

Een open-label onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van COR-003 (2S, 4R-ketoconazol) voor de behandeling van het endogene syndroom van Cushing

Gepubliceerd: 11-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Dit onderzoek is een open-label dosistitratie onderzoek met één enkele groep, om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en Pharmacokinetic van COR-003 te beoordelen bij proefpersonen met CS waarbij elke proefpersoon dient als zijn/haar eigen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Aandoeningen van de bijnier
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45174

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COR-2012-01

Aandoening

- Aandoeningen van de bijnier

Synoniemen aandoening

syndroom van Cushing of ziekte van Cushing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cortendo AB

Overige ondersteuning: Cortendo AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COR-003, fase 3, open label, syndroom van Cushing

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het evalueren van het klinische responderpercentage, gedefinieerd als het aandeel van de proefpersonen met normale urinaire vrije cortisol (UFC; Urinary Free Cortisol) na 6 maanden behandeling met COR-003 in de onderhoudsfase zonder dosisverhoging, en het evalueren van het bereik van effectieve doses bij proefpersonen met diverse niveaus van hypercortisolisme.

Secundaire uitkomstmaten

- * Het identificeren van het aandeel van de proefpersonen met een klinische respons, gedefinieerd als een verlaging van de gemiddelde 24-uurs-UFC-waarden tot aan de bovenlimiet van de normaalwaarde (* ULN; Upper Limit of Normal) of eronder na elke maand behandeling met COR-003 zonder een dosisverhoging gedurende de onderhoudsfase.
- * Het identificeren van het aandeel van de proefpersonen met een volledige of gedeeltelijke respons, gedefinieerd als een verlaging van * 50% van de 24 -uurs-UFC-waarden vanaf baseline na elk van de 6 maanden behandeling met COR 003 zonder een dosisverhoging in de onderhoudsfase.
- * Het karakteriseren van veranderingen in 24 -uurs-UFC-waarden vanaf baseline gedurende de 6 maanden behandeling met COR-003 in de onderhoudsfase, ongeacht

dosisverhogingen.

- * Het karakteriseren van verschuivingen in normaliteit voor 24

-uurs-UFC-waarden vanaf baseline tijdens de 6 maanden behandeling met COR-003 in de onderhoudsfase, ongeacht dosisverhogingen.

- * Het karakteriseren van veranderingen in cortisolconcentraties in het speeksel laat in de avond en het serum gedurende de 6 maanden behandeling met COR-003 in de onderhoudsfase.

- * Het evalueren van de effecten op klinische tekenen en symptomen van het syndroom van Cushing (CS; Cushing's Syndrome), de kwaliteit van leven (QoL; Quality of Life)-metingen verkregen uit de Cushing-QoL-vragenlijst en de ernst van depressie verkregen uit de depressievragenlijst van Beck tijdens de onderhoudsfase.

- * Het evalueren van veranderingen in de biomarkers voor CS-comorbiditeiten (diabetes, hypertensie, hypercholesterolemie en obesitas) in de onderhoudsfase.

- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van COR-003.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het endogene syndroom van Cushing en ziekte van Cushing (CS) is een zeldzame maar ernstige en mogelijk dodelijke endocriene aandoening die wordt veroorzaakt door ongepast hoge blootstelling van menselijke organen aan cortisol. Behandelingsopties zijn onder meer chirurgie, bestralingstherapie en behandeling met geneesmiddelen. Medische behandeling wordt gebruikt om overmatige cortisolproductie of -activiteit te onderdrukken en de klinische manifestaties te verlichten voorafgaand aan chirurgie, of bij patiënten in afwachting van de effecten van stralingstherapie en ook bij patiënten bij wie chirurgie is gecontra-indiceerd of waar geen tumor kan worden gevonden. Als zodanig wordt een normalisering van de 24-uur urine-excretie van vrij cortisol

(urinary free cortisol, UFC) of een lage dosis dexamethasonsuppressietest (DST) gedurende de nacht gezien als afdoende markers van ziekteremisie.

Racemisch ketoconazol (Nizoral®, het mengsel van de twee enantiomeren 2S,4R en 2R,4S) is een goedgekeurd anti-schimmelmiddel dat, bij hogere doses, de adrenale steroïdenproductie vermindert door remming van meerdere steroïdogene enzymen, bijv. 11*-hydroxylase, 17*-hydroxylase en aldosteronsynthase. Wanneer proefpersonen worden behandeld met ketoconazol, wordt bijnierinsufficiëntie vermeden door het aanpassen van de dosis om normale cortisolconcentraties mogelijk te maken.

