

EEN DUBBELBLINDE, PLACEBOGECONTROLEERDE STUDIE OM DE WERKZAAMHEID EN DE VEILIGHEID TE EVALUEREN VAN EEN 24 WEKEN DURENDE BEHANDELING MET REN001 BIJ PATIËNTEN MET PRIMAIRE MITOCHONDRIALE MYOPATHIE (PMM)

Gepubliceerd: 22-03-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Primair: Het beoordelen van de werkzaamheid van REN001 bij gedurende 24 weken behandelde proefpersonen met PMM op basis van het effect op het uithoudingsvermogen.
Secundair: Het beoordelen van de werkzaamheid van REN001 bij gedurende 24 weken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51665

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Werkzaamheid & veiligheid van REN001 na een behandeling van 24 weken

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

PMM, Primaire Mitochondriale Myopathie

1 - EEN DUBBELBLINDE, PLACEBOGECONTROLEERDE STUDIE OM DE WERKZAAMHEID EN DE VEILIGHE ...
27-05-2025

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Reneo Pharma Ltd

Overige ondersteuning: By the industrial sponsor of the study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: PMM, Primaire Mitochondriale Myopathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van baseline in de gelopen afstand bij de 12-minuten looptest

Secundaire uitkomstmaten

Verandering vanaf baseline in de Modified Fatigue Impact Scale (MFIS, gemodificeerde vermoeidheidsimpactschaal) fysieke subschaalscore.

Patient Global Impression of Change (PGIC, verandering in de algemene indruk van verandering van de patiënt) score (musculaire symptomen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire mitochondriale myopathie (PMM) is een aandoening die leidt tot spiersymptomen zoals spierzwakte, vermoeidheid en pijn. Dit zijn de meest voorkomende symptomen en leiden vaak tot beperkingen bij patiënten met PMM. Tot op heden zijn er geen effectieve behandelingen en genezing is niet mogelijk. Er is daarom dringend behoefte aan een werkzame behandeling met geneesmiddelen.

Tot op heden zijn vijf klinische studies (HPP593-101, HPP593-102, HPP593-103, REN001-101 en REN001-103) uitgevoerd volgens de principes van Good Clinical Practice (GCP). Hierbij waren in totaal 181 PMM-proefpersonen betrokken waarvan 124 proefpersonen het onderzoeksgeneesmiddel REN001 kregen. Uit de studieresultaten blijkt dat REN001 over het algemeen als veilig werd beschouwd en goed werd verdragen. Er werden geen behandelingsgerelateerde SAE's

gerapporteerd en in de gerandomiseerde onderzoeken was de incidentie van AE's vergelijkbaar tussen de met REN001 behandelde en placebo-armen. In een andere klinische studie REN001-102, waarbij PMM-proefpersonen met FAOD (vetzuuroxidatiestoornissen) betrokken waren, werd REN001 over het algemeen eveneens veilig bevonden en goed verdragen.

In alle studies uitgevoerd met REN001 werden verhoogde CPK-spiegels in het serum waargenomen. Opgemerkt dient te worden dat de CPK-spiegels bij sommige proefpersonen hoger waren op het moment van de screening en/of de baseline, en dat de meeste door de behandelend onderzoeker als klinisch mild werden beschouwd en kenmerkend waren voor de onderliggende aandoening. Voorzichtigheidshalve sluit de Sponsor een mogelijk verband tussen behandeling met REN001 en verhogingen van CPK niet uit. De Sponsor concludeert dat, indien een stijging van CPK wordt geassocieerd met behandeling met REN001, deze stijging doorgaans gering en omkeerbaar is.

In de fase 1b FAOD-studie werden SAE's van rhabdomyolyse en acuut nierfalen gemeld na niet nader gespecificeerde COVID-19-vaccinatie, die werden beschouwd als mogelijk gerelateerd aan de vaccinatie, onderliggende FAOD en REN001. In deze FAOD-studie deden zich ook twee andere rhabdomyolyse-SAE's voor, waarvan werd aangenomen dat er een verband was met de onderliggende aandoening.

Er werden geen klinisch belangrijke afwijkingen waargenomen bij de vitale functies, ECG's, urineonderzoek of oogheelkundige onderzoeken, en bij lichamelijk onderzoek waren klinisch significante bevindingen zeldzaam. De meeste bijwerkingen werden als licht tot matig ernstig beschouwd, en er werden geen behandelingsgerelateerde SAE's gemeld in de afgeronde klinische studies. Er zijn drie meldingen van mogelijk behandelingsgerelateerde SAE's (bij 2 proefpersonen) in een lopend FAOD-onderzoek. Tot nu toe zijn er in geen enkele studie sterfgevallen gemeld. In geen enkel onderzoek was sprake van gewichtstoename of oedeem, complicaties waarvan bekend is dat ze in verband worden gebracht met andere PPAR-agonisten.

De geplande maximale duur voor elke patiënt in deze studie zal 36 weken zijn (8 weken screening, 24 weken behandeling en 4 weken follow-up). Iedere patiënt krijgt gedurende 24 weken of REN001 of een placebo (nepmedicatie) toegediend. Noch de arts, noch de patiënt zal weten wie welk onderzoeksgeneesmiddel toegediend krijgt (dubbelblind). Dit is belangrijk om er zeker van te zijn dat eventuele effecten worden veroorzaakt door de medicatie en niet door andere mogelijke factoren (bijv. meer interactie met medisch personeel of ziekenhuisbezoeken).

