

Een fase 3, gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde, multicentra studie om het behoud van respons, veiligheid en patiëntgerelateerde resultaten te evalueren bij acromegalie patiënten die behandeld werden met Octreotide capsules, en bij patiënten met een parentale standaardbehandeling van Somatostatine Receptor Ligands die in het verleden beide behandelingen verdroegen en hiermee biochemisch onder controle waren.

Gepubliceerd: 14-03-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

* Om behoud van biochemische controle van octreotide capsules te onderzoeken, vergeleken met parentale SRL's bij patiënten met acromegalie, die voorheen biochemische controle op beide behandelingen lieten zien.* Om de symptomatische respons te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyseaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43570

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyseaandoeningen
- Endocriene neoplasmata benigne
- Zenuwstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

Acromegalie, hypofysetumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chiasma Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor is Chiasma Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acromegalie, Capsules, Injecties, Octreotide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* De hoeveelheid patiënten die biochemisch onder controle zijn gedurende de RCT-fase. Een patiënt wordt geacht biochemisch onder controle te zijn als zijn IGF-1 Tijd Gewogen Gemiddelde (TWA) gedurende de RCT fase $< 1.3 \times$ ULN is.

Secundaire uitkomstmaten

* Deel van de patiënten dat klinisch en biochemisch gecontroleerd is aan het einde van de RCT fase (week 62/EOT). Patiënten worden onder controle geacht als ze voldoen aan allebei de volgende criteria:

- Biochemisch onder controle als hun IGF-1 TWA gedurende de RCT-fase $< 1.3 \times$ ULN is.
- Klinische controle gedefinieerd als behouden of gereduceerde Acromegalie

Symptomen Ernst Index (AIS) score in week 62/EOT vergeleken met week 26 (RCT).

* Deel van de patiënten dat hun totale AIS-score behoudt of verbetert aan het einde van de RCT fase, (verbetering gedefinieerd als een reductie van tenminste één punt in de AIS score) vergeleken met week 26 (start van RCT).

* Acromegaly Treatment Satisfaction Questionnaire (ACRO-TSQ) aan het einde van de RCT fase 4.

* Deel van de patiënten dat de RCT fase afmaakt (op het moment dat octreotide capsules nog niet op de markt zijn in het specifieke land), dat de de Studie Extensie fase ingaat, in totaal en per behandelingsgroep.

* Verandering in IGF-1 van de start van de gerandomiseerde fase van de studie (week 26) tot en met het einde van de RCT (week 62).

* Verandering in gemiddeld geïntegreerde GH van de start van de gerandomiseerde fase van de studie (week 26) tot en met het einde van de RCT (week 62).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acromegalie is een zeldzame stoornis met disproportionele skelet, weefsel, en orgaangroei voortkomend uit hyperuitscheiding van groeihormoon (GH) en insuline-achtige groeifactor 1 (IGF-1). De verhoogde GH en IGF-1 waarden leiden ook naar een grote verscheidenheid aan cardiovasculaire, ademhalings-, endocriene, en metabole co-morbiditeit. Bij meer dan 95% van gevallen wordt de etiologie toegekend aan een GH-producerende goedaardige hypofyse adenoom (Ben-Shlomo and Melmed, 2008; Melmed, 2009; Melmed et al., 2009).

Behandelingsopties voor acromegalie houden in operatieve resectie van het hypofyse-adenoom, bestraling en medicatie om GH en IGF-1 niveaus te reduceren tot normale waarden. Momenteel zijn er drie medicatieklassen beschikbaar voor de behandeling van acromegalie: somatostatine receptor ligands (SRLs) of somatostatine analogen (octreotide, lanreotide en pasireotide), dopamine agonisten (bromocriptine en cabergoline), en een GH receptor antagonist

(pegvisomant) (Melmed et al., 2009; Melmed et al., 2014). SRLs zijn tegenwoordig de meest gebruikte medicatie om acromegalie te controleren.

Chiasma heeft octreotide capsules ontwikkeld, een nieuwe verschijningsvorm van octreotide voor orale afgifte. Het is een enterisch omhulsel gevuld met een olie-achtige suspensie van onveranderde octreotide, gemengd met substanties die zorgen voor een tijdelijke verhoging van permeabiliteit (transient permeability enhancer (TPE®) 1. Door het enterische omhulsel kan de capsule de maag passeren en uiteenvallen als het de hogere pH van de dunne darm bereikt om de inhoud van de octreotide capsule vrij te geven.

