

Een gerandomiseerd, dubbelblind, door placebo gecontroleerd onderzoek van fase 3: meerdere onafhankelijke subonderzoeken van Setmelanotide bij patiënten met POMC/PCSK1, LEPR, NCOA1 (SRC1), of SH2B1 genvarianten in de melanocortine-4-receptorroute

Gepubliceerd: 12-04-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507634-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Evaluatie van het effect van setmelanotide op veranderingen van het lichaamsgewicht.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53452

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RM-493-035

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Genetische defecten, obesitas

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IQVIA Biotech

Overige ondersteuning: Rhythm Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: genetische defecten, obese patiënten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie van het effect van setmelanotide op veranderingen van het lichaamsgewicht.

Secundaire uitkomstmaten

- Evaluatie van de werkzaamheid van setmelanotide op basis van het percentage patiënten met een klinisch relevante afname van het lichaamsgewicht, gedefinieerd als een afname van $\geq 5\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde.
- Evaluatie van de werkzaamheid van setmelanotide op veranderingen van het lichaamsgewicht bij volwassen patiënten met obesitas.
- Evaluatie van veranderingen in de hongerscore als reactie op setmelanotide vanaf de uitgangssituatie tot een behandelingsperiode van 52 weken.
- Evaluatie van de werkzaamheid van setmelanotide op het percentage patiënten met een afname van het lichaamsgewicht van tenminste 10%.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De melanocortine-4-receptor (MC4R)-route is de belangrijkste regulator van de energiebalans en het lichaamsgewicht van zoogdieren. Afkomstig uit de hypothalamus moduleert het gezamenlijk de eetlust (gevoelens van honger en verzadiging), de energie-inname (als calorieverbruik) en het energieverbruik (basaal metabolisme, thermogenese en fysieke activiteit) om het lichaamsgewicht op lange termijn te bepalen. In mensen- en diermodellen resulteren genetische defecten in deze route in ernstige vormen van vroege obesitas en niet-aflatende honger (Farooqi 2008). Mechanistisch gezien ontstaan deze vormen van obesitas door onvoldoende activering van MC4R's, wat leidt tot overconsumptie van voedsel en een vermindering van het energieverbruik.

Setmelanotide, een MC4R-agonist, heeft het potentieel om verminderde activiteit in MC4R's te herstellen bij patiënten met deze genetische defecten in de MC4R-route. Setmelanotide kan dus dienen als een vorm van "vervangende" therapie om het gewicht en de eetlust weer onder controle te krijgen bij patiënten met deze aandoeningen.

Setmelanotide is een synthetisch, cyclisch octapeptide (8-aminozuurbevattend peptide) dat functioneert als een krachtige MC4R-agonist. Setmelanotide bindt met hoge affiniteit (remmende constante = 2,1 nM) aan het menselijke MC4R en is efficiënt in het activeren van MC4R (50% effectieve concentratie = 0,27 nM). Hoewel het geen analoog is, behoudt het de specificiteit en functionaliteit van het natuurlijk voorkomende van pro-opiomelanocortine (POMC) afgeleide neuropeptide, alfa-melanocyt-stimulerend hormoon (α -MSH), dat het endogene ligand is voor de MC4R. Setmelanotide is krachtiger en heeft een veel langere halfwaardetijd (~10-12 uur bij mensen) dan het kortlevende -MSH-ligand.

Het setmelanotide-peptide werd aanvankelijk geselecteerd voor klinische ontwikkeling op basis van de aanvaardbare circulerende halfwaardetijd als zoutoplossing (2,8-3,5 uur bij niet-menselijke primaten) en het vermogen om de toename van het lichaamsgewicht te verminderen en de voedselinname bij normale ratten te onderdrukken. Preklinische studies hebben de werkzaamheid van setmelanotide aangetoond bij het onderdrukken van voedselinname en lichaamsgewichtstoename bij door voeding geïnduceerde obese muizen, ratten, honden en apen, evenals in genetische modellen van obesitas, waaronder leptine-deficiënte ob/ob-muizen en leptinereceptordeficiënte zwaarlijvige Zucker-ratten. Latere studies bij zwaarlijvige apen toonden aan dat setmelanotide de bloeddruk (BP) of hartslag (HR) niet verhoogde, een potentieel probleem dat werd waargenomen bij andere MC4R-agonistverbindingen.

