



TAK-861（先行経口オレキシン2受容体作動薬）

SLEEP 2024において発表したナルコレプシータイプ1を対象とした臨床第2b相試験データに関する投資家向けコール



2024年6月4日（日本時間） / 2024年6月3日（米国時間）

本資料は、株主、投資家及びアナリストの皆様にご覧いただくことを目的として作成及び配布されるものであり、特定の医薬品等の購入・処方等を促すためのものではありません。本資料は、医療関係者、患者さん、その他上記対象者以外の方を対象にしておらず、上記対象者以外の方による利用、及び、上記目的以外の目的での利用を禁止いたします。

Better Health, Brighter Future

重要な注意事項



本注意事項において、「プレゼンテーション (presentation)」とは、本プレゼンテーションに関して武田薬品工業株式会社（以下、「**武田薬品**」）によって説明又は配布された本書類並びに一切の口頭のプレゼンテーション、質疑応答及び書面又は口頭の資料を意味します。本プレゼンテーション（それに関する口頭の説明及び質疑応答を含みます）は、いかなる法域においても、いかなる有価証券の購入、取得、申込み、交換、売却その他の処分の提案、案内若しくは勧誘又はいかなる投票若しくは承認の勧誘のいずれの一部を構成、表明又は形成するものではなく、またこれを行うことを意図しておりません。本プレゼンテーションにより株式又は有価証券の募集を公に行うものではありません。米国 1933 年証券法の登録又は登録免除の要件に基づいて行うものを除き、米国において有価証券の募集は行われません。本プレゼンテーションは、（投資、取得、処分その他の取引の検討のためではなく）情報提供のみを目的として受領者により使用されるという条件の下で（受領者に対して提供される追加情報と共に）提供されております。

当該制限を遵守しなかった場合には、適用のある証券法違反となる可能性があります。

武田薬品が直接的に、又は間接的に投資している会社は別々の会社になります。本プレゼンテーションにおいて、「武田薬品」という用語は、武田薬品及びその子会社全般を参照するものとして便宜上使用されていることがあります。同様に、「当社 (we、us及びour)」という用語は、子会社全般又はそこで勤務する者を参照していることもあり得ます。これらの用語は、特定の会社を明らかにすることが有益な目的を与えない場合に用いられることもあり得ます。

本プレゼンテーションに記載されている製品名は、武田薬品又は各所有者の商標又は登録商標です。

将来に関する見通し情報

本プレゼンテーション及び本プレゼンテーションに関して配布された資料には、武田薬品の見積もり、予測、目標及び計画を含む武田薬品の将来の事業、将来のポジション及び業績に関する将来見通し情報、理念又は見解が含まれています。将来見通し情報は、「目標にする (targets)」、「計画する (plans)」、「信じる (believes)」、「望む (hopes)」、「継続する (continues)」、「期待する (expects)」、「めざす (aims)」、「意図する (intends)」、「確実にする (ensures)」、「だろう (will)」、「かもしれない (may)」、「すべきであろう (should)」、「であろう (would)」、「かもしれない (could)」、「予想される (anticipates)」、「見込む (estimates)」、「予想する (projects)」、「予測する (forecasts)」、「見通し (outlook)」などの用語若しくは同様の表現又はそれらの否定表現を含むことが多いですが、それに限られるものではありません。

これら将来見通し情報は、多くの重要な要因に関する前提に基づいており、実際の結果は、将来見通し情報において明示又は暗示された将来の結果とは大きく異なる可能性があります。その重要な要因には、日本及び米国の一般的な経済条件を含む武田薬品のグローバルな事業を取り巻く経済状況、競合製品の出現と開発、関連法規の変更、臨床的成功及び規制当局による判断とその時期の不確実性を含む新製品開発に内在する困難、新製品及び既存製品の商業的成功の不確実性、製造における困難又は遅延、金利及び為替の変動、市場で販売された製品又は候補製品の安全性又は有効性に関するクレーム又は懸念、新規コロナウイルス・パンデミックのような健康危機、温室効果ガス排出量の削減又はその他環境目標の達成を可能にする武田薬品の環境・サステナビリティに対する取り組みの成功、人工知能 (AI) を含むデジタル技術の統合をはじめとする、業務効率化、生産性向上又はコスト削減に向けた武田薬品の取り組み、その他の事業再編に向けた取り組みが、期待されるベネフィットに寄与する程度、武田薬品のウェブサイト (<https://www.takeda.com/jp/investors/sec-filings-and-security-reports/>) 又は www.sec.gov において閲覧可能な米国証券取引委員会に提出した Form 20-F による最新の年次報告書並びに武田薬品の他の報告書において特定されたその他の要因が含まれます。武田薬品は、法律や証券取引所の規則により要請される場合を除き、本プレゼンテーションに含まれる、又は武田薬品が提示するいかなる将来見通し情報を更新する義務を負うものではありません。過去の実績は将来の経営結果の指針とはならず、また、本プレゼンテーションにおける武田薬品の経営結果及び情報は武田薬品の将来の経営結果を示すものではなく、また、その予測、予想、保証又は見積もりではありません。

医療情報

本プレゼンテーションには、製品に関する情報が含まれておりますが、それらの製品は、すべての国で発売されているものではなく、また国によって異なる商標、効能、用量等で販売されている場合があります。ここに記載されている情報は、開発品を含むいかなる医療用医薬品を勧誘、宣伝又は広告するものではありません。

本日のトピック



オレキシンプランチャイズの概要

エレナ・コンドラキス

ニューロサイエンス 疾患領域ユニット
オレキシンプランチャイズ デベロップメントヘッド



ナルコレプシータイプ1を対象とした 臨床第2b相試験におけるTAK-861の 有効性および安全性

クリスチャン・フォン・ヘーン

ニューロサイエンス 疾患領域ユニット
クリニカルサイエンス エグゼクティブメディカルディレクター

パネリスト

アンディー・プランプ

リサーチ&デベロップメント プレジデント

エレナ・コンドラキス

ニューロサイエンス疾患領域ユニット
オレキシンプランチャイズ デベロップメントヘッド

クリスチャン・フォン・ヘーン

ニューロサイエンス疾患領域ユニット
クリニカルサイエンス エグゼクティブメディカルディレクター

エリカ・ギル

グローバルプロダクト&ローンチストラテジー ニューロサイエンス ヘッド



質疑応答



TAK-861はナルコレプシータイプ1（NT1）患者さんに対する新たな標準治療を 確立する可能性 – オレキシン領域における当社のリーダーシップの礎を築く



TAK-861 : NT1で先行し迅速に進展

- オレキシン受容体作動薬として初めて上市される可能性。NT1の病態生理の根底にあるオレキシン欠乏*に対処
- NT1の症状全般に対応するベストインクラスのプロファイルを有する可能性

TAK-360 : NT2およびIHでの開発が迅速に続く

- オレキシン欠乏を伴わない適応症に対する新たな化学構造およびプロファイル
- ファストトラック指定を取得
- 2024年4月から健康成人対象の臨床試験が進行中

他の新薬候補群/追加適応症

- **TAK-925 静注製剤** : OSA患者さんにおける麻酔後の回復（臨床第2相試験）**
- 前臨床段階にある差別化された新薬候補群
- 新たに得られるデータに基づき追加適応症の探索

*Dauvilliers, Y., *N Engl J Med*, 2023; **Suzuki M et al., *British Journal of Anaesthesia*, 2024; IARS Conference, Denver, 2023

NT2 : ナルコレプシータイプ 2、IH : 特発性過眠症、OSA : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群

TAK-861は、ナルコレプシータイプ1（NT1）の複数の症状に対して存在する患者さんのニーズに対処できる可能性



現在の治療法は患者さんが抱える負担を部分的に改善するに留まり、全般的な対処はできていない



80%以上の患者さんが**未だ残存症状を経験**¹



治療中の患者さんの多くは**昼寝、運転の制限、学校や仕事での予定変更、強い情動の回避**を続けている¹



NT1と診断された患者さんの**60%近くが**、ナルコレプシーを治療するために**複数の薬剤**を服用²

ナルコレプシー患者さんの更なる改善を願う声

日中の覚醒維持



機能的な改善



**認知機能の改善/
「ブレインフォグ」の軽減**



生活の質（QOL）



米国では約**12万人**³、世界では約**68万人**³の患者さんがNT1に罹患

1. [Data on file] Burden of Illness Study among Patients with Central Disorders of Hypersomnolence in Europe; 2. Abioye, I. et al., Sleep Medicine, 2022 100. S152-S153.; 3. Silber MH et al. Sleep 2002;25:197-202; Heier, M., et al., Acta Neurologica Scandinavica, 2009. 120(4); Hublin, C., et al, Annals of neurology, 1994. 35(6); Wing YK et al. Ann Neurol 2002;51:578-84

ナルコレプシータイプ1 (NT1) の症状はオレキシンニューロンの消失によるもの



典型的なNT1症状



日中の過度の眠気



情動脱力発作 (カタプレキシー)



夜間睡眠障害



入眠時/睡眠覚醒時の幻覚

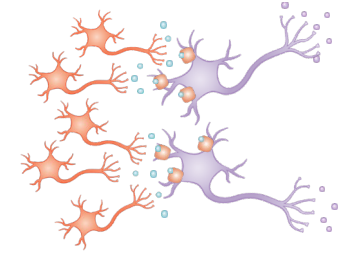


睡眠麻痺

1

健常者

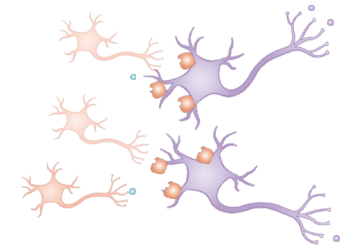
健康なオレキシンニューロンのシナプス後の下流の神経伝達物質活性は正常



2

ナルコレプシータイプ1の患者さん

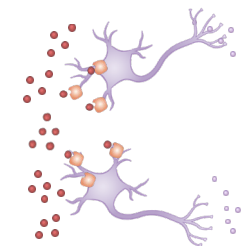
オレキシンニューロンが失われることでオレキシンの供給が低下し、神経伝達物質による下流の神経の活性化が低下



3

特異性の高いOX2R作動薬

オレキシン2受容体作動薬は、内因性オレキシン濃度の低下によって失われた下流の神経伝達物質の活性を回復させる可能性がある



オレキシン2受容体



オレキシン



下流の神経伝達物質



オレキシン2受容体作動薬

標的依存性および非依存性の有害事象を最小限に抑えつつ、 革新的な有効性を発揮するためには最適化された投与レジメンが極めて重要

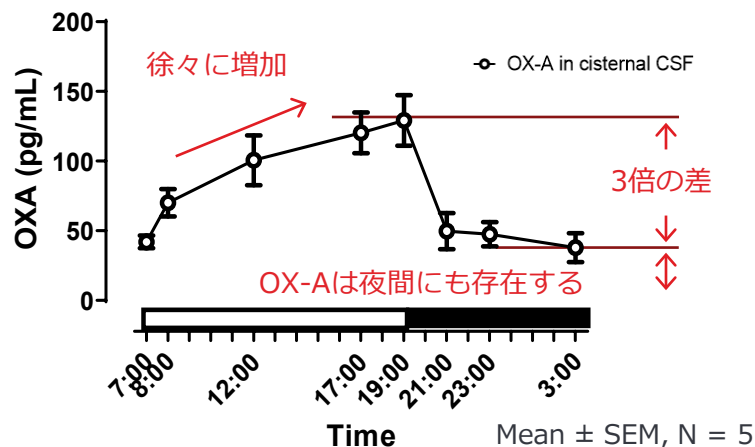


当社の戦略：不必要に過度な覚醒を回避しつつ、有効性を発揮する



サル脳脊髄液中における オレキシン濃度の日内変動

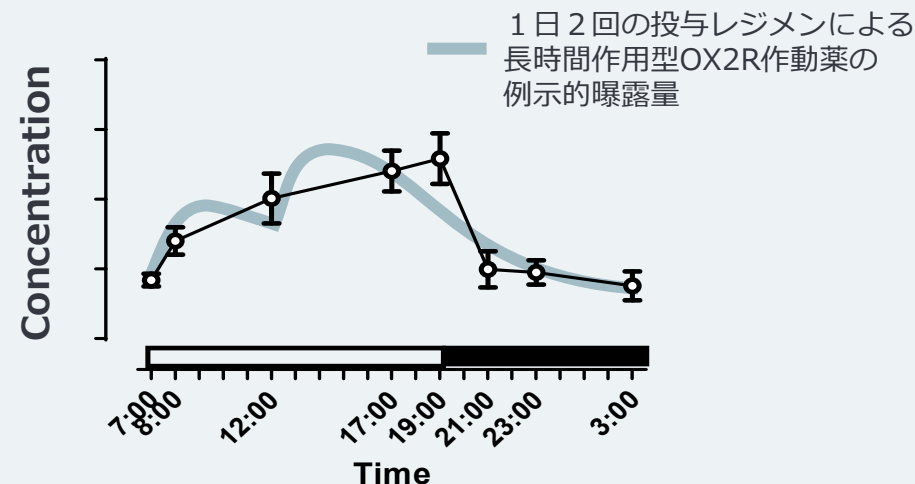
当社の新たな手法により、脳脊髄液中オレキシン-A (OX-A) の正確な測定が可能になった*



- OX-Aは日中に徐々に増加する
- OX-Aは夜間にも存在する
- OX-Aの最大値と最小値の比率は約3倍
- ヒトの薬物動態を予測する信頼性の高いモデル



長時間作用型オレキシン2受容体 (OX2R) 作動薬



- 1日2回投与の長時間作用型オレキシン2受容体作動薬はオレキシン濃度の日内変動を模倣
- 長い半減期により日中は十分な曝露量を維持
- 夜間のオレキシン濃度の水準を模倣し、夜間の曝露量は低下

*Narita et al., ACS Chem Neurosci, 2023

本日のトピック



オレキシンプランチャイズの概要

エレナ・コンドラキス

ニューロサイエンス 疾患領域ユニット
オレキシンプランチャイズ デベロップメントヘッド



ナルコレプシータイプ1を対象とした 臨床第2b相試験におけるTAK-861の 有効性および安全性

クリスチャン・フォン・ヘーン

ニューロサイエンス 疾患領域ユニット
クリニカルサイエンス エグゼクティブメディカルディレクター



質疑応答

パネリスト

アンディー・プランプ

リサーチ&デベロップメントプレジデント

エレナ・コンドラキス

ニューロサイエンス疾患領域ユニット
オレキシンプランチャイズ デベロップメントヘッド

クリスチャン・フォン・ヘーン

ニューロサイエンス疾患領域ユニット
クリニカルサイエンス エグゼクティブメディカルディレクター

エリカ・ギル

グローバルプロダクト&ローンチストラテジー ニューロサイエンス ヘッド



試験デザイン



目的：ナルコレプシータイプ1（NT1）患者を対象とした8週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、TAK-861の4種類の経口投与レジメンの有効性、安全性および忍容性を検討

