

DUBBEL BLIND, MULTI CENTER, GERANDOMISEERD, PLACEBO GECONTROLEERDE STUDIE OM DE VEILIGHEID AND EFFECTIVITEIT VAN PITOLISANT TE EVALUEREN IN KINDEREN VAN 6 TOT JONGER DAN 18 JAAR MET NARCOLEPSIE MET OF ZONDER KATAPLEXIE GEVOLGD DOOR EEN OPEN- LABEL PERIODE.

Gepubliceerd: 05-09-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

- De werkzaamheid evalueren van pitolisant (5, 10, 20, 40 mg/d gedurende de Double Blind Periode en 5, 10, 15, 20, 30, 40mg/d in de Open Label Periode) in het verminderen van residuele overmatige slaperigheid overdag (Excessive Daytime Sleepiness,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53057

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

P11-06/Pitolisant

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Hypersomnie Slaapstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bioprojet

Overige ondersteuning: Bioprojet

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kataplexie, Kinderen (leeftijd tussen 6 en 17), Narcolepsie, Pitolisant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in de intensiteit en frequentie van symptomen van narcolepsie (EDS en kataplexie), dwz zoals gemeten door de Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS)) tussen de basislijn: $[V1\text{-score (D-14)} + V2\text{-score (D0)}] / 2$ en het einde van de behandeling: $[V6\text{-score (D49)} + V7\text{-score (D56)}] / 2$. We zullen de resultaten tussen pitolisant- en placebogroepen vergelijken.

Secundaire uitkomstmaten

- Veranderingen in EDS, gemeten aan de hand van de maintenance of wakefulness test (MWT) tussen baseline en visite (V)7, in de pitolisant- en de placebogroep.
- Verandering in EDS, gemeten aan de hand van de Paediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) tussen baseline: $[\text{score V1 (D-14)} + \text{score V2 (D0)}] / 2$ en het einde van de behandeling: $[\text{score V6 (D49)} + \text{score V7 (D56)}] / 2$. We zullen de resultaten van de pitolisantgroep vergelijken met die van de placebogroep
- Veranderingen in EDS, zoals gemeten aan de hand van de Child and Adolescent Sleepiness Scale (CASS) tussen baseline en het einde van de behandeling, in de

pitolisant- en de placebogroep.

- Veranderingen in het gemiddelde aantal kataplectische episodes per weken

(geregistreerd in het slaapdagboek door de patiënt en/of ouder/leerkracht)

tussen de 2 baselineweken en de 2 weken van het einde van de studieperiode (V6, V7), in de pitolisant- en de placebogroep.

- Verschillen in de wekelijkse frequentie van kataplectische episodes

(geregistreerd in het slaapdagboek door de patiënt en/of ouder/leerkracht)

tussen baseline en de 4 weken van de stabiele behandelingsperiode (V4 tot V7), in de pitolisant- en de placebogroep.

- Ernst van EDS, gemeten aan de hand van de Clinical Global Impression of severity and change. Veranderingen tussen baseline en V6, V7, in de pitolisant- en de placebogroep.

- Ernst van de kataplexie, gemeten aan de hand van de Clinical Global Impression of severity and change. Veranderingen tussen baseline en V6, V7, in de pitolisant- en de placebogroep.

- De veranderingen tussen baseline en V6, V7 zullen worden vergeleken voor de Ullanlinna narcolepsietest, in de pitolisant- en de placebogroep.

- De veranderingen tussen baseline en V6 zullen worden vergeleken voor de TEA-Ch-test, in de pitolisant- en de placebogroep.

- Vergelijking tussen de placebo- en de pitolisantgroep op het vlak van:

Vragenlijst in verband met onttrekkingssymptomen (DSM IV)

Globale opinie van de patiënt over het effect van de behandeling op het

einde van de behandeling indien de patiënt in staat is om dit zelf te

verwoorden. Zo niet, dan wordt dit gerapporteerd door ouders of leerkrachten.

