

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met meerdere toenemende orale doseringen ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van TAK 994 bij patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie (narcolepsie type 1 of narcolepsie type 2)

Gepubliceerd: 22-03-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

DEEL A en DEEL D Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van TAK 994 na meerdere orale doses bij proefpersonen met narcolepsie met of zonder kataplexie (NT1 of NT2). DEEL B en DEEL C Het beoordelen van de werkzaamheid van TAK-994 wat...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51104

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAK-994-1501

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

extreme slaperigheid, Narcolepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda Development Center Americas, Inc.

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kataplexie, Narcolepsie, TAK-994

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire eindpunten van DEEL A en DEEL D

De primaire eindpunten voor de beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid zijn:

Aantal proefpersonen met ten minste 1 tijdens de behandeling optredend ongewenst voorval (treatment-emergent adverse event, TEAE) tijdens het onderzoek.

Aantal proefpersonen met ten minste 1 duidelijk afwijkende waarde (markedly abnormal value, MAV) voor laboratoriumwaarden na toediening van de dosis tijdens het onderzoek.

Aantal proefpersonen met ten minste 1 MAV voor vitale functies tijdens het onderzoek.

Aantal proefpersonen met ten minste 1 MAV voor ECG's tijdens het onderzoek.

Primaire eindpunten van DEEL B en DEEL C:

Het primaire eindpunt voor de beoordeling van de werkzaamheid is:

Verandering in week 8, ten opzicht van baseline, in gemiddelde slaaplatentie bepaald door middel van de MWT.

Secundaire uitkomstmaten

DEEL A en DEEL D

De secundaire eindpunten voor de beoordeling van de PK van TAK-994 zijn:

Dag 1: maximale waargenomen concentratie [C_{max}], tijd tot bereiken van C_{max} [t_{max}], gebied onder de concentratie-tijdcurve [AUC] van tijd 0 tot tijdstip van de laatste kwantificeerbare concentratie [AUC_{last}]

Dag 28: C_{max} , t_{max} , gebied onder de concentratie-tijdcurve tijdens een doseringsinterval, waarbij * de duur van het doseringsinterval [AUC^*] is

Secundaire eindpunten van DEEL B en DEEL C:

De secundaire eindpunten voor de beoordeling van de werkzaamheid zijn:

Verandering, in week 8 ten opzichte van de baseline, in de totale score op de ESS.

WCR in week 8.

De secundaire eindpunten voor de beoordeling van de veiligheid zijn:

Aantal proefpersonen met ten minste 1 tijdens de behandeling optredend ongewenst voorval (TEAE) tijdens het onderzoek.

Aantal proefpersonen met ten minste 1 duidelijk afwijkende waarde (MAV) voor laboratoriumwaarden na toediening van de dosis tijdens het onderzoek.

Aantal proefpersonen met ten minste 1 MAV voor vitale functies tijdens het onderzoek.

Aantal proefpersonen met ten minste 1 MAV voor ECG's tijdens het onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het orexinerge (OX) systeem is een belangrijk systeem in de hersenen dat de waaktoestand bevordert. Het OX-systeem coördineert en synchroniseert de waakbevorderende centra van de hersenen.

Narcolepsie is geclassificeerd op basis van de aan- of afwezigheid van kataplexie en op basis van gehalten geassocieerd met aantoonbaar afwezig of lage OX-gehalten in het cerebrospinale vocht (de liquor). Narcolepsie type 1 (NT1) kenmerkt zich door overmatige slaperigheid overdag (excessive daytime sleepiness, EDS) en de aanwezigheid van kataplexie. In de liquor is geen OX aanwezig of minder dan een derde van de normale waarde (doorgaans < 110 pg/ml). Patiënten met narcolepsie type 2 (NT2) daarentegen hebben geen kataplexie en het OX-gehalte van hun liquor is meer dan een derde van de normale waarde. Bij ongeveer 70% van de mensen met narcolepsie is hun aandoening geclassificeerd als NT1.