臨床第2b相試験（2001試験）
8週間の治療期間

無作為化
1：1：1：1：1
精神刺激薬および
抗カタプレキシー薬投与
を中止済みのNT1患者



長期継続投与（LTE）2003試験^a
投与は承認取得まで継続

LTE^bへの任意登録

- 試験を完了した被験者の95%がLTEに登録
- 大多数の患者さんがLTEを継続中、治療期間が1年に達した患者も存在

^a データは今後の学会で発表予定
^b 2001試験の投与8週目終了後、被験者は異なるプロトコルでLTEに参加することが可能

評価項目



主要評価項目

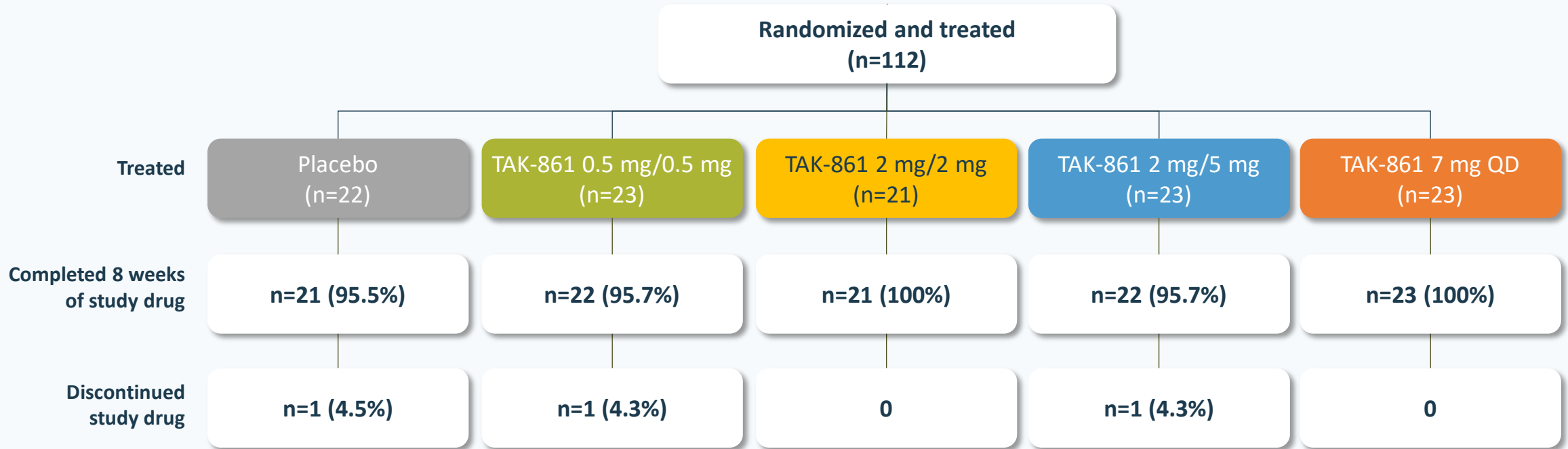
- 覚醒維持検査（MWT）による平均睡眠潜時のベースラインから投与8週目までの変化量



副次評価項目

- エプワース眠気尺度（ESS）の合計スコアのベースラインから投与8週目までの変化量
- 投与8週目時点の1週間あたりのカタプレキシー発現率（WCR）
- 治療下で発現した有害事象（TEAEs）の頻度

8週間の試験期間中、有害事象による中止例はなし

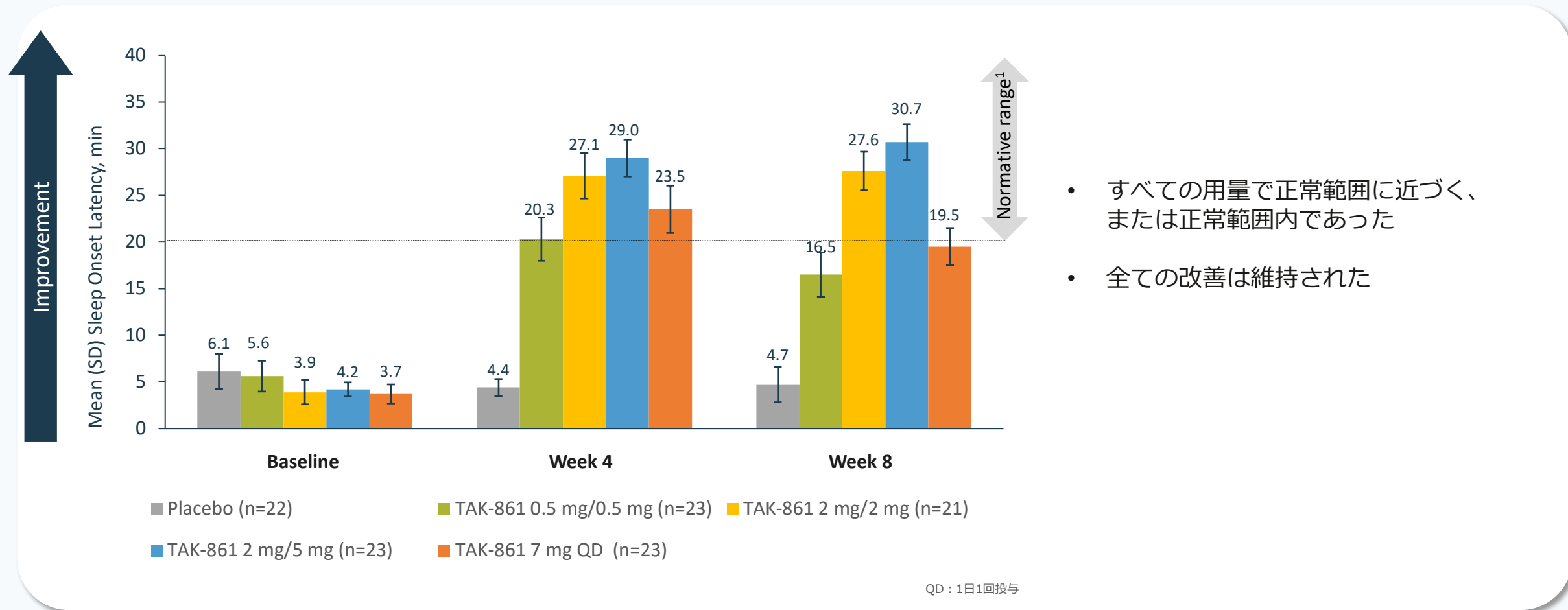


全ての中止例は治験実施計画書からの逸脱によるもの

- 胃バイパス術および重度の胃食道逆流症の既往があり、43日目に投与基準を満たさなかったため中止（プラセボ、n=1）
- 投与14日目の尿検査でアンフェタミン陽性（0.5mg/0.5mg、n=1）
- 42日目に妊娠を検出（2mg/5mg、n=1）

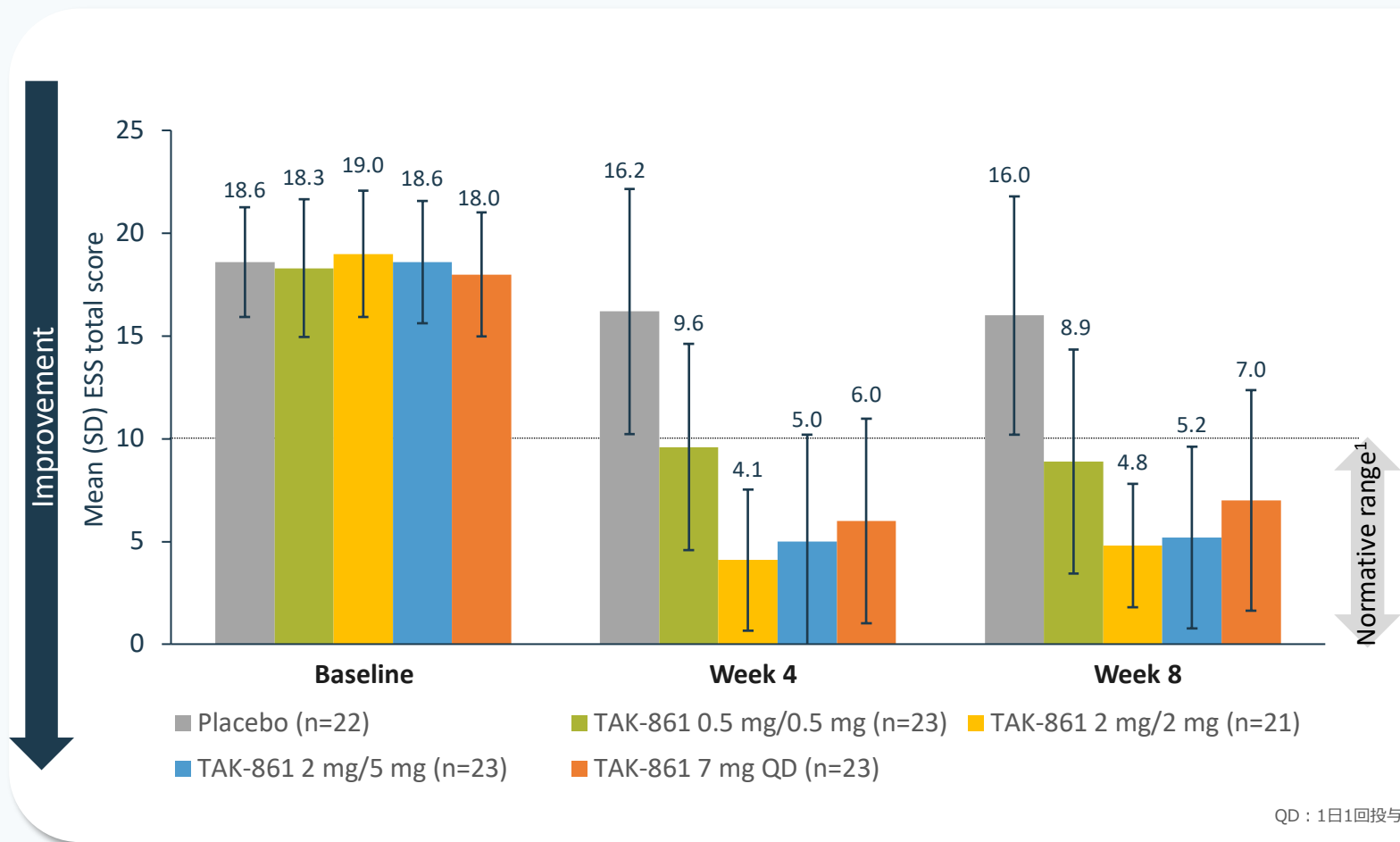
QD : 1日1回投与

TAK-861は覚醒維持検査（MWT）において、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある睡眠潜時の延長を示した



1. Doghramji K, et al. ,*Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 103: 554-62.

TAK-861を使用した被験者の大部分は、 健常者と同等のエプワース眠気尺度（ESS）スコア（10以下）を達成

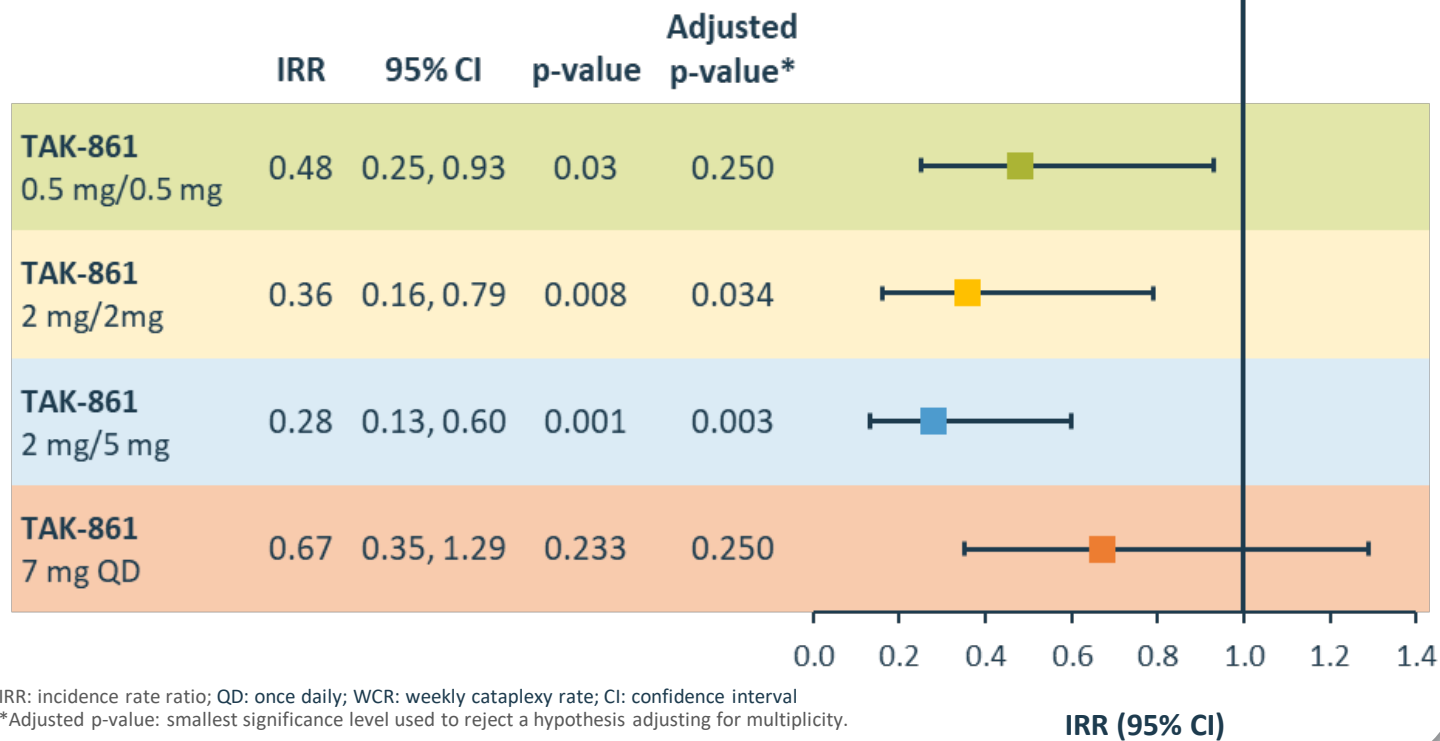


- TAK-861のすべての用量において、ESSで測定された主観的な覚醒度の有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた
- 投与8週後：正常範囲であるESS≤10に達した被験者の割合
 - プラセボ 19.0%
 - 0.5mg/0.5mg 66.7%
 - 2mg/2mg 95.2%
 - 2mg/5mg 81.8%
 - 7mg QD 73.9%
- 全ての改善は維持された

1. Johns MW, *Sleep* 1991; 14: 540-5.

TAK-861はプラセボと比較し、 情動脱力発作（カタプレキシー）を有意に抑制

**WCR Incidence Rate Ratio
Relative to Placebo at Week 8**



- 1日2回投与は、1週間あたりのカタプレキシーの発現数を0回近くまで有意に減少
- 投与8週後：WCR中央値
 - プラセボ 4.1
 - 0.5mg/0.5mg 1.4
 - 2mg/2mg 0.7
 - 2mg/5mg 0.7
 - 7mg QD 4.3
- 全ての改善は維持された