- Veranderingen in EDS tussen baseline en elk bezoek van de open-label periode.
- Er zal een veiligheidsbeoordeling plaatsvinden op basis van controle van adverse events, lichamelijk onderzoek, vitale functies, wijzigingen in ecg en bloedonderzoeken in het laboratorium en beoordeling van de stemming gedurende de studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pitolisant (BF2.649) is een oraal actieve histamine H3-receptorantagonist / inverse agonist.

Na de bepaling van het farmacologische profiel van pitolisant, waaruit bleek dat het de histaminerge signaaloverdracht in de hersenen versterkt en op die manier de waakzaamheid, het leervermogen en het geheugen verbetert en procognitieve eigenschappen heeft, werd dit product getest in een aantal klinische studies. Aan deze studies namen meer dan 300 volwassenen deel, die leden aan narcolepsie met of zonder kataplexie. De patiënten werden behandeld met pitolisant, placebo of een comparator.

De resultaten op EDS en kataplexie waren in het voordeel van BF2.649 (op een statistisch significante manier ten opzichte van placebo). Door alle patiënten in aanmerking te nemen die pitolisant kregen toegediend (d.w.z. 1.000 patiënten in uiteenlopende indicaties) kon bovendien worden aangetoond dat het veiligheidsprofiel vrij bevredigend was, waardoor het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen kon worden overwogen.

Doel van het onderzoek

- De werkzaamheid evalueren van pitolisant (5, 10, 20, 40 mg/d gedurende de Double Blind Periode en 5, 10, 15, 20, 30, 40mg/d in de Open Label Periode) in het verminderen van residuele overmatige slaperigheid overdag (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) en van het aantal kataplectische episodes (voor patiënten met kataplexie).
- De veiligheid bepalen bij kinderen en adolescenten.
- De veiligheid op lange termijn beoordelen van BF2.649 in de behandeling van EDS bij narcolepsiepatiënten met of zonder kataplexie.
- De geneesmiddeleninteracties met mogelijke gelijktijdige therapieën beoordelen.
- De werkzaamheid beoordelen van langdurige behandeling met BF2.649 op EDS na

een verlengde behandelingsperiode.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie gevolgd door een verlengde open-labelperiode.

Dubbelblinde fase van het onderzoek bestaat uit:

V0 - Screeningsbezoek en begin van een wash-out-periode (dag-28 = alleen voor patiënten onder verboden geneesmiddelen en kataplectische patiënten onder een antikataplexiebehandeling)

V1 - Screeningsbezoek en baselineperiode (dag -14)

V2 - Randomisatie en begin van de escalatieperiode (dag 0)

V3 - Bezoek voor dosisaanpassing ($D14 \pm 2$ dagen)

V4 - Bezoek voor dosisaanpassing ($D21 \pm 2$ dagen)

V5 - Bezoek voor dosisaanpassing ($D28 \pm 2$ dagen)

V6 - Bezoek controlebehandeling ($D49 \pm 2$ dagen)

V7 - Einde van de dubbelblinde periode ($D56 \pm 2$ dagen)

T1 - Telefonisch contact op D59 (± 1 dag)

V8 - Bezoek voor einde studie na een placebo-wash-out-periode van 1 week ($D63 \pm 2$ dagen) / start van bezoek voor open-label of voortijdige terugtrekking (binnen 5 dagen na inname van de laatste dosis)

Patiënten die V8 afleggen, krijgen de mogelijkheid om de behandeling met pitolisant in open omstandigheden voort te zetten tot BF2.649 (pitolisant) in de handel verkrijgbaar is voor kinderen/adolescenten van 6 tot en met 17 jaar, of zodra de patiënt ouder wordt dan 18 jaar. Dan heeft hij/zij toegang tot de behandeling die voor volwassenen al in de handel verkrijgbaar is.