Doel van het onderzoek

- * Om behoud van biochemische controle van octreotide capsules te onderzoeken, vergeleken met parentale SRL's bij patiënten met acromegalie, die voorheen biochemische controle op beide behandelingen lieten zien.
- * Om de symptomatische respons te onderzoeken van octreotide capsules vergeleken met voorloper SRL's.
- * Om uitkomsten gerapporteerd door de patiënten behandeld met octreotide capsules te onderzoeken vergeleken met parentale SRL's.
- * Om het veiligheidsprofiel van octreotide capsules te onderzoeken vergeleken met parentale SRL's.

Combinatiefase sub-study (bij geselecteerde sites):

- * Om de effectiviteit van octreotide capsules samen toegediend met cabergoline bij de behandeling van acromegalie patiënten met matig verhoogde IGF-1 niveaus (gedefinieerd als $1.3 \times \text{IGF-1} < 2 \times \text{ULN}$) te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde, multicenter studie om het behoud van respons, veiligheid en door patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO's) bij acromegalie patiënten te evalueren, die behandeld werden met octreotide capsules en bij patiënten die behandeld werden met parentale SRL's, die voorheen beide behandelingen verdroegen en hierop biochemisch onder controle waren.

De hoofdstudie zal uit drie fases bestaan: een Screeningsfase, Run-in fase en een RCT (gerandomiseerde gecontroleerde behandelings) fase.

Voor geschikte patiënten is er een Extensie Behandelingsfase, die zal blijven duren totdat de studiemedicatie commercieel beschikbaar is in het desbetreffende land of als de Sponsor besluit om de studie te beëindigen.

Een sturende commissie (SC) zal als raadgevend orgaan voor de sponsor dienen om overzicht op de studie-uitvoering te behouden en om een succesvolle uitvoering

te steunen.

Een Onafhankelijke Data Monitoring Commissie (IDMC) zal acteren in een raadgevende hoedanigheid voor de sponsor om patiëntveiligheid te monitoren gedurende de studie.

Meer expliciete uitleg omtrent het studiedesign volgt in de 'Interventie' sectie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een 4-weekse Screeningsfase worden geschikte patiënten, die biochemisch gecontroleerd zijn (gedefinieerd als $\text{IGF-1} < 1.3 \times \text{ULN}$ en gemiddelde geïntegreerde GH $< 2.5 \text{ ng/mL}$) op ouder-SRLs overgezet op octreotide capsules voor een 26-week Run-in fase. Gedurende deze fase wordt de effectieve dosis voor elke patiënt bepaald d.m.v. dosis-titratie (zie Run-in fase beneden). Patiënten wiens acromegalie biochemisch onder controle is op octreotide capsules aan het einde van de Run-in Phase, zullen een 36-weeken open-label RCT fase ingaan, waar zij gerandomiseerd zullen worden op octreotide capsules of teruggaan naar hun injectie SRL behandeling (zoals ontvangen voor Screening) of een andere behandeling bepaald door hun arts. Na het doorlopen van de hoofdstudie (Screening, Run-in and RCT fases), wordt geschikte patiënten aangeboden de Studie Extensie fase in te gaan en octreotide capsules te ontvangen tot het product op de markt is of studiebeëindiging. Patiënten die niet reageren op een behandeling met octreotide capsules 80 mg gedurende tenminste twee weken therapie tijdens de Run-in fase, of patiënten die ongeschikt zijn om de RCT-fase in te gaan op octreotide capsules 80 mg, vanwege in-adequate biochemische controle, met $\text{IGF-1} > 1.3 \times \text{ULN}$ to $\text{IGF-1} < 2 \times \text{ULN}$, zijn geschikt om de Combinatie fase in te gaan (bij geselecteerde sites). Deze patiënten zullen octreotide capsules (80 mg/day) ontvangen samen met cabergoline (tot 3.5 mg/week) voor een totaal van 24 weken. Aan het eind van de Combinatie fase sub-study (bij geselecteerde sites) wordt geschikte patiënten de Studie Extensie fase aangeboden om door te gaan met hetzelfde gecombineerde behandelingsregime. Patiënten die de Combinatie fase sub-studie (niet uitgevoerd in NL) vroeg verlaten of alle andere patiënten die niet aan de criteria voor randomisatie in de RCT fase of Combinatie fase sub-studie voldoen, zullen terugkeren naar hun vorige SRL injectie behandeling (voor Screening) of een andere behandeling bepaald door hun arts en 12 weken gevolgd worden na de laatste dosis. Patiënten die de Run-in fase om welke reden dan ook voortijdig beëindigen bij sites die niet deelnemen aan de Combinatie fase sub-studie, zullen terugvallen op hun injectie SRL behandeling (voor Screening) of een andere behandeling bepaald door hun arts en zullen 12 weken gevolgd worden na hun laatste dosis studiemedicatie.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van octreotide capsules komen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van octreotide maar zonder de reacties op de insteekplek. Geen nieuwe AE's m.b.t. de nieuwe formule of verandering in toedieningsweg werden ontdekt in het klinische (en non-klinische) ontwikkelingsprogramma. De meest voorkomende lichaamssystemen (SOC) geassocieerd met de gerapporteerde

AE's, waren gastrointestinale stoornissen, zenuwstelsel stoornissen en spier-skelet en bindweefsel stoornissen, overeenkomend met het bekende veiligheidsprofiel van octreotide.

