

Een Fase IIa, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met ESN364 dat gedurende 12 weken wordt toegediend aan vrouwen met polycystisch-ovariumsyndroom ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek

Gepubliceerd: 25-02-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

De primaire doelstelling van de studie is het beoordelen van de werkzaamheid van twee doses ESN364 (60 mg en 180mg) versus placebo wanneer het gedurende 12 weken wordt toegediend om de concentratie totaal testosteron (TT) te verlagen. De secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43634

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ESN364-PCO-201

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen
- Gonadotrofine- en geslachtshormoonveranderingen

Synoniemen aandoening

syndroom van Stein-Leventhal; PCO

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ogeda S.A

Overige ondersteuning: Euroscreen SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbelblind, ESN364, Fase IIa, Polycysteus-ovariumsyndroom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Verandering in de concentratie TT vanaf baseline tot het bezoek aan het einde van de behandeling (Week 12)

Secundaire uitkomstmaten

Veranderingen in de menstruele cyclus zoals bepaald door het meten van de frequentie van de menstruatie, spotting en intermenstruele bloedingen

Verandering in de PCOSQ-score (totaal en subcategorieën) in Week 6 en Week 12 (einde van de behandeling) ten opzichte van baseline

Verandering in geslachtshormoonwaarden (LH, vrij en totaal testosteron (TT)) vanaf baseline tot Week 6, Week 12 (einde van de behandeling) en Week 18 (Follow-up)

Verandering in geslachtshormoonwaarden (P4 en E2) vanaf baseline tot Week 6,

Week 12 (einde van de behandeling) en Week 18 (Follow-up)

Verandering in geslachtshormoonwaarden (FSH en de verhouding LH/FSH) vanaf baseline tot Week 6, Week 12 (einde van de behandeling) en Week 18 (Follow-up)

Verandering in de concentratie TT vanaf baseline tot Week 9 (in PK-stalen met bodemconcentraties)

Verandering in dikte van het endometrium, ovariumvolume, aantal follikels (cysten) en ontwikkeling van dominante follikels (J/N) vanaf baseline tot Week 6 en Week 12 (einde van de behandeling), bepaald door middel van een 2D-transvaginale echo

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PCOS is een aandoening die gekenmerkt wordt door de overproductie van luteïniserend hormoon waardoor het hormonale evenwicht verstoord raakt. Vaak leidt dit tot een verhoogde testosteronproductie.

De overmatige productie van deze twee hormonen veroorzaakt eisprongstoornissen, een onregelmatige menstruatie en heel vaak onvruchtbaarheid. De overmaat aan testosteron leidt vaak tot de ontwikkeling van secundaire mannelijke geslachtskenmerken, zoals acne, verlies van hoofdhaar en/of overmatige haargroei elders op het lichaam.

ESN364 is een experimenteel geneesmiddel dat oraal wordt ingenomen en werkt door de regulering van geslachtshormonen, zoals testosteron, in het lichaam te beïnvloeden. Het werkingsmechanisme verloopt via de regulering van de abnormale productie van luteïniserend

hormoon.

In theorie kan een daling van circulerende waarden van luteïniserend hormoon en testosteron de eierstokfunctie normaliseren en de vruchtbaarheid herstellen.

Tot op heden zijn 48 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers in een klinische studie (Fase 1) behandeld met ESN364. Gebleken is dat dosisniveaus tot 180 mg die gedurende 21 dagen eenmaal daags werden gegeven veilig waren en goed werden verdragen door gezonde vrouwelijke deelnemers.

Dit is de eerste fase II-studie bij patiënten met PCOS ter beoordeling van de preliminaire werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van ESN364 versus placebo dat gedurende 12 weken wordt toegediend aan vrouwen met symptomatische PCOS.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van de studie is het beoordelen van de werkzaamheid van twee doses ESN364 (60 mg en 180mg) versus placebo wanneer het gedurende 12 weken wordt toegediend om de concentratie totaal testosteron (TT) te verlagen.