De open-label fase van de studie bestaat uit:

V9 - Bezoek voor dosisaanpassing ($D77 \pm 2$ dagen)

V10 - Bezoek voor dosisaanpassing ($D84 \pm 2$ dagen)

T2 - Telefonisch contact op D91 (± 1 dag)

V11 - Bezoek voor dosisaanpassing ($D112 \pm 7$ dagen)

V12 - Bezoek voor dosisaanpassing ($D196 \pm 7$ dagen)

V13 - Bezoek voor dosisaanpassing ($D364 \pm 7$ dagen)

Alle volgende bezoeken vinden om de 6 maanden plaats.

Inclusieperiode 4 weken (inclusief baselineperiode van 2 weken). Gevolgd door, Dubbelblinde periode, behandeld met pitolisant of placebo gedurende 8 weken, gevolgd door, Enkelblinde wash-out-periode, behandeld met placebo gedurende 1 week en dan gevolgd door een verlengde open-labelperiode afhankelijk van de wensen van de patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De totale behandelduur van deze dubbelblinde studie is 8 weken. Patiënten beginnen met de pitolisant (of placebo) behandeling met toenemende doses schema tijdens de eerste 4 weken als volgt: - V2 - 5 mg BF2.649 of placebo / dag gedurende de eerste week, 10 mg BF2.649 of placebo / dag gedurende de tweede week, - V3 - verhoging tot 20 mg / d of handhaven op 10 mg / d of reduceren tot 5 mg / d van BF2.649 (of placebo) per dag gedurende 7 dagen, afhankelijk van werkzaamheid en verdraagbaarheid. - V4 - Het zal ook mogelijk zijn om de dosis toegediend aan de patiënt te verminderen of te verhogen zonder overschrijding 40 mg / d. Patiënten met een gewicht tot 40 kg kunnen worden behandeld met een maximale dagelijkse dosis van 20 mg. - V5 - Het zal mogelijk zijn om de dosis toegediend aan de patiënt te verminderen, maar niet te verhogen. Vanaf V5 is een aanpassing van de dosis van de studie behandeling niet toegestaan. - Aan het einde van de dubbelblinde behandeling (V7), zal de onderzoeker placebo aan alle patiënten voorschrijven voor een week wash out periode. In de open-label periode zullen de patiënten starten met de pitolisant behandeling met toenemende doses regeling, als volgt: - V8 - 5 mg BF2.649 of placebo / dag gedurende de eerste week. 10 mg BF2.649 of placebo / dag gedurende de tweede week. - V9 - De derde week zal de dosering worden behouden, verhoogd naar 20 mg / d of verminderd naar 5 mg / d, volgens het voorschrijven van de onderzoeker en evaluatie over de werkzaamheid en de tolerantie. - V10 - Volgens het voorschrijven van de onderzoeker en de evaluatie over de werkzaamheid, de tolerantie en het gewicht, zal de dosering worden gehandhaafd, verlaagd of verhoogd met 5, 10, 20 of 40 mg / d (alleen als de patiënt gewicht hoger is dan 40kg) voor de komende 4 weken. Tijdens het telefooncontact (T2) kan de dosis naar mening van de onderzoeker opnieuw worden aangepast aan de hand van de effectiviteit / verdraagbaarheid van de behandeling voor de patiënt. Indien nodig, is het mogelijk om een bezoek ter plaatse te plannen binnen de week na het telefonisch contact voor het verkrijgen van nieuwe flessen behandeling met de overeenkomstige dosis. Voor de overige doses dalingen van 40 naar 20mg en van 10 naar 5 mg, is in overleg met de onderzoeker geen bezoek nodig. De flesjes bevatten een geschikt aantal tabletten om de dosering te verlagen - V11 - Volgens het voorschrijven van de onderzoeker en de evaluatie over de werkzaamheid, de tolerantie en het gewicht, zal de dosering worden gehandhaafd, verlaagd of verhoogd met 5, 10, 15, 20, 30 of 40 mg / d (alleen als de patiënt gewicht hoger is dan 40kg) voor de komende 3 maanden. - V12 - Volgens het voorschrijven van onderzoeker en de evaluatie over de werkzaamheid, de tolerantie en het gewicht, zal de dosering worden gehandhaafd, verlaagd of verhoogd met 5, 10, 15, 20, 30 of 40 mg / d (alleen als de patiënt gewicht hoger is dan 40kg) voor de komende 6 maanden. - Voor alle latere bezoeken, zal de behandeling uitgifte gebeuren zoals bij V12.

