

Voorspellende waarde van baseline en gestimuleerd serum IGF-I1en IGF-BP3 tijdens een dosis-escalatie IGF-1 generatietest met NutropinAq voor de groeirespons na 1 jaar na groeihormoon behandeling in kinderen met kleine gestalte met een laag IGF-1 en normale GH piek in een provocatietest.

Gepubliceerd: 08-07-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primair: Het bepalen van de waarde van korte termijn (2 weken) respons op IGF-I (piek IGF-I SDS) op GH (somatropine) in een dosering van 1,4 mg/m²/dag (als deel van een dose escalatie IGF-I Generatie test) in vergelijking tot baseline IGF-I om de 1...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36350

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRED-IGF

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen

Synoniemen aandoening

1 - Voorspellende waarde van baseline en gestimuleerd serum IGF-I1en IGF-BP3 tijdens ... 2-05-2025

idiopatisch kleine gestalte, kinderen met kleine lengte van onbekende oorzaak

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ipsen Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Ipsen Farmaceutica

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: groei, groeihormoon, IGF-I generatie, voorspellende waarde

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeling van de voorspellende waarde van de korte termijn respons van IGF-I (IGF-I piek SDS) op verschillende doses GH (somatropine), ieder gegeven voor een periode van twee weken (0,7 resp. 1,4 mg/mm²/dag) in vergelijking met de uitgangswaarde IGF-I op de 1 jaar groei respons op 1,4 mg/m²/dag GH (somatropine) .

Twee methoden zullen worden gevolgd:

De eerste methode: In een meervoudige regressie analyse wordt de verklaarde variantie berekend van de studentized residual van de groei respons (volgens Ranke et al. (1) (afhankelijke variabele) en baseline IGF-I SDS en piek IGF-I (na 1,4 mg/m² / dag voor 2 weken) zal worden berekend.

De tweede methode is een goede respons te definiëren als een studentized resterende > -1, en ROC curves te maken voor klinische voorspellers, baseline IGF-I SDS, en piek IGF-I SDS na 1,4 mg/m²/dag.

De IGF-I generatietest in deze studie is een modificatie van de test zoals die thans in klinische praktijk wordt gebruikt (twee weken somatropine-behandeling per dosis in plaats van één week per dosis), met metingen van IGF-I, IGFBP-3 en IGFBP-2 vóór en na 2 weken GH in doseringen van 0,7, 1,4 en (indien deze doseringen leiden tot een onvoldoende respons (IGF-I SDS <0) 2,8 mg/m²/dag. Hierna zullen, tijdens 1 jaar somatropine therapie, serum IGF-I en IGFBP-3 worden bepaald kort voor de start (tijd 0) en na 3, 6 en 12 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

Beoordeling van de waarde van andere parameters van de dosis-escalatie IGF-I generatie test (piekwaarden en veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde van IGF-I, IGFBP-3, IGF-I/IGFBP-3 verhouding, en IGF-I/IGFBP-2 ratio) in vergelijking met baseline IGF-I tot en met de 1 jaar groei respons op GH (somatropine) in een dosis van 1,4 mg/m²/dag. De andere parameters zijn onder meer piekwaarden en wijzigingen (voor-na 2 weken GH) van IGF-I, IGFBP-3, IGF-I/IGFBP-3 ratio en IGF-I/IGFBP-2 ratio, op de doseringen Gh (somatropine) van 0,7 en 1,4 mg/m²/dag.

Exploratieve doelstellingen:

- a) Beoordeling van de waarde van de verschillende parameters van de dosis-escalatie IGF-I-generatie test in vergelijking met baseline IGF-I tot en met de 1 jaar groei respons.
- b) Beoordeling van de voorspellende waarde van de korte termijn IGF-I SDS respons op de hoogste GH (somatropine) dosering in die kinderen bij wie het serum IGF-I niet voldoende reageert op de twee lagere doseringen.

- c) Beoordeling van de correlatie tussen serum GHBP en groeirespons op lange termijn.
- d) Biochemische en genetische analyse van de GH-IGF-I as en genoom-brede SNP-array.

Naast IGF-I en IGFBP-3, worden patiënten getest voor een ALS defect.

Genetische analyse van de GH-IGF-I as: Van de deelnemende patiënten zal DNA worden verzameld voor genetische studies (Vakgroep Klinische genetica, Leiden).

