



Souhrn protokolu pro neodbornou veřejnost

Celý název klinického hodnocení	Randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku TAK-861 pro léčbu narkolepsie s kataplexií (narkolepsie typu 1)
Název v jazyce pro neodbornou veřejnost	Klinické hodnocení TAK-861 u osob s narkolepsií typu 1

Číslo klinického hodnocení TAK-861-3002

Číslo klinického hodnocení EU 2024-511998-30

Zdůvodnění: Narkolepsie je porucha spánku, která narušuje pravidelný cyklus spánku a bdění. To způsobuje extrémní ospalost během dne (tzv. nadměrná denní spavost [EDS – excessive daytime sleepiness]), kdy člověk může bez varování usnout. Narkolepsie typu 1 (NT1) je vzácná forma poruchy, při které lidé pociťují také náhlou, neočekávanou svalovou slabost při zachování vědomí (tzv. kataplexie). Mezi další příznaky NT1 patří narušený spánek v noci (nazývaný narušený noční spánek [DNS – disturbed nighttime sleep]) a pocit paralýzy (nazývaný spánková paralýza) nebo vnímání věcí, které tam nejsou, při probuzení nebo usínání (tzv. hypnagogické/hypnopompické halucinace). Orexin je chemická látka v mozku, která řídí mnoho tělesných funkcí, včetně cyklu spánku a bdění. Lidé s NT1 mají nízké hladiny orexinu v tekutině obklopující mozek (nazývané mozkomíšní mok [CSF – cerebrospinal fluid]). Přípravek TAK-861 povzbuzuje mozkové buňky, které by normálně povzbuzoval orexin, a proto může zmírnit hlavní příznaky NT1. Účelem tohoto klinického hodnocení je potvrdit výsledky předchozího klinického hodnocení, které ukázalo, že se u lidí s NT1 při léčbě přípravkem TAK-861 zlepšily příznaky EDS a kataplexie.

Cíle klinického hodnocení (záměry)

Otázky, které si výzkumní pracovníci přejí během klinického hodnocení zodpovědět

Hlavní cíl (primární záměr)

Zjistit, jak účinný je přípravek TAK-861 při zlepšování EDS po 12 týdnech léčby (12. týden). To bude měřeno **testem udržení bdělosti** (MWT – Maintenance of Wakefulness Test).

Způsoby měření dosahování cílů (cílové parametry)

Jak výzkumní pracovníci hodlají své otázky během klinického hodnocení zodpovědět

Výzkumní pracovníci budou měřit průměrnou dobu, za kterou účastník během testu MWT usne.

MWT je test prováděný během dne, aby se zjistilo, jak dlouho může účastník zůstat vzhůru, když leží v tlumeně osvětlené místnosti bez jakékoli jiné aktivity. To znamená, že během testu nesmí účastník dělat žádné jiné věci (například zpívat), aby zůstal vzhůru.

Další cíle (sekundární záměry)

Zjistit, jak účinný je přípravek TAK-861 při zlepšování EDS ve 12. Týdnu. To bude měřeno pomocí **Dotazníku Epworthské škály ospalosti** (ESS – Epworth Sleepiness Scale).

ESS je sada otázek o tom, jaká je pravděpodobnost, že si účastníci zdřímnou nebo usnou během každodenních činností, jako je sledování televize. Účastníci budou odpovídat na otázky prostřednictvím skóre od 0 do 3 (0 znamená, že by nikdy neusnuli, a 3 znamená vysokou pravděpodobnost usnutí).

Výzkumní pracovníci budou měřit celkové skóre ESS.

Zjistit, jak účinný je přípravek TAK-861 při snižování počtu záchvatů **kataplexie** za týden (nazývaných týdenní míra kataplexie [WCR – Weekly Cataplexy Rate]) ve 12. týdnu.

Účastníci budou každý den vyplňovat elektronický deník, do kterého budou zaznamenávat, kolik kataplexií prodělali. Výzkumní pracovníci budou počítat počet záchvatů kataplexie, které se u účastníků vyskytnou za týden.

Zjistit, **jaký vliv** má přípravek TAK-861 na schopnost účastníků udržet pozornost ve 12. týdnu.

Výzkumní pracovníci budou měřit, kolikrát účastníkovi poklesne pozornost, pomocí **testu psychomotorické bdělosti** (PVT – Psychomotor Vigilance Test).

PVT je jednoduchý test podobný hře, který prověřuje schopnost člověka reagovat na změnu na obrazovce počítače, jako je stisknutí tlačítka, když se objeví světlo. Test zaznamenává, kolikrát účastník nereagoval rychle.

Zjistit, jaký účinek má přípravek TAK-861 na celkové příznaky narkolepsie, funkce každodenního života a kvalitu života ve 12. týdnu.