Inschatting van belasting en risico

Omdat pitolisant een nieuwe behandeling is, zijn niet al nadelige effecten bekend, hoewel de meest voorkomende bijwerkingen waargenomen met pitolisant vergeleken met placebo in de voorgaande 25 studies waren: slaperigheid, hoofdpijn, misselijkheid, maag-aandoeningen, angst, hallucinaties, geïrriteerdheid, duizeligheid, depressie, braken, duizeligheid.

De meeste van deze gemelde bijwerkingen waren mild tot matig. Al deze effecten

waren van voorbijgaande aard en gingen vanzelf weg of wanneer de behandeling was gestopt. In alle 25 klinische onderzoeken werden geen ernstige bijwerkingen in verband met pitolisant waargenomen. Er waren geen ernstige complicaties na de behandeling gerelateerde bijwerkingen.

Verder brengen alle behandelingen een risico van een allergische reactie met zich mee.

Bloedafname is meestal goed te verdragen. Bloed wordt afgenomen in een kleine spuit middels een naald in een ader. Er kan een milde lokale reactie optreden waar de naald ingebracht wordt. Op verzoek kan een lokaal anestheticum worden gebruikt voor het inbrengen van de naald. De hoeveelheid van het bloedmonster (5 ml per monster voor laboratoriumproeven, of een totaal van 10 ml voor het eerste deel van de studie) heeft geen gevolgen voor de gezondheid van het kind.

Mogelijke voordelen:

Zowel fase II en III onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met narcolepsie met of zonder kataplexie, allen behandeld met pitolisant of placebo gedurende 8 weken en geanalyseerd, bevestigden de werkzaamheid van pitolisant op overmatige slaperigheid overdag met effecten statistisch superieur aan die van de placebo. Daarnaast vertoonde de analyse van slaapdagboeken door de patiënten ingevuld gedurende 7 dagen vóór elke visite een daling van het risico van kataplexie.

Contactpersonen

Publiek

Bioprojet

Rue Rameau 9
Parijs 75002
FR

Wetenschappelijk

Bioprojet

Rue Rameau 9
Parijs 75002
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1) Jongens en meisjes van 6 tot en met 17 jaar (tot B8), die lijden aan narcolepsie met/zonder kataplexie - die voldoen aan de International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) -criteria (narcolepsie type 1 en 2). Diagnose bevestigd met polysomnografie en multiële slaaplatentietest voor patiënten zonder kataplexie (als deze onderzoeken niet werden uitgevoerd in de afgelopen 12 maanden)., 2) PDSS-score ≥ 15 gedurende de baselineperiode (B1+B2) / 2., 3) De patiënten moeten vrij zijn van niet-toegestane medicatie, in het bijzonder psychostimulerende behandelingen vanaf het screeningsbezoek (B0)., 4) Ouders - en patiënten die oud genoeg zijn om het te begrijpen -, die de bereidheid hebben uitgedrukt om aan de studie deel te nemen, die het formulier geïnformeerde toestemming hebben ondertekend en gedateerd voor de aanvang van de volgens het protocol vereiste procedures., 5) Volgens de onderzoeker moet de patiënt adequate ondersteuning hebben om te voldoen aan al de studievereisten zoals beschreven in het protocol (bijv. vervoer van en naar het studiecentrum, invullen van schalen voor zelfevaluatie en dagboeken, therapietrouw, geplande bezoeken, tests).

