

Een fase 3 onderzoek met pasireotide LAR bij patiënten met de ziekte van Cushing

Gepubliceerd: 09-08-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van twee Pasireotide LAR doseringen bij CD patiënten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39251

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CSOM230G2304

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen

Synoniemen aandoening

ziekte van Cushing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: pasireotide LAR, SOM230, somatostatine analoog, ziekte van Cushing

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

gedeelte patiënten met een MUFC * 1 x ULN op maand 7, ongeacht op-titratie in maand 4.

Secundaire uitkomstmaten

gedeelte patiënten met een MUFC * 1 x ULN op maand 7, voor patiënte waar in maand 4 geen op-titratie plaats vond.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor patiënten met de ziekte van Cushing (CD) is chirurgische verwijdering van de hypofyse adenoom de eerste lijn therapie. Bestraling van de hypofyse is een andere behandeloptie, maar het kan vele jaren duren voordat dit effectief is en het is curatief in slechts 15 tot 45% van de gevallen.

Wanneer chirurgie en / of bestraling mislukken, of geen optie is, zijn de overige alternatieven farmacologische behandeling of bilaterale adrenalectomie. Er zijn op dit moment geen geneesmiddelen goedgekeurd voor de behandeling van CD en de mogelijkheden die artsen beschikbaar hebben voor gebruik zijn beladen met suboptimale resultaten en significante bijwerkingen (en de meerderheid zijn beperkt tot steroidogenese remming in de bijniere, niet gericht op de hypofyse-adenoom). Bilaterale adrenalectomie biedt genezing van CD, maar resulteert in een onomkeerbare primaire bijnierinsufficiëntie en patiënten hebben levenslang substitutietherapie met corticosteroiden en mineralocorticoids nodig en hebben een hogere kans op het syndroom van Nelson te ontwikkelen.

Daarom is een veilige en effectieve gerichte medische therapie is zeer wenselijk in deze patiëntenpopulatie. Er is een onbeantwoorde medische behoefte voor de behandeling van CD omdat de medische behandeling opties beperkt zijn. Recente studies hebben aangetoond dat de subcutaan toegediende vorm van pasireotide effectief is bij CD patiënten. Deze studie heeft tot doel om uit te vinden of en welke dosis van het langwerkende release vorm werkzaam is bij CD.

Doel van het onderzoek

Beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van twee Pasireotide LAR doseringen bij CD patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijde, multi-center, gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III studie.

Na een screening periode, zullen patiënten die aan alle criteria worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding tot een van de twee pasireotide LAR kuren (start dosis van ofwel 10 mg of 30 mg im toegediend eenmaal per 28 dagen voor vier maanden te ontvangen, gevolgd door de dosis up-titratie of de voortzetting van de aanvangsdosis). Randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van de gemiddelde vrije cortisol in de urine (mUFC) waarden om tot een evenwichtige verdeling van de baseline mUFC in de twee behandelingsgroepen garanderen. Patiënten zullen maandelijks worden geëvalueerd voor 12 maanden, waar mUFC zal worden bepaald over 14 dagen. De primaire variabele zal worden beoordeeld op maand 7.

Na maand 7, zullen alle patiënten worden beoordeeld op mUFC reactie door de onderzoeker en kan worden toegestaan **om verder te gaan in de studie tot en met maand 12. Onderzoekers en relevant onderzoek personeel wordt alleen gedeblindeerd nadat de patiënt het maand 7 heeft afgerond. Aan het einde van de 12 maanden durende behandelingsperiode, krijgen de patiënten geëvalueerd voor mUFC respons en zal ofwel stoppen of doorgaan naar de extensie.

Totale duur van de kern studie zal worden 14 maanden inclusief 1 maand van screening, 12 maanden met behandeling en een follow-up bezoek. De extensie studie zal 12 maanden behandeling beslaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met pasireotide LAR.

Inschatting van belasting en risico

Toxiciteit van pasireotide LAR therapie.
Blootstelling aan straling, DEXA scan;
Frequente bezoeken en bloedafname

Een overzicht van alle procedures tijdens de bezoeken is gegeven in bijlage C van de patiënteninformatie

De bijwerkingen zijn te vinden in Bijlage D van de patiënteninformatie.

Het is niet zeker dat deelname aan het onderzoek rechtstreeks ten goede komt, wel kunnen de gegevens nuttig zijn voor toekomstige patiënten.

De lasten voor de patiënten zijn zoals te verwachten bij een fase III

onderzoek.

