

Een open-label, 1-jarige trial, inclusief een dubbelblinde placebo-gecontroleerde onttrekkingsperiode van setmelanotide (RM-493), een melanocortine-4-receptor (MC4R) agonist, in early onset leptinereceptor (LEPR) deficiëntie-obesitas als gevolg van bi-allele genetische LEPR mutaties met functieverlies

Gepubliceerd: 06-09-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het hoofddoel van deze studie is om te achterhalen of een onderzoeksmiddel genaamd setmelanotide (RM-493), die MSH naboots, kan helpen om lichaamsgewicht te beheersen. De werkzaamheid van setmelanotide wordt vergeleken met de werkzaamheid van een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Eetlust- en algemene voedingsstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48914

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1-jarige setmelanotide bij patiënten met LEPR deficiëntie-obesitas

Aandoening

- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen

Synoniemen aandoening

genetisch mutatie, Obesitas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: RHYTHM pharmaceuticals

Overige ondersteuning: RHYTHM pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 1 jaar, LEPR deficiëntie, obesitas, setmelanotide

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het aantonen van statistisch significante en klinisch betekenisvolle effecten van setmelanotide op procent verandering van lichaamsgewicht bij patiënten met LEPR deficiëntie-obesitas als gevolg van zeldzame bi-allele of functieverliesmutaties aan het einde van 1 behandelingsjaar.

Secundaire uitkomstmaten

Het bepalen van het effect van setmelanotide, gedurende één jaar, op:

- * Veiligheid en verdraagbaarheid van setmelanotide (inclusief bloeddruk [BD] en hartfrequentie [HF]).
- * Honger.
- * Procent verandering in lichaamsvetmassa.
- * Glucoseparameters: nuchtere glucose, geglyceerd hemoglobine (HbA1c), orale glucosetolerantietest (OGTT) met focus op parameters van insulinegevoeligheid.
- * Tailleomtrek.
- * Tijdens onttrekking van geneesmiddel: omkering van gewichts- en

hongervermindering tijdens de dubbelblinde placebo-gecontroleerde
onttrekkingsperiode.

Tertiair

Het bepalen van het effect van setmelanotide, gedurende één jaar, op:

- * Procent verandering in totale lichaamsmassa, vetvrije massa niet van botten en botdichtheid.
- * Nuchtere lipide (cholesterol en triglyceride) paneel.
- * Farmacokinetiek van setmelanotide.
- * C-reactieve proteïne.
- * Dosisrespons van setmelanotide door middel van titratieprocedures.
- * Veranderingen in kwaliteit van leven en gezondheidsstatus.

Onderzoekend

Het bepalen van het effect van setmelanotide, gedurende één jaar, op:

- * Verandering in puberale ontwikkeling voor deelnemers die Tanner fase V nog moeten bereiken.
- * ABPM, huidpigmentatie gemeten door spectrofotometer, energieverbruik en 24-uurs farmacokinetisch profiel, alleen voor patiënten die deelnemen aan deze sub-onderzoeken.
- * Hormonale, neuro-endocriene, metabole en inflammatoire analyten en biomarkerassays.
- * Indien geïdentificeerd, een farmacokinetische /farmacodynamische (PK/PD) respons waarbij gebruik wordt gemaakt van een geschikte endocriene biomarker

predictief voor setmelanotidetargetbetrokkenheid, agonisme en werkzaamheid door middel van activering van de MC4R.

* Indien haalbaar, correlaties van bi-allele of genetische LEPR

functieverliesmutaties en LEPR-deficiëntie als gevolg van diverse allele

varianten met de magnitude van setmelanotidewerkzaamheidseindpunten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een genetische modificatie geïdentificeerd op het LEPR gen. Deze genen spelen een sleutelrol in de regulering van ons lichaamsgewicht. Soms is er een genetische verandering (variatie) in een van de genen die verantwoordelijk zijn voor de regulering van lichaamsgewicht. Deze genen zijn verantwoordelijk voor het creëren van twee messenger stoffen, (a-MSH of b-MSH), die belangrijk zijn voor het gevoel om vol te zijn (verzadiging) en de controle op lichaamsgewicht. Als er sprake is van variaties in de LEPR genen, functioneren deze genen niet zoals ze zouden moeten en de messenger stoffen (MSH) worden niet meer geproduceerd. Dit kan resulteren in niet vol voelen en te veel te eten en overgewicht te worden.