6) Seksueel mature meisjes moeten een anticonceptiemethode gebruiken, die door de onderzoeker wordt beschouwd als doeltreffend, gedurende de studie en nog een maand na stopzetting van de behandeling., 7) De patiënten moeten een gepaste ziekteverzekering hebben (alleen van toepassing waar dit verplicht is, bijv. in Frankrijk).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Alle andere aandoeningen die kunnen worden beschouwd als primaire oorzaken van EDS: zoals slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen, gedefinieerd op basis

van een slaapapneu-index ≥ 5 per uur of/en een apneu-/hypopneu-index ≥ 10 per uur, chronische slaapdeprivatie, een stoornis van het circadiaanse slaap-waakritme of andere medische of neurologische oorzaken die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor met EDS geassocieerde narcolepsiesyndromen., 2) Kataplectische patiënten onder behandeling met anticataplectica (SNRI, SSRI, natriumoxybaat), die op het moment van inclusie (B2) niet minstens 4 weken onder stabiele behandeling zijn. , 3) Patiënten die worden behandeld voor kataplexie of een andere aandoening met tricyclische antidepressiva (clomipramine, imipramine, mirtazapine, desmethyylimipramine en protriptyline) worden niet toegelaten omdat ze histamine H1-receptorantagonistactiviteit vertonen., 4) Het gebruik van pitolisant binnen een periode van 30 dagen voorafgaand aan het eerste screeningsbezoek (B0) voor deze studie., 5)Huidige of recente (binnen één jaar) voorgeschiedenis van middelenmisbruik of een verslaving, inclusief alcoholgebruik, zoals gedefinieerd in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)., 6) Elke significante afwijking op het elektrocardiogram en in het bijzonder een Fridericia's QTc-interval ($QTcF = QT/3 \times 60/HR$) hoger dan 450 msec. , 7) Patiënten met ernstige depressie ($CDI \geq 16$), 8) Patiënten met een zelfmoordrisico (C-SSRS) , 9) Positieve urinetest op druggebruik (test van toepassing op patiënten vanaf 12 jaar), 10) Zwangere patiënten (gedefinieerd als een positief β -HCG-bloedonderzoek), patiënten die borstvoeding geven of patiënten die niet in staat zijn om een doeltreffende methode voor geboortebeperking te gebruiken, worden niet in de studie opgenomen (alleen voor seksueel mature meisjes)., 11) Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C) of met een andere significante afwijking in het lichamelijk onderzoek of de klinische laboratoriumresultaten., 12)Psychiatrische en neurologische stoornissen, zoals matige of ernstige psychose of dementie, depressie, voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of een ander probleem dat volgens de onderzoeker de deelname aan en voltooiing van de studie door de patiënt zou uitsluiten of een betrouwbare weergave van subjectieve symptomen in de weg zou kunnen staan., 13) Actieve, klinisch significante ziekte, inclusief onstabiele cardiovasculaire, endocriene, neoplastische, gastro-intestinale, hematologische, lever-, immunologische, metabole, neurologische (behalve narcolepsie/kataplexie), long- en/of nierziekte, die zou kunnen interfereren met het verloop van de studie of een tegenindicatie voor de studiegeneesmiddelen zou kunnen zijn of de patiënt in gevaar zou kunnen brengen tijdens de studie of de studiedoelstellingen in de weg zou kunnen staan., 14) Ernstige nadelige reacties op middelen die het CZS stimuleren in het verleden., 15) Bekende overgevoeligheid voor de geteste behandeling, inclusief de werkzame stof en de hulpstoffen., 16) Het onvermogen om de dagelijkse activiteiten veilig voort te zetten, zonder het gebruik van een behandeling tegen EDS., 17) Elke patiënt die congenitale galactosemie, glucose-galactosemalabsorptie of lactasedeficiëntie vertoont, wegens de aanwezigheid van lactose in experimentele behandelingen., 18) Patiënten die deelnemen aan een andere studie of in een follow-upperiode voor een andere studie zitten., 19) Kan niet gecontacteerd worden in noodgevallen.

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:	07-09-2017
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	pitolisant
Generieke naam:	histamine H3-receptor inverse agonist
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
11 - DUBBEL BLIND, MULTI CENTER, GERANDOMISEERD, PLACEBO GECONTROLEERDE STUDIE OM DE ...
7-05-2025

Datum: 16-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-03-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2013-001506-29-NL
CCMO	NL58537.058.16