

Een gerandomiseerde, tweedelige, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie, met enkelvoudige en meervoudige doseringen om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van ZGN-1061 te bepalen in gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met normaal gewicht, overgewicht en obesitas

Gepubliceerd: 21-06-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 2 delen, Deel 1 en 2. Het doel van het onderzoek is te onderzoeken hoe veilig ZGN-1061 is en hoe het wordt verdragen. Tijdens dit onderzoek zal ook worden onderzocht hoe snel en in hoeverre ZGN-1061 in het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42985

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZGN-1061, SAD, MAD, veiligheid, PK en PD studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Obesitas

Aandoening

Obesitas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zafgen, Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MAD, Obesitas, SAD, ZGN-1061

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige en meervoudige oplopende doseringen van ZGN-1061 te evalueren in vrijwilligers met gezond normaal gewicht, overgewicht en obesitas.

Secundaire uitkomstmaten

Om de farmacokinetische (PK) profielen van enkelvoudige en meervoudige oplopende doseringen van ZGN-1061 te evalueren in vrijwilligers met gezond normaal gewicht, overgewicht en obesitas.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een gerandomiseerde, tweedelige, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie, ... 7-05-2025

ZGN-1061 is een nieuw onderzoeksmiddel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van obesitas en/of stofwisselingsziekten. ZGN-1061 is een middel dat gebaseerd is op het antibioticum genaamd fumagilline. ZGN-1061 is in staat te binden aan een eiwit dat methionine aminopeptidase 2 (MetAP2) wordt genoemd. De binding van ZGN-1061 aan dit eiwit zou uiteindelijk kunnen leiden tot gewichtsverlies. Dit is de eerste keer dat het onderzoeksmiddel aan de mens wordt toegediend.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 2 delen, Deel 1 en 2. Het doel van het onderzoek is te onderzoeken hoe veilig ZGN-1061 is en hoe het wordt verdragen.

Tijdens dit onderzoek zal ook worden onderzocht hoe snel en in hoeverre ZGN-1061 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Tevens wordt er naar het effect van ZGN 1061 op lichaamsgewicht, de vetmassa en afbraakproducten van vet in het bloed en bepaalde bloedcellen gekeken (dit wordt farmacodynamiek genoemd).

Onderzoekopzet

Deel 1:

Het onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 5 dagen (4 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen (locatie Martiniziekenhuis) zult verblijven, gevolgd door 1 dag waarop de vrijwilliger een kort bezoek brengt aan het klinisch onderzoekscentrum in Groningen (locatie Martiniziekenhuis).

Deel 2:

Het onderzoek bestaat uit 1 periode waarin u gedurende 19 dagen (18 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen (locatie Martiniziekenhuis) zult verblijven, gevolgd door 5 dagen waarop u een kort bezoek brengt aan het klinisch onderzoekscentrum in Groningen (locatie Martiniziekenhuis).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: Het onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger éénmaal ZGN-1061 of placebo toegediend krijgt. ZGN-1061 en placebo worden gegeven als een onderhuidse (subcutane) injectie in de buikwand. Groep Dag Behandeling Hoe vaak 1 1 ZGN-1061 0.2 mg of placebo eenmalige dosis een subcutane injectie 2 1 ZGN-1061 0.6 mg of placebo eenmalige dosis een subcutane injectie 3 1 ZGN-1061 2 mg of placebo eenmalige dosis een subcutane injectie 4 1 ZGN-1061 6 mg of placebo eenmalige dosis een subcutane injectie 5 1 ZGN-1061 12 mg of placebo eenmalige dosis een subcutane injectie 6 1 ZGN-1061 20 mg of placebo eenmalige dosis een subcutane injectie Deel 2: Het onderzoek bestaat uit 1 periode

waarin de vrijwilliger gedurende 4 weken tweemaal per week ZGN-1061 of placebo toegediend krijgt (in totaal 8 toedieningen). ZGN-1061 en placebo worden gegeven als een onderhuidse (subcutane) injectie in de buikwand. Groep Dagen Behandeling Hoe vaak 1 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 en 25 ZGN-1061 X mg of placebo Tweemaal per week gedurende 4 weken 2 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 en 25 ZGN-1061 Y mg of placebo Tweemaal per week gedurende 4 weken 3 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 en 25 ZGN-1061 Z mg of placebo Tweemaal per week gedurende 4 weken