TAK-861はナルコレプシータイプ1患者において、8週間にわたり概ね安全かつ良好な忍容性を示した



試験期間中、治療に関連した重篤な有害事象または有害事象による投与中止はなかった



最も頻度が高かった有害事象は、不眠症、尿意切迫および頻尿、唾液分泌過多であった



大部分の有害事象の重篤度は軽度から中等度であり、投与から1~2週間以内に発現し、一過性であった



臨床第2b相試験または進行中の長期継続投与試験において、肝毒性または視覚障害は報告されていない

	Placebo (n=22)	TAK-861 0.5 mg/0.5 mg (n=23)	TAK-861 2 mg/2 mg (n=21)	TAK-861 2 mg/5 mg (n=23)	TAK-861 7 mg QD (n=23)
Any TEAE	7 (31.8)	13 (56.5)	15 (71.4)	21 (91.3)	21 (91.3)
• Mild	5 (22.7)	10 (43.5)	6 (28.6)	11 (47.8)	12 (52.2)
• Moderate	2 (9.1)	3 (13.0)	5 (23.8)	8 (34.8)	8 (34.8)
• Severe	0	0	4 (19.0)	2 (8.7)	1 (4.3)
Most common*					
• Insomnia	1 (4.5)	5 (21.7)	10 (47.6)	13 (56.5)	15 (65.2)
• Micturition urgency	1 (4.5)	5 (21.7)	4 (19.0)	12 (52.2)	9 (39.1)
• Micturition frequency	1 (4.5)	3 (13.0)	7 (33.3)	7 (30.4)	12 (52.2)
• Salivary hypersecretion	1 (4.5)	2 (8.7)	2 (9.5)	6 (26.1)	2 (8.7)
Any serious TEAE	0	0	0	1 (4.3) [†]	0
Any drug-related TEAE	3 (13.6)	12 (52.2)	14 (66.7)	20 (87.0)	20 (87.0)

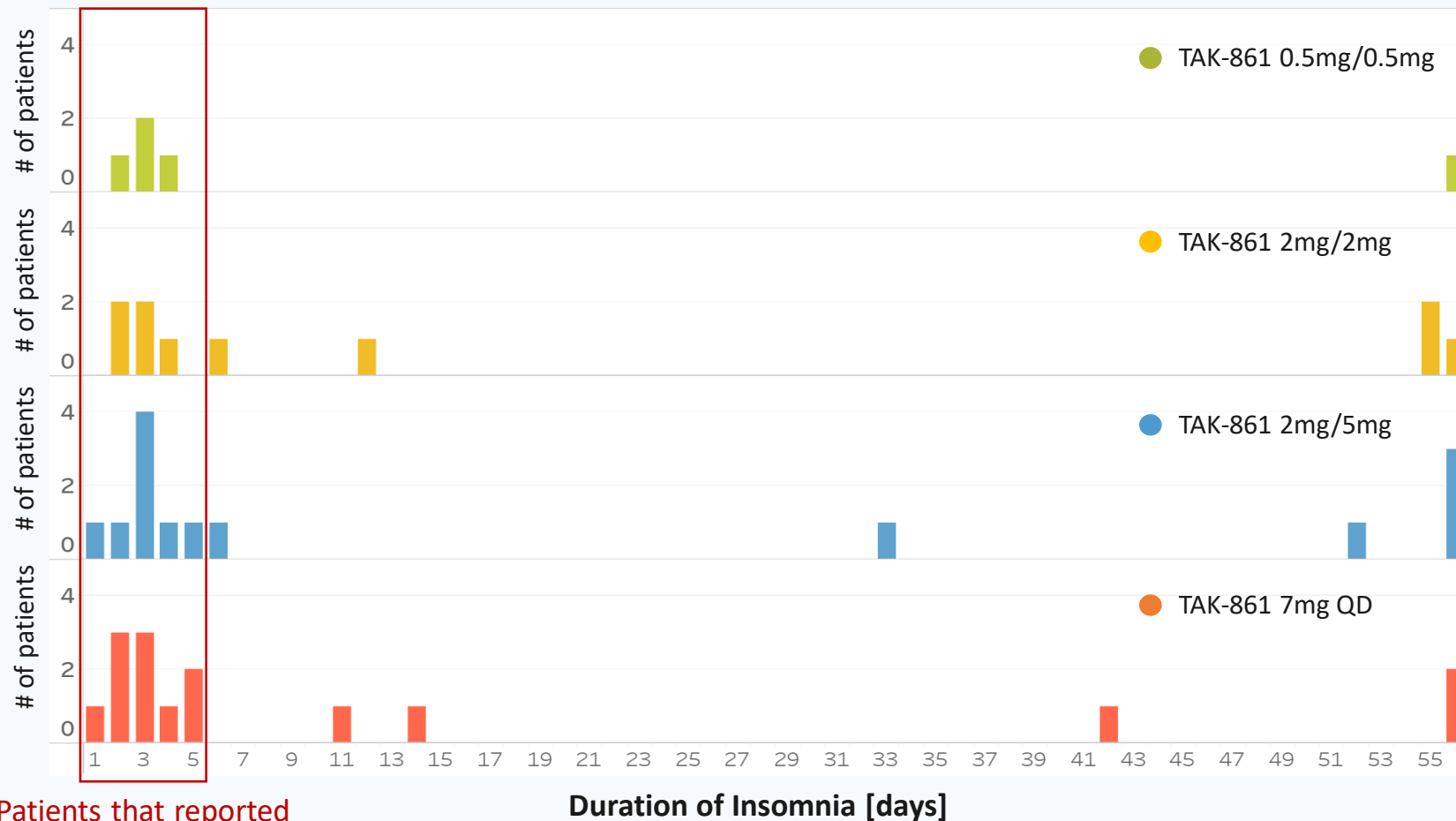
TEAEは治療薬の初回投与またはその後に発現した有害事象。

*被験者全体の10%以上で報告された。† ナルコレプシーの薬剤または症状とは無関係（足関節骨折）。

AE：有害事象、QD：1日1回、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

大部分の不眠症状は軽度または中等度であり、5日以内に回復

Number of days Insomnia Persisted



Patients that reported insomnia for ≤5 days

- 不眠症状を含む有害事象による投与中止はなかった
- 医療介入を必要とする不眠症状はなかった

TAK-861は、ナルコレプシータイプ1患者にとって重要な 疾病負荷の軽減に対処する

プレゼンテーション #1318

主要評価項目:

- 睡眠潜時の改善 (MWT)

副次評価項目:

- 被験者の申告による眠気の減少 (ESS)
- 情動脱力発作 (カタプレキシー) の頻度の減少 (WCR)
- 治療下で発現した重篤な有害事象の発現はなし

プレゼンテーション #1317

- 医師 (CGI) と被験者 (PGI、NSS-CT) のそれぞれの視点から評価したナルコレプシー症状の重症度の改善



ポスター P427

- 高い治療満足度
- 被験者の大部分において、ナルコレプシー症状および機能の有意な改善

ポスター P418

- ナルコレプシーに特異的な機能低下の改善 (FINI)
- 心身の健康状態を評価する一般的な健康関連の生活の質 (SF-36) および全般的な健康状態 (EQ-5D-5L) の改善

結論

TAK-861 ナルコレプシータイプ1（NT1）臨床第2相試験



TAK-861は、8週間の治療期間中、プラセボと比較して、複数の客観的および主観的評価項目において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した

- 大部分のNT1患者のエプワース眠気尺度（ESS）および覚醒維持検査（MWT）が正常範囲内に収まった
- TAK-861の有効性は8週間の治療期間終了後も持続した



TAK-861の安全性および忍容性は概ね良好

- 治療に関連した重篤な有害事象、有害事象による投与中止はなかった。有害事象の大部分は軽度から中等度であり、治療を要さず回復した
- 頻度が高かった有害事象は、本剤の作用標的に依存する既知のものであった。有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図データに関連する新たな安全性リスクは認められなかった
- 臨床第2b相試験および現在進行中の長期継続投与試験において、肝毒性および視覚障害の事例は認められていない



TAK-861の最適化されたプロファイルは、標的依存性および非依存性の有害事象を最小限に抑えつつ有効性を発揮

- 本試験成績は、TAK-861がNT1患者の疾患負担を全般的に軽減するという革新的な有効性を示す可能性を示唆
- TAK-861は、2024年度上期に臨床第3相試験に移行する予定

複数の新薬候補フランチャイズにより個別化された治療が可能に 当社はオレキシンの可能性を最大限に引き出し、オレキシン治療薬の分野を推進



TAK-861 : 先行する経口薬

NT1の治療薬としてファースト・イン・クラスの 可能性を持つオレキシン2受容体作動薬

- 臨床第2b相試験が完了 - 2024年1月
- FDAよりブレイクスルーセラピー指定 - 2024年4月
- 長期継続投与試験が進行中
 - 患者さんの大多数が長期継続投与試験 (LTE) に参加し、一部の患者さんの投与期間は1年に到達
 - 承認取得まで継続
- 次のステップ：
臨床第3相試験を開始 - 2024年度上期

TAK-360 : 次世代経口薬

新たな化学構造の系列であり、異なるプロファイル

- 治験許可申請 (IND) が承認 - 2024年4月
- ファストトラック指定 - 2024年4月
- 健康成人における臨床第1相試験が進行中
- 次のステップ：
ナルコレプシータイプ2 (NT2) / 特発性過眠症 (IH) での臨床第2相試験を開始

TAK-925 : 静注製剤

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA) 患者さんにおける 麻酔後の回復のための即効性急性治療薬

- OSA患者さんにおける麻酔後の回復を対象とした臨床第2相試験が進行中*
 - プルーフ・オブ・コンセプト - 2024年度
- 次のステップ：
臨床第2相試験のデータに基づき、術後麻酔からの回復およびその他の院内使用を目的とした効能で臨床第3相試験への進展を判断

オレキシン治療薬の創薬と開発への継続的なコミットメント

前臨床段階にある化学的および薬理学的プロファイルの異なる追加の新規候補物質

新たなデータに基づく追加適応症の探索

診断の精度を高め、治療成績を改善するための臨床ツールおよび新規デジタルツールの活用

*Suzuki M et al., British Journal of Anaesthesia, 2024; IARS Conference, Denver, 2023

本日のトピック



オレキシフランチाइズの概要

エレナ・コンドラキス

ニューロサイエンス 疾患領域ユニット
オレキシフランチाइズ デベロップメントヘッド



ナルコレプシータイプ1を対象とした 臨床第2b相試験におけるTAK-861の 有効性および安全性

クリスチャン・フォン・ヘーン

ニューロサイエンス 疾患領域ユニット
クリニカルサイエンス エグゼクティブメディカルディレクター

質疑応答

パネリスト

アンディー・プランプ

リサーチ&デベロップメントプレジデント

エレナ・コンドラキス

ニューロサイエンス疾患領域ユニット
オレキシフランチाइズ デベロップメントヘッド

クリスチャン・フォン・ヘーン

ニューロサイエンス疾患領域ユニット
クリニカルサイエンス エグゼクティブメディカルディレクター

エリカ・ギル

グローバルプロダクト&ローンチストラテジー ニューロサイエンス ヘッド





Appendix

- **覚醒維持検査 (MWT)** : 覚醒傾向を定量化するために眠気を誘う状況下（暗く静かな部屋などの眠気を誘発する環境）で覚醒を維持する能力を測定する日中の睡眠ポリグラフ検査
- **エプワース眠気尺度 (ESS)** : 日中にどれくらい眠りに落ちやすいかを確認するための短い自己評価テストであり、8つの質問で測定されるエプワース眠気尺度の総得点は0~24点（各質問は0~3点）。0~10点は日中の眠気が正常レベルであり、11点以上は過度の日中の眠気を反映すると考えられる
- **1週間あたりのカタプレキシー発現率 (WCR)** : 1週間あたりの情動脱力発作（カタプレキシー：不随意筋緊張の突然の消失）の平均回数
- **略語** :
 - **CGI-C** : Clinical Global Impression of Change（臨床全般印象度）
 - **CI** : Confidence Interval（信頼区間）
 - **CSF** : Cerebrospinal Fluid（脳脊髄液）
 - **EQ-5D-5L** : EuroQol-5 Dimensions 5-Levels（自己評価によるQOLの評価指標）
 - **ET** : Early Termination（早期中止）
 - **FINI** : Functional Impacts of Narcolepsy Instrument（ナルコレプシーによる機能的影響の評価尺度）
 - **HLA** : Human Leukocytic Antigen（ヒト白血球抗原）
 - **IRR** : Incidence Rate Ratio（罹患比率）
 - **LTE** : long-term extension（長期継続投与試験）
 - **NSS-CT** : Narcolepsy severity scale（ナルコレプシー重症度スケール）
 - **nPSG** : nocturnal Polysomnography（夜間睡眠ポリグラフ検査）
 - **PGI-C** : Patient Global Impression of Change（患者心象変化）
 - **PSG** : Polysomnography（睡眠ポリグラフ検査）
 - **QD** : Once Daily（1日1回投与）
 - **SF-36** : 36-item Short Form Survey（自己報告式の健康状態調査票）
 - **TEAE** : treatment-emergent Adverse Event（治療下で発現した有害事象）



SLEEP 2024で発表した メディカルプレゼンテーション

スライド24 : ナルコレプシータイプ1を対象とした
経口オレキシン2受容体作動薬TAK-861の有効性および安全性
に関する臨床第2相試験結果について (LBA1318 Non-CME)

スライド44 : 経口オレキシン受容体2作動薬TAK-861の
ナルコレプシータイプ1における症状の重篤度に及ぼす影響に
関する臨床第2相試験結果について (LBA1317 Non-CME)

SLEEP 2024

HOUSTON, TX
JUNE 1-5

Efficacy and Safety of TAK-861, an Oral Orexin Receptor 2 Agonist, in Individuals With Narcolepsy Type 1: Results From a Phase 2 Study

Yves Dauvilliers, MD, PhD

A JOINT MEETING

AASM American Academy of
SLEEP MEDICINE™

S Sleep Research Society®
Advancing Sleep & Circadian Science

- This work was funded by Takeda Pharmaceutical Company Limited.

LBA1318 (Non-CME)

Contributors

**Yves Dauvilliers,^{1,2*} Giuseppe Plazzi,^{3,4*} Emmanuel Mignot,⁵ Gert Jan Lammers,^{6,7} Rafael del Rio Villegas,^{8,9}
Ramin Khatami,^{10,11} Harisha Kadali,¹² Ellie Stukalin,¹² Yaming Hang,¹² Anson Abraham,¹² Philipp von Rosenstiel,¹²
Shinichiro Tanaka,¹² Melissa Naylor,¹² Alice Cai,¹² Tina Olsson¹²**

***Co-first authors**

¹National Reference Network for Narcolepsy, Sleep and Wake Disorders Centre, Department of Neurology, Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, France

²University of Montpellier, INSERM Institute for Neurosciences Montpellier, Montpellier, France

³Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio-Emilia, Modena, Italy

⁴IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy

⁵Stanford Center for Sleep Sciences and Medicine, Redwood City, CA, USA

⁶Sleep Wake Centre, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede, Netherlands

⁷Department of Neurology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands

⁸Neurophysiology and Sleep Disorders Unit, Vithas Hospitals, Madrid, Spain

⁹Universidad CEU San Pablo, CEU Universities, Madrid, Spain

¹⁰Centre of Sleep Medicine and Sleep Research, Klinik Barmelweid AG, Barmelweid, Switzerland

¹¹Department of Neurology, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

¹²Takeda Development Center Americas, Inc., Cambridge, MA, USA

Disclosures

Disclosures

- Yves Dauvilliers received funds for seminars, board engagements, and travel to conferences from Jazz, Orexia, Idorsia, Takeda, Avadel, and Bioprojet
- Giuseppe Plazzi received consultancy fees from Bioprojet, Jazz Pharmaceuticals, Orexia, and Takeda
- Emmanuel Mignot received consulting fees from Ambulatory monitoring, Jazz Pharmaceuticals, and Takeda; research grant or trials to Stanford from Apple, Avadel, Eisai, Jazz Pharmaceuticals, and Takeda; travel funding from Harmony Biosciences, Paladin Labs, and Takeda; stock options from Centessa
- Gert Jan Lammers received grants, consulting fees, travel support, or board engagement from Alkermes, Bioprojet, Idorsia, Jazz, Takeda, and UCB
- Rafael del Rio Villegas received consultancy fees from Bioprojet and Takeda; and travel funds from Bioprojet, Jazz, and Takeda
- Ramin Khatami received consulting fees, travel support, or board engagement from Bioprojet, Idorsia, Jazz, and Takeda
- Harisha Kadali, Ellie Stukalin, Yaming Hang, Anson Abraham, Philipp von Rosenstiel, Shinichiro Tanaka, Melissa Naylor, Alice Cai, and Tina Olsson are employees of Takeda Development Center Americas, Inc., and stockholders in Takeda Pharmaceutical Company Limited

Acknowledgments

- **This work was funded by Takeda Pharmaceutical Company Limited**
- Under the direction of the authors, Ashley Oney, MD, Alison Gagnon, PhD, CMPP, and Lindsay Napier, PhD, CMPP, employees of Excel Scientific Solutions, Inc., provided writing assistance for this presentation. Editorial assistance in formatting, proofreading, and copy editing also was provided by Excel Scientific Solutions, Inc. Takeda Development Center Americas, Inc., provided funding to Excel Scientific Solutions, Inc., for support in writing and editing this presentation

Conflict of Interest Disclosures for Speakers

To review this speaker's disclosure information, please visit sleepmeeting.org.

