

Een fase 3, multicentrisch onderzoek opgezet ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van een langwerkend hGH-product (MOD-4023) bij volwassen proefpersonen met Groeihormoondeficiëntie

Gepubliceerd: 29-07-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doelstelling:* Het aantonen van een klinische superioriteit van MOD-4023 ten opzichte van placebo in termen van vermindering van vetmassa (FM) bij volwassen personen met GHD
Secundaire doelstelling:* Het bepalen van de werkzaamheid van MOD-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38522

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Prolor CP-4-005 - MOD-4023

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen

Synoniemen aandoening

tekort aan Groeihormoon

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PROLOR Biotech Ltd.

Overige ondersteuning: PROLOR Biotech Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Groeihormoondeficiëntie, MOD-4023, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Verandering in romp-FM, uitgedrukt in kilo's gemeten met DXA, vanaf basislijn tot week 26

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Veranderingen in lichaamssamenstelling:

* Verandering in totale FM, uitgedrukt in kilo's gemeten met DXA, vanaf basislijn tot week 26 en 52

* Verandering in vetvrije lichaamsmassa, uitgedrukt in kilo's gemeten met DXA, vanaf basislijn tot 26 en 52 weken

* Verandering in romp-FM, uitgedrukt in kilo's gemeten met DXA, vanaf basislijn tot 52 weken

* Verandering in romp-FM, uitgedrukt als verandering in % vanaf basislijn, gemeten met DXA, vanaf basislijn tot 26 en 52 weken

Verandering in Biochemische markers:

- * Verandering van IGF-I- en IGF-I SDS-spiegels over de bezoeken
- * Verandering van IGFBP-3-spiegels over de bezoeken

Aanvullende metingen:

- * Verandering in QoL
- * Verandering in taille/heupverhouding
- * Verandering in lipidenprofiel: nuchter HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, Lp(a)

Veiligheid en verdraagbaarheid

- * Bijwerkingen en lokale verdraagbaarheid (injectieplekreactie)
- * Parameters van glucosemetabolisme:
 - Nuchtere insulinespiegel
 - Nuchtere glucosespiegels
 - HbA1c-spiegels
- * Immunogeniciteit
 - Optreden van anti MOD-4023 neutraliserend antilichaam
- * IGF-I-spiegels
- * MOD-4023-spiegels
- * Status van andere hormonale assen
 - Schilddklierhormonen (Vrij T4, T3 en TSH)
 - Cortisolspiegels in de ochtend (speekselcortisol is ook acceptabel)
 - Prolactinespiegels (screening, 6 maanden, 12 maanden)
- * Andere labparameters, inclusief serumchemieprofiel, leverenzymen, hematologie

en urine-analyse

* ECG (screening, 6 maanden, 12 maanden)

* Fundoscopie voor het optreden van verhoogde intracraniale druk

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Humaan Groeihormoon (hGH) is een eiwit dat geproduceerd wordt door de hypofyse en de lever stimuleert om IGF-I te produceren en in de bloedbaan te brengen. IGF-I is nodig om lineaire groei bij kinderen te stimuleren en het metabolisme en de lichaamssamenstelling bij volwassenen te controleren.

Een Groeihormoondeficientie (GHD) resulteert in een te lage IGF-I spiegel in het bloed en uit zich in een abnormale lineaire groei bij kinderen. GHD bij volwassenen resulteert in een afname van vetvrije lichaamsmassa, toename van vetmassa, zwakte, afnames van inspanningscapaciteit, spiermassa/-kracht, cardiale prestaties en botdichtheid en ook in neuropsychosociale verstoringen.

De meerderheid van de momenteel beschikbare hGH producten vereisen dagelijks of om de dag een subcutane of intramusculaire injectie om de hGH spiegels effectief te houden. De belasting van dagelijkse toediening en gerelateerde bijwerkingen (zoals irritatie van de injectieplek, kortstondig oedeem en gewrichtspijnen), zorgen voor een afname van de therapietrouw en kan dus de therapeutische werking van de beschikbare producten verminderen.

