

Een gerandomiseerd, multicentrisch, fase II onderzoek met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van ITF2984 bij patiënten met acromegalie.

Gepubliceerd: 16-12-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

- Het onderzoeken van het effect van behandeling op GH- en IGF-1-concentraties.- Het onderzoeken van de biochemische respons van ITF2984, gedefinieerd als een reductie in (willekeurig) GH < 1,0 mcg/l en/of normalisatie van IGF-1.- Het onderzoeken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40166

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

acromegalie.

Aandoening

- Overige aandoening
- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

acromegalie, effect op GH- en IGF-1-concentraties

Aandoening

Growth Hormone

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ITALFARMACO, S.p.A

Overige ondersteuning: ITALFARMACO S.p.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acromegalie.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van GH- en/of IGF-1-spiegels aan het einde van elke behandelingsmaand.

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal en percentage van patiënten met vermindering van GH < 1,0 mcg/l en/of normalisatie van IGF-1 aan het einde van elke behandelingsmaand.
- Aantal en percentage van patiënten met vermindering in GH < 2,5 mcg/l en/of normalisatie van IGF-1 aan het einde van elke behandelingsmaand.
- Aantal en percentage van patiënten met verbetering van tekenen en symptomen van acromegalie aan het einde van elke behandelingsmaand.
- Evaluatie van farmacokinetische parameters voor plasmaconcentratie van ITF2984 en octreotide

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek geeft het conceptbewijsonderzoek weer bij patiënten met actieve acromegalie, de novo of niet adequaat behandeld met momenteel beschikbare

somatostatine-analogen.

De doelstellingen van dit onderzoek zijn het bij patiënten met acromegalie onderzoeken van het effect van verschillende doses ITF2984 op GH- en IGF-1-concentraties en het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van drie verschillende doses ITF2984.

In het licht van de mogelijk therapeutische vooruitgang, weergegeven door somatostatinereceptoren multiliganden bij patiënten met acromegalie, heeft Italfarmaco S.p.A een serie cyclische peptiden geïdentificeerd die met hoge affiniteit kunnen binden aan meerdere somatostatinereceptoren, SSTR-subtypes 1, 2, 3 en 5.

ITF2984-diacetaat is een eigen cyclische hexapeptide met brede somatostatinereceptoragonistactiviteit.

De resultaten van fase I onderzoeken hebben aangetoond dat ITF2984 (500, 1000 en 2000 mcg tweemaal daags) de GH- en IGF-1-spiegels onderdrukten op een dosisafhankelijke manier bij gezonde vrijwilligers die werden gestimuleerd door een exogene stimulus en dat de reductie sterker was dan die, die werd opgemerkt bij toediening van octreotide (50 mcg driemaal daags). Deze resultaten wijzen op het potentieel van ITF2984 voor het behandelen van patiënten met acromegalie door het bereiken van biochemische controle.

In de voorgestelde doses, was ITF2984, gedurende maximaal 14 opeenvolgende dagen toegediend in de fase 1 onderzoeken, veilig en werd goed verdragen.

Bovendien wijzen de beschikbare preklinische en klinische veiligheidsgegevens er tot nu toe op dat het veiligheidsprofiel van ITF2984 grotendeels overeenkomt met het veiligheidsprofiel dat wordt gezien bij andere somatostatine-analogen met overheersend gastro-intestinale bijwerkingen die klinisch kunnen worden gemonitord.

De duur van de behandeling, 4 perioden die 28 opeenvolgende dagen duren, gevolgd door een periode van 2 weken zonder behandeling, waarvoor in dit onderzoek werd gekozen werd gedefinieerd op basis van blootstelling en van de GH-, IGF-1-reductiegegevens verkregen in eerdere klinische onderzoeken met octreotide en pasireotide suggererend dat 28 opeenvolgende toedieningsdagen voldoende zullen zijn voor het evalueren van de reductie van het GH en voor het detecteren van een signaal van biochemische respons in acromegaliepatiënten. Bovendien, om de intrapatiënt dosisrespons van ITF2984 en octreotide te bepalen, wordt twee weken afbouwen tussen twee behandelingsperioden in gezien als voldoende om GH- en IGF-1-waarden terug te brengen tot een basale conditie. Octreotide werd gekozen als de actieve comparator omdat het een zorgstandaard (SOC) behandeling is bij patiënten met acromegalie. In dit onderzoek werd gekozen voor de formulering met directe afgifte met de aanbevolen dosis van 100 µg driemaal daags zoals gedetailleerd in de SPC

Doel van het onderzoek

- Het onderzoeken van het effect van behandeling op GH- en IGF-1-concentraties.
- Het onderzoeken van de biochemische respons van ITF2984, gedefinieerd als een reductie in (willekeurig) GH < 1,0 mcg/l en/of normalisatie van IGF-1.
- Het onderzoeken van de biochemische respons van ITF2984, gedefinieerd als een

reductie in GH tot maximaal 2,5 mcg/l en/of normalisatie van IGF-1.