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)

2. Volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van ACTH-afhankelijke ziekte van Cushing
3. Patiënten met de novo van Cushing kunnen worden opgenomen als zij geen kandidaat zijn voor hypofyse chirurgie (bv. slechte chirurgische kandidaten, chirurgisch onbereikbare

tumoren, patiënten die weigeren aan chirurgische behandeling)

4. Een bevestiging dat pseudo-Cushing is niet voor patiënten met mUFC * 3 x ULN
6. Karnofsky performance status * 60 (dat wil zeggen af en toe hulp nodig, maar is in staat de zorg voor het grootste deel van hun persoonlijke behoeften te dragen)
7. Voor patiënten met medicamenteuze behandeling voor de ziekte van Cushing moet de wash-out periode in acht worden genomen alvorens screening evaluaties worden uitgevoerd
8. Patiënten met een bekende voorgeschiedenis van gestoorde nuchtere glucose of DM kunnen worden opgenomen, maar het bloed glucose en antidiabetische behandeling moet nauwlettend worden gecontroleerd gedurende het onderzoek en zo nodig bijgesteld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die in aanmerking komen voor chirurgische behandeling op het moment van de studie
2. Patiënten die hypofyse bestraling hebben gekregen in de laatste tien jaar voorafgaand aan een bezoek
3. Patiënten die een eerdere behandeling pasireotide hebben gehad
4. Patiënten die zijn behandeld met mitotaan gedurende de laatste 6 maanden voorafgaand aan bezoek 1
5. Patiënten met een defect van het gezichtsveld door een compressie van de optische chiasma welke een chirurgische ingreep vereist
6. Diabetespatiënten met een slechte glycemische controle, zoals blijkt uit HbA1c > 8%
7. Patiënten met risicofactoren voor torsade de pointes, dat wil zeggen patiënten met een baseline QTcF > 470 ms, hypokaliëmie, hypomagnesemie, ongecontroleerde hypothyroidie, familiale voorgeschiedenis van lang QT-syndroom, of gelijktijdig gebruikte medicatie waarvan bekend is het QT-interval te verlengen
8. Geschiedenis van HIV-infectie, waaronder een positieve HIV-test resultaat (Elisa en Western blot). Een hiv-test is niet nodig, echter, de voorgaande medische geschiedenis dient te worden beoordeeld
9. Patiënten met het syndroom van Cushing te wijten aan ectopische ACTH secretie
10. Patiënten met hypercortisolisme secundair aan bijnier tumoren of nodulair (primaire) bilaterale bijnier hyperplasie
11. Patiënten die een bekend erfelijke syndroom als oorzaak voor de hormoon-oversecretie (dat wil zeggen Carney Complex, McCune-Albright syndroom, MEN-1)
12. Patiënten met een diagnose van glucocorticoid-remedial hyperaldosteronisme (GRA)
13. Patiënten die hypothyroid zijn, en klinische verschijnselen van hyperthyroidie hebben ondanks adequate vervangende therapie
14. Patiënten die een grote operatie hebben ondergaan voorafgaand binnen 1 maand voor het starten van de studie
15. Patiënten met symptomatische cholelithiasis
16. Patiënten met een afwijkende bloedstolling (PT of PTT verhoogd met 30% boven de normale grenzen)
17. Patiënten die anticoagulantia dat PT of PTT invloed
18. Patiënten die aan congestief hartfalen (NYHA klasse III of IV), instabiele angina pectoris,

aanhoudende ventriculaire tachycardie, klinisch significante bradycardie, geavanceerde AV-blok, de geschiedenis van acuut myocardiinfarct minder dan een jaar voorafgaand aan de studie of klinisch significante beperkingen in de cardiovasculaire functie

19. Patiënten met geschiedenis van leverziekte, zoals cirrose, chronische actieve hepatitis B en C, of bij patiënten met ALT / AST meer dan 2 x ULN, serum bilirubine > 1.5 x ULN

20. Patiënten met een serumcreatinine > 2,0 x ULN,

21. Patiënten met WBC <3 X 10⁹ / L; Hgb 90% 31. Aanwezigheid van het Hepatitis B surface antigen (HbsAg)

32. Aanwezigheid van het Hepatitis C antilichaam (anti-HCV)

33. Bekend met galblaas- of galwegziekte, acute of chronisch pancreatitis

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-04-2012
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	pasireotide LAR

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2009-011128-70-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01374906
CCMO	NL37725.078.11