Výzkumní pracovníci požádají účastníky, aby vyplnili dotazníky, za účelem:

- zhodnocení, jak závažný je jejich stav po léčbě,
- kontroly toho, jak závažné jsou jejich příznaky a jak ovlivňují jejich každodenní život, a
- kontroly toho, jaký vliv má tento stav na celkovou kvalitu jejich života.

Zjistit, nakolik je **přípravek TAK-861 bezpečný**.

Výzkumní pracovníci zaznamenají všechny zdravotní problémy, které se u účastníků vyskytnou v průběhu klinického hodnocení, bez ohledu na to, zda se předpokládá, že jsou způsobeny léčbou v rámci klinického hodnocení nebo ne.

Plán klinického hodnocení: Jedná se o dvojitě zaslepené klinické hodnocení, což znamená, že ani účastníci, ani zkoušející lékaři nebudou vědět, jakou léčbu každý účastník užívá (TAK-861 nebo přípravek bez účinné látky). Tableta bez účinné látky, která neobsahuje žádný lék, vypadá stejně jako tableta přípravku TAK-861; To zajistí, že účastníci nebudou vědět, jakou léčbu užívají. Přípravek bez účinné látky je nutný pro zjištění, zda má TAK-861 skutečný účinek na příznaky u účastníků s NT1. Účastníci budou nejprve zkontrolováni, aby bylo jisté, že splňují podmínky pro účast v klinickém hodnocení. Účastníci, kteří vyhovují pravidlům klinického hodnocení, pak budou dostávat buď přípravek TAK-861 nebo přípravek bez účinné látky po dobu 12 týdnů. Na konci klinického hodnocení bude účastníkům nabídnuta možnost pokračování v prodlouženém klinickém hodnocení, ve kterém budou všichni účastníci dostávat TAK-861, aby výzkumní pracovníci mohli shromáždit více informací o bezpečnosti hodnocené léčby. Účastníci, kteří se rozhodnou neúčastnit se prodlouženého klinického hodnocení, budou sledováni po dobu 4 týdnů po poslední dávce.

Skupina klinického hodnocení: Tohoto klinického hodnocení se mohou účastnit ženy a muži, kteří na začátku klinického hodnocení splňují následující klíčová pravidla:

- Jsou ve věku 18 až 70 let.
- Je u nich stanovena diagnóza NT1.
- Mají minimální skóre ESS.
- Mají minimální počet záchvatů kataplexie za týden.
- Mají pozitivní výsledky testů na určitou skupinu genů, které regulují imunitní systém (genotyp lidského leukocytárního antigenu HLA-DQB1*06:02) nebo mají nízké hladiny orexinu v mozkomíšním moku.
- Mají index tělesné hmotnosti (BMI) definovaný v požadavcích klinického hodnocení.

Možní účastníci klinického hodnocení se jej nemohou zúčastnit, pokud:

- Mají zdravotní potíže (jiné než narkolepsie) spojené s nadměrnou spavostí během dne.
- Mají v anamnéze rakovinu během posledních 5 let.
- Mají v anamnéze určité mozkové stavy nebo vážné poranění hlavy.
- Mají v anamnéze infarkt myokardu nebo jiné závažné zdravotní stavy.
- Pravidelně chodí spát po půlnoci, pracují na noční směny nebo mají v plánu během klinického hodnocení cestování s následnou pásmovou nemocí (jet lagem).

Léčba: Účastníci budou náhodně zařazeni buď do skupiny s TAK-861, nebo do skupiny s přípravkem bez účinné látky.

Hodnocený přípravek	TAK-861	Přípravek bez účinné látky (placebo)
Jak se přípravek užívá? (způsob podání)	Hodnocený přípravek se podává ústy	
Jak často se přípravek užívá? (rozvrh)	TAK-861 tablety každý den po dobu 12 týdnů	Tablety přípravku bez účinné látky každý den po dobu 12 týdnů
Podávají se nějaké další léky navíc? (další léky)	Ne	

Etické aspekty: Klinická hodnocení provedená s přípravkem TAK-861 prokázala určité přínosy pro některé účastníky s NT1, jako je větší bdělost a méně záchvatů kataplexie.

Účastníci by však měli zvážit následující možné **vedlejší účinky** přípravku TAK-861:

- Vyšší krevní tlak a tepová frekvence
- Potíže se spánkem (tzv. nespavost)
- Častější nebo naléhavější potřeba močení

Během klinického hodnocení budou muset účastníci navštívit několikrát zdravotnické zařízení. Některé z těchto návštěv budou zahrnovat testy spánku prováděné přes noc. Budou odebrány vzorky krve pro testování bezpečnosti a pro kontrolu hladiny TAK-861 v krvi.

Účastníci si také budou muset denně vést deníky a vyplnit několik dotazníků. Kromě toho účastníci podstoupí při návštěvách zdravotnického zařízení kontrolu (tělesné vyšetření), včetně elektrokardiogramů. Ženy, které se klinického hodnocení zúčastní, si budou muset také udělat těhotenské testy.