

Een fase III, gerandomiseerde, in parallelle groepen uitgevoerde, dubbelblinde, dubbeldummy, met actieve comparator gecontroleerde, multicentrische studie om de effectiviteit en veiligheid te evalueren van PGL4001 (ulipristal) versus GnRH-agonist (leuprorelin 3.75 mg) als preoperatieve behandeling voor symptomatische uterusmyomen

Gepubliceerd: 24-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Werkzaamheidsdoelstellingen:- Primaire doelstelling: de niet-inferieure werkzaamheid aantonen van PGL4001 t.o.v. de GnRH-agonist om vóór chirurgie hevige uteriene bloedingen door uterusmyomen te verminderen.- Secundaire doelstellingen: aantonen van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata benigne, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33654

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PGL4001 versus GnRH-agonist in uterusmyomen

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasma's benigne, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

baarmoeder myomas, vleesbomen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Preglem S.A

Overige ondersteuning: Preglem SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GnRH-agonist, PGL4001, symptomatische uterusmyomen, veiligheid en effectiviteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid is:

- het percentage patiënten met een verminderde uteriene bloeding gedefinieerd als een PBAC-score < 75 aan het eind van de behandeling (week 13).

Verkennde uitkomstmaten zijn:

- de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de follow-up in week 26 en week 38 in het geregistreerde bloedingspatroon (PBAC), als er geen hysterectomie of endometrium ablatie werd uitgevoerd tijdens week 13.
- de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 17, week 26 en week 38 in hemoglobine, hematocriet en ferritine.
- amenorroe geëvalueerd in de follow-up in week 26 en week 38, als er geen hysterectomie of endometrium ablatie werd uitgevoerd tijdens week 13.

- de verandering ten opzichte van de screening in week 17, week 26 en week 38 in het totale volume van de drie grootste myomen geëvalueerd door echografie, als er geen hysterectomie of endometrium ablatie werd uitgevoerd tijdens week 13.
- de verandering ten opzichte van de screening in week 17, week 26 en week 38 in het baarmoedervolume geëvalueerd door echografie, als er geen hysterectomie werd uitgevoerd in week 13.
- de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de follow-up in week 26 en week 38 in de algemene pijnscore (Verkorte versie van Mc Gill Pijnvragenlijst).
- de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de follow-up in week 26 en week 38 in de UFS-QoL-score.
- het percentage patiënten voor wie chirurgie wordt afgelast wegens verbetering van de symptomen.
- het percentage patiënten dat overstapt op minder invasieve chirurgie.
- het percentage patiënten dat een bloedtransfusie ondergaat.
- het aantal transfusies per patiënt die transfusies ondergaat.
- het getransfuseerde volume per patiënt.

Primaire veiligheids uitkomstmaten zijn:

- de gemiddelde serumconcentraties van E2 bij het laatste bezoek (week 13) bij PGL4001 vergeleken met de GnRH-agonist.
- het percentage patiënten dat matige of ernstige opvliegers meldt als bijwerkingen tijdens de behandelingsperiode bij PGL4001 vergeleken met de

GnRH-agonist.

Farmacokinetische uitkomstmaten:

- Plasmaconcentraties van PGL4001 en PGL4002 voor de toediening, bij het baselinebezoek, en bij de bezoeken in week 5, 9 en 13.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid zijn:

- de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde tijdens baseline tot aan week 5, week 9 en week 13 in bloedverlies patroon zoals aangegeven door de patient door middel van de Pictorial Bleeding Assessment Card (PBAC).
- de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde tijdens baseline tot aan week 5, week 9 en week 13 in hemoglobine, hematocriet en ferritine.
- het percentage patiënten met amenorroe in week 5, week 9 en week 13.
- de verandering ten opzichte van de screening in week 13 in het totale volume van de drie grootste myomen geëvalueerd door echografie.
- de verandering ten opzichte van de screening in week 13 in het baarmoedervolume geëvalueerd door echografie.
- de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 5, week 9 en week 13 in algemene pijnscore (Short-form Mc Gill Pijnvragenlijst).
- de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 13 in de score voor Uteriene Fibroïde Symptomen en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (UFS-QoL).