SLEEP 2024 Photography Policy



- Photography **IS NOT** permitted during this lecture.
- Attendees may not use flash photography or otherwise distract the presenters and/or attendees.

NT1 background

- **Narcolepsy type 1 (NT1)** is a chronic, rare, neurological central disorder of hypersomnolence caused by a significant loss of orexin neurons, resulting in low levels of orexin neuropeptides in the brain and cerebrospinal fluid^{1,2}
- **NT1** is typically characterized by symptoms affecting sleep-wake regulation and is associated with cognitive dysfunction and markedly reduced quality of life¹⁻³
- No currently available treatments target the underlying pathophysiology of NT1

NT1 Symptoms:



Excessive Daytime Sleepiness (EDS)



Cataplexy



Disrupted nighttime sleep (DNS)




Hypnagogic/hypnopompic hallucinations



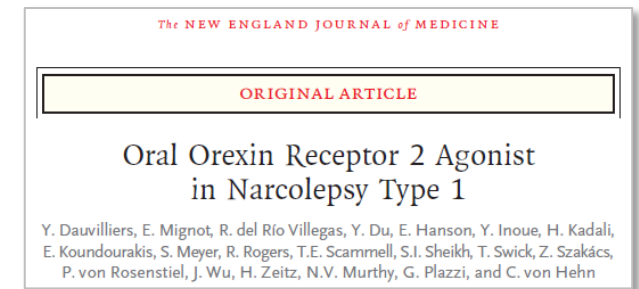
Sleep paralysis


1. Scammell TE, *N Engl J Med* 2015;373:2654–62. 2. International Classification of Sleep Disorders. Third Ed. Darien, IL: AASM; 2014. 3. American Psychiatric Association. Sleep–Wake Disorders; Narcolepsy. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). Washington, DC: APA; 2013:372–382.


TAK-861 background

 Previous orexin receptor 2 (OX2R) agonists showed promising efficacy but clinical development was stopped due to safety concerns¹

	TAK-994 30 mg BID	TAK-994 90 mg BID	TAK-994 180 mg BID
MWT – LSM change from baseline to week 8	23.9 min	27.4 min	32.6 min
ESS – LSM change from baseline to week 8	-12.2	-13.5	-15.1
WCR – Incidence rate at week 8	0.27	1.14	0.88



 **TAK-861** is a next-generation, oral, highly potent, OX2R-selective agonist that was designed to optimize the pharmacokinetic profile and balance between transformative efficacy and on-target and off-target safety^{2,3}

 **TAK-861** has been shown to improve objective and subjective measures of wakefulness (mean sleep latency on the Maintenance of Wakefulness Test [MWT]) and sleepiness (Epworth Sleepiness Scale [ESS]) in sleep-deprived healthy adults and a cohort of patients with NT1 treated for 28 days^{4,5}

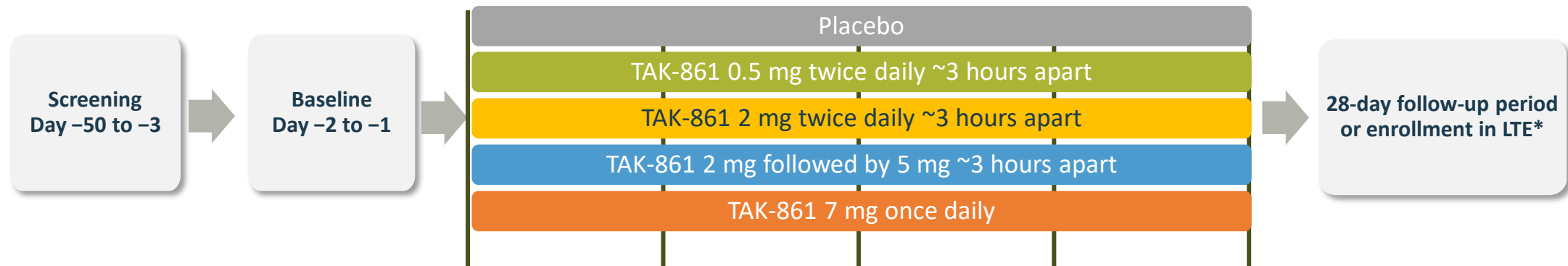
WCR, weekly cataplexy rate. **1.** Dauvilliers et al., *N Engl J Med*, 2023 Jul 27;389(4):309-321 **2.** Mitsukawa K et al., *Sleep Medicine* 2024;115(S1):12. **3.** Kimura H et al., *Sleep Medicine* 2024;115(S1):16. **4.** Naylor M. et al., *Sleep Medicine* 2024;115(S1):225. **5.** Takeda data on file.

Study design



Objective: To assess the efficacy, safety, and tolerability of 4 oral dose regimens of TAK-861 in participants with NT1 in an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study

8-week treatment period



<i>Endpoints</i>		<i>Baseline</i>	<i>Week 2</i>	<i>Week 4</i>	<i>Week 6</i>	<i>Week 8</i>
Primary	MWT	X		X		X
Secondary	ESS	X	X	X		X
Secondary	WCR	X	X	X	X	X
Secondary	Adverse events	X	X	X	X	X

ESS, Epworth Sleepiness Scale; LTE, long-term extension; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; WCR, weekly cataplexy rate.

*After the week 8 visit, participants had the option to participate in an LTE study under a separate protocol.

Study population



Inclusion Criteria

- Aged 18–70 years (16–70 in Japan)
- BMI 18–40 kg/m²
- ICSD-3–confirmed diagnosis of NT1*
- Epworth Sleepiness Score >12 on day –1
- ≥4 partial and/or complete episodes of cataplexy/week during screening
- Positive for HLA genotype HLA-DQB1*06:02 OR <110 pg/mL concentration of orexin/hypocretin-1 in cerebrospinal fluid



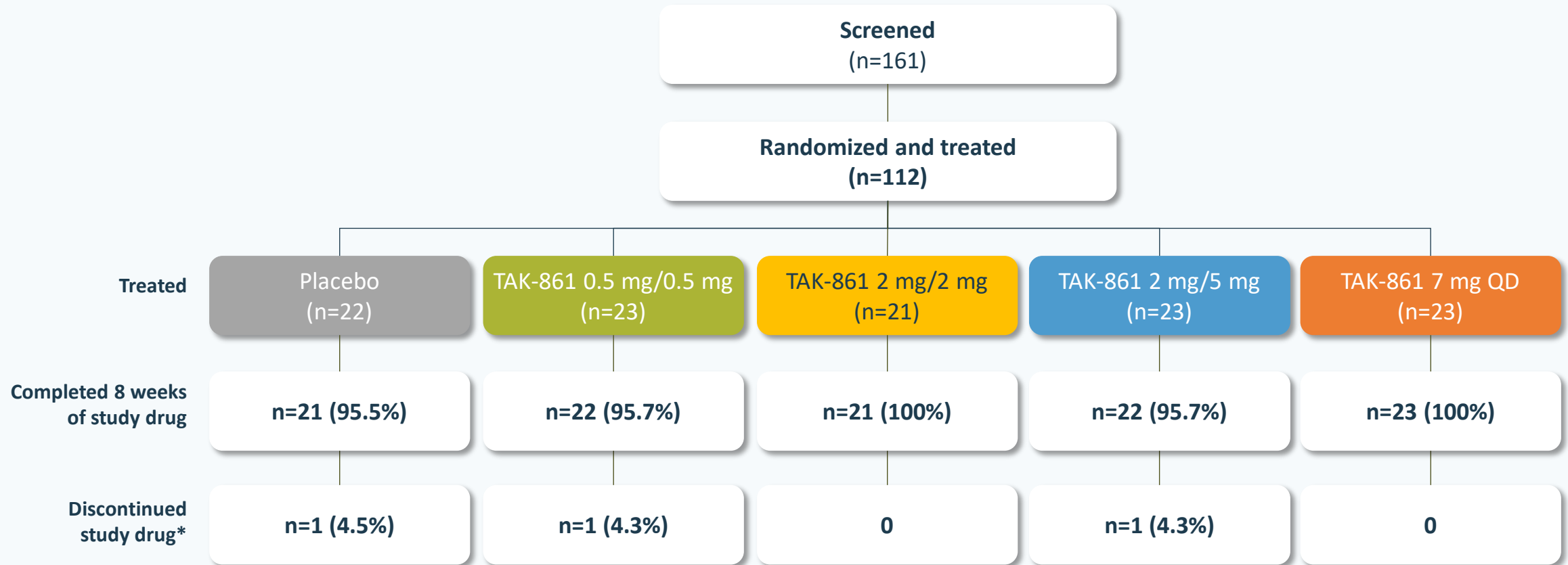
Exclusion Criteria

- Current medical disorder other than NT1 associated with EDS
- A current medical condition that the investigator deems would preclude enrollment
- Medically significant hepatic or thyroid disease or current/recurrent GI disease that affects absorption of drugs
- Participation in another investigational drug study within 60 days of study start
- Use of excluded food products or prohibited medications within 7 days of study start

EDS, excessive daytime sleepiness; GI, gastrointestinal; HLA, human leukocyte antigen; ICSD-3, the International Classification of Sleep Disorders (3rd edition); NT1, narcolepsy type 1.

*Based on the ICSD-3 by polysomnography/Multiple Sleep Latency Test, performed in the last 10 years.

Participant disposition



***All discontinuations owing to protocol deviation**

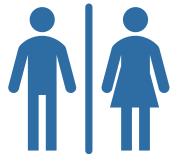
QD, once daily. History of gastric bypass and severe gastroesophageal reflux disease, discontinued at day 43 for not meeting entry criteria (placebo, n=1), urine dip stick positive for amphetamines at day 14 visit (0.5 mg/0.5 mg, n=1), pregnancy detected on day 42 visit (2 mg/5 mg, n=1).

Baseline characteristics

Overall population (n=112)



Mean **34.0** years



51.8% female

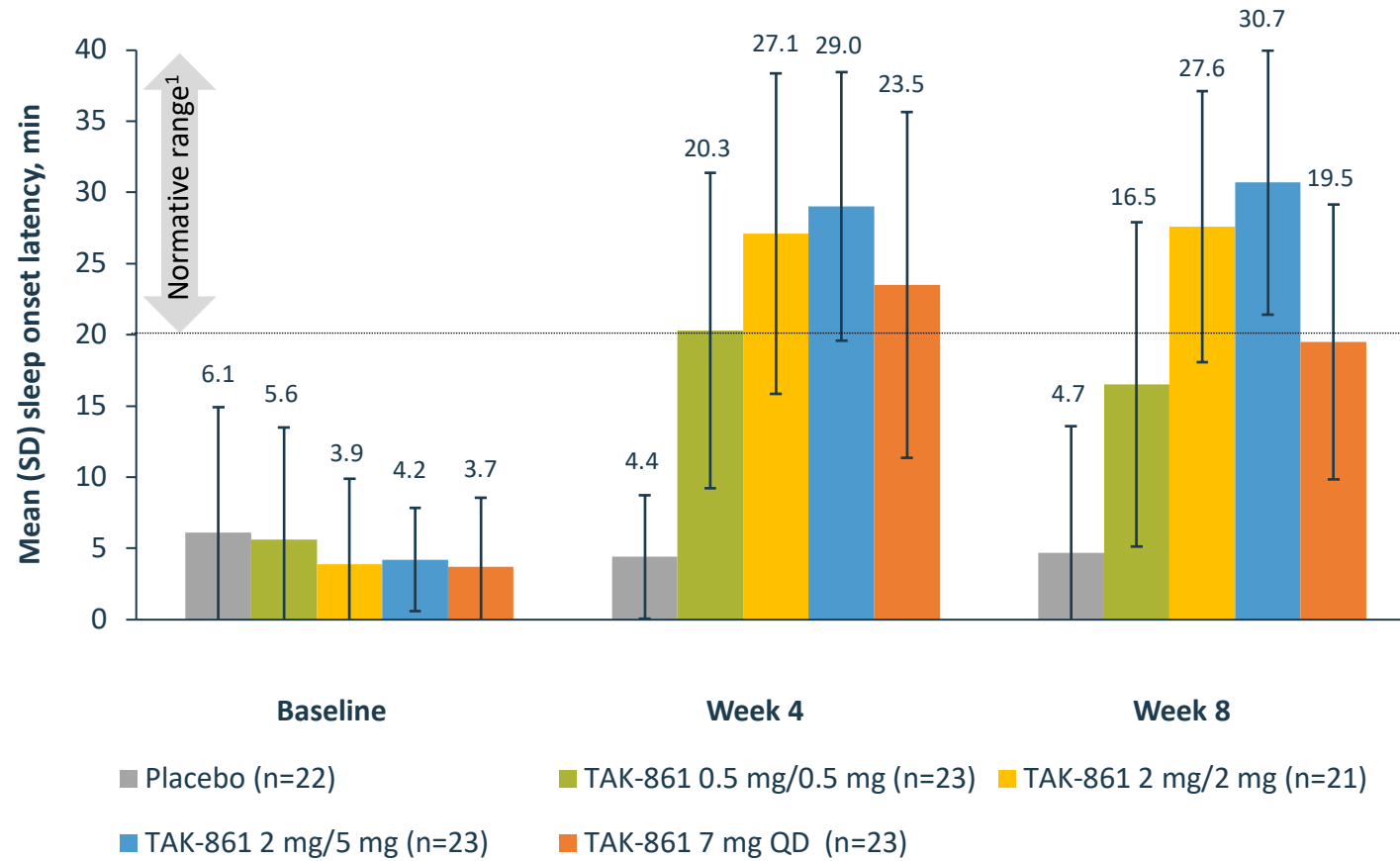


7.1% Asian
5.4% Black/African American
85.7% White

	Placebo (n=22)	TAK-861 0.5/0.5 mg (n=23)	TAK-861 2/2 mg (n=21)	TAK-861 2/5 mg (n=23)	TAK-861 7 mg QD (n=23)
Age (years), mean (SD)	37.5 (11.9)	32.7 (11.1)	31.7 (11.3)	34.7 (11.5)	33.3 (11.9)
Female, n (%)	14 (63.6)	11 (47.8)	9 (42.9)	14 (60.9)	10 (43.5)
Race, n (%)					
Asian	1 (4.5)	2 (8.7)	0	3 (13.0)	2 (8.7)
Black/African American	2 (9.1)	1 (4.3)	2 (9.5)	0	1 (4.3)
White	19 (86.4)	19 (82.6)	19 (90.5)	19 (82.6)	20 (87.0)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	28.3 (4.4)	26.7 (5.9)	26.0 (3.4)	28.0 (5.2)	26.3 (4.3)
Years since diagnosis, mean (SD)	10.4 (10.0)	5.6 (4.1)	9.5 (6.6)	8.1 (6.5)	7.4 (7.8)
Sleep latency on the MWT (min), mean (SD)	6.1 (8.8)	5.6 (7.9)	3.9 (6.0)	4.2 (3.6)	3.6 (4.9)
ESS total score, mean (SD)	18.6 (2.7)	18.3 (3.4)	19.0 (3.1)	18.6 (3.0)	18.0 (3.0)
Weekly cataplexy rate					
Mean (SD)	23.1 (25.7)	18.6 (16.9)	21.0 (30.0)	15.7 (13.5)	31.1 (29.1)
Median	13.3	11.0	11.3	9.5	20.0

ESS, Epworth Severity Score; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; QD, once daily; WCR, weekly cataplexy rate.

