

Een fase 3, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, in parallelle groepen uitgevoerd, dubbelblind multicenteronderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van telotristat etipraat (LX1606) bij patiënten die niet reageren op de behandeling van hun carcinoïd syndroom (CS) met somatostatine-analoog (SSA)

Gepubliceerd: 07-01-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is bevestiging dat ten minste 1 of meer doses telotristat etipraat vergeleken met placebo effectief zijn, d.w.z. leiden tot verlaging van de verandering ten opzichte van de baseline van het aantal...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41315

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LX1606.1-301-CS TELESTAR

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Carcinoïd-tumor; Carcinoïd-syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Lexicon Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 3, LX1606.301, TELESTAR, Telotristat etiprate

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire doelstelling van het onderzoek is bevestiging dat ten minste 1 of meer doses telotristat etipraat vergeleken met placebo effectief zijn, d.w.z. leiden tot verlaging van de verandering ten opzichte van de baseline van het aantal dagelijkse ontlastingen, gemiddeld over het 12 weken durende dubbelblinde gedeelte (behandelingsperiode) van het onderzoek bij patiënten die niet reageren op de huidige SSA-behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Beoordeling van de gevolgen van telotristat etipraat versus placebo gedurende het 12 weken durende dubbelblinde gedeelte van het onderzoek bij patiënten die niet reageren op de huidige SSA-behandeling, zoals bepaald door:

- verandering ten opzichte van de baseline voor consistentie van de ontlasting gemiddeld over alle tijdstippen
- verandering ten opzichte van de baseline van het aantal cutaneuze flushes
- verandering ten opzichte van de baseline van buikpijn gemiddeld over alle

tijdstippen

- duurzaamheid, gedefinieerd als het aantal respondenten met een verlaging van $\geq 30\%$ van het dagelijks aantal ontlastingen gedurende $\geq 50\%$

van de tijd gedurende het dubbelblinde gedeelte van het onderzoek

- verandering van de frequentie van kortwerkend SSA als noodmedicatie ter behandeling van darmgerelateerde symptomen van het carcinoïd syndroom

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel bestaat er geen goedgekeurde therapie voor de behandeling van symptomen veroorzaakt door serotonine onderliggende pathofysiologie van CS bij patiënten wier ziekte ongevoelig is SSA therapie. In de placebo-gecontroleerde studie, de 250 en 500 mg tid doses toonden klinische verbetering in BM frequentie over de 4 weken. Klinische verbetering in BM frequentie werd voortgezet tot ten minste 12 weken in de open-label studie LX1606.203. Bij deze evaluatie van telotristat etiprate werd vergeleken tegen het gebruik van een placebo arm waarin standaardzorg werd gegeven als ook een huidige compensatief middel arm. Telotristat etiprate kan als een toevoegende therapie bij SSA's tot 12 weken worden uitgevoerd zonder dat de patiënt onnodig risico loopt. (Zie Protocol LX1606.301 sectie 3.4 "Rationale for Study Design and Control Groups")

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is bevestiging dat ten minste 1 of meer doses telotristat etipraat vergeleken met placebo effectief zijn, d.w.z. leiden tot verlaging van de verandering ten opzichte van de baseline van het aantal dagelijkse ontlastingen, gemiddeld over het 12 weken durende dubbelblinde gedeelte (behandelingsperiode) van het onderzoek bij patiënten die niet reageren op de huidige SSA-behandeling

Onderzoeksopzet

Het onderzoek zal plaatsvinden als een fase 3, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, in parallelle groepen uitgevoerd, dubbelblind multicenteronderzoek bij patiënten met een CS die niet reageren op