Cortendo AB ontwikkelt COR-003, het enkelvoudige 2S,4R-enantiomeer van ketoconazol, als een experimenteel nieuw geneesmiddel voor de behandeling van hypersecretie van cortisol bij CS. COR-003 wordt geïsoleerd uit racemisch ketoconazol.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is een open-label dosistitratie onderzoek met één enkele groep, om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en Pharmacokinetic van COR-003 te beoordelen bij proefpersonen met CS waarbij elke proefpersoon dient als zijn/haar eigen controle.

Onderzoeksopzet

De relatie tussen dosis en respons voor COR-003 bij deze CS-populatie zal worden vastgesteld. Na een initiële screening en een uitwasperiode indien van toepassing, zal dit onderzoek als volgt worden uitgevoerd in 3 behandelingsfases:

- * Dosistitratiefase: ongeveer 2 tot 21 weken om een effectieve en verdraagbare maximale dosis te bereiken (de therapeutische dosis);
 - * Onderhoudsfase: 6 maanden van behandeling met de therapeutische dosis volgend op de dosistitratiefase;
 - * Verlengde evaluatiefase: 6 maanden van voortzetting van de behandeling na de onderhoudsfase; dosisaanpassingen zijn toegestaan zoals vereist
- Na het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming zullen de proefpersonen toetreden tot de screeningsfase. Na de initiële evaluaties moeten proefpersonen die eerdere medische therapieën voor CS volgden, toetreden tot een uitwasperiode voordat ze alle screeningsevaluaties ondergaan die beschreven staan in de tabel met tijdstippen en gebeurtenissen.

Uitgangswaardemetingen zullen worden verkregen als deel van de screeningsevaluaties.

Na bevestiging van geschiktheid tijdens het uitgangswaardebezoek zullen proefpersonen toetreden tot de dosistitratiefase. Dosistitratie zal plaatsvinden met toenames van 150 mg met een startdosis van 150 mg tweemaal

daags (BID) gedurende een periode van ongeveer 2 tot 21 weken om een effectieve en verdraagbare maximale dosis te bereiken (de therapeutische dosis).

Beslissingen voor dosisverhogingen zullen gebaseerd worden op de verdraagbaarheid, evaluatie van UFC-gehaltenes en veiligheidsgegevens van iedere proefpersoon.

Proefpersonen die totale dagelijkse doses van > 600 mg/dag bereiken, zullen nauwlettender gecontroleerd worden en men zal hun vragen om na 4-7 dagen terug te komen voor aanvullende veiligheidsevaluaties. Proefpersonen zullen worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met de onderzoeker in het geval van het ontwikkelen van symptoomspecifieke AE's (Adverse Events; bijwerkingen), zoals bijnierinsufficiëntie of andere AE's, op welk moment ook.

Zodra de therapeutische dosis is bereikt en bevestigd aan de hand van het gemiddelde van in totaal vier op afdoende wijze verzamelde 24-uursurinemonsters voor metingen van UFC, zullen proefpersonen toetreden tot de onderhoudsfase van het onderzoek en zal men hun vragen om maandelijks gedurende 6 maanden naar de kliniek terug te komen voor evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid.

Gedurende de onderhoudsfase mogen doses niet worden verhoogd om UFC-gehaltenes te handhaven op of onder de ULN van de bepaling, tenzij naar goeddunken van de onderzoeker wordt bevestigd dat een dosisverhoging medisch noodzakelijk is.

Voorafgaand aan het bezoek aan het einde van de onderhoudsfase zullen vier volledige 24-uursurinemonsters worden verzameld, en kunnen proefpersonen toetreden tot de verlengde evaluatiefase.

Teneinde uit te sluiten dat een behandelingseffect het gevolg is van het vertraagde begin van een bestralingstherapie, moeten voorheen bestraalde proefpersonen stoppen met de behandeling met COR-003 voor *2 weken na het einde van de onderhoudsfase van 6 maanden (bezoek aan het einde van de onderhoudsfase) en moeten ze vier volledige 24-uursurinemonsters voor UFC-metingen verstrekken. Ze mogen vervolgens de behandeling opnieuw starten en doorgaan met de verlengde evaluatiefase van 6 maanden als UFC verhoogd is, naar goeddunken van de onderzoeker.

