

Een fase 3, wereldwijd, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 48-weeken durende onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van losmapimod bij de behandeling van patiënten met facioscapulohumerale spierdystrofie (REACH)

Gepubliceerd: 20-06-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512737-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Deel A: Het beoordelen van de werkzaamheid van losmapimod voor de behandeling van FSHD door het aantonen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53527

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1821-FSH-301

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

spierziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Fulcrum Therapeutics

Overige ondersteuning: bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: congenitale, Facioscapulohumerale spierdystrofie, familiale en genetische afwijkingen, spierziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Deel A:

De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in gemiddelde totale RSA

Q1-Q5 met 500 g polsgewicht in week 48, waarbij het gemiddelde over beide armen wordt toegepast

Deel B:

Veiligheid en verdraagbaarheid van langdurige behandeling met losmapimod, gebaseerd over de beoordeling van bijwerkingen, klinische laboratoriumtests, ECG's, vitale functies en lichamelijke onderzoeken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Deel A:

1. PGIC at week 48
2. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in WB longitudinale samengestelde MFI in B spieren in week 48 in vergelijking met placebo
3. De relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in gemiddelde schouderabductorkracht door kwantitatieve dynamometrie met handapparatuur in week 48
4. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in Neuro-QoL UE in week 48
5. Veiligheid en verdraagbaarheid op basis van de beoordeling van ongewenste voorvallen (adverse events, AE*s) klinische laboratoriumtestresultaten, elektrocardiogrammen (ECG*s) en vitale functies.

Deel B:

Geen secundaire eindpunten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandeling van FSHD met losmapimod heeft bewijs aangetoond van vertraging van de ziekteprogressie en/of verbetering bij beoordelingen van klinische resultaten bij mensen met FSHD. Niet-klinische onderzoeken hebben aangetoond dat losmapimod de afwijkende expressie van double homeobox 4 (DUX4) vermindert; de onderliggende oorzaak van FSHD. Twee fase 2 klinische onderzoeken, een 48 weken durend, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (ReDUX4, FIS-002-2019) en een 52 weken durend, open-label onderzoek (OLS, FIS-001-2019) tonen bewijs van voordeel van behandeling met losmapimod op structurele en FSHD-relevante klinische eindpunten die worden herkend door patiënten, en een gunstig veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel dat verdere ontwikkeling ondersteunt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512737-33-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Deel A:

Het beoordelen van de werkzaamheid van losmapimod voor de behandeling van FSHD door het aantonen van het vertragen van ziekteprogressie, beoordeeld aan de hand van bereikbare kwantificering van de werkruimte van het totale relatieve oppervlak (relative surface area, RSA) Q1-Q5 met 500 g polsgewicht, gemiddeld over beide armen

Deel B:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van losmapimod bij patiënten met FSHD.

Secundaire doelstellingen:

Deel A:

1. Het beoordelen van de algemene indruk van verandering door de patiënt (Patient Global Impression of Change, PGIC) ten opzichte van placebo
2. Het beoordelen van de werkzaamheid van losmapimod bij het vertragen van de vetophoping in de spieren door spiervetinfiltratie (muscle fat infiltration, MFI) met magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) van het hele lichaam (whole body, WB) van het bewegingsapparaat (musculoskeletal, MSK) ten opzichte van placebo
3. Het evalueren van de relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in schouderkracht door kwantitatieve dynamometrie met handapparatuur ten opzichte van placebo
4. Het evalueren van de verandering in kwaliteit van leven bij neurologische aandoeningen: Bovenste ledematen (Neuro-QoL UE) ten opzichte van placebo
5. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van losmapimod bij patiënten met FSHD

Deel B:

Geen Secundaire doelstellingen.

Onderzoeksopzet

Deel A van onderzoek 1821-FSH-301 is een wereldwijd, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek in meerdere centra met parallelle groepen. De werkzaamheid en veiligheid van losmapimod worden beoordeeld bij patiënten met FSHD gedurende een behandelperiode van 48 weken. In totaal worden ongeveer 230 patiënten met FSHD 1:1 gerandomiseerd naar losmapimod of placebo.