Rhythm Pharmaceuticals, Inc., de trial sponsor, ontwikkelde de trial drug setmelanotide, een MSH messenger substantie, die hopelijk de messenger stoffen vervangt die missen in iemand met een LEPR variatie.

Het geneesmiddel is getest in ongeveer 200 overgewicht en zwaarlijvige gezonde patiënten (fase 1 en 2 klinische trials). Deze studie wordt uitgevoerd om te controleren of het medicijn werkt en veilig is. Als dit het geval is, dan kan het medicijn goedgekeurd worden voor gebruik bij meerdere patiënten.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is om te achterhalen of een onderzoeksmiddel genaamd setmelanotide (RM-493), die MSH naboots, kan helpen om lichaamsgewicht te beheersen. De werkzaamheid van setmelanotide wordt vergeleken met de werkzaamheid van een placebo gedurende 4 tot 8 weken.

Onderzoeksopzet

De studie medicatie wordt dagelijks toegediend met subcutane injectie (onder de huid) . De dagelijks injectie kan thuis toegediend worden. Er zullen ook

gezondheidsspecialisten die thuis kunnen helpen met de injectie, indien nodig.

Onderzoeksproduct en/of interventie

-patiënten vragenlijst -bloed stalen voor PK Sub-studies (indien goedgekeurd door patiënt):
24-u PK studie Ambulante bloeddruk controle Energie uitgaven beoordeling Kwantitatieve
huid kleur meting Fotografische huid beoordeling

Inschatting van belasting en risico

In het algemeen werd setmelanotide goed verdraagd in eerdere studies.
Drug-Gerelateerde Behandeling Nood-AE's (waarvoor de bijwerking werd beoordeeld als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan studiemedicatie door de onderzoeker) werden gerapporteerd. Omdat zeer weinig studies werden uitgevoerd met behulp van setmelanotide, kunnen er andere onbekende bijwerkingen zijn. De PI's (of een behandelklinicus) zullen te allen tijde beschikbaar zijn voor deelnemers bij een klinische noodsituatie; Beide, deze beschikbaarheid en hoe de onderzoekers in een noodgeval kunnen worden bereikt, zullen mondeling en schriftelijk aan de deelnemers worden uitgelegd. Alle studieinterventies worden gratis aangeboden. Raadpleeg de huidige Investigator's Brochure voor een uitgebreide samenvatting van de AE's die tot nu toe werden gerapporteerd.