Op basis van bovengenoemde gegevens waaruit blijkt dat gedeeltelijke of volledige OX-deficiëntie een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van EDS, is de verwachting dat OX-substitutietherapie zal leiden tot verbetering van EDS via een pathofysiologisch gericht werkingsmechanisme. Een nieuw geneesmiddel dat helpt de OX-deficiëntie te verminderen kan mogelijk helpen tegen het spectrum van narcolepsiesymptomen en is mogelijk werkzaamere dan de momenteel goedgekeurde geneesmiddelen voor EDS en kataplexie.

TAK-994 is een first-in-class, oraal beschikbare en zeer selectieve OX-agonist die door Takeda ontwikkeld wordt voor de behandeling van narcolepsie met of zonder kataplexie (NT1 of NT2).

In niet-klinisch farmacologisch onderzoek liet TAK 994 sterke waakbevorderende effecten zien bij wild-type dieren met een normale OX-spiegel. Het primaire potentiële risico afgeleid uit de niet-klinische veiligheidsgegevens is een verhoogde bloeddruk; dit wordt beschouwd als zijnde beperkt tot het werkingsmechanisme.

TAK 994 is eerder onderzocht bij gezonde proefpersonen en daarbij werden geen grote veiligheidsrisico's waargenomen.

Doel van het onderzoek

DEEL A en DEEL D

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van TAK 994 na meerdere orale doses bij proefpersonen met narcolepsie met of zonder kataplexie (NT1 of NT2).

DEEL B en DEEL C

Het beoordelen van de werkzaamheid van TAK-994 wat betreft het verminderen van overmatige slaperigheid overdag (EDS), gemeten aan de hand van verlenging van de tijd tot in slaap vallen door middel van de MWT-procedure.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van meerdere orale doses TAK-994 toegediend aan proefpersonen met narcolepsie type 1 (NT1) of type 2 (NT2). Het onderzoek wordt uitgevoerd in 4 delen (A, B, C en D).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: De proefpersonen in deel A ontvangen TAK 994 of overeenstemmende placebo tweemaal daags (BID) (in een randomisatieverhouding van 2:1). Deel B: In deel B zijn er 4 parallele groepen waarbij de proefpersonen in een verhouding van 1:1:1:1 worden gerandomiseerd naar 1 van de 3 verschillende TAK 994-dosisniveaus (dosis 1, 2 of 3) of placebo. Deel C (alleen voor China): de proefpersonen in deel C krijgen TAK 994 BID of overeenstemmende placebo in een verhouding van 2:1. Deel D: De proefpersonen in deel D worden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met TAK 994 BID of overeenstemmende placebo.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Voor deel B duurt de deelname aan het onderzoek maximaal 110 dagen (56 dagen behandeling). Tijdens het onderzoek zijn er bepaalde bezoeken waarbij de proefpersonen in het ziekenhuis moeten overnachten. Dit gebeurt minimaal 3 en maximaal 5 maal (minimaal 6 nachten, maximaal 8 nachten).

Voor deel D duurt de deelname maximaal 82 dagen (28 dagen behandeling). Tijdens het onderzoek zijn er bepaalde bezoeken waarbij de proefpersonen in het ziekenhuis moeten overnachten. Dit gebeurt minimaal 3 en maximaal 5 maal (minimaal 6 nachten, maximaal 8 nachten).

Deel A en deel C zijn niet van toepassing voor Nederland.

De proefpersonen moeten gedurende bepaalde perioden tijdens het onderzoek nuchter zijn, gedurende de onderzoeksperiode vragenlijsten invullen, een accelerometer dragen en een e-dagboek invullen, op bepaalde dagen een ambulante bloeddrukmonitor dragen en op verschillende tijdpunten tijdens het onderzoek een nachtelijke polysomnografie (nPSG) en een Maintenance of Wakefulness Test (MWT) ondergaan. Verder kan er een multiële slaaplatentietest (MSLT) als pre-screeningbeoordeling worden uitgevoerd in het geval dat deze test niet in de voorgaande 10 jaar is uitgevoerd.

Ook worden er op verschillende dagen venapuncties verricht en is er in deel B een optionele liquorafname.