Door de gestoorde signalering in de MC4R-route te herstellen, kan setmelanotide dienen als een indirecte vorm van vervangingstherapie voor patiënten met genetische defecten die leiden tot extreme obesitas, met het potentieel voor dramatische verbeteringen in lichaamsgewicht en eetlustbeheersing.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507634-24-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Evaluatie van het effect van setmelanotide op veranderingen van het lichaamsgewicht.

Onderzoeksopzet

In dit masterprotocol worden meerdere onafhankelijke, gerandomiseerde, dubbelblinde, door placebo gecontroleerde deelonderzoeken van setmelanotide beschreven bij patiënten met obesitas en 6 specifieke genafwijkingen in de melanocortine-4-receptorroute (MC4R):

- pro-opiomelanocortine (POMC) of proproteïneconvertase-subtilisine/-kexine type 1 (PCSK1) (deelonderzoek 035a)
- leptinereceptor (LEPR) (deelonderzoek 035b)
- nucleaire receptor coactivator-1 (NCOA1), ook wel steróide receptor coactivator-1 (SRC1) genoemd (deelstudie 035c)
- SRC-homologie 2 B adapterproteïne 1 (SH2B1) (deelonderzoek 035d)

Deze verschillende deelonderzoeken hebben veel overeenkomsten. De doelstellingen en eindpunten zijn voor alle 5 deelonderzoeken identiek bij patiënten met POMC- en/of PCSK1-genafwijkingen (deelonderzoek 035a), LEPR-genafwijkingen (deelonderzoek 035b), NCOA1- (SRC1)genafwijkingen (deelonderzoek 035c), SH2B1-genafwijkingen (deelonderzoek 035d) genvarianten in de MC4R-route.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Setmelanotide, 10 mg/ml in een steriele oplossing voor injectie. Na de randomisering wordt het onderzoeksgeneesmiddel door de patiënten zelf (of door een zorgverlener) ongeveer 52 weken lang dagelijks subcutaan geïnjecteerd.

Inschatting van belasting en risico

De zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij $\geq 10\%$ van de patiënten (10 of meer van de 100 patiënten) die setmelanotide gebruikten, zijn onder meer:

- verdonkering of verkleuring van de huid (algemene of lokale huidbruining of verdonkering van reeds bestaande moedervlekken of nieuwe goedaardige moedervlekken)
- misselijkheid
- braken
- hoofdpijn
- reacties op de injectieplek zoals jeuk, roodheid, of verharding van de huid
- Verhoogde intermitterende/spontane erecties van de penis (bij

mannelijke patiënten)

Bloedtests, ECG, risico's gerelateerd aan subcutane (SC) injecties, risico's van huidbiopsie, vragenlijsten.

Contactpersonen

Publiek

IQVIA Biotech

Business & Technology Centre, Bessemer Drive, Stevenage .
Hertfordshire SG1 2DX
NL

Wetenschappelijk

IQVIA Biotech

Business & Technology Centre, Bessemer Drive, Stevenage .
Hertfordshire SG1 2DX
NL

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 moeten een vooraf geïdentificeerde:

- Heterozygote genvariant in het POMC-gen of PCSK1-gen (Substudie 035a),
- Heterozygote genvariant in het LEPR-gen (deelstudie 035b),
- Homozygote, heterozygote of samengestelde heterozygote variant in het NCOA1 (SRC1) gen (deelstudie 035c),
- Homozygote, heterozygote of samengestelde heterozygote variant in het SH2B1-gen, of chromosomale 16p11.2 deletie die het SH2B1 gen (deelstudie 035d),

Voor POMC-, PCSK1-, LEPR-, NCOA1- (SRC1) en SH2B1-genvarianten, om in aanmerking te komen voor opname, moet de variant ofwel in aanmerking komen voor opname, moet de variant

- gecategoriseerd zijn door een Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)/College of American Pathologists (CAP)/Internationale Organisation for Standardization (ISO) 15189 -gecertificeerd laboratorium met gebruikmaking van ACMG-criteria als

a) pathogeen (P); of

b) waarschijnlijk pathogeen (LP); of

c) Variant van onzekere betekenis (VUS); of VOOR POMC, PCSK1

d) en LEPR, naast P/LP, alleen de subcategorie van VUS-varianten

die vermoedelijk pathogeen zijn (VUS-SP) in aanmerking voor opname inclusie.