Veiligheid eindpunten en evaluaties: Patiënten worden gezien door de pediatrisch endocrinoloog voor de IGF-I-generatie test, aan het begin van de lange termijn GH therapie, en na 3, 6, 9 en 12 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor niet GH (groeihormoon) deficiënte GH kinderen met kleine gestalte met zeer lage IGF-I concentratie, behelst de diagnostische strategie in Nederland een IGF generatietest (IGT) om mogelijke kandidaten voor GH (groeihormoon, somatotropine) behandeling te selecteren. Er is behoefte aan een accurate test die beter kan scheiden welke kinderen zullen profiteren van de behandeling en welke niet. Zo'n test zal de eerste groep een effectieve therapie aanbieden en voorkomen dat de tweede groep wordt onderworpen aan een ineffectieve en dure behandeling die bestaat uit veelvuldige injecties.

Doel van het onderzoek

Primair: Het bepalen van de waarde van korte termijn (2 weken) respons op IGF-I (piek IGF-I SDS) op GH (somatotropine) in een dosering van 1,4 mg/m²/dag (als deel van een dose escalatie IGF-I Generatie test) in vergelijking tot baseline IGF-I om de 1 jaar groeirespons op GH (1,4 mg/m²/dag) te voorspellen.

Secundair: Het bepalen van andere parameters van de dose escalatie IGF-I generatie test in vergelijking met baseline IGF-I om de 1 jaar groeirespons op GH (somatotropine) te voorspellen.

Onderzoeksopzet

Open-label, in meerdere centra uitgevoerde evaluatie van een nieuw ontworpen gestandaardiseerde test om de groeirespons na 1 jaar groeihormoonbehandeling (uitgevoerd in de context van normale patientenzorg) te voorspellen in niet GH (groeihormoon) deficiënte, te kleine kinderen met lage IGF-I spiegels.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit een diagnostische procedure om GH (somatotropine) respons te bepalen; de IGF-I dosis escalatie test. Deze procedure zal gevolgd worden door een behandeling met GH in de context van normale patientenzorg voor kinderen met een positieve IGF-I respons gedurende een IGF-I generatie test. Kinderen wiens IGF-I respons onder de huidige normen valt (1 SD verhoging), zullen toch GH (somatotropine) behandeling vergoed krijgen door de sponsor gedurende 1 jaar. Er wordt aangenomen dat het om maximaal 2 kinderen gaat in deze categorie. De IMP in de IGF-I generatie test is NutropinAq (somatotropine, 5mg/ml 2ml per cartridge). Doseringen in het diagnostische protocol: 0,7 en 1,4 mg/m²/dag, s.c. toegediend gedurende 2 weken (met tussenliggende wash-out perioden van liefst 4 weken (geaccepteerde range van 4-6 weken)). Een aanvullende periode van 2 weken met 2,8 mg/m²/dag zal toegevoegd worden als de IGF-I respons te gering is (serum IGF-I SDS <1) na twee weken op 0,7 en 1,4 mg/m²/week). De lange termijn behandeling bestaat uit GH (somatotropine, elk gewenst merk) in een dosering van 1,4 mg/m²/dag, s.c. toegediend gedurende een jaar.

Inschatting van belasting en risico

De belasting geassocieerd met deelname bestaat uit 6 venapuncties bij alle subjects en 2 extra venapuncties in sommige subjects die geen duidelijke IGF-I toename laten zien in de twee lagere doseringen. Deze belasting is vergelijkbaar met de belasting van het protocol dat momenteel gebruikt wordt. In vergelijking met het huidige protocol is het aantal GH injecties tijdens de studies in de diagnostische fase verdubbeld: 2 (of 3) keer 14 injecties ten opzichte van 2 (of 3) keer 7 injecties. De ervaring is dat de belasting van subcutane injecties met GH (somatotropine) klein is, zoals aangetoond is in verschillende klinische studies. De belasting van de visites aan de pediatrie endocrinologie kliniek wordt ook gezien als klein. Het aantal visites verschilt niet van de reguliere zorg bij deze patiënten.

Gedurende de lange termijn GH behandeling zullen 3 venapuncties worden gedaan, wat ongeveer 1 extra venapunctie inhoudt ten opzichte van reguliere zorg.

