

Uitbreidingsonderzoek op langetermijn van setmelanotide (RM-493) bij patiënten die een onderzoek met setmelanotide hebben afgerond voor de behandeling van obesitas geassocieerd met genetische defecten stroomopwaarts van de MC4-receptor in het leptine-melanocortine signaalpad

Gepubliceerd: 17-04-2019 Laatste bijgewerkt: 24-05-2024

Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van setmelanotide bij patiënten die een eerder onderzoek hebben voltooid van de behandeling met setmelanotide voor obesitas geassocieerd met genetische defecten stroomopwaarts van de MC4-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54784

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vervolgonderzoek met RM-493 bij behandeling obesitas na eerder onderzoek

Aandoening

- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen

Synoniemen aandoening

genetisch mutatie, Obesitas

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: RHYTHM Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: RHTYHM Pharmaceutical Inc. 222 Berkeley Street; Suite 1200 MA 02116 Boston USA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: defecten van de MC4-receptor, Obesitas, Open label Uitbreidingsonderzoek, setmelanotide (RM-493)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het karakteriseren van veiligheid en verdraagbaarheid van setmelanotide bij patiënten die klaar zijn behandeling in een eerdere onderzoek van setmelanotide voor obesitas geassocieerd met genetische defecten stroomopwaarts van de MC4-receptor in de leptine-melanocortine route.

Secundaire uitkomstmaten

Verkenkend

- Gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline in lichaamsgewicht bij patiënten ≥ 18 jaar.
- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in BMI Z-score en percentage van 95ste BMI-percentiel bij patiënten < 18 jaar.
- Gemiddelde verandering in BMI en gemiddelde procentuele verandering in BMI vanaf baseline bij alle patiënten.
- Verandering in honger vanaf baseline, zoals beoordeeld bij elk bezoek met behulp van een set van 2 globale vragen.

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in tailleomtrek, zoals gemeten volgens de criteria van het Amerikaanse National Heart Lung and Blood Institute [2000 NHLBI] in de loop van de tijd.
- Jaarlijkse verandering in lichaamssamenstelling, inclusief verlies van totaal lichaamsgewicht, vetverlies en niet-botvrije vetmassa, zoals gemeten met een DXA-scan of BIA.
- Verandering ten opzichte van baseline in lipidenwaarden (bijv. nuchtere cholesterol en triglyceriden)

Veranderingen ten opzichte van baseline in kwaliteit van leven zoals beoordeeld door de volgende instrumenten:

- o Impact van gewicht op kwaliteit van leven-Lite (IWQOL-Lite)
- o 10-item korte gezondheidsenquête voor kinderen (SF-10)

Verandering ten opzichte van baseline in mentale gezondheidsstatus zoals gemeten door de Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) en Columbia-Suicide Severity RatingScale (C-SSRS)

Verandering ten opzichte van baseline in metabole en hormonale assays en andere verkennende biomarkers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een genetische modificatie is geïdentificeerd op de genen die een sleutelrol spelen in de regulatie van ons lichaamsgewicht. Soms is er een genetische verandering (variatie) in een van de genen die belangrijk zijn voor regulering van het lichaamsgewicht. Deze genen zijn verantwoordelijk voor het helpen bij

het regelen van gewichts- en hongerregelaars in het hoofd van de hypothalamus in de hersenen die de eetlust en het gewicht beheersen. Wanneer er variaties zijn in deze genen, functioneren ze niet zoals ze zouden moeten en worden de boodschappersubstanties (Melanocyte-stimulerend hormoon - MSH) die het gevoel van vol zijn aangeven, niet langer geproduceerd. Dit kan ertoe leiden dat u zich niet vol voelt en ervoor zorgt dat u te veel eet en te zwaar wordt

Rhythm Pharmaceuticals, Inc. is bezig met de ontwikkeling van het testmedicijn setmelanotide, een MSH-boodschappersubstantie, ter vervanging van de boodschappersubstanties die ontbreken bij iemand met bepaalde genvarianties. Het geneesmiddel wordt eenmaal per dag toegediend door subcutane injectie (onder de huid). Patiënten zullen worden geleerd hoe ze de injectie aan zichzelf moeten geven, zodat de dagelijkse injecties thuis kunnen worden uitgevoerd. Er zal ook thuisverpleegkundige zijn die indien nodig kan helpen met de injecties thuis.

Setmelanotide is aan meer dan 476 mensen met obesitas gegeven tot nu toe, gaande van 1 dosis tot meer dan een jaar dosering. Het is alleen mogelijk om te vertellen welke bijwerkingen deze mensen hebben ervaren. De onderzoeken werden uitgevoerd om de veiligheid van setmelanotide te testen en in sommige gevallen om gewichtsverlies te meten.

Een uitbreidingsstudie is een onderzoek dat is opgezet om deelnemers in staat te stellen het studiemedicijn te blijven ontvangen nadat het vorige klinische onderzoek

Doel van het onderzoek

Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van setmelanotide bij patiënten die een eerder onderzoek hebben voltooid van de behandeling met setmelanotide voor obesitas geassocieerd met genetische defecten stroomopwaarts van de MC4-receptor in het leptine-melanocortine signaalpad en met obesitas gerelateerd aan andere afwijkingen in de MC4R-signalroute.