Inschatting van belasting en risico

De mogelijke ongewenste gevolgen van de onderzoeksprocedures (zoals het inbrengen van een canule) staan beschreven in Hoofdstuk 8 van het informatieboekje.

Alle potentiële geneesmiddelen veroorzaken bijwerkingen (ook wel *negatieve effecten* genoemd); de mate waarin dit gebeurt verschilt. Aangezien ZGN-1061 voor het eerst wordt toegediend aan mensen, zijn er tot nu toe geen bijwerkingen in mensen bekend.

ZGN-1061 is al wel toegediend aan dieren. De hond is het meest gevoelige dier voor dit nieuwe middel en is daarom gebruikt om de eerste dosis in mensen te berekenen. In honden bleek dat een dosis tot 6 mg/kg (dit komt overeen met een dosis van 20 mg in mensen) geen enkel veiligheidsrisico liet zien. Deze dosis, waarbij geen enkele bijwerking werd gezien in honden, is gebruikt om een start dosis te berekenen voor mensen. De start dosis die is berekend is 0.2 mg, wat beduidend lager is dan de 6 mg/kg (wat overeenkomt met 20 mg in mensen) waarbij geen enkele bijwerking is gezien in honden. Wanneer een dosis van meer dan 6 mg/kg ZGN-1061 aan honden werd gegeven, werd een afname van het aantal beenmergcellen (de binnenkant van de botten wordt beenmerg genoemd dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van nieuw bloed) in het borstbeen (het platte bot aan borstzijde dat de ribben met elkaar verbindt) waargenomen. Het aantal beenmergcellen herstelde zich weer nadat toediening van ZGN-1061 was gestopt.

Bijwerkingen van Gelijksoortige Middelen

Alhoewel ZGN-1061 niet eerder in mensen is onderzocht, zijn er al wel soortgelijke middelen (fumagilline-achtige middelen) onderzocht in mensen. De beschikbare informatie over de bijwerkingen van deze middelen kunnen nuttig zijn wanneer u deelneemt aan dit onderzoek.

Flisint®

Flisint® is een fumagilline-achtig middel dat geregistreerd is in Frankrijk en dat door artsen wordt voorgeschreven voor de behandeling van ernstige diarree als gevolg van schimmelinfectie door *Enterocytozoon bienensei* bij volwassen patiënten geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntie virus (HIV). Het wordt als een capsule via de mond toegediend met een dagelijkse dosis van 60 mg (3 maal daags 20 mg) gedurende 14 dagen. Deze dosis is aanzienlijk groter dan de

start dosis van ZGN-1061 (0.2 mg) in dit onderzoek.

In de 23 HIV patiënten die zijn onderzocht, zijn de meeste bijwerkingen gerelateerd aan het maagdarmkanaal (*gastro-intestinaal systeem*) en de binnenkant van de botten (beenmerg) dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van nieuw bloed. De volgende bijwerkingen zijn genoemd tijdens de onderzoeken met Flisint®.

Veel voorkomend (kwam voor bij meer dan 3 patiënten):

- * Trombocytopenie: een verminderd aantal bloedcellen, bloedplaatjes genoemd, die door beenmerg worden aangemaakt en verantwoordelijk zijn voor de bloedstolling
- * Granulocytopenie: een verminderd aantal bloedcellen, granulocyten genoemd, die verantwoordelijk zijn voor het tegengaan van infecties
- * Verhoogde ALT en AST: eiwitten in het lichaam (enzymen genoemd), waarvan een verhoogde concentratie in het bloed een teken kan zijn voor een ontstoken of beschadigde lever
- * Verhoogde lipase: een enzym in het lichaam dat wordt aangemaakt door de alvleesklier en dat helpt bij de afbraak en opname van voedsel
- * Buikpijn
- * Koorts
- * Insomnia (moeite om in slaap te vallen)
- * Pruritus (jeuk)