Tijdens de verlengde evaluatiefase van 6 maanden zullen proefpersonen elke drie maanden naar het klinische centrum terugkomen voor evaluaties van de veiligheid en werkzaamheid.

Gedurende het gehele onderzoek zullen op bepaalde tijdstippen veiligheidsgegevens worden verzameld. Toereikende medische dekking zal te allen tijde in de loop van het onderzoek worden verstrekt om ervoor te zorgen dat snelle veiligheidsbeslissingen kunnen worden genomen en dat geschikte medische interventies worden verstrekt. De onderzoeker zal proefpersonen instructies geven voor het, ongeacht de dag of het tijdstip, bereiken van het medische personeel teneinde medische zorg te krijgen. Een onafhankelijke toezichtraad voor gegevensbeveiliging (Data Safety Monitoring Board; DSMB) zal de veiligheid van het geneesmiddel gedurende het gehele onderzoek controleren. Na voltooiing van de verlengde evaluatiefase van 6 maanden zullen proefpersonen terstond worden terugverwezen naar hun endocrinoloog (als deze niet de onderzoeker is) voor verder beheer overeenkomstig de lokale zorgstandaard, en op basis van hun voorafgaande medische voorgeschiedenis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na titratie naar een verdraagbare, effectieve en/of maximale dosis (de therapeutische dosis), beginnen proefpersonen met de onderhoudsfase van het onderzoek en zullen gedurende 6 maanden met de therapeutische dosis van COR-003 worden behandeld. De onderhoudsfase zal worden gevolgd door een verlengde evaluatiefase van 6 maanden met voortgezette behandeling. Primaire werkzaamheid zal worden beoordeeld door het meten van UFC-concentraties. Secundaire eindpunten die worden beoordeeld zijn onder meer (maar zijn niet beperkt tot) veranderingen in bloeddruk, nuchtere bloedglucose/HgA1C, triglyceridenconcentraties en de lichamelijke manifestaties van CS. Tevens zal een QoL en BDI-II-vragenlijst die specifiek is voor CS en CD worden beoordeeld. Ecg's en bloedmonsters voor de FK-bepaling zullen gedurende het hele onderzoek worden afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan dit onderzoek kan tot 16 tot 20 maanden duren en zal ongeveer 15 visites aan het onderzoekscentrum inhouden. Tijdens deze visites wordt een lichamelijk onderzoek uitgevoerd en bloed wordt afgenomen, in totaal ongeveer 680mL bloed. Urine wordt verzameld tijdens 24 uren collectie, en speeksel monsters worden afgenomen. Een kwaliteit van leven vragenlijst en een BDI-II vragenlijst wordt ingevuld.

Voeding restricties:

Het is niet toegestaan om grapefruit of bloedsinaasappelen te eten tijdens de studie.

Tijdens de urine collectie is het niet toegestaan om:

- meer dan 4 Liter vocht te nemen
- medicijnen of producten te gebruiken met glucocorticoiden, zoals aambeienzalf of huid crèmes met steroïden

Op de dag van het speeksel collectie, is het niet toegestaan om:

- echte drop the even
- sigaretten te roken
- tabak te kauwen

De tot dusver vaker geziene bijwerkingen met COR-003 waren de volgende:

- * Milde tot matige hoofdpijn en misselijkheid
- * Diarree bij proefpersonen met type 2 diabetes

De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen:

- * Matige veranderingen in de lever. Ernstige impact op de lever is zeldzaam.
- * Veranderingen in uw hartritme
- * Uiterst lage cortisolniveaus, ook wel bijnierinsufficiëntie genoemd
- * Allergische reacties

Er kunnen andere bijwerkingen zijn die op dit moment nog niet bekend zijn.

Contactpersonen

Publiek

Cortendo AB

c/o TMF Sweden AB, Sergels Torg 12 1
Stockholm 111 57
SE

Wetenschappelijk

Cortendo AB

c/o TMF Sweden AB, Sergels Torg 12 1
Stockholm 111 57
SE

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)

Proefpersonen zijn geschikt voor het onderzoek wanneer aan alle onderstaande criteria wordt voldaan:

1. Man of vrouw * 18 jaar oud.
2. In staat tot het verstrekken van schriftelijke geïnformeerde toestemming voorafgaand aan het uitvoeren van de onderzoeksprocedures; geschikte proefpersonen moeten het formulier voor geïnformeerde toestemming kunnen begrijpen voorafgaand aan opname in het onderzoek.