De secundaire doelstellingen zijn de volgende:

Beoordelen van het effect van twee doses ESN364 versus placebo met betrekking tot het verlagen van de concentratie luteïniserend hormoon (LH), vrij en totaal testosteron (TT) in Week 6, Week 12 (einde van de behandeling) en Week 18

Beoordelen van het effect van twee doses ESN364 versus placebo met betrekking tot het veranderen van de concentratie progesteron (P4) en oestradiol (E2) in Week 6, Week 12 (einde van de behandeling) en Week 18

Beoordelen van het effect van twee doses ESN364 versus placebo met betrekking tot het veranderen van de concentratie follikelstimulerend hormoon (FSH) en de verhouding LH/FSH in Week 6, Week 12 (einde van de behandeling) en Week 18

Beoordelen van het effect van twee doses ESN364 versus placebo met betrekking tot veranderingen in de menstruele cyclus wanneer het gedurende 12 weken wordt toegediend

Beoordelen van de werkzaamheid van twee doses ESN364 versus placebo met betrekking tot het verbeteren van de kwaliteit van leven (bepaald met behulp van de PCOS-vragenlijst [PCOSQ]) in Week 6 en Week 12 (einde van de behandeling)

Beoordelen van de werkzaamheid van twee doses ESN364 versus placebo wanneer het gedurende 12 weken wordt toegediend om veranderingen te bewerkstelligen in ovariumvolume, dikte van het endometrium, aantal follikels en ontwikkeling van dominante follikels (bepaald door middel van een transvaginale echo [TVE])

Beoordelen van de werkzaamheid van twee doses ESN364 versus placebo wanneer het gedurende 9 weken wordt toegediend om de concentratie TT te verlagen in PK-stalen met bodemconcentraties

Beoordelen van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van ESN364 na 12 weken behandeling bij deelnemers met Polycystisch- ovariumsyndroom (bijwerkingen, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG, klinische laboratoriumtesten op veiligheidsparameters en Columbia-Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS; een vragenlijst om zelfmoordneigingen op te sporen])

Beoordelen van de waarden van botspecifieke alkalische fosfatase (BALP) en carboxy-terminale peptide van type I-collageen (CTX) na 12 weken behandeling met ESN364 bij deelnemers met PCOS

Beoordelen van de farmacodynamiek van ESN364 bij deelnemers met PCOS in Week 12 (einde van de behandeling) en Week 18

Onderzoeksopzet

Deze studie is een fase II, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrische studie ter beoordeling van de preliminaire werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van ESN364 versus placebo dat gedurende 12 weken wordt toegediend aan vrouwen met symptomatische PCOS.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen twee dosisniveaus worden onderzocht (60 mg en 180 mg) en een placebogroep. Elke deelnemer ontvangt eenmaal daags een orale dosis ESN364 (60 mg/180 mg) of identieke placebo gedurende 12 weken. een derde van de patienten zal ESN364 60mg krijgen, een derde ESN364 180mg en een derde placebo

Inschatting van belasting en risico

De studie zal 19 tot 22 weken duren en de patienten zullen voor 7 bezoeken naar het ziekenhuis moeten komen.

Elk bezoek zal 1 tot 4 uur in beslag nemen, afhankelijk van wat er gedaan moet worden.

De volgende procedures zullen worden uitgevoerd:

- 5x Lichamelijk onderzoek / lichaamsgewicht en tailleomvang
- 7x Bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur
- 7x EKG
- 4x Transvaginale Echo

7x Klinische laboratorium testen
5x Urineanalyse
3x Bloedstaal voor BALP/CTX
1x Sérologie
2x Drugscontrole in urine
7x Zwangerschapstest (1ste keer op serum, daarna op urine)
5x PK-bloedstaal
7x Bloedstaal voor geslachtshormonen
4x Bloedstaal voor hormonen
6x PCOSQ vragenlijst invullen
6x Menstruaties dagboek bijhouden
3x C-SSRS vragenlijst invullen

Zie protocol pagina 35 paragraaf 1.5 Risk Benefit Analysis.

Langdurig gebruik van ESN364 aan de hoogste dosis kan anovulatie induceren bij een groot aantal patiënten. Deze anovulation heeft aangetoond reversiebel te zijn na stopzetting van de behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Ogeda S.A

Rue Adrienne Bolland 47
Gosselies 6041
BE

Wetenschappelijk

Ogeda S.A

Rue Adrienne Bolland 47
Gosselies 6041
BE

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) Is een pre-menopauzale vrouw van minimaal 18 jaar en maximaal 45 jaar oud (op het moment van de screening); 2) Is gediagnosticeerd met PCOS volgens de Rotterdam-criteria met de volgende aanpassing: biochemisch hyperandrogenisme is vereist (TT >50 ng/dl [1,7 nmol/l] tijdens de screening en daarnaast is ten minste één van de volgende twee andere Rotterdam-criteria aanvullend vereist voor de diagnose van PCOS:

- Oligomenorroe (*6 menstruaties per jaar) of oligo-ovulatie en/of
- Polycysteuze ovaria op echo (*12 antrale follikels in ten minste één ovarium of ovariumvolume *10 cm³); 3) Normale schildklierfunctie (thyroïd stimulerend hormoon [TSH] compatibel met normale schildklierfunctie); milde hypothyreoïdie behandeld met stabiele hormoonvervangings therapie is toegestaan indien TSH normaal is; 4) FSH en E2 binnen normale grenswaarden volgens het oordeel van de onderzoeker; 5) Normale prolactineconcentraties (PRL) zoals beoordeeld door de onderzoeker; 6) 17-hydroxyprogesteronconcentraties compatibel met normale 21-hydroxylase-activiteit (<200 ng/dl (<6.1 nmol/L)). Indien monster genomen in luteale fase zijn waarden <286 ng/dl (8.7 nmol/L) aanvaardbaar; 7) Verkeert in goede lichamelijke en geestelijke gezondheid zoals bepaald op basis van de medische voorgeschiedenis en het algemeen lichamelijk onderzoek dat tijdens de screening wordt uitgevoerd; hematologische en chemische parameters, hartslag (HR) en/of bloeddruk en electrocardiogram (ECG) zijn binnen het referentiebereik voor de populatiestudies, of vertonen geen klinisch relevante afwijkingen volgens het oordeel van de onderzoeker; 8) Heeft een negatief (normale of atypische squameuze cellen waarvan de betekenis onduidelijk is) uitstrijkje (Papanicolaou-test [PAP], cytoborstel of equivalent) binnen 36 maanden voorafgaand aan de screening of tijdens de screening en beschikbaar voor randomisatie; 9) Heeft een negatieve urinetest voor bepaalde drugs (amfetamines, benzodiazepines, cannabinoïden, cocaïne, tetrahydrocannabinol, barbituraten of opiaten) tijdens de screening

en
vóór de eerste toediening van het studiegeneesmiddel;10) Heeft een negatieve
zwangerschapstest tijdens de screening en vóór de randomisatie; is binnen 6 maanden vóór
de screening niet zwanger geweest;
Opmerking: tijdens de screening wordt een zwangerschapstest in serum uitgevoerd, tijdens
de
overige bezoeken wordt een zwangerschapstest in urine uitgevoerd.;11) De vruchtbare
vrouw stemt ermee in om niet zwanger te worden en is bereid tot onthouding of
het gebruik van geschikte, zeer betrouwbare anticonceptie (faalpercentage minder dan 1%
per
jaar) gedurende de studie en gedurende ten minste 42 dagen na het einde van de
behandeling;
De volgende niet-hormonale anticonceptiemethoden worden als aanvaardbaar
gedefinieerd:;-Een partner die ten minste 3 maanden voorafgaand aan de studie een
vasectomie heeft
ondergaan waarvan middels documentatie wordt bevestigd dat het ejaculaat geen
sperma bevat. (Het moet zo zijn dat de mannelijke partner die de vasectomie heeft
ondergaan de enige partner is van de betreffende deelnemer);-Volledige onthouding:
Wanneer dit in overeenstemming is met de gewenste en
gebruikelijke levensstijl van de deelnemer (Periodieke onthouding (bijv. methoden op
basis van kalender, ovulatie, symptomen/temperatuur) en terugtrekking zijn geen
aanvaardbare anticonceptiemethoden);-Hormoonvrij koperen spiraaltje in combinatie met
een condoom
-De deelnemer is homoseksueel/heeft geen geslachtsgemeenschap met het andere
geslacht;-De partner gebruikt condooms in combinatie met zaaddodende crème of
gel;Vruchtbare vrouwen worden gedefinieerd als elke vrouw die de eerste menstruatie heeft
gehad en
die niet post-menopauzaal of definitief gesteriliseerd is (bijv. afsluiting van de eileiders,
hysterectomie, bilaterale salpingectomie);12) Is bereid zich te houden aan de beperkingen en
verboden die in het protocol worden genoemd;13) Heeft het formulier voor geïnformeerde
toestemming (ICF) vrijwillig ondertekend voordat er een
studiegerelateerde procedure wordt uitgevoerd, wat aangeeft dat de proefpersoon het doel
van de
studie en de procedures die voor de studie noodzakelijk zijn begrijpt en bereid is om aan de
studie deel te nemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Bewijs van diabetes, gediagnosticeerd op basis van één of meer van de volgende WHO
(Wereldgezondheidsorganisatie) -criteria:;- Nuchtere plasmaglucose (NPG) $\geq 7,0$ mmol/l (126
mg/dl) of,
- Geglyceerde hemoglobine (HbA1c) $\geq 6,5\%$ /48 mmol/mol of,
- Random plasmaglucose $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) in de aanwezigheid van de klassieke
symptomen van diabetes;2) Gelijktijdig gebruik van insulinesensibilisatoren is niet