Secundaire veiligheids uitkomstmaten zijn:

- de frequentie en ernst van bijwerkingen, waaronder symptomen als gevolg van castratie zoals vaginitis.
- de bot turnover geëvalueerd door dosering van biochemische markers van bot resorptie en botvorming in bloed en urine bij baselin, in week 9 en week 13.
- de endometriumdikte geëvalueerd door echografie tijdens de screeningsperiode, in week 13 en week 17 en tijdens de follow-up in week 26 en 38 als er geen hysterectomie en geen endometrium ablatie werd uitgevoerd tijdens week 13.
- de concentratie van P4 in het serum, van adrenocorticotroop hormoon (ACTH), schildklierstimulerend hormoon (TSH) en prolactine bij screening, in week 5, week 9, week 13 en week 17.
- de serumconcentratie van E2 bij screening, in week 5, week 9 en week 17.
- de hematologie, biochemie, lipiden, en glucose-evaluaties tijdens de screenings periode, bij baseline, in week 5, week 9, week 13, week 17 en tijdens de follow-up in de week 26 en 38.
- echografie van de ovaria in week 17 en follow-up in week 26 en week 38 indien abnormale ovaria werden gedetecteerd bij de echografie in week 13 en er geen ovariëctomie werd uitgevoerd.
- de vervorming van de baarmoederholte geëvalueerd door echografie tijdens de screenings periode, in week 13, week 17 en tijdens de follow-up in week 26 en week 38 (als er geen hysterectomie werd uitgevoerd tijdens week 13).
- endometriumbiopsie bij de screeningsperiode en in week 13 (vóór de chirurgie) en de follow-up in week 38 (als er geen hysterectomie en geen endometrium ablatie werden uitgevoerd tijdens week 13).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PGL4001 heeft de potentie om hetzelfde therapeutische effect als GnRH agonisten te geven zonder dat de oestrogene bloedwaarden worden gereduceerd tot castratie niveau en derhalve zal het zeer significant de veiligheid en verdraagzaamheid van de behandeling verhogen. PGL4001 stopt onmiddellijk de baarmoederlijke bloedingen terwijl GnRH agonisten initieel een verhoging geven welke leidt tot een extra episode van bloedingen welke soms ook erg heftig is. Een voordeel is dat PGL4001 een oraal actief samenstelling is, wat in tegenstelling tot GnRH agonisten altijd intraveneus of intramusculair geïnjecteerd moet worden.

Gegeven het veelbelovende farmacologische en pharmacodynamische profiel van PGL4001 en de behandelings potentie aangetoond in fase II studies, is er besloten om de samenstelling te testen als behandeling voor de symptomen veroorzaakt door uterusmyomen voordat operatie plaatsvindt.

Doel van het onderzoek

Werkzaamheidsdoelstellingen:

- Primaire doelstelling: de niet-inferieure werkzaamheid aantonen van PGL4001 t.o.v. de GnRH-agonist om vóór chirurgie hevige uteriene bloedingen door uterusmyomen te verminderen.
- Secundaire doelstellingen: aantonen van een verbetering ten opzichte van de begintoestand van myoma gerelateerde symptomen, zoals verstoorde levenskwaliteit (QoL) en pijn, en het evalueren van het vermogen van PGL4001 om het baarmoedervolume alsook het volume van de drie grootste myomen te verminderen.

Verkennde doelstellingen:

- (I) het percentage patiënten dat overschakelt naar minder invasieve chirurgie of voor wie chirurgie wordt afgelast wegens een verbeterde conditie na de behandeling.
- (II) het percentage patiënten dat bloedtransfusie ondergaat, het aantal transfusies en het getransfundeerde volume per patiënt.