3. Bevestigde diagnose van recent gediagnosticeerde, aanhoudende of terugkerende ziekte van Cushing (CD; Cushing's disease) of endogene CS met een andere etiologie als de proefpersonen geen kandidaten zijn voor chirurgie of radiotherapie binnen de 18 maanden na inschrijving.

Eerdere medische dossiers zullen worden verzameld en gebruikt om de diagnose van CD of endogene CS met een andere etiologie te ondersteunen, inclusief de volgende etiologieën:

- Ectopisch adrenocorticotropisch hormoon (ACTH)-secretie, i.e. ACTH niet afkomstig van de hypofyse.
- Ectopische CRH-secretie
- Bijnierafhankelijk CS (i.e. bijnieradenoom (GEEN carcinoom), bijnierhyperplasie, enz.)
- Etiologie onbekend.

Bij gebrek aan pathologische of post-chirurgische bevestiging van de diagnose van CD (d.w.z. gedocumenteerde bijnierinsufficiëntie na adenomectomie of hypofysectomie, die als diagnostisch zullen worden beschouwd). Het volgende historische bewijs zal als afdoende worden beschouwd om de diagnose van CD te stellen.

Plasmacorticotropine (ACTH)-niveau > 20 pg/ml ($4,5$ pmol/l) of hoger (Opmerking: ACTH $\times 5$ pg/ml ($1,1$ pmol/l) en $\times 20$ pg/ml zullen over het algemeen alleen volstaan in combinatie met een positieve CRH-stimulatietest of met een dexamethasononderdrukkingstest (DST) of met een combinatie hiervan (CRH-DST) en een van de diagnostische strategieën die hieronder zijn beschreven op basis van bevindingen verkregen uit magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) of computertomografie (CT) van de hypofyse. (Opmerking: beeldvorming van de hypofyse voorafgaand aan de oorspronkelijke diagnose is een geschiktheidsvereiste):

Voor tumoren $\times 6$ mm door beeldvorming:

- Monsternamen inferieure petrosale sinus (IPSS; Inferior Petrosal Sinus Sampled) ACTH centraal: plasmagradiënt $\times 2$ vóór CRH of $\times 3$ na CRH, OF als IPSS niet werd uitgevoerd:
- Positieve ACTH en/of cortisolrespons op CRH/desmopressine of gecombineerde CHR-desmopressinestimulatie plus een hoge dosis (8 mg) dexamethasononderdrukking van plasmacortisol, idealiter op meerdere tijdstippen, uitgevoerd en geïnterpreteerd in overeenstemming met internationaal erkende diagnosestandaarden.
- Bij gebrek aan IPSS en de combinatie van de beschreven tests, kan iemand eventueel geschikt worden bevonden als CD op een andere manier is bevestigd door middel van gepaste tests. Zulke gevallen moeten worden besproken met de medische monitor die expliciet toestemming moet verlenen, en de specifieke diagnosecriteria die werden gebruikt voor het stellen van de CD-diagnose moeten worden gedocumenteerd.

Voor tumoren die kleiner zijn dan 6 mm of die niet zichtbaar zijn met MRI:

- IPSS met ACTH centraal: plasmagradiënt $\times 2$ vóór CRH of $\times 3$ na CRH.
- Bij gebrek aan IPSS kan iemand eventueel geschikt worden bevonden als CD op een andere manier is bevestigd door middel van gepaste tests. Zulke gevallen moeten worden besproken met de medische monitor die expliciet toestemming moet verlenen, en de specifieke diagnosecriteria die werden gebruikt voor het stellen van de CD-diagnose moeten worden gedocumenteerd.

4. Ongeacht de etiologie van endogene CS, MOETEN proefpersonen verhoogde gemiddelde 24-uurs-UFC-waarden $\times 1,5$ X ULN hebben op basis van het normatieve bereik van de bepaling van het centrale lab en op basis van minimaal vier metingen van op afdoende wijze verzamelde urine. Urine wordt idealiter op opeenvolgende dagen verzameld.