Risico*s:

Er zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld in eerdere onderzoeken; de ongewenste voorvallen die tot op heden zijn waargenomen bij onderzoeksdeelnemers waren meestal licht tot matig van aard en waren, onder andere, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie (tintelend of prikkend gevoel), misselijkheid, urineringsaandrang (heel nodig moeten plassen), toegenomen zweten, spierzwakte, pollakisurie (vaak plassen), urine-incontinentie (verlies van controle over de blaas), dysurie (pijn bij het plassen), overmatige alertheid (toestand van overmatige behoedzaamheid), pijn in de rug en onderrug, insomnia (slapeloosheid), euforische stemming (opwindend en intense gevoelens), leverenzymen verhoogd, hartfrequentie verhoogd en bloeddruk verhoogd

Analyses van baten en risico's

Patiënten met narcolepsie hebben OX-deficiëntie of een laag OX-gehalte en zijn derhalve de eersten die het meest baat zouden hebben bij behandeling met een OXR-agonist.

Dit onderzoek is opgezet om potentiële veiligheidsrisico's te beperken op basis van klinische en niet-klinische bevindingen. De belangrijkste strategie voor het beperken van deze risico's omvat juiste selectie van de onderzoekspopulatie; intermitterend gebruik van de klinische setting van de klinische onderzoekseenheid; en de juiste gespecificeerde monitoringsprocedures.

Over het geheel genomen gaat het voorgestelde onderzoek gepaard met beheersbare risico's.

Analyses van de gegevens vormen onderbouwing voor een gunstige baten/risicoverhouding voor dit onderzoek naar TAK-994. Tot op heden zijn de waargenomen niet-klinische en klinische veiligheidsgegevens voor TAK-994, inclusief lichte en beheersbare ongewenste voorvallen, aanvaardbaar in het licht van het potentieel klinisch voordeel.

Contactpersonen

Publiek

Takeda Development Center Americas, Inc.

Hayden Avenue 95
Lexington MA 02421
US

Wetenschappelijk

Takeda Development Center Americas, Inc.

Hayden Avenue 95
Lexington MA 02421
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)

Om in aanmerking te komen voor randomisatie op dag 1 moeten proefpersonen: een man of vrouw zijn in de leeftijd van 18 tot en met 65 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming;

in goede gezondheid verkeren naar het oordeel van de onderzoeker op basis van klinische beoordelingen, waaronder laboratoriumonderzoeken met betrekking tot de veiligheid. Zie sectie 7.1 voor nadere informatie.

een body mass index (BMI) $\geq 17,0$ en $\leq 40,0$ kg/m² hebben tijdens het screeningsbezoek;

een diagnose hebben van NT1 (deel A, B en C) of NT2 (deel D) (volgens de International Classification of Sleep Disorders, 3e editie), gesteld aan de hand van PSG/multiële slaaplatentietest (MSLT) uitgevoerd in de afgelopen 10 jaar en overeenkomstig de minimale aanvaardbare criteria voor correcte uitvoering van de PSG/MSLT zoals uiteengezet in de ICSD-3. Opmerking: Als er een potentiële proefpersoon met een diagnose NT1 of NT2 is wiens diagnostische nPSG/MSLT meer dan 10 jaar geleden is uitgevoerd of niet beschikbaar is, dan zullen speciale vrijstellingen, bijvoorbeeld het vermogen van het centrum om de diagnostische PSG/MSLT te herhalen, van geval tot geval worden overwogen na overleg tussen de onderzoeker en de opdrachtgever of diens afgevaardigde;

een score ≥ 10 hebben op de ESS op dag -1.

Deel A: Het humaan leukocytenantigeen (HLA)-genotype moet positief testen voor HLA-DQB1*06:02 - (positieve resultaten voor homozygote of heterozygote allelen worden beschouwd als 'positief' en aanvaardbaar). Als de HLA-test echter negatief is (bijv. negatief voor het heterozygote allel) en de hoofdonderzoeker stellig meent dat de proefpersoon narcolepsie met kataplexie (NT1) heeft, dient overleg tussen de hoofdonderzoeker en de opdrachtgever of diens afgevaardigde geïnitieerd te worden over de wenselijkheid van het uitvoeren van een ruggenprik om het gehalte orexine 1 (OX 1) in het cerebrospinaal vocht (de liquor) te bepalen.