Deze studie zal bepalen hoe goed REN001 werkt en of het veilig is en goed wordt verdragen door patiënten met PMM.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het beoordelen van de werkzaamheid van REN001 bij gedurende 24 weken behandelde proefpersonen met PMM op basis van het effect op het uithoudingsvermogen.

Secundair:

Het beoordelen van de werkzaamheid van REN001 bij gedurende 24 weken behandelde proefpersonen met PMM op basis van het effect op vermoeidheid.

Veiligheid:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van REN001 bij gedurende 24 weken behandelde proefpersonen met PMM.

Farmacokinetiek (FK):

Het onderzoeken van de farmacokinetiek van REN001 bij proefpersonen met PMM.

Verkenkend:

Het beoordelen van de werkzaamheid van REN001 bij gedurende 24 weken behandelde proefpersonen met PMM op basis van het effect op functionele capaciteit.

Het beoordelen van het effect van REN001 op de levenskwaliteit (QoL) van proefpersonen met PMM na een behandeling van 24 weken.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerde, parallelgroep-, multicentrisch onderzoek bij patiënten met PMM.

Er zullen ongeveer 200 proefpersonen worden geïnccludeerd in de studie.

Voor iedere proefpersoon zijn er in totaal 8 visites.

Ieder proefpersoon die geïnformeerde toestemming geeft, zal uitvoerig worden gescreend om te bevestigen dat hij/zij in aanmerking komt voor deelname aan de studie.

De Screening (Visite 1) dient max. 8 weken voor de start van de dosering te zijn afgerond en zal plaatsvinden in het Onderzoekscentrum. De periode tussen de Screening 12MWT en de baseline 12MWT moet minimaal 4 weken zijn. Als de laboratoriumtests bij de eerste screening buiten het normale bereik vallen, kunnen de testen eenmalig worden herhaald (dit kan tijdens een huisbezoek worden uitgevoerd door een verpleegkundige). Waar mogelijk moeten de proefpersonen vooraf worden gescreend om de noodzaak van genotypering te beoordelen. De Screening kan meerdere dagen in beslag nemen. Proefpersonen die niet-toegestane geneesmiddelen krijgen, moeten de inname hiervan staken indien dit veilig en gepast kan worden gedaan en een voldoende lange uitwasperiode hebben tijdens de screeningsperiode voorafgaand aan de randomisatie. Een nieuwe screening van proefpersonen is slechts eenmaal toegestaan en vereist voorafgaande toestemming van de Sponsor, bijvoorbeeld als de uitwasperiode van

eerdere geneesmiddelen of de genotypering langer duurt dan 6-8 weken. Wanneer een Onderzoekscentrum dit vereist, kan de proefpersoon worden gevraagd om een negatieve COVID-19-test te laten zien voordat hij/zij naar het Onderzoekscentrum komt voor de geplande visites.

Op geselecteerde locaties kunnen proefpersonen ervoor kiezen om na voltooiing van het onderzoek deel te nemen aan exit-interviews.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ledere patiënt krijgt gedurende 24 weken of REN001 of een placebo (nepmedicatie) toegediend. Noch de arts, noch de patiënt zal weten wie welk onderzoeksgeneesmiddel toegediend krijgt (dubbelblind).

Inschatting van belasting en risico

Er zullen 8 visites plaatsvinden:

De Screening (Visite 1) dient max. 8 weken voor de start van de dosering te zijn afgerond en zal plaatsvinden in het Onderzoekscentrum. De periode tussen de Screening 12MWT en de baseline 12MWT moet minimaal 4 weken zijn. Als de laboratoriumtests bij de eerste screening buiten het normale bereik vallen, kunnen de testen eenmalig worden herhaald (dit kan tijdens een huisbezoek worden uitgevoerd door een verpleegkundige). Waar mogelijk moeten de proefpersonen vooraf worden gescreend om de noodzaak van genotypering te beoordelen. De Screening kan meerdere dagen in beslag nemen. Proefpersonen die niet-toegestane geneesmiddelen krijgen, moeten de inname hiervan staken indien dit veilig en gepast kan worden gedaan en een voldoende lange uitwasperiode hebben tijdens de screeningsperiode voorafgaand aan de randomisatie. Een nieuwe screening van proefpersonen is slechts eenmaal toegestaan en vereist voorafgaande toestemming van de Sponsor, bijvoorbeeld als de uitwasperiode van eerdere geneesmiddelen of de genotypering langer duurt dan 6-8 weken. Wanneer een Onderzoekscentrum dit vereist, kan de proefpersoon worden gevraagd om een negatieve COVID-19-test te laten zien voordat hij/zij naar het Onderzoekscentrum komen voor geplande visites.

De onderstaande procedures zullen uitgevoerd worden:

SCREENING: VISITE 1

- Demografie van de proefpersoon
- Volledige medische geschiedenis (inclusief geneesmiddelen/behandelingen op recept en zonder recept, niet-medicamenteuze behandelingen, topische producten, vitaminen en voedingssupplementen die de laatste 4 weken zijn gebruikt, alcohol, drugsgebruik en tabaksgebruik)
- Volledig lichamelijk onderzoek (inclusief lengte en gewicht)
- 12-lead ECG