TAK-861 resulted in significantly increased sleep onset latency on the MWT vs placebo



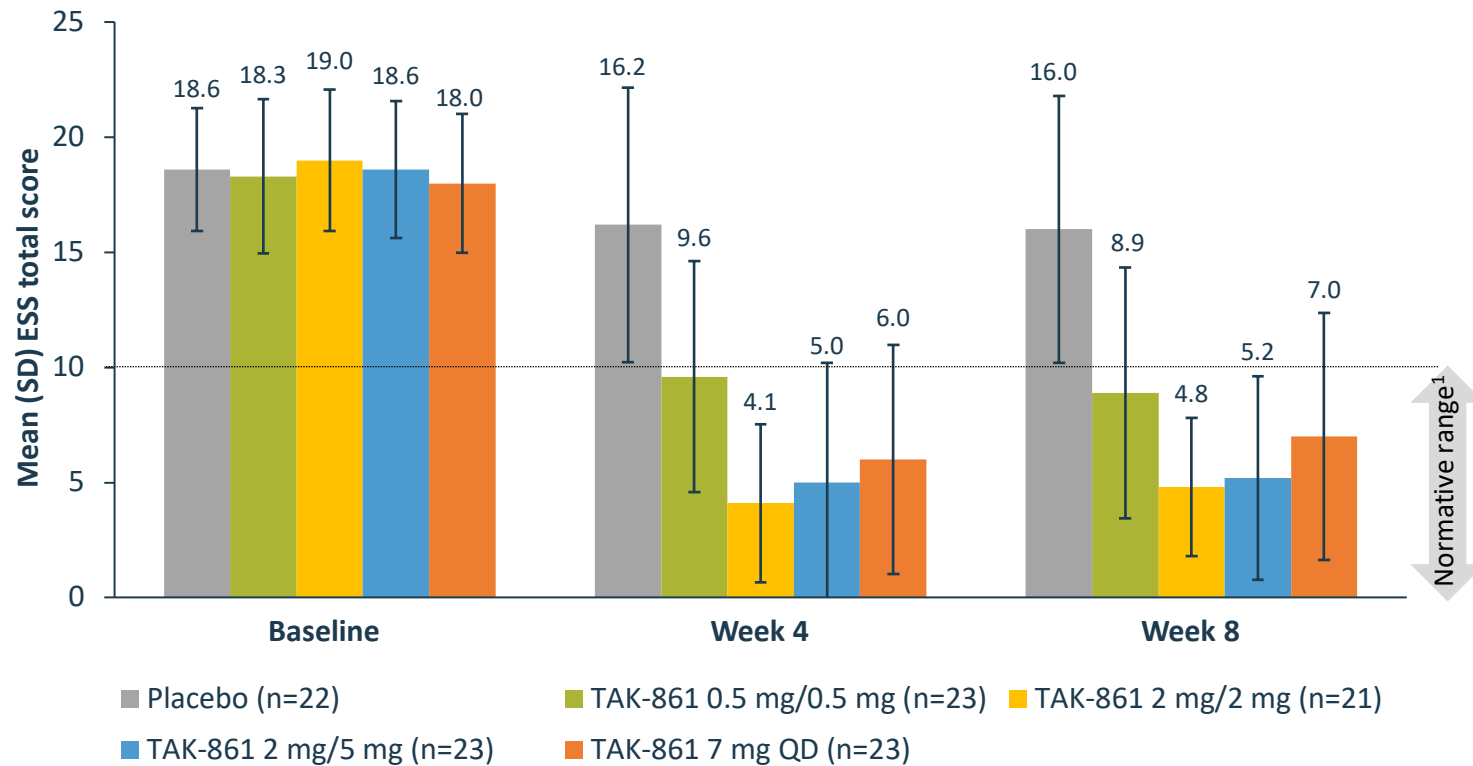
Primary analysis at week 8

	LS mean (SE) change from baseline to week 8	LS mean (95% CI) difference vs placebo at week 8
Placebo	-1.16 (2.06)	—
TAK-861 0.5/0.5 mg	12.49 (2.13)	13.65 (7.74, 19.57) P=0.001
TAK-861 2/2 mg	23.50 (2.04)	24.67 (18.87, 30.46) P<0.001
TAK-861 2/5 mg	25.42 (2.07)	26.58 (20.81, 32.35) P<0.001
TAK-861 7 mg QD	14.96 (1.95)	16.13 (10.49, 21.76) P<0.001

LS, least squares; QD, once daily; MWT, Maintenance of Wakefulness Test. P-values shown have been adjusted for multiplicity.

1. Doghramji K, et al. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 103: 554-62.

TAK-861 resulted in significantly decreased ESS total score vs placebo



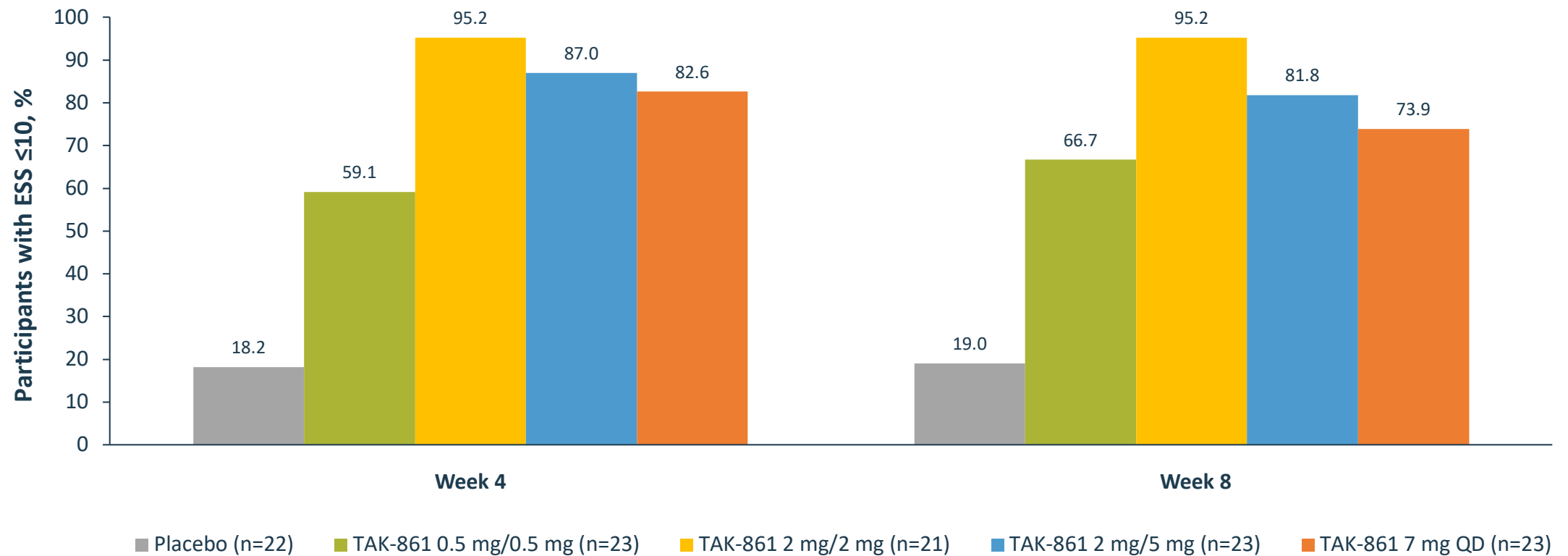
Primary analysis at week 8

	LS mean (SE) change from baseline to week 8	LS mean (95% CI) difference vs placebo at week 8
Placebo	-2.50 (1.11)	—
TAK-861 0.5/0.5 mg	-8.92 (1.09)	-6.42 (-9.53, -3.32) P=0.004
TAK-861 2/2 mg	-13.79 (1.12)	-11.30 (-14.44, -8.16) P<0.001
TAK-861 2/5 mg	-12.81 (1.07)	-10.31 (-13.35, -7.27) P<0.001
TAK-861 7 mg QD	-11.29 (1.06)	-8.79 (-11.84, -5.75) P<0.001

ESS, Epworth Sleepiness Scale; LS, least squares; QD, once daily. P-values shown have been adjusted for multiplicity.

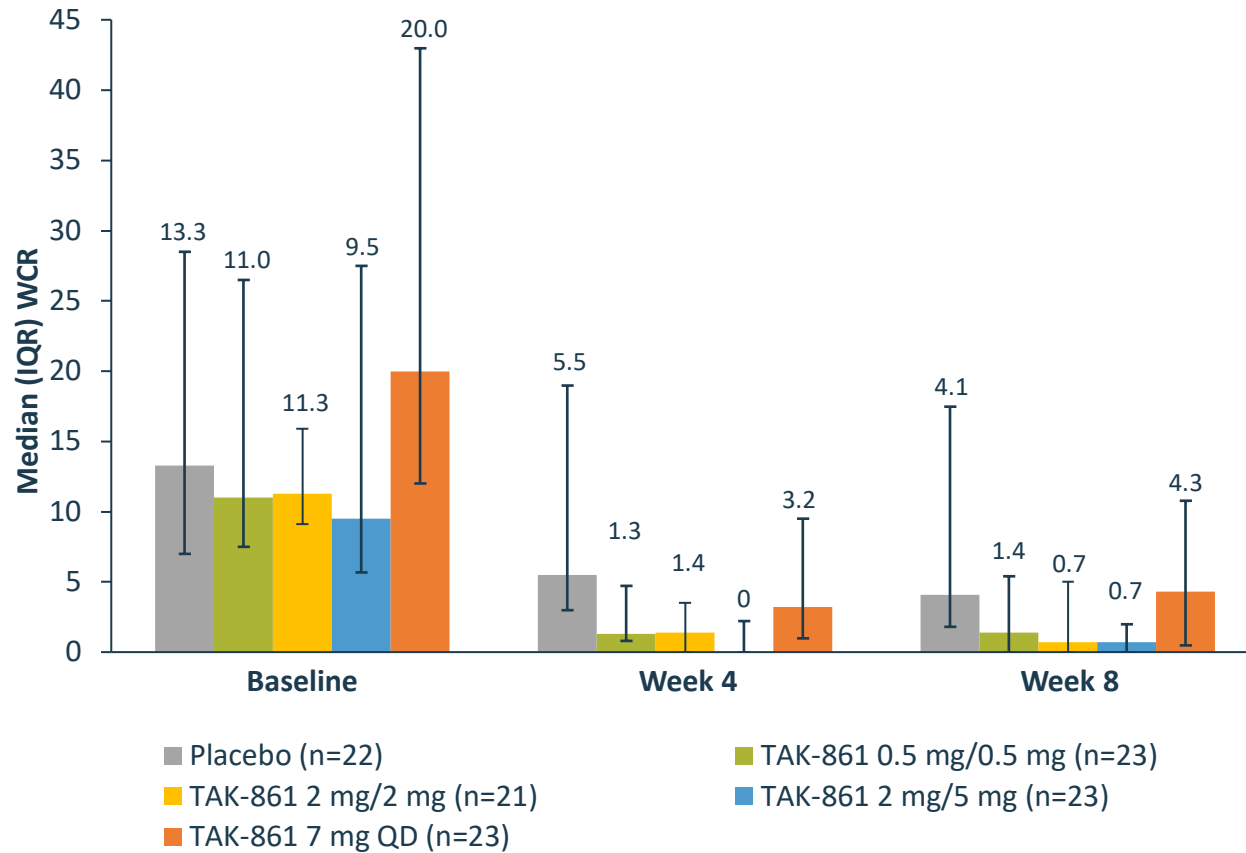
1. Johns MW. *Sleep* 1991; 14: 540-5.

Most participants achieved ESS total score ≤ 10 with TAK-861



ESS, Epworth Sleepiness Scale.

Twice-daily dosing of TAK-861 significantly reduced cataplexy events compared with placebo








Primary analysis at week 8

	Incidence rate (95% CI) at week 8	Incidence rate ratio vs placebo at week 8
Placebo	8.76 (5.68, 13.51)	—
TAK-861 0.5/0.5 mg	4.24 (2.60, 6.92)	0.48 (0.25, 0.93) P=0.250
TAK-861 2/2 mg	3.14 (1.65, 5.98)	0.36 (0.16, 0.79) P=0.034
TAK-861 2/5 mg	2.48 (1.30, 4.73)	0.28 (0.13, 0.60) P=0.003
TAK-861 7 mg QD	5.89 (3.64, 9.53)	0.67 (0.35, 1.29) P=0.250

IQR, interquartile range; QD, once daily; WCR, weekly cataplexy rate.
P-values shown have been adjusted for multiplicity.


TAK-861 was generally well tolerated in participants with NT1 over 8 weeks


Adverse events of special interest (AESIs)


-  The majority of insomnia and urinary events were mild to moderate, and did not require medical intervention
-  There were no blood pressure–related TEAEs. Transient increases in blood pressure were observed after treatment initiation; however, values returned close to baseline values by end of treatment
-  One mild event of increased heart rate was reported that resolved the same day. No clinically significant increases in heart rate were noted
-  No QT prolongation or any other safety trends were observed with the ECG data
-  No safety concerns were noted across all laboratory parameters including LFTs


ECG, electrocardiogram; LFT, liver function test; TEAE, treatment-emergent adverse event.

TAK-861 was generally well tolerated in participants with NT1 over 8 weeks

 There were no treatment-related serious TEAEs or discontinuations due to TEAEs during the study

 One serious TEAE was unrelated to the drug or symptoms of narcolepsy (ankle fracture)

 The most common TEAEs were insomnia, urinary urgency and frequency, and salivary hypersecretion

 Most TEAEs were mild to moderate in severity, most started within 1–2 days of treatment, and most were transient




	Placebo (n=22)	TAK-861 0.5 mg/0.5 mg (n=23)	TAK-861 2 mg/2 mg (n=21)	TAK-861 2 mg/5 mg (n=23)	TAK-861 7 mg QD (n=23)
Any TEAE	7 (31.8)	13 (56.5)	15 (71.4)	21 (91.3)	21 (91.3)
Mild	5 (22.7)	10 (43.5)	6 (28.6)	11 (47.8)	12 (52.2)
Moderate	2 (9.1)	3 (13.0)	5 (23.8)	8 (34.8)	8 (34.8)
Severe	0	0	4 (19.0)	2 (8.7)	1 (4.3)
Most common*					
Insomnia	1 (4.5)	5 (21.7)	10 (47.6)	13 (56.5)	15 (65.2)
Micturition urgency	1 (4.5)	5 (21.7)	4 (19.0)	12 (52.2)	9 (39.1)
Micturition frequency	1 (4.5)	3 (13.0)	7 (33.3)	7 (30.4)	12 (52.2)
Salivary hypersecretion	1 (4.5)	2 (8.7)	2 (9.5)	6 (26.1)	2 (8.7)
Any serious TEAE	0	0	0	1 (4.3) [†]	0
Any drug-related TEAE	3 (13.6)	12 (52.2)	14 (66.7)	20 (87.0)	20 (87.0)

QD, once daily; TEAE, treatment-emergent adverse event.