Onderzoeksopzet

Dit is een uitbreidingsonderzoek op langetermijn om de veiligheid en verdraagbaarheid van voortgezette behandeling met setmelanotide te onderzoeken bij patiënten die een eerder klinisch onderzoek hebben voltooid van de behandeling met setmelanotide voor zwaarlijvigheid geassocieerd met genetische defecten stroomopwaarts van de MC4-receptor in het leptine-melanocortine signaalpad.

Patiënten die behandeling in een eerder onderzoek van setmelanotide (het indexonderzoek) hebben afgerond en door willen gaan met de behandeling met setmelanotide, zullen worden overwogen op geschiktheid voor deelname aan dit uitbreidingsonderzoek. Patiënten zullen toestemming geven en de geschiktheid

bevestigd vóór het afronden van hun indexonderzoek. Bezoek één van dit onderzoek valt samen met het laatste bezoek van het indexonderzoek. In het algemeen mogen er geen onderbrekingen zijn in de behandeling met setmelanotide tijdens de overgang van het indexonderzoek naar dit uitbreidingsonderzoek. Een onderbreking in de behandeling tussen het indexonderzoek en het uitbreidingsonderzoek is mogelijk, met toestemming van de sponsor, voor afzonderlijke patiënten toegestaan. Patiënten beginnen dit uitbreidingsonderzoek met dezelfde dosis setmelanotide die zij namen toen ze hun indexonderzoek voltooiden. Patiënten worden om de 3 maanden beoordeeld in het onderzoekscentrum op bijwerkingen, gelijktijdige medicatie, gewicht, tailleomtrek en hongerscore. Aanvullende tests worden voltooid bij onderzoeksbezoeken met langere tussenpozen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten vragenlijsten Bloed prikken, verzamelen (routine, Metabool, Hormonen, PK en Anti-RM-493 antibody) Lichaamssamenstelling (BIA, DXA)

Inschatting van belasting en risico

Over het algemeen is setmelanotide in eerdere studies over het algemeen goed verdragen. Geneesmiddelgerelateerde behandeling Emerengy AE's (waarvoor de bijwerking als mogelijk of mogelijk door de onderzoeker aan het onderzoeksgeneesmiddel was gerelateerd) werden gemeld.

Omdat er zeer weinig onderzoeken zijn gedaan met behulp van setmalanotide, kunnen er andere onbekende bijwerkingen zijn.

Farmacodynamische gegevens van verschillende diermodellen hebben verbeteringen in gewichtsregulatie, onderdrukking van eetlust en energieverbruik aangetoond.

Setmelanotide heeft ook zinvolle gewichtsverminderingen aangetoond in vroege klinische studies met gezonde obese vrijwilligers. In een fase

2-proof-of-conceptstudie werden drie LEPR-deficiënte patiënten behandeld met setmelanotide en elk demonstreerde overtuigende verbeteringen op gewichtsverlies en honger, zonder tekenen van verhoogde bloeddruk of hartslag.

De PI en het personeel (en andere behandelende clinici) zullen te allen tijde beschikbaar zijn om de deelnemers te bestuderen in geval van een klinische noodsituatie: zowel deze beschikbaarheid als de manier om de onderzoeker te bereiken in een noodgeval zal duidelijk mondeling en schriftelijk aan de studie worden gecommuniceerd deelnemers. Alle studie-interventies worden gratis aangeboden. De huidige Investigator-brochure beschrijft een uitgebreide samenvatting van tot nu toe gerapporteerde AE's

Contactpersonen

Publiek

RHYTHM Pharmaceuticals

222 Berkeley Street Suite 1200
Boston MA 02116
US

Wetenschappelijk

RHYTHM Pharmaceuticals

222 Berkeley Street Suite 1200
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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten van 2 jaar of ouder (of ouder dan 2 jaar volgens lokale regelgeving; alleen patiënten van 12 jaar of ouder mogen deelnemen aan de studie in Griekenland; alleen patiënten van 6 jaar of ouder mogen deelnemen aan de studie in Duitsland) die hebben deelgenomen aan een eerder klinisch onderzoek met setmelanotide.

2. Als de patiënt setmelanotide op open-label basis heeft ontvangen in een eerdere setmelanotide klinische studie, bleek het middel voldoende veilig voor de patiënt en was er een betekenisvol klinisch voordeel (werkzaamheid) in de vorige setmelanotide studie. Betekenisvol klinisch voordeel wordt als volgt gedefinieerd:

- Patiënten van 18 jaar of jonger die deelname aan actieve medicatie hebben voltooid en adequate veiligheid hebben aangetoond en ten minste 3% BMI-vermindering of vermindering van BMI Z-score van 0,2 ten opzichte van de basislijn hebben aangetoond.
- Patiënten ouder dan 18 jaar moeten een vermindering van 3% BMI ten opzichte van de basislijn laten zien. Als de patiënt het proefgeneesmiddel op dubbelblinde basis heeft ontvangen in de vorige placebogecontroleerde klinische studie, heeft de patiënt het proefgeneesmiddel in de vorige klinische studie verdragen

2. De patiënt en/of ouder of voogd is/zijn in staat om goed met de hoofdonderzoeker te communiceren, de vereisten van het onderzoek te begrijpen en zich eraan te houden, en de schriftelijke geïnformeerde toestemming/instemming te begrijpen en te ondertekenen. De patiënt moet instemmen/toestemmen met het deelnemen aan het onderzoek.