- Vitale functies (inclusief temperatuur)
 - Afname bloedmonsters voor:
 - o Hematologie en HbA1c
 - o Biochemie, HIV/hepatitis B/C serologie, serum FSH test (alleen postmenopauzale vrouwen) en serum zwangerschaps-test (alleen WOCBP)
 - o Genotypering (alleen met voorafgaande toestemming van de Sponsor)
 - Afname urinemonsters verzamelen voor:
 - o Urine-analyse
 - o Drugsgebruik
 - MFIS
 - PGIS - spiersymptomen
 - PGIS - vermoeidheidssymptomen
 - PROMIS korte versie - FACIT Vermoeidheid 13a
 - 12MWT
 - Oogonderzoek (kan op elk moment tussen de eerste screening- en baselinebezoeken worden afgerond)
 - Voor proefpersonen < 25 jaar is (alleen) een röntgenfoto van de pols nodig om de sluiting van de groeischijf van het bot te bevestigen.
 - Invoer van pro forma-screeningsgegevens in het eCRF voor goedkeuring van het Patient Screening Oversight Committee (PSOC)
 - Proefpersonen krijgen een stappenteller en instructies voor het gebruik van het apparaat en het invullen van de eDiary voordat zij het Onderzoekscentrum verlaten (inclusief de vereiste voor het verzamelen van de Screening-, voorbehandeling-, stappentellergegevens gedurende 14 dagen vanaf de Screening)
 - De proefpersonen krijgen een urinebeker voor het opvangen van een tweede ochtendurine bij het baselinebezoek als zij om welke reden dan ook niet in staat zijn dit in het Onderzoekscentrum te doen.
- Op voorwaarde dat de proefpersoon aan alle inclusie- en exclusiecriteria voldoet, en het PSOC akkoord is, mag de proefpersoon aan de studie deelnemen en doorgaan met het baselinebezoek.

BASELINE (DAG 1): VISITE 2

Proefpersonen gaan naar het Onderzoekscentrum voor het baselinebezoek waar voorafgaand aan de dosering, onderstaande testen zullen worden uitgevoerd:

- Verzamelen van een tweede ochtendurinemonster voor:
 - o Botmarkers - N-terminal telopeptide (NTX)
 - o Urine-analyse
 - o Drugsgebruik
 - o Urine voor zwangerschapstest (alleen WOCBP)
- Afname van bloedmonsters voor:
 - o Hematologie
 - o Biochemie
 - o Aanvullende bot- en calciummetabolismemarkers
 - o Aanvullend serum voor mogelijk gebruik als baseline-referentie, om in te vriezen en op te slaan in het centrale laboratorium totdat het onderzoek is afgerond

- o Pre-dosis plasmamonster voor farmacokinetische analyse van REN001
- Controle van gelijktijdige medicatie, inclusief anti-conceptie en niet-medicamenteuze behandelingen
- Controle van bijwerkingen vóór de behandeling (zie rubriek 7.1.1. 1 van het protocol)
- Door de arts in te vullen fenotypische beschrijving van de PMM bij de proefpersonen
- Controle van de eDiary-gegevens van de screeningsstappenteller
- Volledig lichamelijk onderzoek (inclusief gewicht)
- 12-lead ECG
- Vitale functies (inclusief temperatuur)
- MFIS
- BPI
- SF-36
- PGIS - spiërsymptomen
- PGIS - vermoeidheidssymptomen
- PROMIS korte versie - FACIT Vermoeidheid 13a
- WPAI:SHP
- 12MWT
- 30STS

Er moeten evaluaties worden uitgevoerd om ervoor te zorgen dat de PRO-enquêtes zijn afgerond voorafgaande de uitvoering van de inspanningstesten en de 12MWT moet ten minste 1 uur vóór de 30STS worden gedaan. Als de proefpersonen aan alle criteria voor deelname aan de studie voldoen, zullen ze worden gerandomiseerd voor de experimentele behandeling. De IWRS zal het onderzoeksgeneesmiddel toewijzen dat aan de proefpersoon zal worden toegediend. De eerste dosis moet ter plaatse met voedsel worden ingenomen onder toezicht van het personeel en het tijdstip van inname moet worden genoteerd. De proefpersonen blijven na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel in het Onderzoekscentrum om de volgende controles uit te voeren:

- Plasmamonsers verzamelen voor farmacokinetische analyse van REN001 (1, 2, 3 en 4* uur na dosering)
- Controle op bijwerkingen
- Proefpersonen krijgen een beker voor het opvangen van een tweede ochtendurine bij de visite van Week 12 als zij om welke reden dan ook dit niet kunnen doen op het Onderzoekscentrum

* Om de belasting van de proefpersoon te verlichten, kan de bloedafname 4 uur na toediening van de dosis worden weggelaten als het bezoek langer duurt dan redelijk is. Dit hangt af van de beslissing van de Onderzoeker.

Vervolgens mogen de proefpersonen na toestemming van het toezichthoudend klinisch personeel het Onderzoekscentrum verlaten nadat zij voldoende onderzoeksgeneesmiddel hebben meegekregen tot hun volgende geplande visite aan het Onderzoekscentrum. De proefpersonen worden herinnerd aan de studiebeperkingen en geïnstrueerd over de doseringsvoorschriften van het onderzoeksgeneesmiddel. Indien haalbaar, en na toestemming van de Onderzoeker, kan het baselinebezoek worden gespreid over twee dagen.