SSA-behandeling ter beoordeling van 2 orale doses telotristat etipraat, 250 en 500 mg 3 keer daags (t.i.d.), versus placebo. De patiënten zullen een screening-/inlooperperiode van ten minste 3 weken ondergaan om de baseline-symptomen te bepalen. Tijdens de inlooperperiode wordt de behandeling van de patiënten met een stabiele dosis SSA voortgezet om de baseline-kenmerken en -symptomen vast te stellen. In het kader van dit onderzoek wordt behandeling met een stabiele dosis SSA gedefinieerd als een langwerkende (LAR) of SSA-depotbehandeling of een continue subcutane infusie via een pomp van dezelfde dosis en met dezelfde frequentie gedurende ten minste 3 maanden vóór de inlooperperiode. Daarnaast is een behandeling met kortwerkende SSA als noodmedicatie toegestaan. Alleen patiënten die de screening-/inlooperperiode voltooien en voor 75% voldoen aan de dagboekgegevens zullen in aanmerking komen voor de behandelingsperiode van het onderzoek.

Na de screening-/inlooperperiode zullen de patiënten willekeurig worden toegewezen (1:1:1) op Dag 1 aan 1 van de 2 doses telotristat etipraat (250 of 500 mg) of placebo driemaal daags (t.i.d.). Een geblindeerde titratieperiode zal tijdens de eerste 7 dagen plaatsvinden. Tijdens de titratieperiode krijgen alle patiënten 2 tabletten t.i.d., en wel als 1 x 250 mg tablet plus 1 placebotablet of 2 placebotabletten. Na deze 7 dagen krijgen de patiënten gedurende 11 weken de aan hen toegewezen doses. Tijdens de behandelingsperiode moeten alle patiënten hun baseline-doses van de SSA-behandeling voortzetten.

Toegevoegd commentaar gebaseerd op METc MMC vragen (20FEB2013)

- ABR vraag K2 Nederlandse samenvatting Onderzoeksopzet Placebo: Er zullen 2 verschillende doseringen van het studiegeneesmiddel zijn -250 mg en 500 mg. Elk van deze wordt 3 maal daags toegediend. Om het onderzoek gerblindeerd te houden wordt ook de placebo 3 maal daags toegediend. Op deze wijzen zullen alle patiënten eigenlijk 2 tabletten 3 maal per dag nemen.

- ABR vraag K2 Nederlandse samenvatting Onderzoeksopzet Dosering: De doseringen in de voorgaande Fase 2 studies waren 150, 250, 350 en 500 mg, 3 maal daags. Lexicon heeft ervoor gekozen twee van deze doseringen verder te onderzoeken.

Toegevoegd commentaar gebaseerd op METc MMC vragen (08Mei2013)

Hoewel de sponsor verwacht dat de werkzaamheid van de 500 mg dosis t.i.d. het best zal zijn, wil de sponsor met deze Fase 3 studie de dosis-respons volledig onderzoeken en zal een mogelijk bruikbare dosis (250 mg t.i.d.) volledig onderzocht worden.

Gebaseerd op de beoordeling van het gegevens wat betreft dosis-respons door de sponsor, zal de 500 mg t.i.d. dosis hoogstwaarschijnlijk optimaal zijn. Het beste bewijs voor de optimale dosis komt van de LX1606.203 studie. De voortgang van de meeste patiënten naar de hoogste dosis (500 mg) in deze studie suggereert dat deze dosis het meest effectief is van alle geteste doses in het verminderen van de symptomen, en ook dat de behandeling goed getolereerd werd.

Patienten begonnen met een lage dosis en de dosis werd volgens het studieprotocol verhoogd naar een volgende hogere dosis als patienten geen klinisch relevante verbetering van de symptomen hadden bij die dosis, en als ze geen dosis-limiterende toxiciteit hadden ervaren. Van de 14 patienten die de 12 weken durende behandelingsperiode voltooid hadden, bereikten er 12 (86%) de 500 mg t.i.d. dosis. Met toenemende doses gedurende de 8 weken durende dosis-escalatie periode, verbeterde het gemiddelde aantal ontlastingen per dag en de verbeteringen hielden stand in de overige 4 weken van de behandelingsperiode, waarin de dosis constant werd gehouden. Er werd geen dosis-limiterende toxiciteit gemeld en er was geen patient vroegtijdig gestopt door een adverse event. De meeste patienten gingen door naar de extensiefase, die nog gaande is.

