

Een gerandomiseerde, blinde studie in meerdere centra waarbij de effectiviteit en de veiligheid van pasireotide LAR vergeleken wordt met octreotide LAR bij patiënten met uitgezaaid carcinoïd bij wie de ziekte gerelateerde symptomen onvoldoende onder controle gehouden worden met somatostatine analogen.

Gepubliceerd: 03-03-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het vergelijken van het lange termijn effect van pasireotide LAR versus octreotide LAR bij het controleren van diarree en opvliegers in patiënten met een gemetastaseerd carcinoïd bij wie de ziekte gerelateerde symptomen niet adequaat gecontroleerd...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Neoplastische en ectopische endocrinopathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35353

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pasireotide LAR vs. octreotide LAR bij gemetastaseerd carcinoïd

Aandoening

- Neoplastische en ectopische endocrinopathieën

Synoniemen aandoening

carcinoid

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemetastaseerd carcinoïd, Pasireotide LAR, SOM230

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire effectiviteits variabele is het deel van de patiënten waarbij een positieve klinisch response is waargenomen (vermindering van symptomen) zoals gedefinieerd door onderstaande criteria:

- * patiënten die diarree en opvliegers hebben over een periode van 14 dagen tijdens de baseline met een gemiddelde van * 4 x ontlasting per dag en totaal van 5 of meer periodes van opvliegers bij wie over de laatste 28 dagen van de 6 maanden durende behandelperiode vergeleken met baseline de gemiddelde ontlasting < 4 is per dag, het aantal ontlasting is verminderd naar * 20% per dag en het aantal periodes van opvliegers is verminderd

- * patiënten die voornamelijk klachten hebben van diarree over een periode van 14 dagen tijdens de baseline met een gemiddelde van * 4 x ontlasting per dag en totaal van minder dan 5 periodes van opvliegers bij wie over de laatste 28 dagen van de 6 maanden durende behandelperiode vergeleken met de baseline de gemiddelde ontlasting < 4 is per dag en het aantal ontlasting per dag verminderd

is naar * 20%

* patienten die voornamelijk klachten hebben van opvliegers over een periode van 14 dagen tijdens de baseline met een gemiddelde van * 14 x periodes van opvliegers bij wie over de laatste 28 dagen van de 6 maanden durende behandelperiode vergeleken met de baseline het aantal periodes met opvliegers verminderd is naar * 30%

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire effectiviteits variabele omvat:

objectieve tumor response (volledige response of partiele response), ziekte response (volledige response, partiele response of het stabiliseren van de ziekte) tijdens de 6de maand van de behandelperiode gebaseerd op Recist criteria, verandering in het gemiddelde aantal ontlasting van baseline vergeleken met 6 maanden, verandering in het gemiddelde aantal periode met opvliegers van baseline vergeleken met 6 maanden, deel van patienten bij wie tenminste 30% vermindering van ontlasting is waargenomen van baseline vergeleken met 6 maanden, tijd tot ontstaan symptomen, duur van symptomen, tijd tot progressie symptomen en verandering van QoL score van baseline vergeleken met 6 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Somatostatine analogen worden beschouwd als standaard voor de behandeling van carcinoïd gerelateerde symptomen. Octreotide en lanreotide zijn de enige twee

middelen die geregistreerd zijn hiervoor. Deze middelen staan er bekend dat zij hun werking voornamelijk berust door binding aan de sst2 receptor. Deze peptiden hebben aangetoond effectief te zijn bij het verminderen van symptomen gerelateerd aan gemetastaseerd carcinoïd, met name diarree en opvliegers. Somatostatine analogen geven bij 58% tot 76% van de carcinoïd patiënten verbetering van de symptomen. Hoewel veel patiënten in eerste instantie response vertonen op de behandeling met deze middelen, blijkt dat na 12 tot 18 maanden bij ongeveer 50% van de patiënten deze symptomen niet meer adequaat gecontroleerd kunnen worden.

Er zijn aanwijzingen dat veel tumorcellen resistent worden voor deze middelen of door verlaging van sst2-expressie of door toename van expressie van andere sst receptoren. Als dit juist is dan zouden patiënten die resistent geworden zijn voor somatostatine analogen baat kunnen hebben bij een behandeling met pasireotide doordat pasireotide andere receptor subtypes bindt.

Verder lijken data uit een fase 2 studie erop te wijzen dat pasireotide actief is bij patiënten die refractair / resistent zijn op Sandostatine LAR.