Vaak voorkomend (kwam voor bij meer dan 2 patiënten):

- * Diarree
- * Misselijkheid
- * Overgeven
- * Asthenie (algemene spier- en lichamszwakte)
- * Pneumonie (longontsteking)
- * Dyspnoe (kortademigheid)
- * Huiduitslag

TNP-470

TNP-470 is een fumigilline-achtig middel dat bij mensen is onderzocht, maar dat nog niet is goedgekeurd om te worden voorgeschreven door artsen en wordt nog niet verkocht. TNP-470 is door middel van een infuus (via een ader) toegediend aan patiënten met verschillende vormen van kanker. De doses die patiënten kregen toegediend waren gebaseerd op het lichaamsgewicht en waren meer dan 60 mg. Deze doses, evenals bij Flisint®, zijn aanzienlijk hoger dan de startdosis van ZGN-1061 (0.2 mg).

Bijwerkingen die zijn gezien in patiënten met kanker die behandeld zijn met TNP-470 waren:

- * Malaise (zich niet lekker voelen)
- * Epileptische aanvallen

- * Asthenie (algemene spier- en lichaamszwakte)
- * Dysforie (zich angstig en prikkelbaar voelen)
- * Duizeligheid
- * Licht in het hoofd
- * Vertigo (draaiduizeligheid)
- * Insomnia (moeite om in slaap te vallen)
- * Pijn
- * Longembolie (bloedstolsel in de longen)
- * Gastro-intestinale bloeding (bloeding in de maag en/of darmen)
- * Hypotensie (abnormaal lage bloeddruk)

Beloranib

Beloranib is een fumigiline-achtig middel dat is onderzocht door dezelfde Sponsor, Zafgen, als die ook ZGN-1061 onderzoekt. ZGN-1061 heeft een andere chemische structuur dan beloranib. Als gevolg van dit verschil, wordt ZGN-1061 veel sneller opgenomen en uitgescheiden door het lichaam. Hierdoor zullen er naar verwachting minder bijwerkingen zijn met ZGN-1061, aangezien ZGN-1061 minder lang in het bloed aanwezig blijft. Verder is dieronderzoek gedaan waarbij dezelfde hoeveelheden ZGN-1061 en beloranib zijn gegeven aan muizen en ratten, om te onderzoeken of hetzelfde gunstige effect kon worden bereikt (zoals gewichtsverlies). Uit dit onderzoek is gebleken dat ZGN-1061 niet dezelfde ernstige/aantallen bijwerkingen liet zien als beloranib. Dit verschil wordt ook wel de *veiligheidsmarge* genoemd, welke beter is voor ZGN 1061.

Deze eigenschappen van ZGN-1061, vergeleken met beloranib, zullen naar verwachting minder en/of minder ernstige bijwerkingen veroorzaken in mensen. Alhoewel het belangrijk is zich te realiseren dat het type bijwerkingen en de ernst daarvan die gezien zijn in dieronderzoeken niet altijd worden gezien bij mensen, en bijwerkingen die zijn gezien bij mensen worden niet altijd gezien bij dieren.

Beloranib is onderzocht bij 412 patiënten onder de volgende omstandigheden:

- * Obesitas (waarvan een aantal ook diabetes hadden) (291 patiënten)
- * Prader-Willi Syndroom (PWS): een zeldzame erfelijke aandoening waarbij obesitas levensbedreigend kan zijn en waarbij ook andere medische problemen kunnen optreden (117 patiënten)
- * Hypothalamic Injury Associated Obesitas (HIAO): obesitas als gevolg van schade aan de hersenen (13 patiënten)

In al deze onderzoeken hebben in totaal 158 patiënten placebo toegediend gekregen.