Een extra arm werd aan de LX1606.301 studie toegevoegd om extra informatie te verkrijgen over de dosis-respons in een grotere studie. De specifieke 250 mg t.i.d. dosis werd gekozen om verschillende redenen. Ten eerste, liet deze dosis in beide Fase 2 studies een duidelijke klinische respons zien in het verminderen van de ontlastingsfrequentie en het verminderen van de 5-HIAA waarden in de urine. Ten tweede, aangezien 250 mg de helft van 500 mg is is de titratie tussen de twee doses gemakkelijk. Verder maakt de beschikbaarheid van de 250 mg dosis het mogelijk om geleidelijk te titreren naar de 500 mg t.i.d., zoals aanbevolen wordt, om misselijkheid te verminderen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen drie armen worden gebruikt en er zijn 2 verschillende doses Telotristat etiprate en een placebo : - arm 1 : 2 tabletten met 250 mg Telotristat etiprate worden toegediend 3 keer per dag - arm 2 : 2 tabletten met 500 mg Telotristat etiprate worden toegediend 3 keer per dag - arm 3 : 2 tabletten Placebo wordt toegediend 3 keer per dag Op deze wijze krijgen alle patiënten daadwerkelijk 2 tabletten 3 maal per dag.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan dit onderzoek kan uw gezondheid verbeteren, maar het is ook mogelijk dat dit niet het geval is. De onderzoeksartsen hopen dat LX1606 beter werkt bij de behandeling van het carcinoïd-syndroom dan de standaardbehandeling; hiervoor bestaat echter nog geen bewijs. Wat we wel weten, is dat de gegevens die voortkomen uit dit onderzoek, onderzoeksartsen zullen helpen om meer te weten te komen over LX1606 bij de behandeling van het carcinoïd-syndroom. Toekomstige patiënten met het carcinoïd-syndroom kunnen hier baat bij hebben.

Contactpersonen

Publiek

Lexicon Pharmaceuticals Inc.

Technology Forest Place 8800
The Woodlands TX 77381
US

Wetenschappelijk

Lexicon Pharmaceuticals Inc.

Technology Forest Place 8800
The Woodlands TX 77381
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. ≥ 18 jaar tijdens het screeningbezoek; 2. Histopathologisch bevestigde, goed gedifferentieerde metastatische NET waarvan de omvang is gedocumenteerd door middel van computertomografie (CT), kernspintomografie (MRI) of radionuclide beeldvorming; 3. Een gedocumenteerde geschiedenis van CS en gemiddeld ≥ 4 ontlastingen per dag tijdens de inlooperperiode. Bevestiging van de geschiktheid zal worden bepaald door meting van het gemiddeld aantal ontlastingen; 4. Momenteel worden behandeld met een stabiele dosis SSA. In het kader van dit onderzoek wordt behandeling met een stabiele dosis SSA gedefinieerd als een langwerkende (LAR) of SSA-depotbehandeling of een continue subcutane infusie via een pomp. De patiënten moeten dezelfde dosis met dezelfde frequentie hebben ontvangen gedurende ten minste 3 maanden vóór de inlooperperiode.; 5. Minimumdosis van langwerkende (LAR) of SSA-depotbehandeling (een hogere dosis of meer frequente intervallen zullen

voldoen aan de minimumdosis vereisten). De SSA-behandeling moet zijn goedgekeurd voor de behandeling van carcinoïd syndroom in het woonland van de patiënt of het land waarin de voorschrijvende arts werkt.