Prolor heeft een langwerkend hGH (MOD-4023) ontwikkeld, welke de noodzaak van frequente injecties die wel nodig zijn bij de beschikbare producten overbodig maakt. In diermodellen en klinische studies is aangetoond dat een wekelijkse injectie met MOD-4023 resulteert in een gelijke klinische werkzaamheid als de dagelijkse injecties met andere producten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

* Het aantonen van een klinische superioriteit van MOD-4023 ten opzichte van placebo in termen van vermindering van vetmassa (FM) bij volwassen personen met GHD

Secundaire doelstelling:

* Het bepalen van de werkzaamheid van MOD-4023 ten opzichte van placebo bij andere lichaamssamenstellingsvariabelen (zoals vetvrije lichaamsmassa en

taille/heupverhouding)

* Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van MOD-4023 ten opzichte van placebo bij volwassen proefpersonen met GHD

* Het bepalen van de IGF-I en IGFBP-3 serumspiegels

Onderzoeksopzet

Dit zal een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallelgroep, multicentrisch onderzoek zijn bij volwassen proefpersonen met GHD. De aanvangsdosis van het onderzoeksgeneesmiddel zal per geslacht, leeftijd en oestrogeenbehandeling verschillen (deze laatste is alleen van toepassing op vrouwen);

Het onderzoek zal als volgt uit twee behandelingsperioden bestaan:

Behandelingsperiode I: 26 weken durende, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde (DBPC) periode

Behandelingsperiode II: 26 weken durende, langdurige, open-label verlengingsperiode (OLE); in deze periode, zullen alle proefpersonen MOD-4023 ontvangen met het primaire doel aanvullende gegevens met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid te verzamelen. Dezelfde proefpersonen in elke dosisstratificatiegroep zullen in beide onderzoeksperioden deelnemen, tenzij zij het onderzoek vroegtijdig beëindigen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MOD-4023 wordt eens per week toegediend als een subcutane (SC) injectie in de dijen of buik. Injectieplekken moeten worden afgewisseld. Placebo wordt eens per week toegediend als een SC-injectie in de dijen of buik. Injectieplekken moeten worden afgewisseld. Het aanvangsvolume voor wekelijkse toediening zal in overeenstemming zijn met het equivalente MOD-4023 in een concentratie van 5, 10 of 20 mg/ml conform stratificatie. Om de blindering te handhaven zullen dosisaanpassingen ook worden geïntroduceerd bij de placebopatiënten.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende de studie moet de patient 17 keer naar het ziekenhuis komen. Gedurende deze visites wordt er een lichamelijk onderzoek gedaan en bloed geprikt, niet meer dan 30mL per visite. Een vragenlijst over kwaliteit van leven moet ingevuld worden. Thuis dient de patient een dagboekje bij te houden.

MOD-4023 is studiemedicatie en kan bekende of onverwachte bijwerkingen veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

PROLOR Biotech Ltd.

Golda Meir Street, 2nd floor 7
Nes Ziona 7414002
IL

Wetenschappelijk

PROLOR Biotech Ltd.

Golda Meir Street, 2nd floor 7
Nes Ziona 7414002
IL

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)

1. Mannen en vrouwen tussen de leeftijd van 23 tot 70 jaar oud tijdens screening, inclusief;
2. GHDA-proefpersonen als gedefinieerd in de consensusrichtlijnen voor de diagnose en behandeling van volwassenen met GH-deficiëntie II (2007). De volgende grenswaarden voor de diagnose van GHD zullen worden gebruikt ;* Insulinetolerantie / glucagontest, de gevalideerde grens voor GHD bij volwassenen is een piek GH-respons van 3 µg/l
* Groeihormoon-releasing hormoon (GHRH) + arginine: voor de proefpersonen met een body-mass-index:
- BMI <25 kg/m², een piek GH -11 µg/l;