De volgende bijwerkingen afhankelijk van hoe gewoon of zeldzaam ze zijn, zouden veroorzaakt kunnen worden door orale octreotide in de studie: Veel voorkomend (komt bij meer dan 10 van de 100 patiënten voor): misselijkheid, diaree, hoofdpijn, pijn in uw gewrichten, zwakte, gezwollen voeten en enkels, buitensporig zweten. Minder vaak voorkomend (komt bij meer dan 1-10 van de 100 patiënten voor): indigestie, overmatige gasvorming in uw maag, buikpijn, opgeblazen gevoel van de buik, braken, zwak voelen, vermoeidheid, verkoudheid, griep, infectie van bovenste luchtwegen.

In studies die al beëindigd zijn, begonnen bijwerkingen gerelateerd aan de spijsvertering gewoonlijk binnen 8 weken van beandelingsstart en duurden kort. Vier patiënten hadden ernstige bijwerkingen (die ziekenhuisopname vereisten) die werden beoordeeld als mogelijk gerelateerd aan octreotide capsules. 3 hadden galstenen en één patiënt had geelzucht (geelwordende huid) en verhoogde leverenzymen (indicatief voor schade aan levercellen). Deze bijwerkingen werden ook gerapporteerd met octreotide injecties. Het is onbekend of deze bijwerkingen meer of minder vaak optreden met octreotide capsules vergeleken met octreotide injecties.

De risico's/bijwerkingen die gezien werden door het gebruik van cabergoline omvatten: Voorkomend bij meer dan 1 op 100 patiënten: misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid, constipatie, zwakte/gebrek aan energie, vermoeidheid, buikpijn, sufheid/slaperigheid, balansstoornis/licht in het hoofd, depressie, intense of ongewoonlijke verlangens.

MOGELIJKE RISICO'S EN ONGEMAKKEN DIE AAN BLOEDPRIKKEN GERELATEERD WORDEN.

Gedurende deze studie zullen kleine hoeveelheden bloed geprikt worden uit een ader en gebruikt voor testen die artsen helpen beoordelen hoe het met patiënten gaat. Bloedprikken kan pijn veroorzaken op de plek waar de naald naar binnen gaat en er is een klein risico op een blauwe plek of infectie op de plek waar de naald naar binnen gaat. Sommige mensen worden duizelig, hebben een maag die van streek is, of vallen flauw als bloed geprikt wordt.

VOORTPLANTINGSRISICO'S

Mannen die kinderen kunnen krijgen, moeten ermee instemmen geboortebeperkingsmethoden te gebruiken. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten een bloedtest ondergaan die laat zien dat ze niet zwanger zijn, voordat ze in de studie kunnen worden opgenomen. Ze krijgen ook een zwangerschaps bloedtest als ze naar het ziekenhuis komen voor hun studievizite aan het einde van elke studiefase. Als ze zwanger kunnen worden, moeten ze ermee instemmen geboortebeperkende methoden toe te passen.

Contactpersonen

Publiek

Chiasma Inc.

Wells Avenue, Suite 102 60
Newton 02459
US

Wetenschappelijk

Chiasma Inc.

Wells Avenue, Suite 102 60
Newton 02459
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)

1. Volwassen proefpersonen tussen de 18 en 75 (inclusief) jaar oud tijdens de Screeningvisite.
2. Patiënten met acromegalie, gedefinieerd als gedocumenteerd bewijs van GH-uitscheidende hypofyse tumor die abnormaal responsief is op een orale glucose tolerantie test of abnormale IGF-1 niveaus ($>1 \times \text{ULN}$), gedurende enige tijd in het verleden, die nu parentale SRL's ontvangen (octreotide of lanreotide, maar niet pasireotide), voor een periode van tenminste 6 maanden

met een stabiele dosis in tenminste de laatste vier maanden.

3. Gedocumenteerde biochemische controle van hun acromegalie op de huidige SRL dosis (IGF-1 < 1,3 x ULN en gemiddelde geïntegreerde GH < 2,5 ng/ml gedurende twee uur), gebaseerd op Screening onderzoek.

