

Multicenter fase II onderzoek met dosisescalatie (binnen de proefpersoon) naar de voorlopige werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van onderhuidse injecties met pasireotide (SOM230) gevolgd door pasireotide LAR bij patiënten met het dumpingsyndroom (CSOM230X2203)

Gepubliceerd: 19-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: Beoordeling van het behandel-effect van pasireotide s.c. op plasma glucose tijdens GTT aan het einde van de s.c. dosisescalatie fase. Secundair: Polsfrequentie, hematocriet, insuline, glucagon, GLP-1 en GIP secretie tijdens GTT aan het einde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36982

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pasireotide in patiënten met een dumping syndrome

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

dumping syndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dumpingsyndroom, pasireotide, somatostatine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Plasma glucose tijdens GTT aan het einde van de s.c. dosisescalatie fase.

Secundaire uitkomstmaten

Polsfrequentie, hematocriet, insuline, glucagon, GLP-1 en GIP secretie tijdens

GTT aan het einde van de s.c. dosisescalatie , LAR en extensiefase, glucose

tijdens GTT aan het einde van de LAR en extensiefase, symptomen, kwaliteit van

leven, veiligheid, toxiciteit, PK.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het dumpingsyndroom is een complicatie van slokdarm- en maagchirurgie, zoals bariatrische of oncologische operaties. De schattingen lopen uiteen van 5-50% van de patiënten. De operatie leidt tot een verminderde maagcapaciteit, waardoor er een snelle influx van voedsel in de dunne darm plaats vindt.

Hierdoor wordt een cascade van gebeurtenissen geluxeerd direct na tot ca. 3 uur na een maaltijd. Door het verschijnen van hyperosmolair en onverteerd materiaal in het duodenum wordt vocht aangetrokken vanuit het intravasculaire compartiment met een vermindering van het circulerend vocht, tachycardie en, een enkele keer, syncope. De vochtverschuiving naar het duodenum leidt ook tot distensie van de dunne darm en darmkrampen. Gastroïntestinale (GI) hormonen komen als een reactie op de snelle aanvoer van suikers naar de dunne darm op

ongecontroleerde wijze vrij. Dit leidt tot veranderingen in GI motiliteit en secretie en tot hemodynamische effecten, zoals systemische hemoconcentratie en hypotensie. Een hyperinsulinemie als reactie op een te snelle glucoseabsorptie kan resulteren in hypoglycemie. De diagnose wordt bevestigd met een aangepaste orale glucose tolerantietest (GTT) van 3 uur, waarbij vroege veranderingen in hematocriet en polsfrequentie en later optreden van hypoglycemie worden beoordeeld.

Het dumpingsyndroom kan een grote impact hebben op de kwaliteit van leven, mede door het zeer strenge dieet dat gevolgd moet worden. Op dit moment zijn er geen voor deze indicatie geregistreerde geneesmiddelen. Met de toevoeging van voedseladditieven kan de GI passagetijd worden verlengd, maar uit studies blijkt een lage therapietrouw door verdraagbaarheidsproblemen. Geneesmiddelen die de glucoseopname vertragen zijn in de dagelijkse praktijk gebruikt. Kleine studies wijzen op een verbeterde glucosetolerantie, een geringer vrijkomen van GI hormonen en een lagere incidentie van hypoglycemie. Deze middelen werken alleen tegen de late verschijnselen van het dumpingsyndroom en hebben onaangename bijwerkingen.

Somatostatineanalogen (SSA) zijn niet geregistreerd voor de behandeling van het dumpingsyndroom. Uit studies blijkt dat octreotide effectief zou kunnen zijn. Octreotide vertraagt de maagontlediging. Verder remmen SSAs het vrijkomen van insuline en andere GI hormonen sterk. Het onderdrukken van insuline en secretine hormonen kan van bijzonder belang zijn bij het tegengaan van hypoglycemie.

Pasireotide (SOM230) is een SSA met een uniek bindingsprofiel met een hogere affiniteit voor menselijke somatostatinerceptoren dan de huidige SSAs. Pasireotide onderdrukt de insulinesecretie en laat de gevoeligheid voor insuline van de lever en de periferie ongemoeid. Voorts vermindert pasireotide de incretinerespons direct na het gebruik van glucose tijdens de GTT tot 90-120 minuten. Deze onderdrukking is naar verwachting sterker dan met octreotide. De huidige studie is opgezet om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van pasireotide te bestuderen bij patiënten met het dumpingsyndroom. De studie begint met een dosisesescalatie fase met subcutaan pasireotide (3 maal per dag), gevolgd door een behandeling met pasireotide LAR. De LAR vorm is een langwerkende vorm, die eens per 4 weken intramusculair toegediend wordt.

Doel van het onderzoek

Primair: Beoordeling van het behandel-effect van pasireotide s.c. op plasma glucose tijdens GTT aan het einde van de s.c. dosisesescalatie fase.

Secundair: Polsfrequentie, hematocriet, insuline, glucagon, GLP-1 en GIP secretie tijdens GTT aan het einde van de s.c. dosisesescalatie , LAR en extensiefase, glucose tijdens GTT aan het einde van de LAR en extensiefase, symptomen, kwaliteit van leven, veiligheid, toxiciteit, PK.