Obesitas onderzoeken

De meest voorkomende bijwerkingen (kwamen voor in meer dan 5% van de patiënten die beloranib kregen toegediend en kwamen vaker voor in patiënten die beloranib kregen toegediend dan in patiënten die placebo kregen toegediend) waren:

- * Diarree

- * Overgeven
- * Duizeligheid
- * Slaapstoornissen
- * Insomnia (moeite om in slaap te vallen)
- * Abnormale dromen
- * Zich angstig voelen
- * Reacties op de plaats van injectie zoals bloeditstoringen, erytheem (roodheid van de huid), pruritus (jeuk)
- * Verminderde eetlust
- * Hoesten
- * Opvliegers

Prader-Willi Syndroom onderzoeken

De meest voorkomende bijwerkingen (kwamen voor in meer dan 5% van de patiënten die beloranib kregen toegediend en kwamen vaker voor in patiënten die beloranib kregen toegediend dan in patiënten die placebo kregen toegediend) waren:

- * Diarree
- * Zich angstig voelen
- * Reacties op de plaats van injectie, zoals bloeditstoringen en pijn
- * Vermoeidheid
- * Hyperfagie (abnormaal verhoogde eetlust)

Hypothalamic Injury Associated Obesity (HIAO) onderzoeken:

Er zijn te weinig HIAO patiënten onderzocht om aan te geven wat de meest voorkomende bijwerkingen waren.

In 8 patiënten die hebben deelgenomen aan de onderzoeken met beloranib is een ernstige bijwerking gezien, namelijk veneuze trombo-embolie (VTE). VTE kan worden onderverdeeld in 2 verschillende typen: één wordt diep veneuze trombose (DVT) genoemd, hierbij ontstaat een bloedstolsel in een ader, meestal in de benen. De andere wordt pulmonale embolie (PE) genoemd, dit is wanneer een bloedstolsel, meestal afkomstig van een DVT, door het lichaam gaat en in de longen terechtkomt. Alhoewel DVT niet levensbedreigend hoeft te zijn, kan PE wel levensbedreigend zijn en/of kan leiden tot de dood.

Er zijn verschillende factoren die de kans op het ontwikkelen van VTE kunnen doen toenemen. Dit zijn:

- * Gedurende langere tijd zitten of liggen, zoals bij:
 - o Langdurige bedrust of in het ziekenhuis liggen
 - o Reizen voor langere tijd in de auto of vliegtuig (voor bijvoorbeeld meer dan 4 uur)
- * Een recente operatie
- * Obesitas
- * Gebruik van hormonale anticonceptie of hormoontherapie
- * Eerdere gebeurtenissen met VTE
- * Zwangerschap
- * Verwonding aan de onderbenen

- * VTE komt voor in de familie
- * Erfelijke aanleg voor VTE
- * Kanker

In de beloranib onderzoeken bij patiënten met obesitas, met en zonder diabetes, waren er 2 patiënten die beloranib kregen toegediend en als bijwerking DVT kregen en 3 patiënten die beloranib kregen toegediend en als bijwerking PE kregen. Een van deze patiënten had zowel een DVT als een PE. Aan het einde van het onderzoek waren deze bijwerkingen voorbij, met uitzondering van 1 patiënt waarbij de bijwerking nog steeds gaande was en die nog onder behandeling was toen het onderzoek was afgelopen.