TEAE defined as an adverse event for which date of onset occurs on or after the first dose of study of drug.

*Reported in ≥10% of participants overall. [†]Unrelated to the drug or symptoms of narcolepsy (ankle fracture).

Conclusions

-  In this trial, TAK-861 demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvements in objective measures of wakefulness, subjective measures of sleepiness, and in cataplexy frequency vs placebo over an 8-week treatment period
-  TAK-861 was generally well tolerated
 - There were no treatment-related serious TEAEs, and no discontinuations due to TEAEs. The majority of TEAEs were mild to moderate in severity and self-limiting
 - The most frequently reported TEAEs are in line with the on-target effects of the drug. No new safety risks were identified in relation to adverse events, vital signs, laboratory, or ECG data
 - No cases of hepatotoxicity or visual disturbances were reported
-  TAK-861's optimized profile balances efficacy with on-target and off-target safety
 - Based on the results, TAK-861 has the potential to provide transformative efficacy in addressing the overall disease burden in people with NT1

ECG, electrocardiogram; NT1, narcolepsy type 1; TEAE, treatment-emergent adverse event.

TAK-861 Phase 2 study evaluates aspects of disease burden important to people with NT1

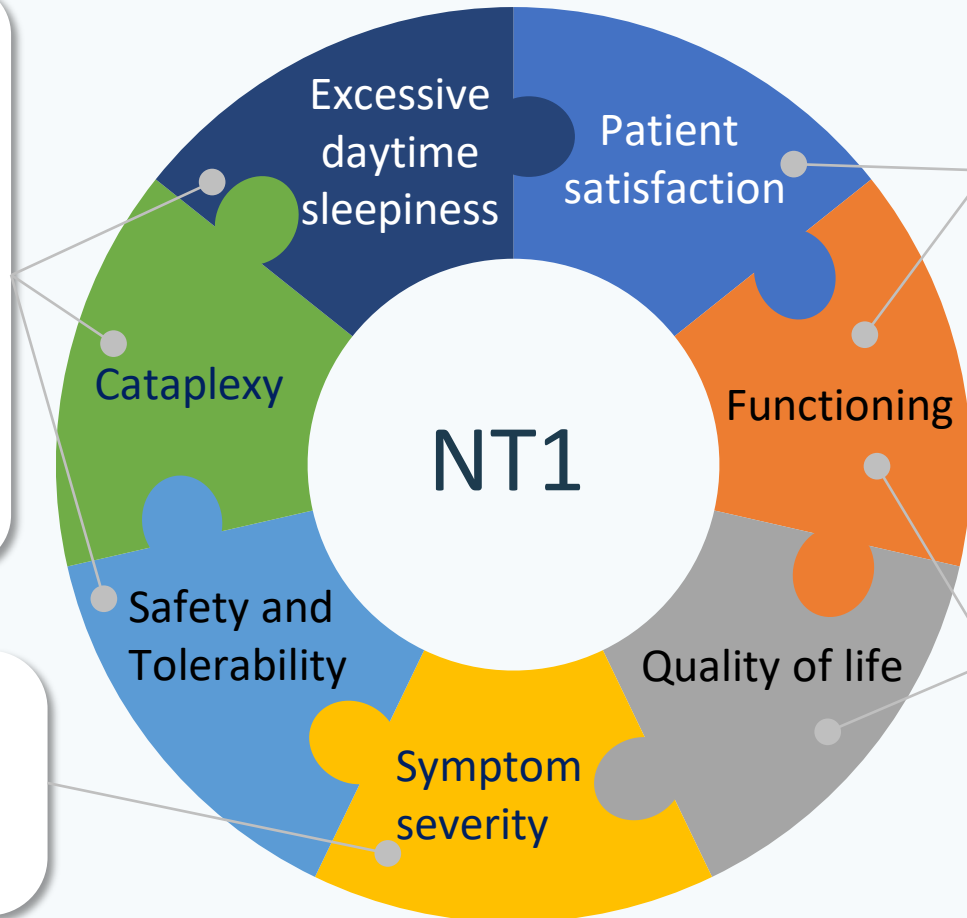
Primary endpoint:

- Improvements in sleep onset latency (MWT)

Secondary endpoints:

- Reductions in self-reported sleepiness (ESS)
- Reductions in cataplexy frequency (WCR)
- Treatment-emergent adverse events

Oral presentation: Effect of oral orexin receptor 2 agonist TAK-861 on the severity of symptoms in individuals with narcolepsy type 1: Results from a phase 2 study



Poster: Treatment satisfaction with oral orexin receptor 2 agonist TAK-861 in patients with narcolepsy type 1: Findings from a phase 2 study (P427)

Poster: Effect of oral orexin receptor 2 agonist TAK-861 on function and health-related quality of life in individuals with narcolepsy type 1: Results from a phase 2 study (P418)

Questions



SLEEP 2024

HOUSTON, TX
JUNE 1-5

Effect of Oral Orexin Receptor 2 Agonist TAK-861 on the Severity of Symptoms in Individuals With Narcolepsy Type 1: Results From a Phase 2 Study

Lucie Barateau, MD, PhD

A JOINT MEETING

AASM American Academy of
SLEEP MEDICINE™

S Sleep Research Society®
Advancing Sleep & Circadian Science

- This work was funded by Takeda Pharmaceutical Company Limited.

LBA1317 (Non-CME)

Contributors

Lucie Barateau,^{1,2} Yves Dauvilliers,^{1,2} Rachel Neuwirth,³ Melissa Naylor,³ Tina Olsson³

¹National Reference Network for Narcolepsy, Sleep and Wake Disorders Centre, Department of Neurology, Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, France

²University of Montpellier, INSERM Institute for Neurosciences Montpellier, Montpellier, France

³Takeda Development Center Americas, Inc., Cambridge, MA, USA

Disclosures

Disclosures

- **Lucie Barateau received funds for travel to conferences from Idorsia and Bioprojet and for board engagement from Jazz, Takeda, Idorsia, and Bioprojet**
- Yves Dauvilliers received funds for seminars, board engagements, and travel to conferences from Jazz, Orexia, Idorsia, Takeda, Avadel, and Bioprojet
- Rachel Neuwirth, Melissa Naylor, and Tina Olsson are employees of Takeda Development Center Americas, Inc., and stockholders of Takeda Pharmaceutical Company Limited

Acknowledgments

- **This work was funded by Takeda Pharmaceutical Company Limited**
- Under the direction of the authors, Lindsay Napier, PhD, CMPP, employee of Excel Scientific Solutions, Inc., provided writing assistance for this presentation. Editorial assistance in formatting, proofreading, and copy editing also was provided by Excel Scientific Solutions, Inc. Takeda Pharmaceutical Company Limited provided funding to Excel Scientific Solutions, Inc., for support in writing and editing this presentation

Conflict of Interest Disclosures for Speakers

To review this speaker's disclosure
information, please visit
sleepmeeting.org.

SLEEP 2024 Photography Policy



- Photography **IS NOT** permitted during this lecture.
- Attendees may not use flash photography or otherwise distract the presenters and/or attendees.

NT1 background

- **Narcolepsy type 1 (NT1)** is a chronic, rare, neurological central disorder of hypersomnolence caused by a significant loss of orexin neurons, resulting in low levels of orexin neuropeptides in the brain and cerebrospinal fluid^{1,2}
- **NT1** is typically characterized by symptoms affecting sleep-wake regulation and is associated with cognitive dysfunction and markedly reduced quality of life¹⁻³
- No currently available treatments target the underlying pathophysiology of NT1

NT1 Symptoms:



Excessive Daytime Sleepiness (EDS)



Cataplexy



Disrupted nighttime sleep (DNS)



Hypnagogic/hypnopompic hallucinations



Sleep paralysis

1. Scammell TE, *N Engl J Med* 2015;373:2654–62. 2. International Classification of Sleep Disorders. Third Ed. Darien, IL: AASM; 2014. 3. American Psychiatric Association. Sleep–Wake Disorders; Narcolepsy. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). Washington, DC: APA; 2013:372–382.

TAK-861 background



TAK-861 is an oral, highly potent, orexin receptor 2 (OX2R)-selective agonist that activates and restores downstream signaling, comparable to native orexin peptides, and has shown wake-promoting effects in sleep-deprived healthy adults and a cohort of patients with NT1¹⁻⁴



In the TAK-861-2001 phase 2 clinical trial, TAK-861 showed significant improvements in measures of wakefulness and sleepiness and in cataplexy frequency versus placebo, and was generally well tolerated with no treatment-related serious TEAEs over 8 weeks in participants with NT1⁵



In this analysis, the impact of TAK-861 on the severity of narcolepsy symptoms was assessed in the TAK-861-2001 clinical trial using clinical measures including the Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials (NSS-CT)⁶ and the Clinical and Patient Global Impression (CGI, PGI) scales

TEAE, treatment emergent adverse event.

1. Mitsukawa K, et al. *Sleep Medicine* 2024;115(S1):12. 2. Kimura H, et al. *Sleep Medicine* 2024;115(S1):16. 3. Naylor, M., et al. *Sleep Medicine* 2024;115(S1):225. 4. Takeda data on file. 5. Dauvilliers Y, et al. LBA1318. Presented at SLEEP 2024; Jun 1-5, 2024; Houston, TX. 6. Dauvilliers Y, et al. *Sleep* 2020;43(6):1-11.

Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials (NSS-CT)

- The **NSS** is a validated, self-administered, 15-item scale evaluating severity, frequency, and impact of 5 narcolepsy symptoms (sleepiness, cataplexy, sleep paralysis, hallucinations, disrupted nocturnal sleep)^{1,2}
- The **NSS-CT** used in this study has a 7-day recall

	Scoring	Items, n
Symptoms frequency	6-point Likert scale (0–5)	6
Symptoms consequences on daily life	4-point Likert scale (0–3)	9
Total score = 57		



4 severity levels:	Score
Mild	0–14
Moderate	15–28
Severe	29–42
Very severe	43–57

- In adults, 8-point difference between treated and untreated patients is considered clinically meaningful^{1,2}
- A pediatric version is also available

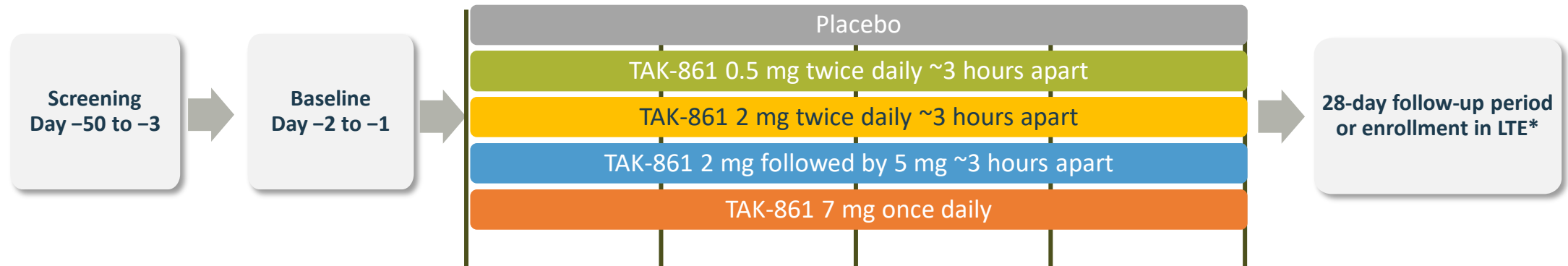
The NSS is distributed worldwide by Mapi Research Trust
<https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/narcolepsy-severity-scale-for-clinical-trials>

1. Dauvilliers Y, et al. *Sleep* 2020;43(6):1-11. 2. Dauvilliers Y, et al. *Neurology* 2017;88(14):1358-1365.

Study design



The objective of this analysis was to assess the effect of TAK-861 on measures of symptom severity in participants with NT1



	Endpoints	Baseline	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8
Primary	MWT	X		X		X
Secondary	ESS	X	X	X		X
Secondary	WCR	X	X	X	X	X
Exploratory	NSS-CT, CGI-(S/I), PGI-(S/I)	X		X		X

CGI-(S/I), Clinical Global Impression (Severity/Improvement); ESS, Epworth Sleepiness Scale; LTE, long-term extension; MWT, Maintenance of Wakefulness Test; NSS-CT, Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials; PGI-(S/I), Patient Global Impression (Severity/Improvement); WCR, weekly cataplexy rate. *After the week 8 visit, participants had the option to participate in an LTE study under a separate protocol.

Study population



Inclusion Criteria

- Aged 18–70 years (16–70 in Japan)
- BMI 18–40 kg/m²
- ICSD-3–confirmed diagnosis of NT1*
- Epworth Sleepiness Score >12 on day –1
- ≥4 partial and/or complete episodes of cataplexy/week during screening
- Positive for HLA genotype HLA-DQB1*06:02 OR <110 pg/mL concentration of orexin/hypocretin-1 in cerebrospinal fluid



Exclusion Criteria

- Current medical disorder other than NT1 associated with EDS
- A current medical condition that the investigator deems would preclude enrollment
- Medically significant hepatic or thyroid disease or current/recurrent GI disease that affects absorption of drugs
- Participation in another investigational drug study within 60 days of study start
- Use of excluded food products or prohibited medications within 7 days of study start

EDS, excessive daytime sleepiness; GI, gastrointestinal; HLA, human leukocyte antigen; ICSD-3, the International Classification of Sleep Disorders (3rd edition); NT1, narcolepsy type 1.

*Based on the ICSD-3 by polysomnography/Multiple Sleep Latency Test, performed in the last 10 years.