3. Patiënten moeten aan een van de volgende vereisten voldoen betreffend contraceptie:

- Vruchtbare vrouwen na de menarche en totdat zij postmenopauzaal worden, tenzij zij permanent steriel zijn (hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale ovariëctomie), moeten een zeer effectieve vorm van anticonceptie gebruiken zoals beschreven in paragraaf 6.2.1.
- Niet vruchtbare vrouwen, gedefinieerd als permanent steriel (status na hysterectomie, bilaterale ovariëctomie of bilaterale salpingectomie) of postmenopauzaal gedurende ten minste 12 maanden (en bevestigd door een FSH-niveau in het postmenopauzaal bereik van het laboratorium bij screening), hoeven tijdens het onderzoek geen anticonceptie te gebruiken. * Jongere vrouwelijke patiënten die nog geeneerste menstruatie hadden bij aanvang van het onderzoek, zullen worden beoordeeld op Tannerstadia en bij de eerste menarche zullen zij moeten voldoen aan de anticonceptie-eisen en zwangerschapstests zoals uiteengezet in het protocol.
- Mannen met vruchtbare vrouwelijke partners moeten instemmen met een dubbele barrièremethode als ze tijdens het onderzoek seksueel actief worden. Verder mogen mannelijke patiënten tijdens en gedurende 90 dagen na hun deelname aan het onderzoek geen sperma doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle patienten:

1. Zwangere vrouwen en / of vrouwen die borstvoeding geven
2. Significante dermatologische bevindingen met betrekking tot huidlaesies van melanoom of premelanoom (met uitzondering van nietinvasieve basale of plaveiselcellaemie), bepaald als onderdeel van een screening uitgebreide huid evaluatie uitgevoerd door een gekwalificeerde dermatoloog. Betreffende laesies die tijdens de screeningperiode zijn geïdentificeerd, worden onderworpen aan een biopsie en de resultaten zijn bekend als goedaardig voorafgaand aan de inschrijving. Als de biopsie van de behandeling zorgwekkend is, moet de patiënt mogelijk worden uitgesloten van het onderzoek.
3. De patiënt is naar het oordeel van de onderzoeker niet geschikt om deel te nemen aan het onderzoek.
4. Huidige, klinisch significante ziekte, indien ernstig genoeg om het onderzoek te verstoren en / of effect heeft op de resultaten. Dergelijke patiënten moeten voorafgaand aan deelname met de sponsor worden besproken.
5. Diagnose van schizofrenie, bipolaire stoornis, persoonlijkheidsstoornis of andere diagnostische en statistische handleiding voor psychische stoornissen (DSM-III) stoornissen waarvan de onderzoeker denkt dat deze de studie aanzienlijk zullen verstoren.
6. Een Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) score van ≥ 15 .
7. Elke suïcidale neiging van type 4 of 5 op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Elke levensgeschiedenis van een zelfmoordpoging of zelfmoordgedrag/neiging sinds de laatste visite van de index studie.
Opmerking: Patiënten die niet in staat zijn om de PHQ-9 of C-SSRS te voltooien vanwege significante neurocognitieve defecten kunnen aan het onderzoek deelnemen, zolang er naar de mening van de Hoofdonderzoeker geen klinische tekenen of symptomen van suïcidaal gedrag aanwezig zijn.
8. Geschiedenis van significante leverziekte of leverbeschadiging, of een huidige leverbeoordeling als gevolg van abnormale levertests (zoals aangegeven door abnormale leverfunctietests, alaninetransaminase [ALT], aspartaattransaminase [AST], alkalische fosfatase of serumbilirubine $> 1,5 \times$ de bovengrens van normaal [ULN] voor elk van deze tests) voor een andere etiologie dan niet-alcoholische leververvetting (NAFLD). Dus elke onderliggende etiologie naast NAFLD, inclusief gediagnosticeerde niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), andere oorzaken van hepatitis of voorgeschiedenis van levercirrose is uitsluitend, maar de aanwezigheid van NAFLD is niet exclusief.
9. Ernstige nierdisfunctie zoals gedefinieerd door een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml / min/1.73m² in patiënten ouder dan 12 jaar.
10. Voorgeschiedenis of naaste familievoorgeschiedenis (ouders of broers/zussen) van huidkanker of melanoom (met uitzondering van niet-invasieve/infiltrerende basale cel- of plaveiselcellaemie), of voorgeschiedenis van oculocutaan albinisme bij de patiënt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-09-2019
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Setmelanotide (RM-493)
Generieke naam:	Setmelanotide (RM-493)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2024
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2017-005006-35-NL

NCT03651765

NL69205.078.19