toegestaan; als ze gebruikt worden, moet

het gebruik bij de screening worden stopgezet;3) Gebruik van anti-androgenen binnen 3 maanden vóór de screening;4) Is binnen 3 maanden vóór de screening behandeld met één of meer van de volgende

geneesmiddelen: GnRH-agonist/-antagonist, selectieve oestrogeenreceptormodulator (SERM), selectieve progesteronreceptormodulator (SPRM), diënogest, danazol, aromataseremmers, glucocorticoïden, mineralocorticoïden, androgenen en anticonceptiepreparaten met depot;5) Behandeling met hormonale anticonceptiemiddelen (oraal, transdermaal, spiraaltje met coating)

moet 1 maand voorafgaand aan de screening zijn beëindigd;6) Heeft binnen 6 maanden vóór de screening bariatrische chirurgie ondergaan;7) Heeft binnen 6 maanden vóór de screening ovariële chirurgie (boren, wigresectie,...) ondergaan;8) Heeft hysterectomie of bilaterale ovariëctomie of beide ondergaan;9) Heeft het syndroom van Cushing;10) Heeft een voorgeschiedenis van of heeft momenteel een ontsteking in het bekkengebied;11) Heeft een bekende ernstige allergie, overgevoeligheid of intolerantie voor geneesmiddelen in het algemeen, met inbegrip van het studiegeneesmiddel en zijn hulpstoffen;12) Heeft een voorgeschiedenis van of heeft momenteel een kwaadaardige tumor (met uitzondering van een basaalcelcarcinoom van de huid dat behandeld is zonder aantoonbaar recidief);13) Heeft een actieve leverziekte of geelzucht, of heeft alanineaminotransferase- (ALT) en aspartaataminotransferase- (AST) waarden >1,3 keer de bovengrens van de normaalwaarde (BGN) ; of totaal

bilirubine >1,3 keer de BGN ; of creatinine >1,25 keer de BGN tijdens de screening;14) Heeft een psychische aandoening volgens de criteria die vermeld staan in de "Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition" binnen één jaar vóór de screening.

Dergelijke aandoeningen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, alcoholmisbruik/-afhankelijkheid

(meer dan 3 glazen wijn, bier of equivalent/dag) en drugsmisbruik/-afhankelijkheid binnen 2 jaar

vóór de eerste toediening van het studiegeneesmiddel;

15) Hemoglobinegehalte <10 g/dl;16) Heeft in de 3 maanden vóór de eerste toediening van het studiegeneesmiddel symptomen van

klinische relevante acute of chronische ziekte gehad;17) Is volgens het oordeel van de onderzoeker niet geschikt voor deelname aan deze studie op basis

van bevindingen op het ECG betreffende ritme of geleiding. Een eerstegraads AV-blok zal niet worden beschouwd als een significante afwijking;18) Heeft aanzienlijk bloedverlies (met inbegrip van bloeddonatie [>500 ml]) geleden of heeft een

transfusie van bloedproducten gehad binnen 12 weken vóór de eerste toediening van het studiegeneesmiddel;19) Heeft een medische aandoening of chronische ziekte (met inbegrip van neurologische [waaronder

cognitieve], lever-, nier-, cardiovasculaire, gastro-intestinale, long- of endocriene aandoening) of

een kwaadaardige tumor die de interpretatie van de studieresultaten naar het oordeel van de onderzoeker zou kunnen belemmeren (bv., door chronische behandeling met

valproïnezuur);20) Heeft een voorgeschiedenis van slechte therapietrouw in klinische onderzoeksstudies;21) Gelijktijdige deelname of deelname binnen 3 maanden vóór de screening aan een

onderzoeksstudie naar een geneesmiddel/hulpmiddel of biological;22) De proefpersoon is de

onderzoeker of een assistent-onderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, studiecoördinator of ander personeelslid dat rechtstreeks betrokken is bij de uitvoering van de studie of een familielid van één van deze personen;²³) Is tijdens de screening positief getest op hepatitis (met inbegrip van hepatitis-B-oppervlakteantigeen [HBsAg] en antilichamen tegen het hepatitis C-virus [HCV]) of op antilichamen tegen humaan immunodeficiëntievirus (HIV);²⁴) Aanwezigheid of restverschijnselen van gastro-intestinale, lever-, nier- of andere aandoeningen waarvan bekend is dat ze de absorptie, de distributie, het metabolisme of de uitscheiding van geneesmiddelen beïnvloeden, volgens het oordeel van de onderzoeker.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-11-2015
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ESN-364
Generieke naam:	NAP

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2014-004409-34-NL

NL51955.041.15