Veiligheidsdoelstellingen:

- De primaire veiligheidsdoelstelling is het aantonen van de superieure veiligheid en verdraagbaarheid van PGL4001 t.o.v. de GnRH-agonist (Gonadotropin Releasing Hormone-agonist) m.b.t. castratie gerelateerde symptomen en hun consequenties waarvoor de hoofdparameters serumoestradiolconcentraties en opvliegers zijn.
- De secundaire veiligheidsdoelstelling is de evaluatie van de algemene veiligheid van PGL4001 bij proefpersonen met uterusmyomen.

Farmacokinetische doelstellingen:

Een mogelijk verband zoeken tussen PGL4001 en de metaboliet (PGL4002) door studie van de plasmaconcentraties en werkzaamheidsmarkers zoals amenorroe, score op de PBAC (Pictorial Bleeding Assessment Chart) en volume van het uterusmyoom.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek in fase III met parallelle groepen en actieve referentie om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van PGL4001 voor de preoperatieve behandeling van symptomatische uterusmyomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden gerandomiseerd in een van drie behandelingsgroepen met een verhouding van 1:1:1: ofwel PGL4001 5 mg + zoutoplossing ofwel PGL4001 10 mg + zoutoplossing ofwel PGL4001 overeenkomstig placebo + leuproreline 3,75 mg

Inschatting van belasting en risico

Patiënten komen 14 maal naar het ziekenhuis, 38 weken in totaal.

Gedurende deze visites worden er bloed afnames gedaan, bloeddruk/pols wordt gecontroleerd, ECG, gynaecologisch onderzoek, borst onderzoek, PAP test inclusief een endometrium biopsie en een Echo uitgevoerd van de onderbuik.

De bijwerkingen van PGL4001 zijn geëvalueerd in gezonde vrouwen en in patiënten die net als de patientenpopulatie aan vleesbomen in de baarmoeder lijden.

De bijwerkingen waarvan sommige patiënten last hadden in voorgaande klinische onderzoeken met PGL4001 waren:

- Vermoeidheid
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Duizeligheid
- Pijn in de baarmoeder
- Milde acne
- Bij sommige patiënten is gezien dat de cyste*s in de eierstokken spontaan waren verdwenen.

De andere behandeling (leuprorelin) die wordt gebruikt om de effecten van PGL4001 in deze studie te vergelijken is een van de medicijnen die momenteel wordt gebruikt bij de behandeling van vleesbomen in de baarmoeder.

Van leuprorelin is aangetoond dat het bloedingen die verband houden met vleesbomen kan reduceren, bloedarmoede kan corrigeren, symptomen in de

onderbuik kan reduceren en de omvang van zowel vleesbomen als de baarmoeder kan verkleinen. Ook onderdrukt het de productie van oestrogeen, wat kan leiden tot symptomen die in de overgang optreden zoals:

- opvliegers,
- depressie,
- stemmingswisselingen,
- verlies van libido (minder zin in seks),
- gespannenheid,
- vaginitis.

Deze bijwerkingen verdwijnen meestal spoedig na het staken van de behandeling.

Daarnaast kan leuprorelin de dichtheid van de botten iets reduceren. Het verlies van botdichtheid kan meestal ongedaan gemaakt worden hoewel het enige tijd kan duren.

Contactpersonen

Publiek

Preglem S.A

12 chemin des Aulx
1228 Plan-Les-Quates, Geneva
CH

Wetenschappelijk

Preglem S.A

12 chemin des Aulx
1228 Plan-Les-Quates, Geneva
CH

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)

Ondertekende toestemmingsverklaring voordat studie procedures worden uitgevoerd.

Pre-menopausale vrouwen tussen 18 en 50 jaar.

PBAC score >100 gedurende dag 1 tot dag 8 van de menstruatie voor het baseline bezoek.

Uterus myomen <= 16 weeks.

Op zijn minst 1 uterus myoma van >= 3 cm in diameter in grootte and geen myoma groter dan 10 cm in gediagnostiseerd door een echo.

In aanmerking komen voor de volgende chirurgische procedures: baarmoederverwijdering, verwijdering myomen, baarmoeder bloedvat embolisatie of endometrium ablatie binnen 13 weken en tot 14 weken tot baseline bezoek.

