuitslag zoals door de onderzoeker bij de screening wordt vastgesteld.

15. Een positieve zwangerschapstest bij de screening.

16. Een positieve urinecontrole op benzodiazepinen of drugs, een positieve alcoholtest, een voorgeschiedenis van middelenmisbruik, inclusief alcoholmisbruik, of niet bereid zijn om tijdens de studie geen alcohol te gebruiken (een patiënt die een amfetamine op voorschrift inneemt, wordt bij een positieve uitslag niet uitgesloten).

17. Behandeling met sederende middelen van het centrale zenuwstelsel, waaronder onder andere benzodiazepinen, niet-benzodiazepine anxiolytica/slaapmiddelen/hypnotica/sedativa, neuroleptica, opioïden, barbituraten, fenytoïne, ethosuximide of monocarboxylate transporter (MCT) remmer valproate, binnen 2 weken voorafgaand aan opname in de studie (Day 1) (stopzetting van de behandeling met het doel van opname in de studie, is alleen toegestaan als dat door de onderzoeker als veilig wordt beschouwd en wordt goedgekeurd door de Medische Monitor.

18. Behandeling met een antidepressivum voor kataplexie, als het afbouwen van het antidepressivum tijdens de titratie met JZP-258 onveilig kan zijn vanwege depressie in de voorgeschiedenis.

19. Huidige behandeling met oraal isotretinoïne.

20. Behandeling met een experimenteel geneesmiddel binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (welke daarvan de langste tijd is) voorafgaand aan het screeningsbezoek.

21. Allergie of overgevoeligheid voor appelzuur, sucralose of stoffen in de samenstelling van het studiegeneesmiddel of de placebo.

22. Volgens de onderzoeker is het onveilig voor de patiënt om 2 weken met een placebo te worden behandeld.

Open Label

1. Voldoen aan exclusiecriteria 1 tot en met 19 uit de hoofdstudie op bezoeken 18 en 19.

2. Ontvangen elk onderzoeksdrug (met uitzondering van JZP 258) binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (wat het langste is) vóór screening visite.

3. Allergie of gevoeligheid voor appelzuur, sucralose of ingrediënten in de formulering van het onderzoeksmiddel

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-10-2018
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	JZP-258, 500mg/ml oral solution
Generieke naam:	Oxybate mixed salt solution

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2016-00426-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03030599
CCMO	NL62769.028.17