5. Naast verhoogde gemiddelde UFC, aanwezigheid van abnormale waarden in één van de

volgende tests:

* Abnormale DST (Dexamethasone Suppression Test; dexamethasononderdrukkingstest): Verhoogd serumcortisol $\geq 1,8 \mu\text{g/dl}$ (50 nmol/l) om 8.00 uur 's ochtends na 1 mg dexamethason oraal genomen om 23.00 uur op de voorafgaande avond (indien niet reeds uitgevoerd tijdens de diagnosestelling van de proefpersoon binnen de 2 maanden vóór de start van de screeningsfase; in dat geval moeten eerdere testresultaten en details over de uitvoering beschikbaar zijn bij het baselinebezoek).

* Verhoogde cortisolconcentraties in het speeksel laat in de avond (ten minste twee metingen) $> \text{ULN}$.

OPMERKING: Voor proefpersonen met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ([eGFR; estimated Glomerular Filtration Rate] bepaald met behulp van de MDRD [Modified Diet in Renal Disease]-formule) > 40 en $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ MOETEN, naast het voldoen aan de UFC-criteria, de resultaten van een cortisoltest op speeksel laat in de avond (≥ 2 metingen) ook bewijs van CS tonen.

6. Eerder bestraalde proefpersonen met CD, endogene CS of CS met andere etiologie worden toegelaten, zolang de bestraling > 4 jaar geleden plaatsvond en de proefpersonen gedurende 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek geen bewijs van verbetering in hun onderliggende CD hebben getoond. Het totaal aantal eerder bestraalde proefpersonen ingeschreven voor dit onderzoek zal niet meer dan 10 bedragen.

7. Proefpersonen met CD of CS met andere etiologie die geen kandidaten zijn voor een operatie, die een operatie weigeren of voor wie een operatie uitgesteld zal worden gedurende ten minste 18 maanden na inschrijving. Het kan proefpersonen worden toegestaan om aan het onderzoek deel te nemen terwijl ze op een operatie wachten, maar ze moeten ermee instemmen dat ze het onderzoek voorafgaand aan de operatie voltooien. Voor proefpersonen die al een operatie hebben ondergaan, moeten minstens 6 weken zijn verstreken voordat de proefpersoon als chirurgisch falen kan worden beschouwd.

Proefpersonen die een operatie hebben ondergaan, moeten stabiel zijn na de operatie (d.w.z. dat er geen noemenswaardige post operatieve restletsels meer zijn en dat het risico op zulke restletsels als verwaarloosbaar wordt beschouwd).

8. Proefpersonen die behandeld worden voor CD of endogene CS met andere etiologie en voor wie behandeling ontoereikend was of niet goed werd verdragen, moeten instemmen met de onderstaande minimale uitwasperiodes voorafgaand aan het baselinebezoek:

* Ketoconazol of metyrapon: 2 weken

* Dopamine-antagonisten: bromocriptine (2 weken), cabergoline (8 weken)

* Octreotideacetaat LAR (Long-Acting Repeatabe; langwerkend herhaalbaar), lanreotide Autogel®, pasireotide LAR: 12 weken

* Lanreotide SR (Slow Release; langzame afgifte): 8 weken

* Octreotideacetaat (onmiddellijke afgifte) of kortwerkend pasireotide: 1 week

* Mifepriston (RU 486, KORLYM®): 4 weken

9. Proefpersonen die megestrolacetaat of medroxyprogesteronacetaat (en een select aantal andere synthetische progestativa) gebruiken, moeten instemmen met een uitwasperiode van ten minste 6 weken voorafgaand aan het baselinebezoek.

10. Een vrouw is geschikt voor inschrijving in en deelname aan het onderzoek als ze: geen kinderen kan krijgen (d.w.z. fysiologisch niet in staat om zwanger te worden, onder wie vrouwen die postmenopauzaal of chirurgisch steriel zijn). Chirurgisch steriele vrouwen worden gedefinieerd als vrouwen met een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale oöfrectomie of afbinding van de eileiders.