Als een patiënt 2 of meer voor de proef in aanmerking komende varianten heeft, wordt hij/zij

toegewezen aan een deelstudie volgens de volgende 2 regels:

1) Aan de hoogste ACMG-pathogeniciteitscategorie volgens de

volgende hiërarchie: P > LP > VUS-SP > VUS (zie aanhangsel 1 voor verdere voorbeelden).

- Als een patiënt bijvoorbeeld drager is van zowel een POMC-pathogene (P) variant

en een LEPR VUS-SP variant draagt, wordt de patiënt toegewezen als een POMC Pathogene (P) patiënt (deelstudie 035a).

2) Als de 2 varianten dezelfde ACMG-classificatie hebben, zal de patiënt

toegewezen aan de substudie met de lagere totale frequentie van genvarianten volgens de volgende hiërarchie

varianten volgens de volgende hiërarchie (minst frequent naar meest

frequent): LEPR > POMC/PCSK1 > NCOA1 (SRC1) > SH2B1 (zie

Bijlage 2. voor verdere voorbeelden).

Bijvoorbeeld:

- Als een patiënt drager is van zowel een LEPR Pathogene (P) variant als SH2B1

Pathogene (P) variant draagt, wordt de patiënt toegewezen als een LEPR

Pathogene (P) patiënt (deelstudie 035b).

Zie bijlage 3 voor de genetische testvereisten om te worden ingeschreven in de studie.

proef.

2. Tussen 6 en 65 jaar oud op het moment van het verlenen van geïnformeerde toestemming/toestemming.

3. Obesitas, met gemelde aanvang in de kindertijd, en BMI ≥ 30 kg/m² voor patiënten ≥ 18 jaar of BMI ≥ 95 e percentiel voor leeftijd en geslacht voor patiënten van 6 tot 17 jaar, op basis van de CDC-criteria van de Verenigde Staten (VS)

criteria, bij de screening.

4. De patiënt en/of ouder of voogd is in staat om goed te communiceren met met de onderzoeker, de vereisten van het onderzoek begrijpen en naleven studie (waaronder het injectieschema met één keer per dag en alle andere procedures) en is in staat de schriftelijke geïnformeerde toestemming/toestemming te begrijpen en te ondertekenen.

toestemming/toestemming. Patiënten die niet aan alle onderzoeksprocedures kunnen voldoen

procedures als gevolg van cognitieve beperkingen of enige andere reden mogen niet

niet in de proef worden opgenomen.

5. De patiënt en/of ouder of voogd meldt dat de patiënt obesitas in de kindertijd, gedefinieerd als de patiënt en/of ouder of voogd die meldt dat de patiënt obesitas had.

voogd melden dat de patiënt obesitas had of aanzienlijk overgewicht had vóór de leeftijd van 6 jaar.

Raadpleeg het protocol voor de inclusiecriteria 6, 7 en 8 vanwege de karakterlimiet.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bariatrische chirurgie of procedure (bijv. gastric bypass/band/sleeve, duodenale switch, maagballon, darmbarrière, etc.) binnen de laatste 6 maanden.

Alle patiënten met een geschiedenis van bariatrische chirurgie of procedures moeten worden besproken met, en goedkeuring krijgen van, de sponsor voorafgaand aan de inschrijving.