Baseline characteristics

Overall population (n=112)



Mean **34.0** years



51.8% female



7.1% Asian

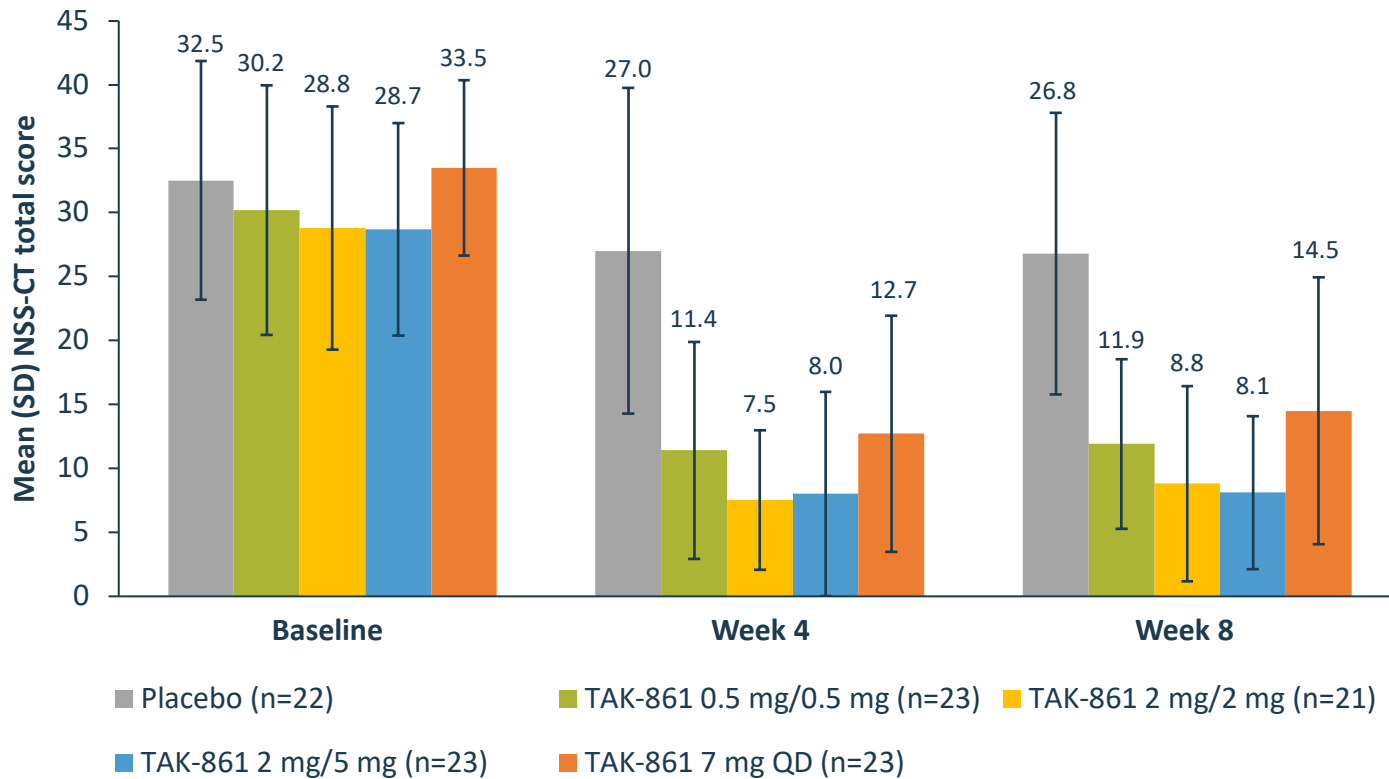
5.4% Black/African American

85.7% White

	Placebo (n=22)	TAK-861 0.5/0.5 mg (n=23)	TAK-861 2/2 mg (n=21)	TAK-861 2/5 mg (n=23)	TAK-861 7 mg QD (n=23)
Age (years), mean (SD)	37.5 (11.9)	32.7 (11.1)	31.7 (11.3)	34.7 (11.5)	33.3 (11.9)
Female, n (%)	14 (63.6)	11 (47.8)	9 (42.9)	14 (60.9)	10 (43.5)
Race, n (%)					
Asian	1 (4.5)	2 (8.7)	0	3 (13.0)	2 (8.7)
Black/African American	2 (9.1)	1 (4.3)	2 (9.5)	0	1 (4.3)
White	19 (86.4)	19 (82.6)	19 (90.5)	19 (82.6)	20 (87.0)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	28.3 (4.4)	26.7 (5.9)	26.0 (3.4)	28.0 (5.2)	26.3 (4.3)
Years since diagnosis, mean (SD)	10.4 (10.0)	5.6 (4.1)	9.5 (6.6)	8.1 (6.5)	7.4 (7.7)
NSS-CT total score, mean (SD)	32.5 (9.3)	30.2 (9.8)	28.8 (9.5)	28.7 (8.3)	33.5 (6.9)

NSS-CT, Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials; QD, once daily.

TAK-861 resulted in clinically meaningful changes in NSS-CT compared with placebo



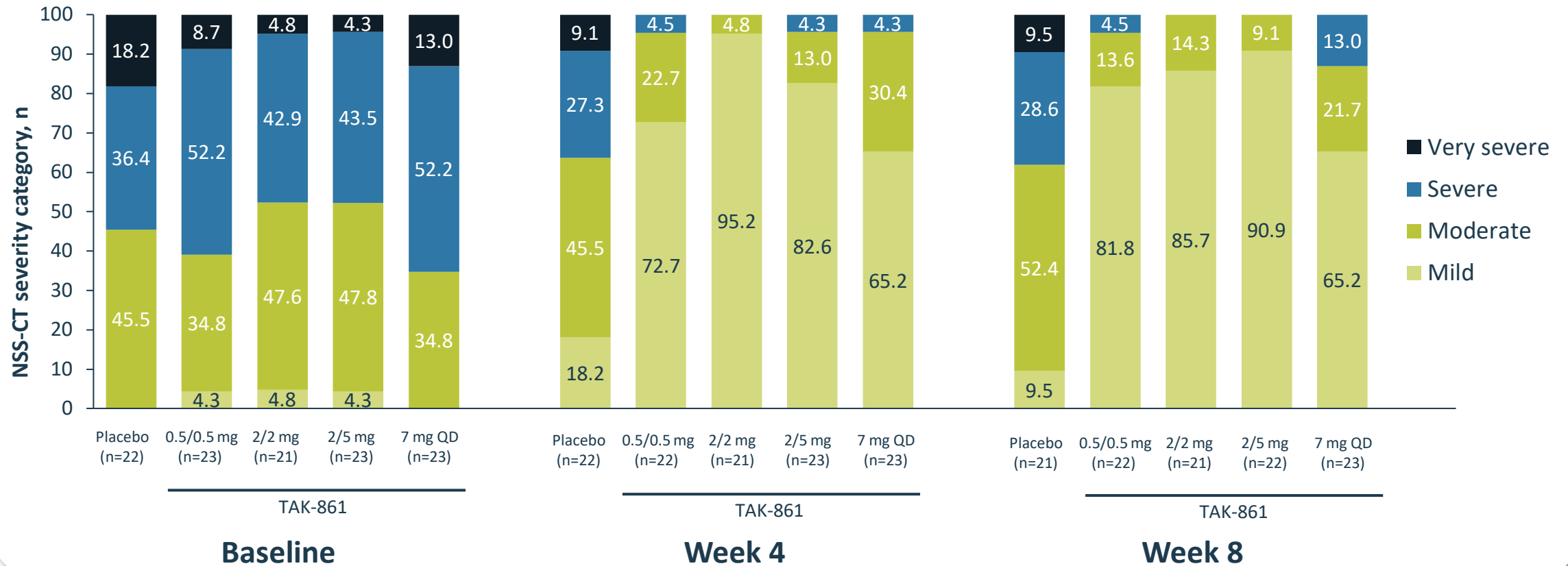
Primary analysis at week 8

	LS mean (SE) change from baseline to week 8	LS mean (95% CI) difference vs placebo at week 8 Nominal P value
Placebo	-3.50 (1.79)	—
TAK-861 0.5/0.5 mg	-18.24 (1.77)	-14.74 (-19.73, -9.74) P<0.001
TAK-861 2/2 mg	-21.03 (1.81)	-17.53 (-22.60, -12.47) P<0.001
TAK-861 2/5 mg	-21.14 (1.75)	-17.64 (-22.62, -12.66) P<0.001
TAK-861 7 mg QD	-17.23 (1.75)	-13.73 (-18.65, -8.81) P<0.001

LS, least squares; NSS-CT, Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials; QD, once daily.

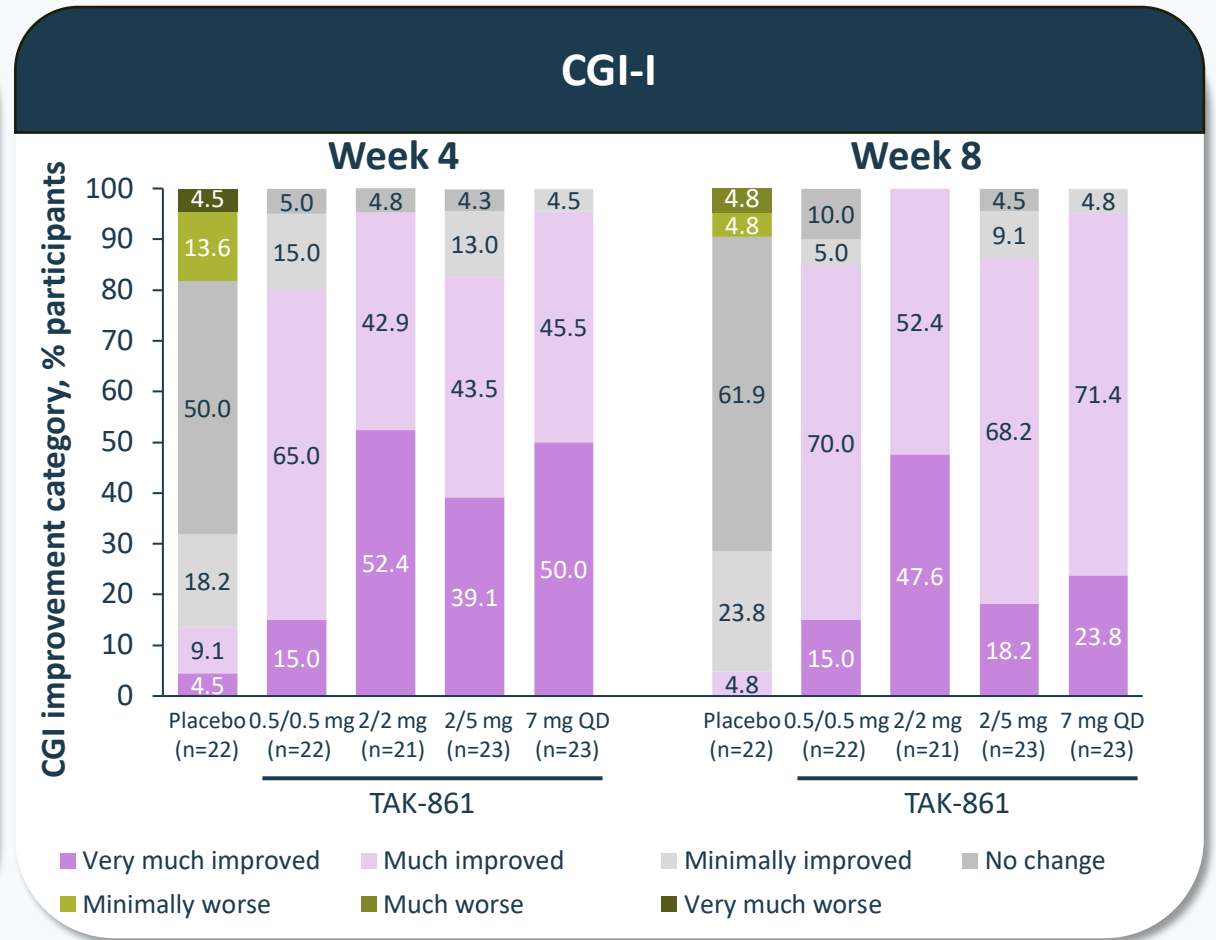
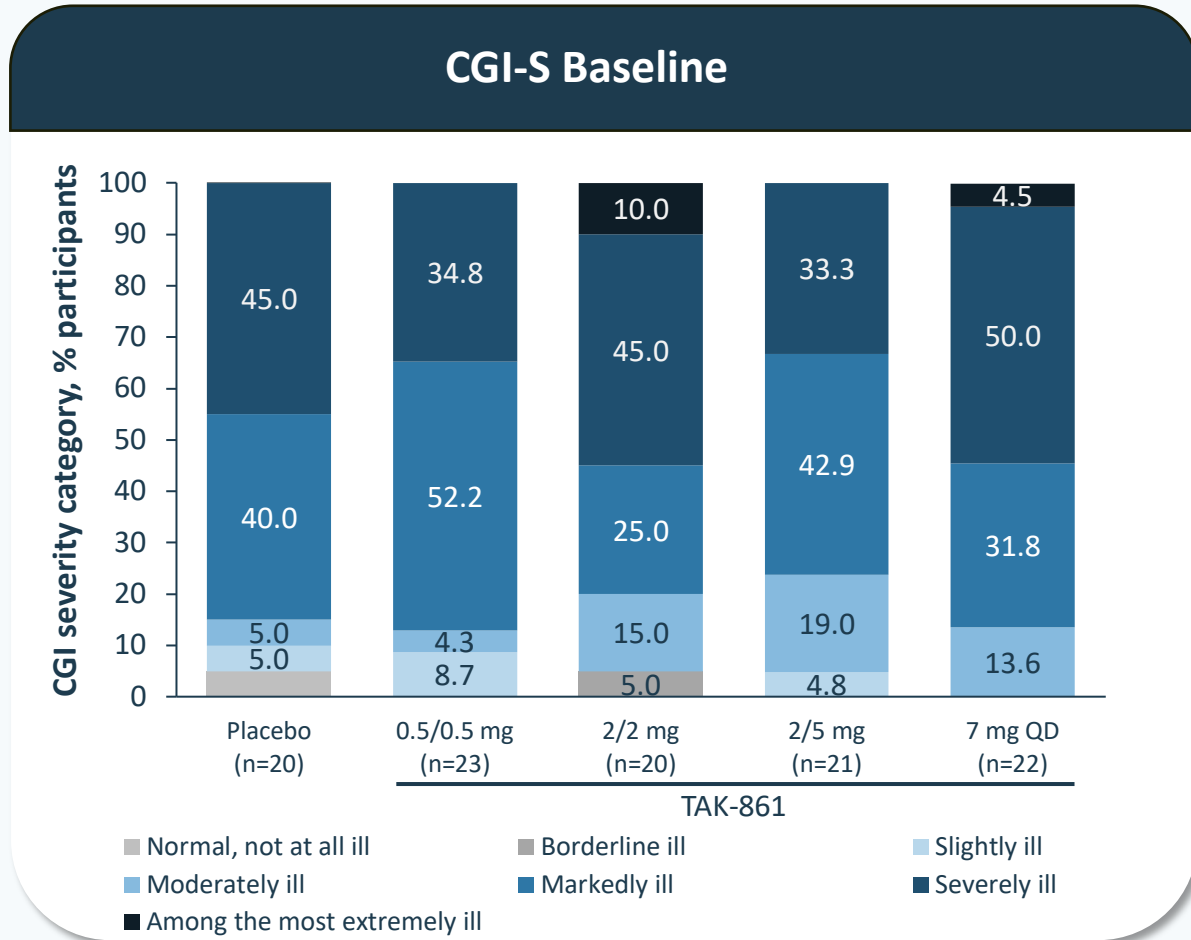
The change from baseline analysis used a linear mixed-effects model for repeated measures with fixed effects for baseline, treatment, visit, and treatment-by-visit interaction.

The majority of participants receiving TAK-861 reported mild disease on NSS-CT



NSS-CT, Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials; QD, once daily.
 NSS-CT categories based on total score: Mild=0–14, Moderate=15–28, Severe=29–42, Very severe=43–57.