Na voltooiing van Deel A hebben patiënten de mogelijkheid om over te stappen naar Deel B, de open-label verlenging. De veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op lange termijn van losmapimod worden beoordeeld bij patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor Part A: Losmapimod 15 mg wordt tweemaal daags oraal toegediend met voedsel. Placebotabletten zien er hetzelfde uit als losmapimodtabletten en hebben dezelfde hulpstoffen als de actieve tabletten. Voor Part B: Losmapimod 15 mg wordt tweemaal daags oraal toegediend met voedsel. Er is geen placebo in part B.

Inschatting van belasting en risico

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. De gezondheid van de patient kan in dit onderzoek wel of niet verbeteren. Maar deelname helpt de onderzoekers om meer inzicht te krijgen in FSHD.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen hebben:

- De patient kan last krijgen van bijwerkingen, nadelige effecten of ongemakken van losmapimod of de procedures.
- Meedoen aan het onderzoek kost extra tijd.
- De patient moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Fulcrum Therapeutics

Landsdowne street 26
Cambridge 02139
US

Wetenschappelijk

Fulcrum Therapeutics

Landsdowne street 26
Cambridge 02139
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)

Deel A:

- * Patiënten met een diagnose FSHD1 of FSHD2 geverifieerd door middel van genetische tests
- * Patiënten met een klinische ernstscore van 2 tot 4 (Ricci-score; bereik 0 tot 5) bij de screening. Patiënten die afhankelijk zijn van een rolstoel of een looprek of rolstoel voor activiteiten mogen niet aan het onderzoek deelnemen.
- * Patiënten met totale screening RSA (Q1-Q4) zonder gewicht in de dominante UE beoordeeld aan de hand van RWS $\geq 0,2$ en $\leq 0,7$.
- * Geen contra-indicaties voor MRI.
- * Patiënten (mannen en vrouwen) zullen tussen de 18 en 65 jaar (inclusief) oud zijn op het moment van toestemming geven.
- * Een vrouwelijke patiënt komt in aanmerking voor deelname als zij geen kinderen kan krijgen, gedefinieerd als premenopauzale vrouwen met een gedocumenteerde hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale ovariëctomie; als ze postmenopauzaal is, gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder alternatieve medische oorzaak; OF als ze zwanger kan worden, ze een zeer effectieve methode gebruikt om zwangerschap te voorkomen voor de duur van de dosering en tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- * Mannelijke patiënten moeten akkoord gaan met het gebruik van een van de anticonceptiemethoden vermeld in paragraaf 5.5.1 van het protocol vanaf het moment van de eerste dosis onderzoeksmedicatie tot 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie.

Deel B:

- * Patiënt voltooide 48 weken behandeling tijdens deel A.
- * Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden stemmen ermee in om gedurende de dosering en tot 90 dagen na de laatste dosis een zeer effectieve methode te blijven gebruiken om zwangerschap te voorkomen.
- * Mannelijke patiënten moeten akkoord gaan met het gebruik van een van de anticonceptiemethoden vermeld in paragraaf 5.5.1 van het protocol vanaf het

moment van de eerste dosis onderzoeksmedicatie tot 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel A:

- * Voorgeschiedenis van een ziekte of een klinische aandoening die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of een extra risico zou kunnen vormen bij het toedienen van het onderzoeksmiddel aan de patiënt.
- * Eerder gediagnosticeerde kanker die niet in volledige remissie is geweest gedurende ten minste 5 jaar. Gelokaliseerde carcinomen van de huid en carcinoom in situ van de baarmoederhals die voor genezing zijn gereseceerd of geableerd, zijn geen reden tot uitsluiting.
- * Voor patiënten die geneesmiddel(en) of supplementen gebruiken die de spierfunctie kunnen beïnvloeden, of die zijn opgenomen in de lijst met geneesmiddelen die in Bijlage 3 van het protocol worden gepresenteerd: patiënten moeten gedurende ten minste 3 maanden een stabiele dosis van dat/die geneesmiddel(en) of supplement(en) krijgen en moeten die stabiele dosis blijven krijgen tijdens de duur van het onderzoek. Wijzigingen in de dosis of stopzetting van de behandeling tijdens het onderzoek kunnen alleen om strikte medische redenen worden uitgevoerd door de behandelend arts met duidelijke documentatie en kennisgeving aan de opdrachtgever.
- * Voorgeschiedenis van met koorts gepaard gaande ziekte binnen 5 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.
- * Bekende actieve opportunistische of levensbedreigende infecties waaronder hiv en hepatitis B of C.
- * Bekende actieve of inactieve tuberculose infectie.
- * Acute of chronische leverziekte zoals gedefinieerd door een van de volgende: huidige ALAT $\geq 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN) of totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN (tenzij de deelnemer het syndroom van Gilbert heeft, gekenmerkt door de combinatie van totaal bilirubine $< 3 \times$ ULN, direct bilirubine binnen het normale bereik en normale ALT en AST, of de aanwezigheid van mutaties in het UDP-glucuronosyltransferase 1-gen, indicatief voor het syndroom van Gilbert); of Positief voor hepatitis B of oppervlakte-antigeen; of Positief voor hepatitis C-antilichaam tenzij aanvullend testen op hepatitis C-viraal RNA negatief is, ALAT $< 2 \times$ ULN is en totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN, wat wijst op inactieve/opgeloste hepatitis C-infectie.
- * Bekende ernstige nierfunctie stoornis (gedefinieerd als een glomerulaire filtratiesnelheid van < 30 ml/min/1,73 m²).
- * Standaard 12-afleidingen ECG dat QTcF > 450 msec aantoont voor mannelijke patiënten en QTcF > 470 msec voor vrouwelijke patiënten bij de screening. Als QTcF bij mannen meer dan 450 msec of bij vrouwen 470 msec is, wordt het ECG nog 2 keer herhaald en wordt het gemiddelde van de 3 QTcF-waarden gebruikt om de geschiktheid van de patiënt te bepalen.

- * Voorgeschiedenis van hartritmestoornissen waarvoor behandeling(en) tegen hartritmestoornissen nodig is/zijn; of voorgeschiedenis of bewijs van afwijkende ECG*s.
- * Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- * Gelijktijdig gebruik van cytotoxische chemotherapie voor kanker of bekend lopend of verwacht gebruik van chronische ernstige immunosuppressiva.
- * Positieve zwangerschapstest of bekend zwanger te zijn of borstvoeding te geven of van plan te zijn zwanger te worden tijdens toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en tot 90 dagen na de laatste dosis
- * Elke huidige psychische aandoening (psychiatrische stoornis, seniliteit of dementie)
- * Patiënt heeft een aandoening die de absorptie van het geneesmiddel kan beïnvloeden
- * Geschiedenis van misbruik van alcohol, analgetica/opioïden en/of illegale drugs, zoals gedefinieerd in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vijfde editie (American Psychiatric Association, 2013), in de laatste 6 maanden vóór screening of een positieve test voor drugsmisbruik bij screening. Gebruik van CBD/THC is toegestaan
- * Gebruik van een ander onderzoeksmiddel binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden.
- * Huidige of verwachte deelname aan een natuurlijke hx-studie.
- * Bekende overgevoeligheid voor losmapimod of een van zijn hulpstoffen.
- * Eerdere deelname aan een fulcrum gesponsorde FSHD losmapimod studie.
- * Abnormale laboratoriumresultaten die wijzen op een significante medische ziekte.

Deel B:

- * Elke klinische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek zou kunnen verwarren of een bijkomend risico zou kunnen vormen bij het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel aan de patiënt.
- * Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Verwacht onvermogen om mee te werken aan onderzoeksprocedures, inclusief het bijwonen van onderzoeksbezoeken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-12-2022
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Losmapimod
Generieke naam:	Losmapimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2024
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
CTIS	CTIS2024-512737-33-00
EudraCT	EUCTR2022-000389-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05397470
CCMO	NL81250.091.22