WEEK 2 (DAG 14): VISITE 3

Proefpersonen gaan op Dag 14 naar het Onderzoekscentrum of krijgen bezoek van een thuisverpleegkundige (in landen waar de regelgevende instantie dit toestaat). Op deze dag neemt de proefpersoon zijn/haar dagelijkse dosis thuis in zoals gewoonlijk en wordt het tijdstip van dosering op de doseerkaart voor de proefpersoon genoteerd. De onderstaande testen zullen worden uitgevoerd:

- Controle van gelijktijdige medicatie, niet-medicamenteuze behandelingen en naleving van het onderzoeksgeneesmiddel

- Controle op bijwerkingen

- Vitale functies (inclusief temperatuur)

- Afname bloedmonsters voor:

- o Hematologie

- o Biochemie

- o Plasmamonster voor farmacokinetische analyse van REN001

- Verzamelen van urinemonsters voor:

- o Urine-analyse

- Telling van de overgebleven capsules inclusief alle geopende IMP-flessen

De proefpersonen worden herinnerd aan de studiebependingen en geïnstrueerd over de eisen van de doseringsvoorschriften van het onderzoeksgeneesmiddel.

WEEK 4 en 18 (DAG 28 en 126): VISITE 4 en 6

Proefpersonen gaan op Dag 28 en 126 naar het Onderzoekscentrum of de thuisverpleegkundige komt op bezoek (in landen waar de regelgevende instantie dit toestaat). Op deze dagen neemt de proefpersoon zijn/haar dagelijkse dosis thuis in zoals gewoonlijk en wordt het tijdstip van dosering op de doseerkaart voor de proefpersoon genoteerd. De onderstaande testen zullen worden uitgevoerd:

- Controle van gelijktijdige medicatie, niet-medicamenteuze behandelingen en naleving van onderzoeksgeneesmiddel

- Controle op bijwerkingen

- Vitale functies (inclusief temperatuur)

- Afname van bloedmonsters voor:

- o Hematologie

- o Biochemie

- o Plasmamonster voor farmacokinetische analyse van REN001

- Verzamelen van urinemonsters voor:

- o Urine-analyse

- o Urine voor zwangerschapstest (alleen WOCBP in Week 4)

- Controle van de laatste 7 dagen van de stappentellergegevens

- MFIS

- BPI

- SF-36

- PGIS - spiersymptomen

- PGIS - vermoeidheidssymptomen

- PROMIS korte versie - FACIT Vermoeidheid 13a

- WPAI:SHIP

- Telling van de overgebleven capsules inclusief alle geopende IMP-flessen

De proefpersonen worden herinnerd aan de studiebeperkingen en geïnstrueerd over de doseringsvoorschriften van het onderzoeksgeneesmiddel.

WEEK 8, 16 en 20 (DAG 56, 112 en 140)

Proefpersonen die zwanger kunnen worden (WOCBP) ontvangen in Week 8, 16 en 20 een zwangerschapstest voor de urine om thuis te testen. Het personeel van het Onderzoekscentrum neemt telefonisch contact op met de proefpersonen om het resultaat van de zwangerschapstest te horen en het resultaat in te voeren in het eCRF. De proefpersonen kunnen indien nodig een herinneringstelefoontje krijgen om de test uit te voeren.

WEEK 12 en 24 (DAG 84 en 168): VISITE 5 en 7

Het personeel van de locatie moet de proefpersonen tijdens het bezoek op het juiste moment van maaltijden en snacks voorzien om ervoor te zorgen dat de proefpersonen voldoende energie hebben voor de inspanningstesten.

Op Dag 84 en 168 gaan de proefpersonen naar het Onderzoekscentrum. Op deze dagen krijgt de proefpersoon zijn/haar dagelijkse dosis in het Onderzoekscentrum. De onderstaande testen zullen worden uitgevoerd:

- Verzamelen van een tweede ochtendurinemonster voor:
 - o Botmarkers - NTX
 - o Urine-analyse
 - o Drugsgebruik
 - o Urine voor zwangerschapstest (alleen WOCBP)
- Afname van bloedmonsters voor:
 - o Hematologie (inclusief HbA1c alleen in Week 24)
 - o Biochemie
 - o Aanvullende bot- en calciummetabolismemarkers
 - o Pre-dosis plasmamonster voor farmacokinetische analyse van REN001
- Toedienen onderzoeksgeneesmiddel met voedsel onder toezicht van klinisch personeel en noteren tijdstip van toediening.
- Controle van gelijktijdige medicatie, niet-medicamenteuze behandelingen en compliance van onderzoeksgeneesmiddel
- Controle op bijwerkingen•
- Door de arts in te vullen fenotypische beschrijving van de PMM bij de proefpersonen (alleen week 24)
- Controle van de eDiary-gegevens van de stappenteller
- Kort lichamelijk onderzoek (inclusief gewicht)
- 12-lead ECG
- Vitale functies (inclusief temperatuur)
- Plasmamonsters nemen voor farmacokinetische analyse van REN001 (1, 2, 3, en 4* uur na dosistoediening)
- Controle stappentellersgegevens van de laatste 7 dagen
- MFIS
- BPI
- SF-36
- PGIS - spiersymptomen
- PGIS - vermoeidheidssymptomen

- PGIS - spiërsymptomen (alleen Week 24)
- PGIC - vermoeidheidssymptomen (alleen week 24)
- PROMIS korte versie - FACIT Vermoeidheid 13a
- WPAI:SHP
- 12MWT
- 30STS
- Telling van de overgebleven capsules inclusief alle geopende IMP-flessen
- Proefpersonen krijgen een beker voor het opvangen van de urine en instructies voor het opvangen van de tweede ochtendurine in het bezoek van Week 24 als zij om welke reden dan ook niet in staat zijn dit op het Onderzoekscentrum te doen (alleen Week 12)
- Oogtesten (kunnen indien nodig $\pm$ 14 dagen na de visite worden afgerond)

Er moeten evaluaties worden uitgevoerd om ervoor te zorgen dat de PRO-enquêtes zijn afgerond voorafgaande de uitvoering van de inspanningstesten en de 12MWT moet ten minste 1 uur vóór de 30STS worden gedaan.