- Het evalueren van variatie in tekenen en symptomen van acromegalie aan het einde van elke behandelingsmaand in vergelijking met basale toestand.
- Het onderzoeken van het farmacokinetische (PK) profiel van ITF2984 en Octreotide
- Het vergelijken van de effecten op circulerende GH- en IGF-1-spiegels van verschillende doses ITF2984
- Het vergelijken van de effecten op circulerende GH- en IGF-1-spiegels van ITF2984 en Octreotide
- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van drie verschillende doses ITF2984

Onderzoeksopzet

Open-label, gerandomiseerd, multicentrisch, cross-over onderzoek met multiële doses

Onderzoeksproduct en/of interventie

Not applicable

Inschatting van belasting en risico

Not applicable

Contactpersonen

Publiek

ITALFARMACO, S.p.A

Via dei Laboratori 54
Cinisello Balsamo (MI) 20092
IT

Wetenschappelijk

ITALFARMACO, S.p.A

Via dei Laboratori 54
Cinisello Balsamo (MI) 20092
IT

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)

- Getekende, schriftelijke toestemming na ontvangst van informatie.
- *Patiënten met actieve acromegalie als gevolg van een hypofyse-adenoom. Actieve acromegalie dient te worden bevestigd door middel van 2u vijf punts gemiddelde GH-spiegel hoger dan 5 mcg/liter, ontbreken van suppressie van GH-dalwaarde tot minder dan 1 mcg/liter na orale glucosetolerantietest, en verhoogde IGF-1 voor leeftijds- en geslachtsovereenkomende controles.
- Patiënten tussen de 18 tot en met 80 jaar oud.
- *Patiënten die werden behandeld met een chirurgische ingreep en/of medische behandeling of eerder geen behandeling ontvingen (de novo). Voor patiënten die eerder medische behandeling hadden ontvangen voor acromegalie moet rekening worden gehouden met een afbouwperiode voorafgaand aan het begin van het onderzoek van 3 maanden voor een langwerkende formulering van somatostatine-analogen en 2 weken voor octreotide sc. Partiële responder betekent een significante verlaging (>50 %), zonder dat controle van GH-en/of IGF-1 spiegels en/of >20 % tumorkrimp werd bereikt na behandeling van ten minste 6 maanden met SRL.
- Patiënten met een GH-spiegel en IGF-1-spiegel voor leeftijds- en geslachtsovereenkomende controles buiten bereik op basislijn (GH op basislijn > 2,5 mcg/l).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die binnen de afgelopen 6 maanden hypofysaire chirurgie hebben ondergaan. ;-
- Patiënten die hypofysaire radiotherapie hebben ontvangen (binnen de afgelopen 10 jaar).;Patiënten met bijkomende actieve kwaadaardige ziekte binnen de laatste vijf jaar (met uitzondering van basocellulair carcinoom of carcinoma in situ van de baarmoederhals).;-
- Patiënten met compressie van het chiasma opticum waardoor een gezichtsvelddefect is

ontstaan. ; - Patiënten die een chirurgische interventie nodig hebben voor verlichting van enig teken of symptoom in verband met tumorcompressie. ; - *Patiënten met ongecontroleerde diabetes gedefinieerd als het hebben van een nuchtere glucose > 150 mg/dl (8,3 mmol/l) of HbA1c $\geq$ 8 % (Patiënten kunnen opnieuw worden gescreend nadat diabetes onder adequate controle is gebracht). ; - Patiënten met een significante cardiovasculaire ziekte tijdens de drie maanden voorafgaand aan inclusie, zoals congestief hartfalen (NYHA [New York Heart Association] klasse III of IV), onstabiele angina, langdurige kamertachycardie, kamervibratie, langdurig klinisch significante bradycardie, gevorderd hartblok, of patiënten met een voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct. ; - Een uitgesproken verlenging van het QT/QTc interval op de basislijn, d.w.z. een gemiddelde QT/QTc > 450ms na 3 opeenvolgende metingen met een tussenpoos van minstens 5 minuten. ; - Patiënten met bloedstollingsafwijkingen: protrombinetijd (PT), geactiveerde partiële tromboplastinetijd (PTT) verhoogd met 30% boven de normale limieten. ; - Symptomatische cholelithiasis, galsteen of chronische leverziekte. ; - Patiënten met een voorgeschiedenis van of op het ogenblik van het screeningbezoek actuele pancreatitis. ; - Klinisch significante GI-, nier- of leverziekte (naar de mening van de onderzoeker). ; - AST en/of ALT > 2ULN. ; - Ernstig verminderde nierfunctie (serumcreatinine > 2,0 mg/dl of 176 μ mol/L). ; - Actieve HBV- en/of actieve HCV-infectie. ; - Patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik gedurende de periode van zes maanden voorafgaand aan het opnamebezoek. ; - Bekende hypothyroïdie of hypocortisolisme die niet adequaat is behandeld met een stabiele dosis schildklier- of steroïdhormoonsubstitutie therapie gedurende ten minste de voorgaande 3 maanden. ; - Bekende overgevoeligheid voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen of componenten daarvan of een voorgeschiedenis van geneesmiddel- of andere allergie die naar de mening van de onderzoeker hun deelname contra-indiceert. ; - Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven en vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen of mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen die de anticonceptievereisten die in het protocol worden genoemd niet accepteren (meer bijzonderheden in het deel 4.3.2). ; - Patiënten die binnen 3 maanden voor het onderzoek hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel. ; - Huidige of recente (< 2 maanden) behandeling met pegvisomant of cabergoline.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 02-02-2015
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: ITF2984 diacetate
Generieke naam: ITF2984 diacetate
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Octreotide
Generieke naam: Octreotide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2016
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	EUCTR2013-003183-31-NL
CCMO	NL46953.078.13