Onderzoeksopzet

Multicenter open-label, intra-patiënt dosisesescalatie fase II onderzoek.

* Screening.

* Dosisesescalatie fase (3 maanden) met een startdosering pasireotide van 3 dd 50 *g s.c., te verhogen met 3 dd 50 *g s.c. tot 3 dd 200 *g afhankelijk van GTT resultaten.

* LAR fase (3 maanden) met pasireotide 1 maal per 4 weken LAR 10 of 20 mg, afhankelijk van de laatste dosering in de s.c. dosisesescalatie fase.

* LAR extensiefase (6 maanden), alle patiënten die baat hebben bij pasireotide LAR behandeling. Dosis kan opgetitreerd worden tot een maximum van 60 mg, afhankelijk van werkzaamheid.

In alle fasen kan de dosering omlaag worden getitreerd in geval van veiligheidsproblemen.

Ca. 43 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met pasireotide s.c. en LAR.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Studieduur ca. 1 jaar. 19 bezoeken.

3 maanden 3 dd 1 subcutane injectie (1 ml), daarna eens per 4 weken i.m. injectie (2 ml ???).

Elk bezoek: lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek (250 ml totaal).

GTT 16 keer. Duur ca. 3 uur, 7 bloedmonsters.

PK bloedmonsters (2,5 ml): 3 lange meetdagen (parallel met GTT) 7 monsters in ca. 3 uur (en na eventuele dosisverhoging in de escalatiefase). Bij 13 bezoeken 1 monster.

Urineonderzoek 15 keer.

ECG 14 keer.

CT/MRI (indien maligniteit in het spel) bij screening

Vragenlijst kwaliteit van leven (2) en dumpingklachten (1) 18 keer. Invullen kost ca. 15 minuten per keer.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP

NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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. Mannen en vrouwen * 18 jaar.
2. Maag of oesofagus bypass chirurgie, conform een van de volgende:
 - * Bariatrische chirurgie: > 6 maanden tevoren
 - * Chirurgie wegens oesofaguskanker: ziektevrij bij start van de studie
 - * Chirurgie wegens maagkanker: stadium 0 of I en ziektevrij bij start van de studie.
3. Gedocumenteerde diagnose dumpingsyndroom:
 - * Bekend met of aanwezige symptomen die verband houden met het dumpingsyndroom en
 - * Bekend met hypoglycemiev(gedocumenteerd) volgens een van de volgende criteria: plasma glucose < 2.8 mmol/l of plasma glucose < 3.3 mmol/l op 120, 150 of 180 min tijdens een GTT
4. * 1 glucosewaarde < 3.3 mmol/l op 120, 150 of 180 min tijdens de screenings GTT.
5. Patiënten met oesofaguskanker moeten een negatieve CT of MRI scan (hals, thorax en bovenbuik) hebben en een albumine * 3.5g/dl bij baseline.
6. Patiënten met maagkanker moeten een negatieve CT of MRI scan (gehele buik) hebben bij baseline.
7. Karnofsky Performance Status * 60.

7. Patiënten die een behandeling krijgen tegen het dumpingsyndroom moeten alle middelen gestopt hebben en een washout periode toestaan (zie protocol pag. 31 sectie 5.2 voor details).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bariatrische patiënten met een maagband.
2. Diabetes mellitus.
3. Eerder falen van somastatine analoog voor het dumpingsyndroom.
4. Washout periode nodig voor somatostatine analoog (zie protocol voor details).
5. Overgevoelig voor somastatine analoog
6. Anti-kanker therapie (zowel chemotherapie als radiotherapie)
7. Ongecontroleerde ernstige ziekte (bijv. acute or chronische infectie, bekend met immunodeficientie incl. een positieve HIV test, levensbedreigende auto-immuun ziekte en ischemische afwijkingen)
8. Slechte lever-, nierfuncties
9. Slechte beenmergfuncties
10. Bekend met leverziekten zoals cirrhose, hepatitis B en C, aanwezigheid van HbsAg en /of anti-HCV
11. Bekend met alcohol misbruik en/of drug gebruik
12. Symptomatische cholelithiasis.
13. Abnormale stolling, chronisch gebruik van anticoagulantia.
14. Niet adequaat behandelde hypothyreoidie
15. Grote chirurgische ingrepen < 1 maand voor start studie
- 16.. Primaire maligniteit in het laatste jaar voor start studie (of een ander maligniteit indien de patiënt maag en/of slokdarmkanker heeft). Voor zie protocol pag. 32.
17. QTF > 470 msec bij screening, bekend met syncope of plotselinge overlijden van familie met onbekende oorzaak, klinisch significante cardiale aritmieën, risico factoren die Torsades de Pointes kunnen veroorzaken zoals te laag kalium en magnesium, hartfalen, klinisch significante bradycardie, hoog gradig AV-blok, ziekten die QT-verlenging kunnen veroorzaken, bekend met een (familiare) QT syndroom en medicatie welke het QT interval kan verlengen.
18. Significante acute ziekten binnen 2 weken voor eerste toediening studiemedicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-01-2013
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Signifor
Generieke naam:	pasireotide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2014
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
Ander register	clinicaltrials.gov; registratienummer n.n.b.
EudraCT	EUCTR2012-001534-34-NL
CCMO	NL41005.042.12