*Om de belasting van de proefpersoon te verlichten, kan de bloedafname 4 uur na toediening van de dosis worden weggelaten als het bezoek langer duurt dan redelijk is. Dit hangt af van de beslissing van de Onderzoeker.

Aan het eind van Visite 7 (Week 24) moeten de proefpersonen al hun ongebruikte onderzoeksgeneesmiddelen inleveren en kunnen dan na toestemming van het toezichthoudend klinisch personeel het Onderzoekscentrum verlaten, nadat zij zijn geïnformeerd over de details van hun follow-up-visite.

FOLLOW-UP-VISITE

Proefpersonen zullen 21-28 dagen na inname van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel voor een follow-up-visite naar het Onderzoekscentrum gaan of een bezoek krijgen van een thuisverpleegkundige (in landen waar de regelgevende instantie dit toestaat). Dit bezoek is niet vereist als er sprake is van een REN001 open-label uitbreidingsstudie en de proefpersonen tijdens hun visite in Week 24 aangeven dat zij ervoor kiezen om deel te nemen aan het uitbreidingsonderzoek.

Bij dit bezoek zullen de volgende activiteiten worden afgerond:

- Controle op gelijktijdige medicatie en niet-medicamenteuze behandelingen
- Controle op bijwerkingen
- Vitale functies (inclusief temperatuur)
- Urinemonsters verzamelen voor zwangerschapstest (alleen WOBCP)

Als er bij het laatste bezoek van de proefpersoon klinisch significante laboratoriumbevindingen zijn, moeten deze worden gevolgd totdat ze zijn verdwenen, met bloedmonsters voor hematologie en biochemie en een urinemonster voor urineonderzoek, indien van toepassing.

VISITE VOORTIJDIGE ONDERZOEKSBEÏNDIGING

Proefpersonen die voortijdig stoppen met inname van het onderzoeksgeneesmiddel moeten, indien mogelijk, zo snel mogelijk na het stoppen van het innemen van het onderzoeksgeneesmiddel een visite Voortijdige Beëindiging krijgen. Waar

mogelijk moeten de controles van de visite Voortijdige Beëindiging worden uitgevoerd in het onderzoekscentrum zoals hieronder weergegeven: Het personeel van de locatie moet de proefpersonen tijdens het bezoek op het juiste moment van maaltijden en snacks voorzien om ervoor te zorgen dat de proefpersonen voldoende energie hebben voor de inspanningstesten.

- Controle van gelijktijdige medicatie en niet-medicamenteuze behandelingen*
- Controle op bijwerkingen*
- Kort lichamelijk onderzoek (inclusief gewicht)
- Door de arts in te vullen fenotypische beschrijving van de PMM bij de proefpersonen
- 12-lead ECG
- Vitale functies (inclusief temperatuur)*
- Afname bloedmonsters voor:
 - o Hematologie (incl. HbA1c)*
 - o Biochemie*
 - o Aanvullende bot- en calciummetabolismemarkers
 - o Plasmamonster voor farmacokinetische analyse van REN001*
- Verzamelen van tweede monster ochtendurine voor:
 - o Botmarkers - NTX*
 - o Urine-analyse*
 - o Drugsgebruik*
 - o Urine voor zwangerschapstest (alleen WOCBP) *
- MFIS*
- BPI*
- SF-36*
- PGIS - spiersymptomen*
- PGIS - vermoeidheidssymptomen*
- PROMIS korte versie - FACIT Vermoeidheid 13a*
- PGIC spiersymptomen (vergeleken met de symptomen van die van de laatste doseerdag)*
- PGIC vermoeidheidssymptomen (vergeleken met de symptomen van die van de laatste doseerdag)*
- WPAI:SHP*
- 12MWT
- 30STS
- C Telling van de overgebleven capsules inclusief alle geopende IMP-flessen*
- Oogtesten (kunnen indien nodig $\pm$ 14 dagen na de visite worden afgerond)

Als de proefpersoon niet in staat is het gehele bezoek aan het Onderzoekscentrum bij te wonen, moet alles in het werk worden gesteld om de met een asterisk (*) gemarkeerde beoordelingen af te ronden .

Als de proefpersoon zich terugtrekt uit het onderzoek: na zijn/haar visite Voortijdige Beëindiging moet hij/zij worden geïnstrueerd om 21-28 dagen na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel terug te komen voor de Follow-Up-visite. Indien de visite Voortijdige Beëindiging 21 dagen of meer na de laatste dosis is, dan is het Follow-Up-visite niet nodig.

Het risico-batenprofiel van REN001 wordt over het algemeen als positief beschouwd voor proefpersonen met PMM die aan deze studie deelnemen, mits de proefpersonen naar behoren worden geselecteerd en de veiligheid wordt gemonitord.

VOORZIENBARE RISICO'S EN MAATREGELEN OM ONVOORZIENBARE/ONGEWENSTE GEBEURTENISSEN TE VOORKOMEN/BEHANDELEN:

Verhoogde CPK

Serum CPK-gegevens van proefpersonen met PMM in het fase 1b-onderzoek (REN001-101) toonden een patroon van voorbijgaande, verhoogde CPK's na inspanning en het nemen van spierbiopsieën aan; geen van deze verhogingen werd in verband gebracht met myoglobinurie. De waargenomen verhoging was kortstondig (zelfbeperkend) en loste op zonder interventie, ondanks voortzetting van de behandeling met REN001 en voortzetting van de normale activiteiten van het dagelijks leven van de proefpersoon, waaronder lichaamsbeweging. In alle tot op heden uitgevoerde klinische studies met REN001, waren de CPK-stijgingen bescheiden en omkeerbaar en werd het door de onderzoekers onwaarschijnlijk geacht dat zij verband hielden met de behandeling met REN001. In de huidige studie zullen de CPK-spiegels gedurende de hele studie worden beoordeeld, met bijzondere nadruk op Baseline en Week 2, gebaseerd op de verwachte (asymptomatische) toename van CPK die eerder is waargenomen bij proefpersonen met PMM.