2. Gewichtsverlies $>2\%$ in de afgelopen 3 maanden.

Patiënten zullen niet worden uitgesloten voor het gebruik van regimes voor gewichtsbehoud of om gewichtstoename te voorkomen, zoals dieet- en/of trainingsregimes, of medicijnen, supplementen of kruidenbehandelingen (bijv. orlistat, lorcaserine, phentermine, topiramaat, naltrexon, bupropion, Glucagon-like peptide-

1 [GLP-1] receptoragonisten, enz:

- het regime en/of de dosis ten minste 3 maanden vóór de randomisatie stabiel is geweest

- de patiënt in de voorafgaande 3 maanden geen gewichtsverlies $>2\%$ heeft geleden, EN

- de patiënt van plan is het regime en/of de dosis stabiel te houden tijdens de gehele duur van het onderzoek.
- 3. Gedocumenteerde diagnose van huidige onstabiele ernstige psychiatrische stoornis(sen) (bv. ernstige depressieve stoornis, bipolaire stoornis, schizofrenie, enz. in de afgelopen 2 jaar, of andere psychiatrische risico's die volgens de onderzoeker de naleving van het onderzoek of de veiligheid van de patiënt kunnen verstoren.
- 4. Klinisch significante depressie of suïcidaliteit zoals gedefinieerd door: suïcidale ideatie van type 4 of 5 op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) tijdens de Screening, een zelfmoordpoging tijdens het leven van de patiënt, of suïcidaal gedrag in de afgelopen maand, of een Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) score van ≥ 15 tijdens de Screening.
- 5. Huidige, klinisch significante pulmonale, cardiale, endocriene/metabolische, lever- of oncologische ziekte die ernstig genoeg is om het onderzoek te belemmeren. Elke patiënt met een mogelijk klinisch significante ziekte moet worden met de sponsor worden besproken om te bepalen of zij in aanmerking komen.
- 6. HbA1c $>10\%$ bij screening.
- 7. Geschiedenis van significante leverziekte anders dan niet-alcoholische vette leverziekte (NAFLD) of niet-alcoholische steatohepatitis (NASH). (Patiënten met NAFLD of NASH worden niet uitgesloten op basis van dit criterium).
- 8. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <30 ml/min/1,73 m² bij screening. Bij patiënten ≥ 18 jaar moet de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-vergelijking worden gebruikt om de eGFR te berekenen. Bij patiënten <18 jaar moet de Bedside Schwartz-vergelijking worden gebruikt om de eGFR te berekenen (zie paragraaf 7.2.5).
- 9. Geschiedenis of nabije familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van melanoom, of geschiedenis van de patiënt met oculocutane albinisme.
- 10. Significante dermatologische bevindingen met betrekking tot melanoom of premelanoom huidlaesies (met uitzondering van niet-invasieve basale of plaveiselcellaesies), vastgesteld als onderdeel van een uitgebreide huidbeoordeling door de onderzoeker tijdens de screening. Bij alle verdachte laesies die tijdens de screening worden vastgesteld, wordt vóór de inschrijving een biopsie verricht en de resultaten daarvan worden als goedaardig beschouwd. Als de biopsieresultaten vóór de behandeling zorgwekkend zijn, moet de patiënt mogelijk van het onderzoek worden uitgesloten.
- 11. De patiënt is, naar de mening van de onderzoeker, niet geschikt om deel te nemen aan de studie.
- 12. Deelname aan enig klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel/apparaat binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden, wat het langste is, voorafgaand aan de eerste dag van dosering.
- 13. Eerder ingeschreven in een klinisch onderzoek met setmelanotide of eerdere blootstelling aan setmelanotide.
- 14. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen van de geneesmiddelen voor onderzoek (werkzaam en placebo).
- 15. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn of wensen zwanger te worden tijdens de duur van het onderzoek.
- 16. Patiënten met de volgende genvariaties: biallelisch BBS (en/of klinische

diagnose van Bardet-Biedl syndroom [BBS]) of biallelisch ALMS1, of enige MC4R-varianten.

17. Wettelijk beschermde personen volgens lokale regelgeving (bv. personen die vallen onder artikel L1121-6 van de Franse wet op de volksgezondheid) of andere toepasselijke lokale wetten.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-12-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imcivree
Generieke naam:	Imcivree
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-05-2024
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	ID
CTIS	CTIS2023-507634-24-00
EudraCT	EUCTR2021-002873-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05093634
CCMO	NL79961.078.22