

Prospectieve single-center open label studie naar de effectiviteit en veiligheid van 4 wekelijks pasireotide LAR in combinatie met wekelijks pegvisomant in patiënten met gecontroleerde acromegalie die reeds behandeld worden met langwerkende somatostatine analogen en wekelijks pegvisomant.

Gepubliceerd: 26-01-2015 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire vraagstelling is onderzoek van de proportie patiënten binnen de IGF-I normaalwaarden na 24 weken behandeling met pasireotide LAR (60 mg) monotherapie. Secundaire vraagstellingen: onderzoek van de proportie patiënten binnen de IGF-I...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41731

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PAPE studie

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen

Synoniemen aandoening

Acromegalie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acromegalie, Pasireotide LAR /Signifor LAR, Pegvisomant / somavert

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De proportie patiënten binnen de leeftijd aangepaste normaalwaarden voor IGF-I met pasireotide LAR (60mg) monotherapie, na 24 weken.

Secundaire uitkomstmaten

De proportie met een biochemische normale IGF-I waarden met pasireotide LAR monotherapie na 48 weken behandeling. De proportie patiënten en de benodigde dosis pegvisomant in patiënten met een biochemische normale IGF-I waarden onder behandeling van de combinatie pegvisomant en pasireotide LAR na 48 weken.

Veiligheid wordt onderzocht op ongewenste voorvallen, lichamelijk onderzoek, vitale functies, glucose tolerantie, ECG, volledig bloedbeeld, biochemie, endocriene testen, GH en PEG-V levels en leverfunctie testen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pegvisomant (PEG-V) vormt momenteel de meeste effectieve behandeling van acromegalie, zowel als monotherapie en als combinatie met langwerkende somatostatine analogen (LA-SRIF) voor normalisatie van IGF-I waarden in acromegalie.

In onze cohort was de lange termijn effectiviteit van patiënten onder behandeling met de combinatie PEG-V en LA-SRIF meer dan 90%, maar deze behandeling is duur.

Pasireotide LAR (SOM230) is een nieuwe langwerkende somatostatine analoog met een bredere bindingsprofiel dan de huidige langwerkende somatostatine analogen (lanreotide Autogel en sandostatine LAR), het heeft een hoge affiniteit voor somatostatine receptor subtypes SSTR1-3 en SSTR5. Aangezien de meeste groeihormoon producerende hypofyseadenomen zowel SST2 als SST5 tot expressie laten komen is pasireotide LAR mogelijk effectiever dan SST2-preferentiële somatostatine analogen zoals octreotide LAR en lanreotide Autogel.

Resultaten van een prospectieve gerandomiseerde dubbelblinde superioriteitsstudie in medisch onbehandelde acromegalie patiënten toonde na 1 jaar behandeling aan dat Pasireotide LAR ruim 60% effectiever was dan octreotide LAR in normalisatie van IGF-I waarden (Colao 2014).

Verder is de combinatie van pasireotide LAR met pegvisomant nog niet eerder bestudeerd. Een voordeel van deze combinatie is de pegvisomant sparend effect van pasireotide LAR. Pegvisomant is daarnaast een relatief duur medicijn; met een mediane dosis van 80 mg wekelijks kost het ruim €35.000 op jaarbasis. Het combineren van pegvisomant met pasireotide LAR kan resulteren in een lagere dosis van pegvisomant en daardoor bijdragen aan een meer kosteneffectieve behandeling. Echter, de kosten van pasireotide LAR zijn nog niet bekend. Een ander doel van deze studie is het onderzoeken van het effect van pegvisomant op het verminderen van het risico op hyperglycemie bij pasireotide LAR, vanwege de gunstige effecten op het glucose metabolisme.

Doel van het onderzoek

Primaire vraagstelling is onderzoek van de proportie patiënten binnen de IGF-I normaalwaarden na 24 weken behandeling met pasireotide LAR (60 mg) monotherapie.

Secundaire vraagstellingen: onderzoek van de proportie patiënten binnen de IGF-I normaalwaarden na 48 weken behandeling met pasireotide LAR (60 mg) monotherapie. Verder de proportie patiënten en de benodigde dosis pegvisomant in patiënten met biochemisch normale IGF-I waarden onder behandeling van de combinatie pegvisomant en pasireotide LAR na 48 weken.

Andere effectiviteits- en veiligheidsparameters van pasireotide LAR 60 mg behandeling in monotherapie en bij combinatie met pegvisomant.