a. Octreotide LAR van 30 mg elke 4 weken

b. Lanreotide depot van 120 mg elke 4 weken

c. Patiënten die een SSA-behandeling met de bovengenoemde doses niet kunnen verdragen, mogen deelnemen met de hoogste dosis die zij kunnen verdragen;6. Patiënten die zwanger kunnen worden, moeten instemmen met het gebruik van een passende anticonceptiemethode (gedefinieerd als een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar) tijdens het onderzoek en gedurende 12 weken na het vervolgbezoek. Tot passende anticonceptiemethoden voor patiënten of partners behoren o.a. condoom met zaaddodende gel, pessarium met zaaddodende gel, spiraaltje (iud), chirurgische sterilisatie, vasectomie, orale anticonceptiepillen, depot-progesteroninjectie, progesteronimplantaat en onthouding tijdens het onderzoek en gedurende 12 weken na het vervolgbezoek.;a. Vruchtbare leeftijd is gedefinieerd als degenen die niet een chirurgische sterilisatie hebben ondergaan, of nog niet post-menopauze zijn. Post-menopauze wordt gedefinieerd als minimaal de afwezigheid van de menstruatie gedurende 2 jaar. Indien nodig wordt de waarde van het follikelstimulerend hormoon (FSH) bepaald. Een FSH waarde > 50 IU/L is afdoende als bevestiging van post-menopauze stadium wanneer een duidelijke geschiedenis ontbreekt.;7. In staat en bereid zijn schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven vóór deelname aan een onderzoeksgelateerde procedure

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek: ;1. Aanwezigheid van diarree die wordt toegeschreven aan (een) andere aandoening(en) dan CS (inclusief, maar niet beperkt tot vetmalabsorptie of galzuurmalabsorptie) ;2. Aanwezigheid van meer dan 12 waterige ontlastingen per dag die verband houden met volumecontractie, dehydratie of hypotensie die compatibel is met een *cholera pancreatica*-achtig klinisch syndroom, naar het oordeel van de onderzoeker;3. Positief ontlastingsonderzoek voor darmpathogenen, pathogene ova of parasieten, of Clostridium difficile bij screening;4. Karnofsky Performance Status $\leq 60\%$ (zie Bijlage D);5. Klinische laboratoriumwaarden voor hematologie (bij screening):

a. Absolute aantal neutrofielen (ANC)

≤ 1500 cellen/mm³; of

b. Trombocyten ≤ 100.000 cellen/mm³; of

c. Hemoglobine (Hgb) ≤ 9 g/dL voor mannen en

≤ 8 g/dL voor vrouwen;6. Zodanige leverlaboratoriumwaarden (bij screening) dat:

a. Aspartaattransaminase (AST) of alanineaminotransferase (ALT):

- $\geq 5,5$ x normale bovengrens (ULN) bij patiënten met een gedocumenteerde geschiedenis van levermetastasen; of

- $\geq 2,5$ x ULN bij patiënten zonder een gedocumenteerde geschiedenis van levermetastasen

b. Totale bilirubine $> 1,5$ x ULN (tenzij patiënten een gedocumenteerde geschiedenis van het

Syndroom van Gilbert hebben); of c. Alkalische fosfatase (ALP) $\geq 5 \times \text{ULN}$, als de totale bilirubine $> \text{ULN}$

- Geen bovengrens voor de ALP-waarde als de totale bilirubine $\leq \text{ULN}$;7. Serumcreatinine $\geq 1,5 \times \text{ULN}$;8. Andere tumorgerichte behandeling inclusief, maar niet beperkt tot: interferon, chemotherapie, mTOR-remmers ≤ 4 weken vóór de screening; of leverembolisatie, radiotherapie, radiolabelled SSA en/of tumor debulking ≤ 12 weken vóór de screening;9. Aanzienlijke operatie gedefinieerd als ingrepen die algehele anesthesie of aanzienlijke regionale anesthesie vereisen in de 8 weken vóór de screening;10. Een geschiedenis van kortedarmsyndroom (SBS);(Zie Protocol LX1606.301 sectie "Exclusion Criteria")

Klinisch significante cardiale aritmie, bradycardie of tachycardie die de veiligheid van patiënten of de uitkomst van het onderzoek in gevaar zou brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-02-2014
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Telotristat etiprate
Generieke naam:	Telotristat etiprate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-09-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Maxima Medisch Centrum (Veldhoven)

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	EUCTR2012-003460-47-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01677910
CCMO	NL43019.015.12