Borstonderzoek zonder significante bevindingen bij de screeningsperiode.

Geen klinische significante bevindingen bij het PAP uitstrijkje, uitgevoerd in de afgelopen 12 maanden of bij het screenings bezoek.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een niet hormonale anticonceptie methode gebruiken:

Vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen moeten minstens 2 maanden voor de studie start gesterilliseerd zijn.

BMI >= 18 en <= 40.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Baarmoeder chirurgie (met uitzondering van keizersnede of conische cervix biopsie) endometrium ablatie of baarmoeder bloedvat embolisatie.

Voorgeschiedenis van/of huidige kanker in baarmoeder, cervix, eierstok of borst.

Heeft een voorgeschieden van atypische hyperplasie of huidige endometrium hyperplasie (atypisch of niet-atypisch) of adenocarcinoom of vergelijkbare lesies aangetroffen in de screening biopsie of in de biopsie uitgevoerd in de afgelopen 6 maanden.

Bekende hemoglobinopathie (zoals. Sickel Cell anaemie en Thalassämia).

Bekende ernstige stollings problemen/aandoeningen.

Grote baarmoeder poliep (> 2cm).

Een of meer eierstok cystes >= 4cm in diameter gediagnosticeerd door US.

Voorgeschiedenis van / of huidige behandeling voor myoma met een SPRM of een GnRH-agonist.

Huidige behandeling met progestines (systemisch of systeem waarbij progestine vrijkomt in

de baarmoeder) of een orale anticonceptie: binnen een maand voor de screeningsperiode. Of huidige behandeling met Acetylsalicyline zuur en/of mefenamicine zuur anticoagulantia zoals cumarines en /of antifibrinolytische medicijnen zoals tranexamic binnen een week voor het screenings bezoek. Of systemische glucocorticoïde behandelingen en/of systemische depot glucocorticoïde behandelingen binnen respectievelijk 1 week of 2 maanden voor de screening periode.

Waarschijnlijk een behandeling nodig te hebben gedurende het onderzoek met medicaties welke niet gebruikt mogen worden volgens het studie protocol: progestines (systemisch of systemen waarbij progestine wordt vrijgelaten in de baarmoeder), orale anticonceptie, systemische glucocorticoïdes (oraal en via injectie), acetylsalicylicine zuur en/of mefenamicine zuur.

Voorgeschiedenis of op dit moment bekende osteoporosis.

Abnormale lever functie bij de start van de studie (gedefinieerd als AST, ALT, γ -GT, alkaline phosphatase of totale bilirubine boven 2x ULN).

Positieve zwangerschapstest bij het baseline bezoek of geeft borstvoeding of heeft plannen om zwanger te worden gedurende de studie.

Huidige (binnen 12 maanden) problemen met alcohol of drugs misbruik.

Mentale conditie waarbij het voor het subject niet mogelijk is om de reden, het doel en de consequenties van deelname aan de studie te begrijpen en/of duidelijke tekenen van een onwelwillende houding.

Abnormale bevindingen bij het baseline onderzoek, andere medische conditie(s) of psychiatrische conditie(s) of laboratorium bevindingen welke in de opinie van de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon in gevaar komt of de studie evaluaties kunnen beïnvloeden. Dit omvat het gebruik van geneesmiddelen die bekend staan het hepatisch cytochroom CYP3A4 op te wekken of tegen te gaan.

Allergie voor een GnRH agonist, SPRMs of progestine of andere ingredienten van de studie medicatie.

Huidige deelname aan een andere nog te onderzoeken medicatie, hulpmiddel, of heeft deelgenomen in een ander onderzoek in de laatste 30 dagen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-12-2008
Aantal proefpersonen: 2
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Lucrin depot®)
Generieke naam: Leuprorelin
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ulipristal
Generieke naam: ulipristal

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 21-04-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 30-06-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 07-07-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	EUCTR2008-001805-40-NL
CCMO	NL24788.041.08