Onderzoeksopzet

Single center prospectieve open-label interventie studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventies betreffen verlaging pegvisomant dosis met 50%. Bij een normaal IGF-I waarde na 12 weken wordt pegvisomant en de langwerkend somatostatine analoog vervangen door pasireotide LAR 60 mg. Bij een verhoogd IGF-I waarde na 12 weken wordt pegvisomant gecontinueerd in dezelfde gehalveerde dosis en wordt de langwerkend somatostatine analoog vervangen door pasireotide LAR 60 mg voor 12 weken. Vervolgens na 24 weken, afhankelijk of er normalisatie is opgetreden van de IGF-I waarden, wordt pasireotide LAR 60mg gecontinueerd dan wel wordt pegvisomant toegevoegd.

Inschatting van belasting en risico

Pasireotide LAR (SOM230 LAR) heeft een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als de huidige langwerkende somatostatine analogen (Lanreotide Autosolution and Sandostatin LAR). De meest beschreven bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten en lokale injectiereacties. Hyperglycemie komt echter vaker voor tijdens behandeling met pasireotide. Verder is het bekend dat als patiënten die reeds behandeld worden met somatostatine analogen (sandostatine LAR of lanreotide Autogel) switchen naar een andere somatostatine analoog zij over het algemeen weinig bijwerkingen ondervinden vanwege desensibilisatie.

Er is geen informatie in de literatuur over de veiligheid van de combinatie pasireotide LAR met pegvisomant. Mogelijk dat dezelfde bijwerkingen voorkomen als in pasireotide LAR monotherapie.

De mogelijke voordelen betreffen een behandeling met pasireotide LAR alleen of verlaging van de dosis pegvisomant bij combinatie met pasireotide LAR.

Daarnaast is het mogelijk dat het risico op hyperglycemie afneemt door toevoeging pegvisomant aan pasireotide LAR. Dit vanwege de anti-insuline resistentie effecten van pegvisomant.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3000CA
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3000CA
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)

Ingevulde informed consent formulier.

Vrouw of man ≥ 18 jaar.

De patient heeft documentatie waarin is staat dat patient de diagnose acromegalie heeft op basis van verhoogde groeihormoon en/of IGF-I waarden.

De patient wordt behandeld met combinatie lanreotide Autosolution of octreotide LAR en pegvisomant (tweemaal) wekelijks voor ten minste 6 maanden en de serum IGF-I level moet boven het 50ste percentiel zijn en binnen 1.2 x de upper limit of normal van de leeftijd aangepaste normaalwaarden 28 dagen na de laatste injectie.

Fertiele mannen en vrouwen dienen een anticonceptiva te gebruiken gedurende de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Operatie ondergaan aan de hypofyse of radiotherapie in de afgelopen 6 maanden vooraafgaand aan deelname aan de studie.

Indien men verwacht dat er tijdens de studie een interventie in de vorm van chirurgie en of radiotherapie noodzakelijk is.

Overgevoeligheid voor lanreotide, octreotide of pegvisomant of medicatie met een vergelijkbare chemische structuur.

Behandeling met een ongeregistreerde medicament in de afgelopen 30 dagen voorafgaand aan de studie.

Abnormale leverfunctie bij studie aanvang (definitie ASAT, ALA, gGT, alkalisch fosfatase or totaal bilirubine meer dan 3 maal bovengrens van normaal.

Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een negatieve zwangerschapstest 5 dagen voor de studie te hebben en tijdens de studie anticonceptiva te gebruiken. Niet vruchtbaar potentieel is gedefinieerd als postmenopauzaal voor minstens een jaar, chirurgische sterilizatie of hysterectomie minstens 3 maanden voor de studie.

Een voorgeschiedenis van drugs of alcoholabusus.

Een mentale conditie die de proefpersoon belemmeren in begrip van de aard en mogelijke consequenties van de studie en/of bewijs dat een proefpersoon niet goed zou kunnen meewerken.

Indien er bij het screeningsonderzoek een afwijking gevonden wordt die volgens de onderzoeker een probleem voor de studie zouden kunnen geven.

Nierinsufficiëntie, klaring < 50 ml/min.

Slecht gereguleerde diabetes mellitus met een HbA1c > 9.0%.

Verlengde QTc tijd > 500 ms op de ECG.

Deelname aan een klinische trials in de afgelopen 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-08-2015
Aantal proefpersonen:	60

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Signifor LAR
Generieke naam:	Pasireotide LAR
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Somavert
Generieke naam:	Pegvisomant
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2015
Soort:	Eerste indiening
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

ID: 26386
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-002219-41-NL
CCMO	NL49517.078.14
OMON	NL-OMON26386