CGI-I scores were 'much' or 'very much' improved for most participants who received TAK-861

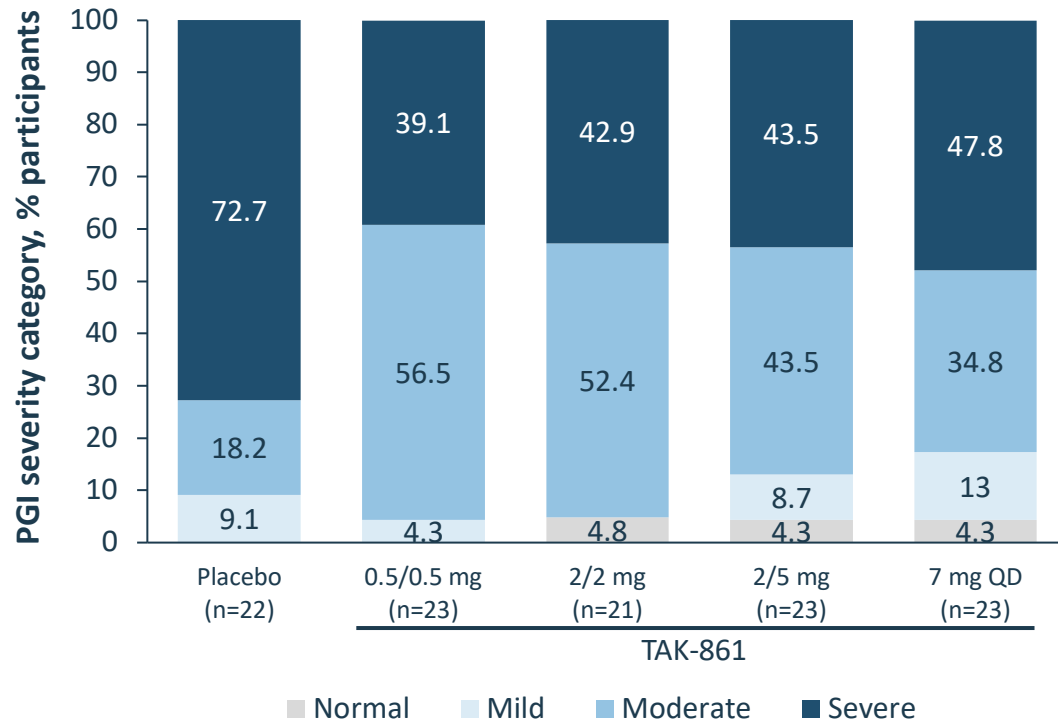


CGI-I, Clinical Global Impression - Improvement; CGI-S, Clinical Global impression – Severity; QD, once daily.

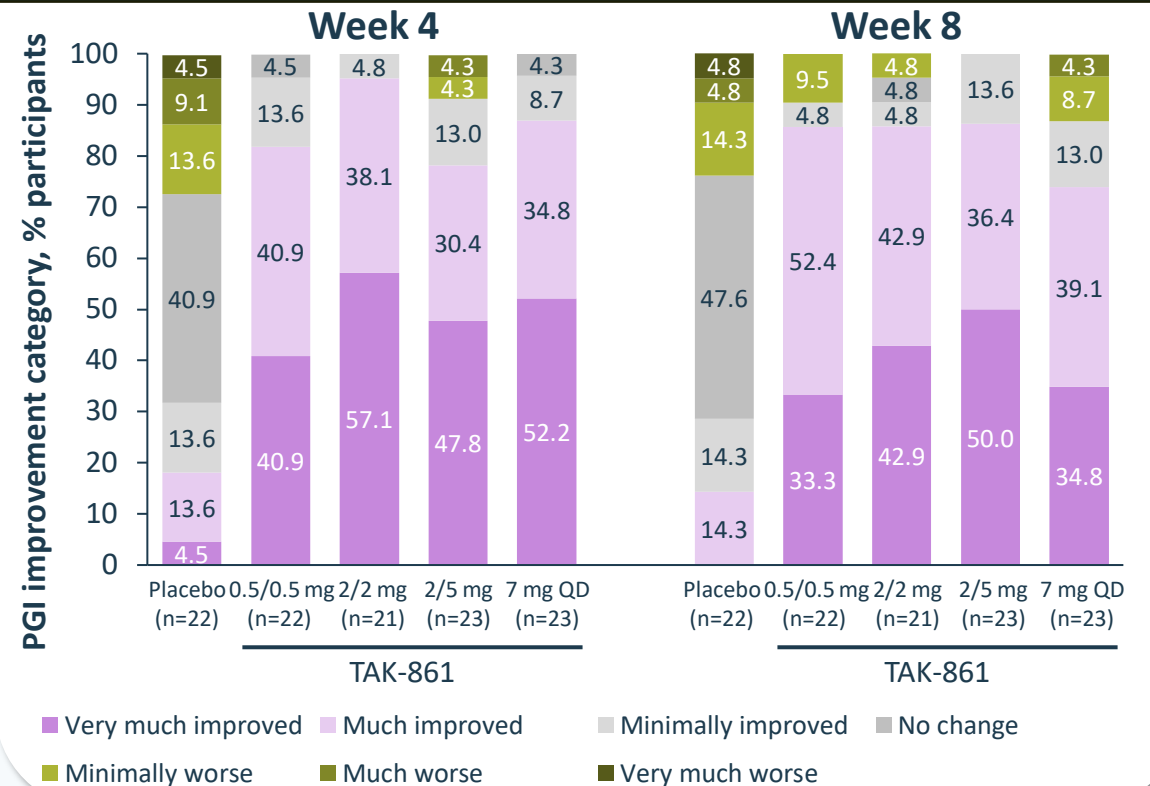
The statistical analysis was based on the comparison of much or very much improved. For CGI-I, at week 4 values across doses are statistically significant at P<0.001 (nominal p value).

PGI-I scores were 'much' or 'very much' improved for most participants who received TAK-861

PGI-S Baseline







PGI-I



PGI-I, Patient Global Impression - Improvement; PGI-S, Patient Global Impression - Severity; QD, once daily.

The statistical analysis was based on the comparison of much or very much improved. For PGI-I, all week 8 values across doses are statistically significant at P<0.001 (nominal value).



TAK-861 was generally well tolerated in participants with NT1 over 8 weeks

-  There were no treatment-related serious TEAEs or discontinuations due to TEAEs during the study
-  One serious TEAE was unrelated to the drug or symptoms of narcolepsy (ankle fracture)
-  The most common TEAEs were insomnia, urinary urgency and frequency, and salivary hypersecretion
-  Most TEAEs were mild to moderate in severity, most started within 1–2 days of treatment, and most were transient

TEAE, treatment-emergent adverse event.

TEAE defined as an adverse event for which date of onset occurs on or after the first dose of study of drug.

Conclusions

-  **TAK-861 significantly improved both physician- (CGI) and participant-reported (PGI, NSS-CT) measures of overall treatment experience and disease severity across the spectrum of narcolepsy symptoms in participants with NT1 over 8 weeks**
-  **These findings supplement primary and secondary results from the trial, which show that TAK-861 significantly improves objective and subjective measures of EDS, decreases cataplexy frequency, and was generally well tolerated in participants with NT1**

CGI, Clinical Global Impression; EDS, excessive daytime sleepiness; NSS-CT, Narcolepsy Severity Scale for Clinical Trials; NT1, narcolepsy type; PGI, Patient Global Impression.

TAK-861 phase 2 study evaluates aspects of disease burden important to people with NT1

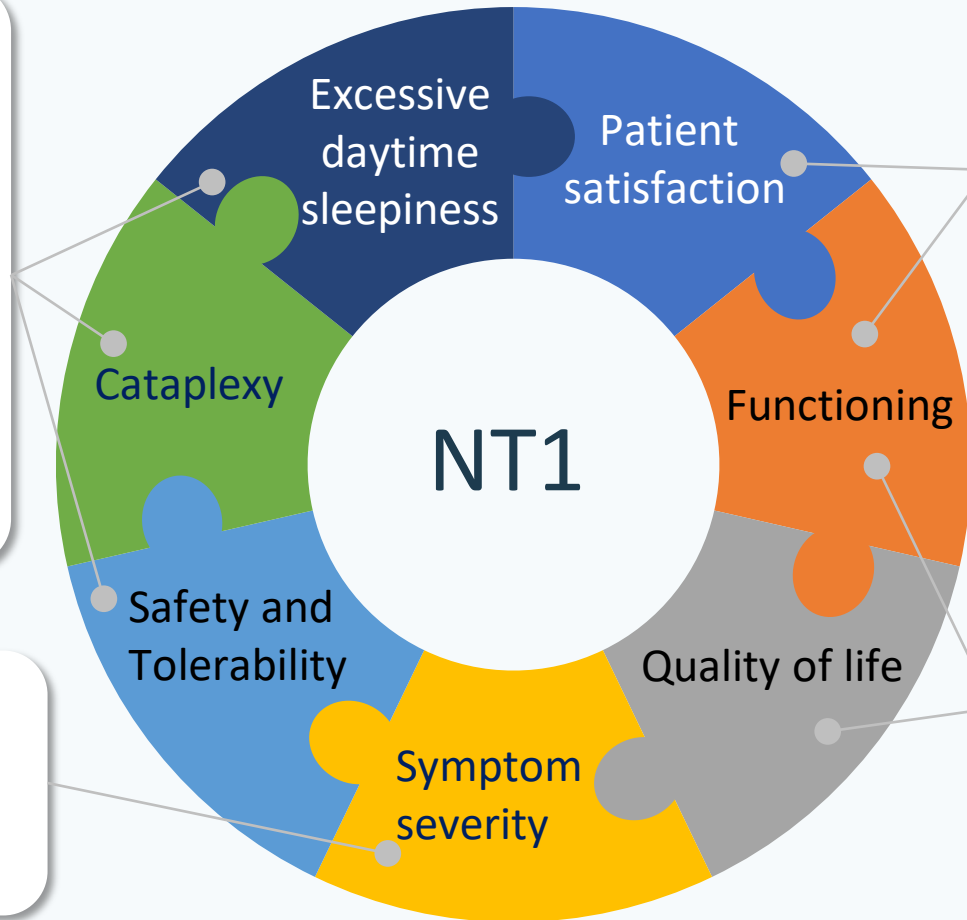
Primary endpoint:

- Improvements in sleep onset latency (MWT)

Secondary endpoints:

- Reductions in self-reported sleepiness (ESS)
- Reductions in cataplexy frequency (WCR)
- Treatment-emergent adverse events

- Improvements in **severity of narcolepsy symptoms** from both the physician (CGI) and participant perspective (PGI, NSS-CT)



Poster: Treatment satisfaction with oral orexin receptor 2 agonist TAK-861 in patients with narcolepsy type 1: Findings from a phase 2 study (P427)

Poster: Effect of oral orexin receptor 2 agonist TAK-861 on function and health-related quality of life in individuals with narcolepsy type 1: Results from a phase 2 study (P418)

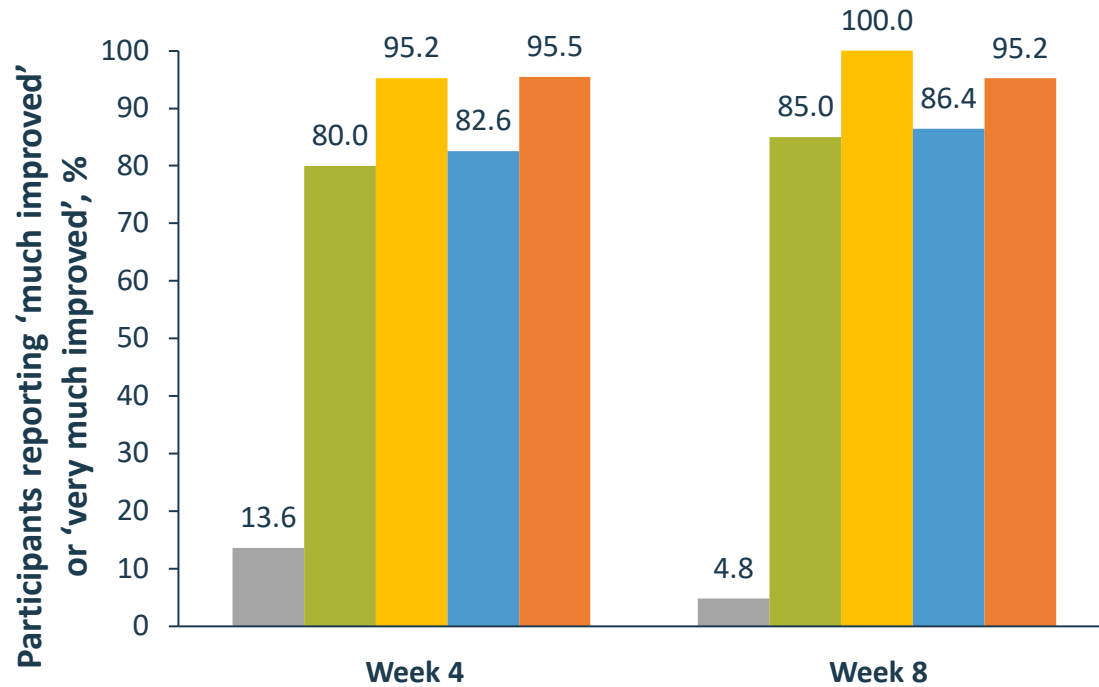
Questions



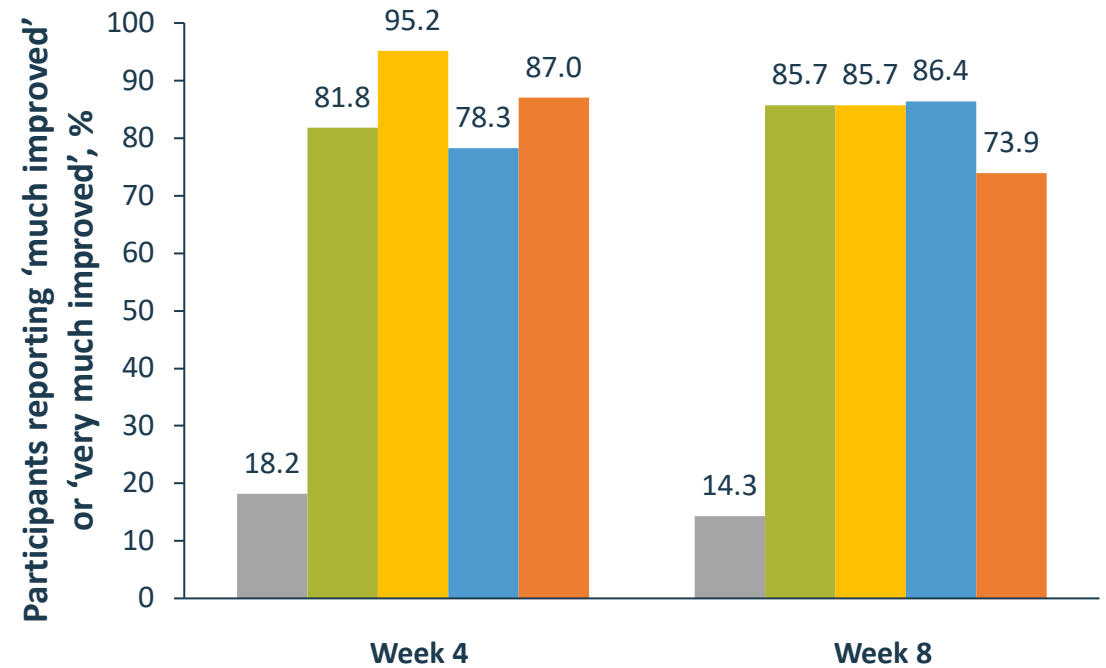
Back Up

Most participants who received TAK-861 were responders on the CGI-I and PGI-I

CGI-I



PGI-I



■ Placebo (n=22) ■ TAK-861 0.5 mg/0.5 mg (n=23) ■ TAK-861 2 mg/2 mg (n=21) ■ TAK-861 2 mg/5 mg (n=23) ■ TAK-861 7 mg QD (n=23)

CGI-I, Clinical Global Impression - Improvement; PGI, Patient Global Impression - Improvement; QD, once daily. Responders were defined as participants considered or who reported being much improved or very much improved. Analyses at week 8 were not evaluable for statistical significance.