- BMI 25-30 kg/m², (inclusief) een piek GH -8 µg/l;
- BMI >30 kg/m², een piek GH -4 µg/l;;3. Proefpersonen die (een) hormonale substitutietherapie(ën) gebruiken voor deficiënties van andere hypothalamo-hypofyse assen moeten op een geoptimaliseerd en stabiel behandelingsregime staan (hormoonspiegels binnen normale bereiken bij screening) gedurende ten minste drie maanden voorafgaand aan screening;;* Tijdelijke aanpassing van glucocorticoïden substitutietherapie, waar van toepassing, is acceptabel.
- * Perifere schildklierhormonen (FT4) binnen het normale bereik.
- * Bijnierinsufficiëntie * proefpersonen die voldoende zijn bij gedocumenteerde test gedurende de afgelopen 6 maanden of op stabiele substitutie. ;4. Proefpersonen met Diabetes Insipidus dienen gedurende ten minste 6 maanden op stabiele behandeling te staan;5. Geen rhGH-substitutietherapie of gebruik van GH-secretagogen gedurende ten minste 9 maanden bij elk geregistreerd of onderzoeks- rhGH- of GH-secretagoog.;6. De IGF-I-spiegel tijdens screening *-1 SDS van de normale bereiken voor leeftijd en geslacht conform de metingen van het centrale laboratorium.;7. Voor patiënten die werden behandeld voor Cushing, ten minste twee jaar verstreken sinds een chirurgische ingreep aan de hypofyse en bij biochemische remissie zonder huidige medische behandeling voor de aandoening, gedocumenteerd binnen 6 maanden voor toegang tot het onderzoek;8. Body-mass-index (BMI, kg/m²) van 23,0 tot 35,0 kg/m², beide inclusief;9. Bevestigd als negatief op anti-r-hGH-antilichamen ten tijde van de screening. ;10. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten bereid zijn passende anticonceptiemethoden toe te passen. Voor de doeleinden van dit protocol worden een voorgeschiedenis van tubaligatie, bilaterale oöforectomie of hysterectomie of het ontbreken van menstruele bloeding gedurende *12 maanden gezien als niet-fertiliteit. Vruchtbare mannen moeten bereid zijn een barrière-anticonceptiemiddel (condoom) te gebruiken. Vasectomie meer dan 6 maanden geleden is ook acceptabel.;11. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten tijdens opname in het onderzoek een negatieve serumzwangerschapstest hebben. ;12. Up-to-date kankerscreening conform Nederlandse richtlijnen voor vroegtijdige detectie van kanker (bevolkingsonderzoek) voor borst, cervicaal, colon. Up-to-date kankerscreening voor prostaatkanker(dmv PSA metingen tijdens screening) en huidkanker dmv lichamelijk onderzoek tijdens screening.
- 13. Proefpersonen die op een stabiel dieet en lichaamsbewegingsregime staan en niet van plan zijn hun dieet of lichaamsbeweging gedurende ten minste 12 maanden aan te passen.;14. Bereid en in staat zijn voorafgaand aan de uitvoering van ongeacht welke procedures de toestemmingsverklaring te tekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (ten minste 6 maanden uitstel na de bevalling of het geven van borstvoeding);2. Aanwijzing van groei van benigne intracraniale tumor binnen de afgelopen 12 maanden (bepaald door vergelijking van een eerdere MRI met een nieuwe, verkregen binnen maximaal 6 maanden voorafgaand aan toegang tot het onderzoek voor het verduidelijken van groeidynamica).;3. Voorgeschiedenis van ongeacht welke kanker. Uitzonderingen op deze exclusiecriteria zijn een verwijderd in situ carcinoom van de cervix en plaveiselcel- of basaal celcarcinoom van de huid met volledige lokale