Cataractvorming

In een chronisch toxicologisch onderzoek van 6 maanden met ratten is cataract waargenomen, maar niet in andere dierstudies. Uit voorzorg werden daarom in alle REN001-studies oftalmologische onderzoeken opgenomen. Hoewel er geen veiligheidsbevindingen zijn vastgesteld tijdens de gedetailleerde oftalmologische onderzoeken die tot op heden zijn uitgevoerd, zal als onderdeel van de veiligheidsevaluaties tijdens deze studie spleetlamp-oogonderzoek worden uitgevoerd bij de screening en aan het einde van de behandeling met REN001 (week 24), en zal er een gezichtsscherpte-test worden uitgevoerd in week 12. Na elke klinisch significante bevinding dient een nader spleetlamp-oogonderzoek plaats te vinden.

Mogelijke interacties tussen geneesmiddelen

Er bestaat een eventuele kans op interacties tussen REN001 en geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via de CYP3A4-route. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4.

REN001 is in vitro ook geïdentificeerd als een P-glycoproteïne

(P-gp)-substraat. Substraten van P-gp zijn gevoelig voor veranderingen in farmacokinetiek door geneesmiddelinteracties met P-gp-inhibitoren of

-inductoren. In eerdere klinische studies is echter een relatief hoge absorptie

van REN001 aangetoond na meerdere orale doses, waardoor de P-gp-efflux van

REN001 waarschijnlijk verzaadigd is, zodat een interactie tussen geneesmiddelen met P-gp-inhibitoren waarschijnlijk geen klinisch probleem zal zijn.

De Sponsor verwacht dat blootstelling aan REN001 gelijktijdig met kortdurende blootstelling aan een P-gp-inductor geen groot probleem zal zijn. Een deel van de proefpersonen met PMM heeft echter aanvallen en het is mogelijk dat sommige van deze proefpersonen langdurig anti-epileptica toegediend moeten krijgen waarvan bekend is dat ze de P-gp-functie induceren (d.w.z. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne). Bij een lage vrije concentratie in plasma zou REN001 kunnen worden beïnvloed door P-gp-gemedieerde efflux. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van sterke P-gp-inhibitoren en -inductoren.

Vruchtbaarheid en anticonceptie

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen (WOCBP) kunnen deelnemen aan de studie mits zij zeer goede anticonceptiemiddelen gebruiken vanaf de screening, tijdens het gebruik van het geneesmiddel en gedurende 30 dagen na het stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel. Bij de Screening wordt een serumzwangerschapstest uitgevoerd. Bovendien worden maandelijks en bij de follow-up urinezwangerschapstesten uitgevoerd.

Vruchtbare mannen met partners die WOCBP zijn, moeten ermee instemmen een condoom te gebruiken vanaf de baseline tot 14 weken na inname van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Ook mannen die zijn gesteriliseerd (vasectomie) moeten een condoom dragen.

Omdat REN001 in vitro een zwakke inductor van CYP3A4 is, zou het de concentraties van CYP3A4-substraten zoals hormonale anticonceptiemiddelen kunnen verlagen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van REN001 en hormonale anticonceptiemiddelen. Vrouwen die een zeer effectieve hormonale anticonceptietherapie krijgen, moeten ook een effectieve niet-hormonale anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met REN001 en gedurende 30 dagen na de laatste dosis. Vrouwen die een zeer effectief niet-hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken, hoeven geen aanvullende anticonceptiemethoden te gebruiken.

Carcinogeniteit

Preklinische bevindingen suggereren dat sommige PPAR-agonisten mogelijk carcinogeen zijn.

Proefpersonen met een voorgeschiedenis van kanker, behalve in situ basaalceldcarcinoom in de huid, mogen niet aan het onderzoek deelnemen. Tijdens de studie zal nauwlettend op de veiligheid worden toegezien.

Bot

Niet-klinische vaststelling van vroegtijdige sluiting van de botplaat bij

ratten: Deze bevinding is niet herhaald bij niet-menselijke primaten. Uit

voorzorg zal bij proefpersonen jonger dan 25 jaar in studies die langer dan 12 weken duren, vóór de inschrijving een röntgenfoto van de pols (röntgenfoto) worden gemaakt om de rijpheid van het skelet te bevestigen.

Bot-turnover:

Op grond van de onderzoeksvoorwaarden voor looptesten en uitgaande van een zeer conservatieve benadering, heeft Reneo proefpersonen met osteoporose uitgesloten, gedefinieerd als een eerdere breekbaarheids- of stressfractuur of een gedocumenteerde geschiedenis van osteoporose (bijvoorbeeld een eerdere T-score van -2,5 of lager). Tot op heden is niet bekend of REN001 invloed heeft op de botdichtheid. Niettemin heeft Reneo proefpersonen met een voorgeschiedenis van breekbaarheids-/stressfracturen of een bijkomende aandoening met osteoporose uitgesloten en zullen de markers van bot-turnover worden gemonitord en alle meldingen van fracturen geregistreerd als bijwerkingen die bijzondere aandacht nodig hebben.