In het onderzoek met de PWS patiënten, waren er 2 patiënten die beloranib kregen toegediend en die DVT kregen en 2 patiënten die beloranib kregen toegediend en PE kregen. De patiënten met DVT hadden nog steeds DVT en werden daar nog steeds voor behandeld toen het onderzoek was afgelopen. Beide patiënten met PE zijn overleden. Alhoewel beide gevallen met fatale afloop gebeurde bij medisch complexe patiënten met PWS, gezien het feit dat alle VTEs werden gezien bij patiënten die beloranib toegediend hadden gekregen en bij geen van de patiënten met placebo, zijn de onderzoeken gestaakt en wordt er geen verder onderzoek meer gedaan naar beloranib. ZGN-1061 is een ander middel dan beloranib, en in dierstudies met ZGN-1061 is een betere veiligheidsmarge gezien in vergelijking met beloranib waardoor er minder, of minder ernstige bijwerkingen worden verwacht. Echter, als gevolg van de ernstige bijwerking van VTE die is gezien bij beloranib, zullen er zorgvuldige maatregelen worden genomen tijdens dit onderzoek om in de gaten te houden of vrijwilligers mogelijk VTE ontwikkelen. Deze maatregelen betreffen:

- * Alle vrijwilligers bij wie het ontstaan van bloedstolsels voorkomt in de familie, worden uitgesloten van deelname
- * Bij alle vrijwilligers zal bloed op een aantal eigenschappen worden onderzocht om te bepalen of iemand een verhoogd risico loopt op de ontwikkeling van bloedstolsels
- * Voor de vrijwilligers die deelnemen aan het onderzoek, zal tijdens het gehele onderzoek bloedmonsters worden onderzocht om te bepalen of er een aanwijzing is dat er bloedstolsels worden gevormd, en zal een echo worden gedaan van de onderbenen, om DVT uit te sluiten.
- * Indien u geschikt bent om mee te doen aan het onderzoek, zal de dosis die u krijgt toegediend nooit hoger zijn dan de hoogste dosis die goed is verdragen door vrijwilligers die deel hebben genomen aan Deel 1 van het onderzoek.

Het is belangrijk dat bij symptomen die een aanwijzing kunnen zijn voor een PE, u onmiddellijk medische hulp inschakelt. Wanneer u signalen of symptomen ervaart nadat u het onderzoeksmiddel (ZGN-1061 of placebo) toegediend heeft gekregen, dan dient u, wanneer u in het klinisch onderzoekscentrum verblijft, het personeel te waarschuwen. Als u nog wel deelneemt aan het onderzoek, maar niet in het klinisch onderzoekscentrum verblijft, dan dient u onmiddellijk medische hulp in te schakelen.

De volgende symptomen en/of signalen kunnen wijzen op een DVT of PE en indien u deze ervaart dient u onmiddellijk medische hulp in te schakelen:

* DVT (ontstaat meestal in de benen):

- o Zwelling van het aangedane been, meestal in de kuit
- o Pijn in het been (kan voelen als kramp in de kuit)
- o Warm en zacht aanvoelen van het aangedane gebied
- o Een harde, kabel-achtig gevoel langs de kuit
- o Roodheid of andere veranderingen van kleur van de huid, zoals huid dat bleker of blauwer wordt dan normaal

* PE:

- o Moeite met ademen/kortademigheid
- o Scherpe pijn op de borst dat verergert bij diep inademen
- o Bloed ophoesten
- o Licht in het hoofd, flauwvallen, en bewustzijn verliezen

Procedures: pijn, lichte bloedingen, blauwe plekken, mogelijk een infectie

Contactpersonen

Publiek

Zafgen, Inc.

Portland Street 175
Boston 02114
US

Wetenschappelijk

Zafgen, Inc.

Portland Street 175
Boston 02114
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)

gezonde mannelijke of vrouwelijke vrijwilligers

18-55 jaar, inclusief

BMI: SAD deel: 23.0 tot <30.0 kg/m², MAD deel: 30.0-40.0 kg/m², inclusief

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 60 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende de 60 dagen voor start van dit onderzoek meer dan 100 ml bloed is gegeven of verloren. Donatie of verlies van meer dan 1,5 liter bloed (voor mannelijke proefpersonen) / meer dan 1,0 liter bloed (voor vrouwelijke proefpersonen) in 10 maanden voor (de eerste) geneesmiddeltoediening in de huidige studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 30-06-2016
Aantal proefpersonen: 72
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-06-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-06-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-10-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
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	EUCTR2016-001605-17-NL
CCMO	NL58169.056.16