excisie. Patiënten met GHD als gevolg van behandeling van intracraniale maligne laesies in de kindertijd of volwassenheid (of, tumoren) of leukemie kunnen ook aan het onderzoek deelnemen, op voorwaarde dat een recidive-vrije overlevingsperiode van ten minste 5 jaar goed wordt gedocumenteerd in het onderzoeksdoosier.;4. Teken van intracraniale hypertensie tijdens screening;5. Hartinsufficiëntie, NYHA-klasse > 2 ;6. Voorgeschiedenis van manifeste diabetes mellitus (inclusief thans behandelde, goed-gecontroleerde DM) gedefinieerd conform de American Diabetes Association (ADA) Criteria ;7.

Leverfunctiestoornis gedefinieerd als: ;a. Alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) hoger dan drie keer de bovenlimiet van normaal (ULN) tijdens het screeningbezoek bij een patiënt zonder voorgeschiedenis van verhoogde LFT's ;OF;b. Totaal bilirubine hoger dan 2 keer de ULN bij screening;8. Proefpersonen met ernstig nierfalen tijdens het screeningbezoek (gedefinieerd door $GFR < 30$ ml/min met behulp van MDRD-onderzoeksvergelijking);9. Voorgeschiedenis van acromegalie;10. Voor patiënten die werden behandeld voor Cushing, biochemisch, gedocumenteerd bewijs van mogelijke recidive binnen 2 maanden vóór toegang tot het onderzoek in overeenstemming met richtlijn van de Endocrine Society van 2008

11. Vermoedelijk actief carpaal tunnelsyndroom bij een recente voorgeschiedenis (afgelopen 6 maanden) of voortdurende symptomen zoals: Verdoofd gevoel, of tinteling in hand en/of vinger, pijn in de arm, handpalm of onderarm, die ook 's nachts optreden en bij intensief gebruik van de hand; moeite met het vastpakken van voorwerpen en zwakte in de duim.;12. Andere systemische corticosteroïden in substitutiedoses binnen de 3 maanden vóór toetreding tot het onderzoek (tijdelijke aanpassing van glucocorticoïden, waar van toepassing, is acceptabel);13. Andere anabole behandeling of supplementen (afhankelijk van de beslissing van de medische monitor) dan substitutietherapie met gonadale steroïden binnen 2 maanden voor toetreding tot het onderzoek.;14. Voorgeschiedenis van niet-naleving van gebruik van geneesmiddelen, niet willen meewerken of drugsmisbruik;15. Proefpersonen die naar het oordeel van de onderzoeker een klinisch significante of instabiele medische of chirurgische aandoening hebben die een veilige en volledige deelname aan het onderzoek uitsluiten. Aandoeningen kunnen cardiovasculaire, perifere vasculaire, long-, lever-, nier- of neurologische ziekte omvatten, als bepaald door medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests of ECG.;16. Proefpersonen die binnen de afgelopen 2 maanden hebben deelgenomen aan ongeacht welk onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel (IMP). Proefpersonen met eerdere deelname aan onderzoeksstudies moeten zijn hersteld van alle bijwerkingen. ;17. Proefpersonen die binnen de afgelopen 12 maanden aan enige klinische trial hebben deelgenomen waarbij geneesmiddelen (onderzoeks of goedgekeurd) werden gebruikt die invloed hebben op insulinespiegels of die specifieke vereisten met betrekking tot dieet of lichamelijke activiteit hadden, zijn uitgesloten;18. Een voorgeschiedenis van positieve serologie met betrekking tot HBC, HBV en HIV (patiënten die eerder zijn gevaccineerd en daarom positieve serologie hebben zijn niet uitgesloten);19. Proefpersonen met genetische oorzaken van familiale lipodystrofie.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MOD-4023
Generieke naam:	MOD-4023

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement

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	EUCTR2013-000830-37-NL
CCMO	NL45383.078.13