4. Patiënten die kunnen en willen voldoen aan de eisen van het protocol bij Screening.

5. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen dienen een acceptabele contraceptie methode te gebruiken. Acceptable methoden houden in hormonale contraceptie (orale contraceptieven, pleister, implantaat en injectie), intra-uterine hulpmiddelen, of dubbele barriere methoden (b.v. vaginaal diafragma / vaginale spons plus condoom, of condoom met zaaddodende gel), seksuele onthouding of een gesteriliseerde partner. Vrouwen mogen operatief gesteriliseerd zijn of tenminste 1 jaar post menstrueel zijn. Vrouwen die een orale contraceptie nemen die levonorgestrel bevat, zouden ofwel hun behandeling moeten veranderen (tenminste een maand voor de eerste studiemedicatie dosering) ofwel een mechanische barriere methode moeten gebruiken.

6. Patiënten die in staat zijn een geschreven patiënteninformatie- en toestemmingsformulier om deel te nemen aan de studie te begrijpen en te ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die injecties nemen van langwerkende SRL's minder frequent dan éénmaal per acht weken (doseringsinterval > 8 weken).

2. Patiënten die eerder deelnamen aan CH-ACM-01.

3. Symptomatische cholelithiasis.

4. Ontving hypofysebestraling binnen vijf jaar van screening (inclusief hele lichaam, hoofd en hals of stereotactische bestraling).

5. Ondergane hypofyse-operatie binnen 6 maanden van screening of operatie is gepland tijdens de hoofdstudie.

6. Hoog-risico patroon 1 van hypofyse tumor locatie op hypofyse MRI/Computer Tomografie (CT) volgens medische geschiedenis of meest recente MRI.

7. Geschiedenis van instabiele angina of acuut myocard infarct binnen 12 weken voorafgaand aan de screeningvisite of een andere klinisch significante cardiale ziekte ten tijde van de screening zoals beoordeeld door de hoofdonderzoeker.

8. Elke klinisch significante ongecontroleerde zenuwstelsel, gastrointestinale (GI), nier, long, of hepatische samengaannde ziekte die in de ogen van de onderzoeker een deelname van de patiënt uitsluit.

9. Bewijs van een actieve kwaadaardige ziekte of maligniteit gediagnostiseerd binnen het afgelopen jaar (behalve basaal cel carcinoom en ongecompliceerde - tot stadium 1 squamous cel carcinoom die weggesneden en genezen is).

10. Bekende allergie of hypergevoeligheid voor een van de testproducten of materialen.

11. Bekende ongecontroleerde diabetes gedefinieerd als zijnde een nuchtere glucosewaarde >150mg/dl (8.3 mmol/l) of glycosylated hemoglobine (HbA1c) > = 8% (patiënten mogen opnieuw gescreend worden nadat diabetes onder adequate controle gebracht is, of als HbA1c

< 8%).

12. Bekende defecten in visuele velden a.g.v. optische chiasma compressie of andere neurologische tekenen, gerelateerd aan de hypofyse tumormassa. Patiënten met een lange standing (>12 maanden) gefixeerde, minimale defecten kunnen in aanmerking komen, per geval

te beoordelen, na consultatie met de medische monitor.

13. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden gedurende de studie.

14. Bekend verleden van immunodeficientie (b.v. HIV positief).

15. ALT, AST, ALP or GGT > 3 * ULN of Total Bilirubin >1.5 x ULN.

16. Ondergane zware operatie/operatieve therapie met welke oorzaak dan ook binnen vier weken voor inclusie of geplande procedure gedurende de studie.

17. Bekend hypothyroïdisme of hypocortisolisme niet adequaat behandeld met een stabiele dosis thyroïde of steroïde hormoonvervangingstherapie > =12 weken.

18. Elke toestand die studiedeelnemers of de interpretatie van studieresultaten in gevaar brengt (b.v. een klinisch significante of abnormale klinische laboratorium bevinding gedurende screening), of

het vermogen om geïnformeerd toestemming te kunnen geven nadelig zou kunnen beïnvloeden (b.v. geestelijke stoornis).

19. Geschiedenis van medicatie of alcohol misbruik in de afgelopen 5 jaar.

20. Inname van onderzoeksmedicatie binnen 30 dagen voor begin van studiebehandeling.

21. Behandeling met pegvisomant binnen 12 weken voor de screeningvisite.

22. Behandeling met dopamine agonisten binnen 6 weken voor de screeningvisite.

23. Behandeling met pasireotide binnen 12 weken voor de screeningvisite.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 30
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Somatuline Autogel
Generieke naam: Lanreotide - injectiemiddel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: MYCAPSSA
Generieke naam: Octreotide Capsule
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Sandostatin LAR
Generieke naam: Octreotide LAR - injectiemiddel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-03-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-11-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2015-002854-11-NL
CCMO	NL55250.058.16