Bloedafname

Bloedafname via een venapunctie kan een licht ongemakkelijk gevoel veroorzaken. Er kan een licht ongemakkelijk gevoel of pijn in het gebied rond de ader zijn wanneer het bloed wordt afgenomen. Na de ingreep kan er een blauwe plek, zwelling en ongemak bij de ader ontstaan. Er is een klein risico op infectie. De risico's die verbonden zijn aan het afnemen van bloed met een naald zijn dezelfde als voor het routinebloedonderzoek dat de proefpersonen tijdens routinebezoeken aan de kliniek ondergaan.

Risico's van onderzoeksprocedures.

Bloeddruk- en polsslagmetingen zijn gevestigde methoden. Proefpersonen kunnen zich tijdens het meten van de bloeddruk wat ongemakkelijk voelen door het gebruik van de bloeddrukmanchet. Proefpersonen kunnen last krijgen van huidirritatie door de elektroden of de gel die tijdens het ECG wordt gebruikt. Voor de spleetlamp-oogtest worden oogdruppels gebruikt om de pupillen te verwijden. De effecten zijn tijdelijk, maar de proefpersonen mogen niet rijden totdat de effecten volledig zijn uitgewerkt. Alle onderzoeks- en inspanningstesten zijn veilig en worden regelmatig in klinieken gebruikt. Na de inspanningstesten kunnen de proefpersonen zich moe voelen.

Mogelijke bijwerkingen en risico's van het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel

REN001 is in eerdere klinische studies verstrekt aan gezonde vrijwilligers, aan obese proefpersonen en aan proefpersonen met PMM. In al deze onderzoeken werd REN001 veilig bevonden en goed verdragen, waarbij geen geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen (adverse drug reactions) werden vastgesteld.

In het PMM-onderzoek bij 23 proefpersonen waren de meest voorkomende bijwerkingen

- constipatie bij 4 van de 23 proefpersonen en
- 14 - EEN DUBBELBLINDE, PLACEBOGECONTROLEERDE STUDIE OM DE WERKZAAMHEID EN DE VEILIGHE ...

- hoofdpijn bij 4 van de 23 proefpersonen, wat zou kunnen zijn veroorzaakt door de onderliggende PMM bij de proefpersoon.

Contactpersonen

Publiek

Reneo Pharma Ltd

Innovation House Discovery Park, Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT13 9FF
GB

Wetenschappelijk

Reneo Pharma Ltd

Innovation House Discovery Park, Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT13 9FF
GB

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. Proefpersonen van minstens 18 jaar oud met PMM zoals gedefinieerd door de Internatioal Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in primary mitochondrial myopathies in children and adults

15 - EEN DUBBELBLINDE, PLACEBOGECONTROLEERDE STUDIE OM DE WERKZAAMHEID EN DE VEILIGHE ...
27-05-2025

2. Een bevestigde PMM-diagnose als gevolg van een bekende pathogene gen mutatie of -deletie in het mitochondriale genoom. De opdrachtgever kan indien nodig bij de screening toestemming geven voor lokaal genetisch onderzoek. De resultaten moeten echter beschikbaar zijn voor de proefpersoon wordt gerandomiseerd
3. Gedocumenteerde PMM primair gekenmerkt door inspanningsintolerantie of actieve musculaire pijn.
4. Proefpersonen moeten ambulant zijn en in staat de 12MWT zelfstandig uit te voeren (loophulpmiddelen zijn toegestaan).
5. Gelopen afstand van ≤ 1000 meter bij de 12MWT bij de screening (moet minstens 4 weken voor randomisatie worden verkregen).
6. Ongewijzigd therapeutisch oefeningenschema tijdens de periode van 30 dagen voorafgaand aan dag 1 en bereid zijn om datzelfde therapeutische oefeningenschema aan te houden tijdens de hele studieduur.
7. Gelatinecapsules willen en kunnen inslikken.
8. Vrouwelijke deelnemers moeten ofwel onvruchtbaar zijn ofwel toestemmen om zeer doeltreffende anticonceptie te gebruiken vanaf de screening tot en met 30 dagen na de laatste dosis studiegeneesmiddel. Wanneer vrouwelijke deelnemers hormonale anticonceptie gebruiken, is het aangeraden tevens andere niet-hormonale doeltreffende anticonceptie te gebruiken. Mannelijke deelnemers met vruchtbare vrouwelijke partners moeten ook anticonceptie gebruiken.
9. Concomitante medicatie (inclusief supplementen) voor de behandeling van PMM of andere co-morbiditeiten moeten gedurende minstens één maand voor de randomisatie stabiel gebleven zijn en dat ook blijven tijdens de hele studieduur.
10. Enkel voor proefpersonen jonger dan 25 jaar oud: Bevestiging van sluiting van de groeischijven door radiografie van de pols.
11. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd formulier voor geïnformeerde toestemming waaruit blijkt dat de proefpersoon is ingelicht over alle relevante aspecten van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelname aan een eerdere REN001 (vroeger HPP-593 genoemd) studie.
2. Huidig of verwacht gebruik van een peroxisoom proliferator-geactiveerde receptor (PPAR) agonist tijdens de studie.
3. Niet aan mitochondriale myopathie gerelateerde botafwijkingen of motorische afwijkingen die de uitkomstmaten kunnen beïnvloeden.
4. Behandeling met een experimenteel geneesmiddel in de 3 maanden of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, afhankelijk van welke langer is, vóór dag 1.
5. Er wordt verwacht dat de deelnemer medicatie op voorschrift en/of vrij verkrijgbare medicatie zal moeten gebruiken die de studie-eindpunten kan beïnvloeden
6. Gebruikt momenteel geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte en

een door het BCRP gemedieerde ADME bijv., aliskiren, ambrisentan, colchicine, digoxine, everolimus, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazine, saxagliptine, sirolimus, sitagliptine, talinolol, tolvaptan, topotecan, methotrexaat, mitoxantrone, irinotecan, rosuvastatine en sulfasalazine

7. Klinisch significante nierziekte of -insufficiëntie met een geschatte eGFR van minder dan 60 ml/min/1,73m² berekend met de CKD-EPI, creatininevergelijking bij de screening.