Contactpersonen

Publiek

RHYTHM pharmaceuticals

500 Boylston Street 11th Floor
Boston MA 02116
US

Wetenschappelijk

RHYTHM pharmaceuticals

500 Boylston Street 11th Floor
Boston MA 02116
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Bi-allele, homozygote of samengestelde heterozygote (een verschillende genmutatie op elk allel) genetische status voor elk van de LEPR-genen, met de LOF (loss-of-function (functieverlies)) variant voor elk allel dat een ernstig obesitasfenotype geeft.
2. Leeftijd 12 jaar en ouder.
3. Indien volwassene leeftijd ≥ 18 jaar, obesitas met een body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²; indien kind of adolescent, obesitas met gewicht $>$ 97ste percentiel voor leeftijd op groeitabelbeoordeling.
4. Onderzoeksdeelnemer en/of ouder of voogd kan goed communiceren met de onderzoeker, om de vereisten van het onderzoek te begrijpen en zich eraan te houden en de schriftelijke toestemming/instemming na ontvangst van informatie kunnen begrijpen en ondertekenen, nadat zij zijn geïnformeerd over het onderzoek.
5. Vrouwelijke deelnemers die kinderen kunnen krijgen moeten bereid zijn anticonceptie zoals omschreven in het protocol te gebruiken. Vrouwelijke deelnemers die geen kinderen kunnen krijgen, gedefinieerd als chirurgisch steriel (status na hysterectomie, bilaterale ooforectomie of bilaterale tubaligatie) of postmenopauzaal gedurende ten minste 12 maanden (en bevestigd met een screening FSH-niveau in het postmenopauzale lab-bereik), of niet zijn gevorderd tot Tanner fase V en/of geen menarche hebben bereikt, hebben geen anticonceptie tijdens het onderzoek nodig.
6. Mannelijke deelnemers met vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen moeten bereid zijn een dubbele barrièremethode te gebruiken als zij seksueel actief zijn tijdens het onderzoek. Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens en gedurende 90 dagen na hun deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Recent intensief (binnen 2 maanden) dieet en/of lichaamsbewegingsregime met of zonder het gebruik van middelen voor gewichtsverlies inclusief kruidenmiddelen, dat heeft geresulteerd in gewichtsverlies of gewichtsstabilisatie. Patiënten kunnen ongeveer 1 maand na beëindiging van dergelijke intensieve regimes opnieuw worden overwogen.
2. Eerdere maagbypasschirurgie resulterend in >10% gewichtsverlies duurzaam gehandhaafd vanaf het basislijngewicht vóór de operatie zonder aanwijzingen van gewichtstoename. Specifiek kunnen patiënten worden overwogen als chirurgie niet succesvol was, of resulteerde in <10% gewichtsverlies in vergelijking met pre-operatief basislijngewicht of duidelijke aanwijzing van gewichtstoename na een eerste respons op bariatrische chirurgie. Alle patiënten met een voorgeschiedenis van bariatrische chirurgie moeten worden besproken met, en vóór opname goedkeuring ontvangen van Rhythm.
3. Diagnose van schizofrenie, bipolaire stoornis, persoonlijkheidsstoornis of andere Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) stoornissen waarvan de onderzoeker gelooft dat deze een significante invloed hebben op naleving van het onderzoek.
4. Een Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) score van ≥ 15 .
5. Een suïcidale ideatie van type 4 of 5 op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Een levensvoorgeschiedenis van een suïcidepoging of suïcidaal gedrag gedurende de afgelopen maand.
6. Huidige, ernstige stabiele restrictieve of obstructieve longziekte als gevolg van extreme obesitas, aanwijzingen van significant hartfalen (NYHA Klasse 3 of hoger) of oncologische ziekte, als deze ernstig genoeg waren om het onderzoek te verstoren en/of de resultaten onzeker zouden kunnen zijn. Al dergelijke patiënten dienen voorafgaand aan opname besproken te worden met de sponsor.
7. Een voorgeschiedenis van significante leverziekte of leverletsel, of huidige leverbeoordeling voor een oorzaak van abnormale levertests [als aangegeven door abnormale leverfunctietests, alaninetransaminase (ALAT), aspartaattransaminase (ASAT), alkalische fosfatase of serumbilirubine ($> 2,0 \times$ bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) voor elk van deze tests)] voor een andere etiologie dan niet-alcoholische vette leverziekte (NAFLD). Daarom zullen een onderliggende etiologie naast NAFLD, inclusief gediagnosticeerde niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), andere oorzaken van hepatitis of voorgeschiedenis van levercirrose exclusionair zijn, maar de aanwezigheid van NAFLD zou niet exclusionair zijn.
8. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van nierfunctiestoornis als aangegeven door klinisch significant abnormaal creatinine, bloedureumstikstof (BUN) or urineconstituenten (bijv. albuminurie) of matige tot ernstige renale disfunctie als gedefinieerd door de vergelijking van Cockcroft Gault < 30 ml/min (Bijlage Error! Reference source not found.).
9. Voorgeschiedenis of nauwe familievoorgeschiedenis (ouders of broers of zussen) van huidkanker of melanoom, of voor geschiedenis van patiënt met oculo-cutaan albinisme.
10. Significante dermatologische bevindingen met betrekking tot melanoom of pre-melanome huidlaesies, bepaald als onderdeel van een uitgebreide huidevaluatiescreening uitgevoerd door een gekwalificeerde dermatoloog. Alle betreffende laesies die werden geïdentificeerd tijdens de screeningperiode zullen gebioteerd worden en de resultaten zullen vóór opname bekend zijn als benigne. Als de biopsieresultaten vóór de behandeling zorgwekkend zijn, moet de patiënt mogelijk van het onderzoek worden uitgesloten.
11. Naar de mening van de onderzoeker is de vrijwilliger niet geschikt voor deelname aan het onderzoek.
12. Deelname aan een klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel/hulpmiddel

binnen 3 maanden vóór de eerste doseringsdag.

13. Significante overgevoeligheid voor onderzoeksgeneesmiddel.

14. Onvermogen om te voldoen aan QD injectieregime.

15. Patiënten die door middel van een beambte of gerechtelijk bevel in een instelling zijn geplaatst, evenals de patiënten die afhankelijk zijn van de sponsor, onderzoeker of onderzoekslocatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-03-2018
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RM-493
Generieke naam:	Setmelanotide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2017-002005-36-NL
CCMO	NL62288.078.17