Als uit het resultaat van de liquortest blijkt dat het OX-1-gehalte lager dan of gelijk aan 110 pg/ml is, of minder dan een derde van de gemiddelde waarden verkregen bij normale proefpersonen met dezelfde gestandaardiseerde test, dan wordt de diagnose NT1 gesteld, waardoor de proefpersoon kan worden ingeschreven en gerandomiseerd. Als het OX-1-gehalte van de liquor hoger dan 110 pg/ml is, mag de proefpersoon niet blijven deelnemen aan het onderzoek. Proefpersonen die eerder zijn uitgesloten van deel A omdat ze HLA-negatief waren, worden niet opgenomen in deel B.

Deel B en C: HLA-genotypering wordt ook voor deze proefpersonen uitgevoerd; de HLA-testresultaten vormen echter geen criterium voor toelating tot het onderzoek. Proefpersonen die zich presenteren met liquortestresultaten die wijzen op een OX-1-gehalte lager dan of gelijk aan 110 pg/ml, of minder dan een derde van de gemiddelde waarden verkregen bij normale proefpersonen met dezelfde gestandaardiseerde test, kunnen in overweging worden genomen voor inschrijving in deel B en C na overleg met de opdrachtgever of diens afgevaardigde. Voor alle proefpersonen in deel B en C vult het onderzoekspersoneel tijdens de screening de vragenlijst over kataplexie in. Deze vragenlijst en een exemplaar van het recentste PSG/MSLT-rapport moeten bij de opdrachtgever worden ingediend ter beoordeling door een * door de opdrachtgever te kiezen * commissie van deskundigen op het gebied van narcolepsie/kataplexie. Deze commissie beslist of de persoon in aanmerking komt voor het onderzoek, en de beslissing van de commissie is finaal voor de onderzoekstoelatingscriteria. Door de opdrachtgever kan aanvullende documentatie worden opgevraagd.

Voor deel A, B en C tijdens de screeningsperiode moet de proefpersoon * 4 gedeeltelijke of volledige episodes van kataplexie per week (weekly cataplexy rate, WCR) hebben, gemiddeld over minimaal 2 weken (14 opeenvolgende dagen). Voor bepaling van de geschiktheid voor deelname aan het onderzoek kan de WCR-registratie plaatsvinden tijdens de volgende periode: nadat de patiënt is gestopt met het gebruik van geneesmiddelen tegen kataplexie gedurende ten minste 7 dagen (wash-out van minimaal 7 dagen) en voltooid vóór onderzoeksdag 2. Raadpleeg sectie 9.3.2.7 voor nadere informatie.

bereid zijn te stoppen met alle medicatie die gebruikt wordt voor de behandeling van NT1 of NT2;

bloeddruk < 140 mmHg (systolisch) en < 90 mmHg (diastolisch). De proefpersoon mag een voorgeschiedenis van hypertensie hebben en met antihypertensiva behandeld worden, mits de bloeddruk aan deze criteria voldoet. De bloeddrukwaarden moeten worden verkregen nadat de proefpersoon gedurende minimaal 10 minuten gerust heeft, en ze moeten 3 maal herhaald worden. De aldus verkregen mediane bloeddruk wordt gebruikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een proefpersoon moet van deelname aan het onderzoek worden uitgesloten indien de proefpersoon:

een positieve zwangerschapstest heeft of een vrouwelijke proefpersoon is die borstvoeding geeft;

een bekende overgevoeligheid heeft voor een bestanddeel van de formulering van TAK-994 of gerelateerde bestanddelen;

een risico op zelfdoding vormt vanwege het antwoord gegeven bij item 4 of 5 van de tijdens het screenings-/baselinebezoek ingevulde Columbia Suicide Severity Rating Scale-vragenlijst en/of in de afgelopen 12 maanden een zelfmoordpoging heeft gedaan;

bij de screening een ECG met een * volgens de Fridericia-formule gecorrigeerd * QT-interval > 450 ms (mannen) of > 470 ms (vrouwen) heeft;

een hartslag in rust heeft buiten het bereik van 40 tot 100 slagen per minuut, bevestigd met herhaalde tests binnen maximaal 30 minuten;