In het licht van het vinden van nieuwe behandelmogelijkheden voor deze groep patiënten zal in deze studie het effect van pasireotide vergeleken worden met octreotide.

Verder er zijn weinig patiënten bij wie zowel diarree als opvliegers voorkomen.

Kortom dit weerspiegelt niet de juiste epidemiologie van het carcinoid syndroom. Meestal overheerst of diarree of opvliegers bij patiënten maar niet beide tegelijk. De inclusie criteria is hierdoor gewijzigd en zijn er drie groepen gedefinieerd, groep met diarree en opvliegers, groep waarbij diarree overheerst of groep waarbij de opvliegers overheerst. Een afname in de bewegingen van de darmen en/of periodes van opvliegers worden als klinisch significant beschouwd omdat beide symptomen interfereren met dagelijkse activiteiten en levenskwaliteit van de patient.

Hoewel de patiënten voor de studie onvoldoende response moeten hebben op een behandeling met somatostatine analogen is er gekozen voor octreotide als vergelijkend middel boven een placebo, omdat met octreotide de symptomen mogelijk nog enigszins gecontroleerd zouden kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van het lange termijn effect van pasireotide LAR versus octreotide LAR bij het controleren van diarree en opvliegers in patiënten met een gemetastaseerd carcinoid bij wie de ziekte gerelateerde symptomen niet adequaat gecontroleerd worden met de maximaal goedgekeurde dosis van somatostatine analogen.

Onderzoekopzet

Dit is een gerandomiseerde, geblindeerde fase III studie om de effectiviteit en veiligheid van pasireotide LAR te vergelijken met octreotide LAR in patiënten met gemetastaseerd carcinoïd bij wie de ziekte gerelateerde symptomen niet

adequaat gecontroleerd kunnen worden met de huidige beschikbare somatostatine analogen. Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd en gestratificeerd naar de locatie van de carcinoïd (midgut vs andere).

De studie kent een screening, een geblindeerde behandelfase, een follow-up en een extensie van de behandeling. De behandeling en evaluatie periode duurt 6 maanden. De studie is afgerond nadat de 6 maanden evaluatie is gedaan. De behandeling kan eerder stopgezet worden indien de symptomen onvoldoende gecontroleerd kunnen worden, bij onacceptabele toxiciteit of wanneer de patiënt zelf besluit om te stoppen.

Patiënten die klinisch baat hebben bij pasireotide LAR en die geen onacceptabele bijwerkingen hebben ondervonden kunnen na de 6 maanden behandeling in de core studie de behandeling voortzetten.

Patiënten die behandeld werden met octreotide LAR en die geen baat hebben gehad bij deze behandeling krijgen de mogelijkheid om over te stappen op de behandeling met pasireotide LAR.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studiemedicatie: pasireotide LAR (langwerkend) i.m. 60 mg depot iedere 28 dagen en pasireotide s.c. als noodmedicatie. Aktieve control arm: octreotide LAR (langwerkend) i.m. 40 mg depot iedere 28 dagen en octreotide s.c. als noodmedicatie.

Inschatting van belasting en risico

Toxiciteit van pasireotide of octreotide. De injecties kunnen lokaal pijn veroorzaken en enig ongemak (zwellings, roodheid).

Stralingsbelasting van CT-scans.

Het afnemen van bloed kan een blauwe plek, een bloeding op de plek van de injectie of een stolsel veroorzaken en in zeldzame gevallen een infectie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

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. Patiënten met histologisch bevestigde gemetastaseerde carcinoïd
2. Patiënten hebben onvoldoende controle op symptomen zoals diarree en opvliegers met de bestaande middelen op de hoogste aanbevolen dosering, 3 maanden voor de start van de studie:

Onvoldoende controle wordt gedeeld in de volgende groepen:

- diarree en opvliegers: patiënten hebben een dagelijkse gemiddelde van * 4 darm bewegingen (ontlasting) en een totaal van * 5 periode van opvliegers verdeeld over een periode van 2 weken (14 dagen) terwijl ze in behandeling zijn met de hoogste aanbevolen dosering van bestaande middelen, 3 maanden voor de start van de studie
 - voornamelijk diarree: patiënten hebben een dagelijkse gemiddelde van * 4 darm bewegingen (ontlasting) en een totaal van < 5 periode van opvliegers verdeeld over een periode van 2 weken (14 dagen) terwijl ze in behandeling zijn met de hoogste aanbevolen dosering van bestaande middelen, 3 maanden voor de start van de studie
 - voornamelijk opvliegers: patiënten hebben een dagelijkse gemiddelde van * 14 periode van opvliegers en een dagelijkse gemiddelde van < 4 darm bewegingen (ontlasting) verdeeld over een periode van 2 weken (14 dagen) terwijl ze in behandeling zijn met de hoogste aanbevolen dosering van bestaande middelen, 3 maanden voor de start van de studie
3. Patiënten moeten de volgende periode in acht nemen tussen de laatste injectie van de laatste behandeling en de eerste injectie met de studiemedicatie:

* octreotide LAR = 28 dagen

* octreotide s.c = 8 uren

* lanreotide Autogel = 28 dagen

* lanreotide SR = 14 dagen

4. Meetbare of evalueerbare ziekte conform RECIST
5. Karnofsky Performance status * 60%
6. Patiënten die bekend zijn met een verhoogde nuchtere bloedsuikerwaarde of diabetes mellitus, mogen geïnccludeerd worden, mits de bloedsuikers en de anti-diabetica goed gecontroleerd worden gedurende de studie.
7. Baseline lab waarden voor goed functionerende organen:
 - neutrofielen $*1.5 \times 10^9/L$
 - hemoglobine $*9 \text{ g/dL}$
 - bloedplaatjes $*100 \times 10^9/L$
 - Lever: serum bilirubine * aan bovengrens normaalwaarde (ULN), aspartaat aminotransferase en alanine aminotransferase, * 3x ULN zonder lever metastase, * 5x ULN indien gedocumenteerd is dat er sprake is van metastase
 - Nier: serum creatinine $*1.5 \text{ mg/dL}$, klaring creatinine $*40 \text{ mL/min}$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die behandeld zijn binnen 3 maanden van visite 1 met een dosering analoge somatostatin die hoger is dan de toegestane dosering. Dit is niet van toepassing voor behandeling met een kort werkende formulering.
2. Patiënten die binnen 3 maanden voor het vastleggen van de symptomen behandeld zijn met een radioactief gelabelled somatostatin analoog of binnen 4 weken voor het vastleggen van de symptomen een behandeling met een cytotoxisch chemotherapeutikum of interferon hebben gehad
3. Een grote operatieve ingreep < 1 maand voor het vastleggen van de symptomen of een chirurgische verwijdering van loco-regionale metastasen < 3 maanden voor het vastleggen van de symptomen.
4. Embolisatie, chemoembolisatie of radioembolisatie (yttrium 90 microsferen) van de leverarterie < 6 maanden voor het vastleggen van de symptomen (bij aanwezigheid van een meetbare laesie elders < 1 maand) of < 2 maanden verwijdering van levermetastasen door cryoablatie of ablatie dmv radiofrequentie.
5. Radiotherapie < 4 weken voor het vastleggen van de symptomen
6. Patiënten die geen strikt dieet willen volgen gedurende 3 dagen voor verzamelen van urine voor 5-HIAA of medicijngebruik dat de uitslag van 5-HIAA kan beïnvloeden
7. Patiënten bekend met absorptiestoornissen, verkorte darm of ongecontroleerde gal diarree
8. Niet-biochemische euthyroidie
9. Patiënten met diabetes en bij gebruik van anti-diabetica een nuchter HbA1C > 8% hebben.
10. Patiënten met symptomatische cholelithiasis
11. De volgende hartaandoeningen:
 - QTcF tijdens screening > 450 msec
 - voorgeschiedenis van flauwvallen of plotselinge dood zonder oorzaak eerder voortgekomen in de familie
 - aanhoudend of klinisch significante hartritme stoornis
 - risico factoren zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hartfalen, klinisch significante/symptomatische bradycardie of atrioventriculaire blok

- medicatie die mogelijk de QT kan verlengen
 - medicatie die bekend staan voor het laten toenemen van de QT interval
12. Aanwezigheid van co-maligniteit < 5 jaar (uitzondering basaal cel carcinoom of carcinoma in situ van de cervix)
13. Actieve of ongecontroleerde infecties of bekend met afwijkingen aan het immuunsysteem inclusief een positieve HIV test. (een HIV test is niet verplicht).
14. Abnormale stollingstijd (PT of APTT 30% boven normaal)
15. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptie willen gebruiken. Mannen die seksueel actief zijn dienen een condoom te gebruiken en hun vrouwelijke partners moeten adequate barrière anticonceptie gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	30-03-2009
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	pasireotide
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Sandostatine
Generieke naam:	octreotide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2007-000739-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00690430
CCMO	NL26265.042.09