Het risico van injecties met GH wordt gezien als miniem, gebaseerd op een

geschiedenis van 40 jaar behandelen en verschillende grote postmarketing surveillance databases. De enige relevante mogelijke bijwerking is pseudotumor cerebri, veroorzaakt door een tijdelijke verhoging van intracerebrale druk, maar dit is extreem zeldzaam bij kinderen. Kinderen en ouders zullen geïnformeerd worden over deze mogelijkheid, en hoe ermee om te gaan (tijdelijke stop van de behandeling, gevolgd door graduele her-introductie).

Het primaire doel van dit protocol is om toekomstige patienten met kleine gestalte en laag IGF-I te laten profiteren, zodat GH behandeling beschikbaar is voor degene die het nodig hebben en niet voorgeschreven wordt als de kans op succes klein is. Het voordeel voor de patienten zelf is dat de diagnostiek wordt geïntensiveerd, met onder andere genetische analyses, en dat GH behandeling voor alle deelnemers is veiliggesteld gedurende een jaar. De studie is groep gerelateerd; Het betreft namelijk groei en de behandeling kan derhalve alleen bestudeerd worden bij kinderen.

Contactpersonen

Publiek

Ipsen Pharmaceuticals

Taurus Avenue 33b
2132 LS Hoofddorp
NL

Wetenschappelijk

Ipsen Pharmaceuticals

Taurus Avenue 33b
2132 LS Hoofddorp
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Pre-pubertale kinderen in de leeftijd van 2-9 (meisjes) of 2-10 (jongens) jaar, bot-leeftijd <9 (meisjes) of <10 (jongens) jaar, lengte SDS < -2,5 (voor etnisch adequate referenties), GH piek na provocatie >30 mU/L, IGF-I SDS < -2 (ten minste twee maal, waarvan één bepaald door UMCU), Body mass index (BMI) SDS < -2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis van hypersensitiviteit voor groeihormoon of fenol (conserveringsmiddel toegevoegd aan GH in NutropinAq), of geneesmiddelen met een gelijkende chemische structuur.
- Eerder behandeld met enig ander onderzoeksproduct in de laatste 30 dagen voor studie start
- Mentale conditie die ervoor zorgt dat patient de aard, doel en mogelijke consequenties van de studie niet begrijpt en/of aanwijzing voor niet-meewerkende houding
- Abnormale baseline bevindingen, enig andere medische conditie of laboratorium resultaat die, naar mening van de onderzoeker, de patientveiligheid in gevaar kan brengen of de kans op bevredigende resultaten nodig om het doel van de studie te behalen kan verkleinen.
- Geboortegewicht en/ of lengte onder de -2 SDS voor Zweedse referentie charts. Patienten met onbekend geboortegewicht worden niet geexclueerd.
- Bekende oorzaak van kleine gestalte, of enig significante ziekte die mogelijk interfereert met groeihormoon behandeling. Hypothuroidisme adequaat behandeld met thyroid hormoon is geen exclusie criterium. Bij meisjes moet Turner syndroom worden uitgesloten middels karyotype. Bij positieve Rappold score (>4), moet het SHOX defect worden uitgesloten.
- Dysmorfische kenmerken die gebroken chromosomale syndromen doen vermoeden.
- Bekende oorzaak van verlaagde IGF-I levels (bv ondervoeding)
- Abnormale lengte in zittende houding; Lengte ratio SDS (<-2 of > +2), gecorrigeerd naar botleeftijd volgens Nederlandse referenties.
- Abnormale labwaarden bij screening volgens Nederlands consensus protocol (appendix 3)
- Behandeling met medicijnen die volgens protocol niet zijn toegestaan is waarschijnlijk gedurende de duur van de studie (zie appendix 4)
- Actieve of vermoedelijke neoplasie
- Ouder/verzorgers zijn als onderzoekspersoneel betrokken bij de studie of zijn directe familie van het onderzoekspersoneel (broer/zus, ouder, kind zowel biologisch als geadopteerd)
- Is onwillig of onbekwaam om zich te houden aan de studie visites en test schema's zoals

gevraagd in het protocol.

- Patienten zonder ziektekosten verzekering worden niet toegelate in de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NutropinAq
Generieke naam:	somatropine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2012
Soort:	Eerste indiening

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	EUCTR2010-019980-13-NL
CCMO	NL32198.029.11