een renale creatinineklaring * 50 ml/min heeft;

tijdens de screening leverfunctietestwaarden (alanine-aminotransferase, aspartaataminotransferase) hoger dan $1,5 \times \text{ULN}$ heeft;

een overmatige gebruiker van cafeïne is (> 600 mg/dag) 1 week voorafgaand aan de screening voor het onderzoek;

een voorgeschiedenis van kanker heeft (dit geldt niet voor carcinoom in situ dat zonder verdere behandeling is verdwenen, of voor basaalcelcarcinoom van de huid); deze proefpersonen kunnen na goedkeuring door de opdrachtgever of diens afgevaardigde wel worden toegelaten;

in het verleden of momenteel epilepsie of insulsten heeft (gehad), uitgezonderd koortsconvulsies in de kindertijd;

een levenslange voorgeschiedenis van een psychische stoornis heeft (zoals een bipolaire stoornis of schizofrenie), momenteel een actieve depressieve stoornis heeft (major depressive disorder, MDD) of in de afgelopen 6 maanden een actieve MDD heeft gehad;

naar het oordeel van de onderzoeker een klinisch significante voorgeschiedenis van hoofdletsel of hoofdtrauma heeft;

een voorgeschiedenis van cerebrale ischemie, transiënte ischemische aanval (TIA), intracranieel aneurysma of arterioveneuze malformatie heeft; een bekende kransslagaderaandoening, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, angina pectoris, hartritmestoornis of hartfalen;

momenteel of recent (in de voorgaande 6 maanden) een maag-darmstelselaandoening heeft (gehad) die naar verwachting invloed zal hebben op de absorptie van geneesmiddelen. Zie sectie 7.2 voor nadere informatie.

Proefpersonen behandeld met fluoxetine (alle doses) of met * 300 mg venlafaxine per dag worden uitgesloten vanwege de lange halfwaardetijd van het geneesmiddel of de klinisch significante moeilijkheden met de afbouw/wash-out. Zie sectie 7.3 voor een volledige lijst met medicaties die tijdens de behandelingsperiode niet toegestaan zijn en ook voor de wash-outrichtlijnen voor stimulantia, middelen tegen kataplexie, antidepressiva en natrium- en/of multi-zoutoxybaat, indien van toepassing;

niet bereid is zich te onthouden van het besturen van voertuigen en het bedienen van gevaarlijke of risicovolle machines tijdens deelname aan het onderzoek, vanaf het moment van stopzetting van de narcolepsiemedicatie tot na het follow-upbezoek (dag 35 ± 2 dagen of dag 63 ± 2 dagen);

een medische aandoening heeft (waaronder matig tot ernstig slaapapneusyndroom met of zonder behandeling met stimulatie van de nervus hypoglossus met behulp van een mandibulair repositieapparaat en/of behandeling middels positieve luchtdruk), anders dan narcolepsie geassocieerd met overmatige slaperigheid overdag, of een andere medische aandoening heeft (bijv. angst, depressie, epilepsie, een hartaandoening of een significante lever-, long- of nieraandoening) waarvoor de proefpersoon niet-toegestane medicatie moet innemen, of indien de proefpersoon op het moment van de screening behandeld wordt met nasale/oronasale positieve luchtdruk, om welke reden dan ook. Zie sectie 7.2 voor nadere informatie.

een gebruikelijke bedtijd later dan 24.00 uur (middernacht) heeft of een beroep heeft waarbij hij of zij in de voorgaande 6 maanden nachtdiensten of afwisselende diensten moest werken of waarbij hij of zij binnen meer dan 3 tijdzones moest reizen, in de 14 dagen vóór onderzoeksdag 2;

De proefpersoon heeft een nicotineafhankelijkheid die waarschijnlijk invloed

zal hebben op de slaap (bijv. een proefpersoon die standaard 's nachts wakker wordt om te roken) en/of is niet bereid volledig te stoppen met roken en nicotinegebruik tijdens de gedeelten van het onderzoek waarin proefpersonen het onderzoekscentrum niet mogen verlaten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-07-2021
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	TAK-994

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2020-000777-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04096560
CCMO	NL76214.056.21