8. Klinisch significante leverziekte of -insufficiëntie met AST of ALT waarden van >2,5 x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN), of totale bilirubine waarden > 1,6 x ULN of >ULN samen met andere tekenen en symptomen van hepatotoxiciteit bij de screening. (Deelnemers bij wie een geïsoleerd verhoogd bilirubine (bijv. <2 x ULN) is vastgesteld, kunnen worden geïnccludeerd in de studie na overleg met de Medical Monitor indien de verhoging het gevolg is van een goedaardige erfelijke stofwisselingsziekte zoals het syndroom van Gilbert.)

9. Ongecontroleerde diabetes en/of een geglycosyleerd hemoglobinewaarde (HbA1c) van ≥11 % bij de screening.

10. Ongecontroleerde epilepsie.

11. Bewijzen voor significante concomitante klinische ziekte die een verandering in de behandeling in de loop van de studie kan vereisen of die de uitvoering of de veiligheid van deze studie kan verstoren. (Stabiele goed gecontroleerde chronische aandoeningen zoals hypercholesterolemie, gastro-oesofageale reflux of met medicatie gecontroleerde depressie (met uitzondering van tricyclische antidepressiva) zijn aanvaardbaar op voorwaarde dat niet verwacht wordt dat de symptomen en de medicatie de veiligheid in het gedrang zouden brengen of de tests en de interpretaties van deze studie verstoren).

12. Een voorgeschiedenis met kanker. Een voorgeschiedenis van basaalcelcarcinoom in situ van de huid is toegestaan.

13. Ziekenhuisopname voor ernstige ziekte (volgens het oordeel van de onderzoeker) in de 3 maanden die de screening voorafgaan.

14. Klinisch significante hartziekte en/of klinisch significante afwijkingen op het ecg waaronder een QTcF van > 450 msec bij de screening, atrioventriculaire blok van de 2de graad, symptomatische tachyritmie of onstabiele aritmie waardoor volgens het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon moet worden uitgesloten van deelname aan de inspanningsproeven (d.w.z. de 12MWT en 30STS tests). (Deelnemers met rechter bundeltakblok, linker fasciculair blok en een lang PR-interval die vaak voorkomen bij PMM, kunnen worden ingeschreven indien de onderzoeker van oordeel is dat de aandoening de studieveiligheid niet in het gedrang brengt of de tests en de interpretaties van deze studie niet verstoort.)

15. Alle aandoeningen die kunnen leiden tot een afname van de geneesmiddelabsorptie (bv. gastrectomie of toegenomen motiliteit).

16. Bewijs van ziekenhuisopname voor rhabdomyolyse in het jaar dat de inschrijving voorafgaat.

17. Positief voor hepatitis B-oppervlakte antigeen (HBsAg), hepatitis B core-antigeen (HBcAb) bij de screening of positief voor hepatitis C of humaan

immunodeficiëntievirus (hiv) bij de screening.

18. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

19. Voorgeschiedenis van gevoeligheid voor PPAR-agonisten.

20. Donatie of intentie tot donatie van bloed of bloedbestanddelen tijdens de studie of binnen een maand na het voltooien van de studie.

21. Een voorgeschiedenis van drugverslaving. Gebruik van opiaten/cannabis voor medische redenen is aanvaardbaar op voorlegging van bewijs van voorschrift of volgens het oordeel van de onderzoeker.

22. Een voorgeschiedenis van alcoholverslaving.

23. Significante verzwakking als gevolg van aantasting van het centrale of perifere zenuwstelsel die de inspanningstests zou beïnvloeden.

24. Significante verzwakking die niet is veroorzaakt door de onderliggende primaire spierziekte zoals na een herseninfarct of neurogene zwakte.

25. Onderging een orgaantransplantatie.

26. Komt niet in aanmerking voor of heeft een contra-indicatie voor cataractchirurgie.

27. Een voorgeschiedenis van osteoporose zoals blijkt uit niet-traumatische (stress) fracturen of een eerdere T-score van -2,5 of slechter die niet adequaat is behandeld.

28. Onvermogen om de studievereisten te begrijpen of onwil om ze op te volgen, met inbegrip van beperkingen op behandelingen, het afleggen van bezoeken op het studiecentrum, het invullen van vragenlijsten en deelname aan laboratoriumonderzoek zoals vereist door het protocol.

29. Elke andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of afwijkende laboratoriumuitslag die het risico van deelname aan het onderzoek of van toediening van het studiegeneesmiddel kan verhogen of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden en die, naar het oordeel van de onderzoeker en in overleg met de Medisch Monitor, de proefpersoon ongeschikt zou maken voor deelname aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 25-05-2022
Aantal proefpersonen: 21
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: REN001
Generieke naam: REN001

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-03-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2020-002855-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04535609
CCMO	NL80335.091.22