Postmenopauzale vrouwen worden gedefinieerd als vrouwen die langer dan 1 jaar amenorroe vertonen met een passend klinisch profiel, bijv. leeftijd > 45 jaar, in afwezigheid van hormoonvervangende behandeling. In twijfelachtige gevallen is echter een bloedmonster met follikelstimulerend hormoon (FSH; Follicle-Stimulating Hormone) > 40 MIU/ml en < 40 pg/ml (< 140 pmol/l) bevestigend;

OF

wel kinderen kan krijgen en instemt met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethodes tijdens haar deelname aan het onderzoek en gedurende 2 weken nadat het onderzoek is voltooid.

11. Vruchtbare mannen moeten ook instemmen met het gebruik van een medisch acceptabele vorm van anticonceptie terwijl ze het onderzoeksgeneesmiddel innemen en gedurende maximaal 2 weken nadat het onderzoek is voltooid.

12. In staat zijn om de procedures te begrijpen en na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek wanneer aan een van de onderstaande criteria wordt voldaan:

1. Proefpersonen met pseudo-syndroom van Cushing op basis van evaluatie door de onderzoeker.
2. Proefpersonen met cyclisch syndroom van Cushing op basis van evaluatie door de onderzoeker.
3. Proefpersonen met een niet-endogene bron van hypercortisolisme zoals een exogene bron van glucocorticoiden of therapeutisch gebruik van ACTH.
4. Bekend overgeërfd syndroom als de oorzaak van hypercortisolisme, waaronder, maar niet beperkt tot, multipele endocriene neoplasie type 1, syndroom van McCune-Albright en Carney-complex.
5. Proefpersonen met bijniercarcinoom.
6. Voorgeschiedenis van maligniteit, anders dan van de schildklier, vroeg stadium prostaat-, plaveiselcel- en basaalcelcarcinoom, binnen 3 jaar voorafgaand aan de screeningsfase. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van dergelijk toegestaan carcinoom moeten een levensverwachting hebben van > 18 maanden en moeten als medisch stabiel worden beschouwd. Proefpersonen met prostaatkanker in een vroeg stadium die geen behandeling ondergaan als gevolg van een laaggradig potentieel kunnen worden ingeschreven.
7. Klinische of radiologische tekenen van compressie van het chiasma opticum.
8. Zware operatie binnen 1 maand voorafgaand aan inschrijving (ondertekenen van het formulier voor geïnformeerde toestemming [ICF; Informed Consent Form])
9. Proefpersonen met klinisch significante afwijkingen in 12-afleidingen-ECG*s (elektrocardiogrammen) gedurende de screeningsfase die medische interventie nodig hebben.
10. Proefpersonen met gecorrigeerd QT-interval (QTc interval; corrected QT interval) van > 470 ms gedurende de screeningsfase.
11. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van *torsade de pointes*, of ventriculaire tachycardie, of ventrikelfibrilleren, of een voorgeschiedenis van verlengd QT-syndroom

(waaronder familieanamnese), of gebruik van geneesmiddelen die een QT/QTc-verlenging tot gevolg hebben, of hypokaliëmie $< 3,0$ meq/l.

12. Reeds bestaande leverziekte; proefpersonen met lichte tot matige leversteatose overeenkomend met vetinfiltratie (niet-alcoholische leververvetting [NAFLD; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease] mogen deelnemen).

13. Positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen (HbsAg; Hepatitis B surface Antigen) of positieve hepatitis C-test.

14. Voorgeschiedenis of symptomen van terugkerende symptomatische cholelithiasis of pancreatitis.

15. Uitslagen van leverfunctietests (LFT) mogen gedurende de screeningsfase niet boven de volgende grenswaarden liggen:

* ALAT (alanineaminotransferase) en/of ASAT (aspartaataminotransferase) $> 3 \times \text{ULN}$

* Totale bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$

Wanneer de waarden van alle LFT*s binnen de normale grenzen (WNL; Within Normal Limits) liggen en het totale bilirubine (TBN)-gehalte is verhoogd, kan een onderzoek van directe en indirecte bilirubine worden uitgevoerd. Van proefpersonen met een geïsoleerd indirect TBN-gehalte van maximaal $3 \times \text{ULN}$ wordt verondersteld dat ze het syndroom van Gilbert hebben, en ze mogen worden ingeschreven als alle andere waarden van LFT*s binnen normale grenzen zijn.

16. Voorgeschiedenis van gedocumenteerd of vermoedelijk door geneesmiddelen geïnduceerd leverletsel waarvoor stopzetting van het geneesmiddel ketoconazol of andere azolantischimmelmiddelen nodig was.

17. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

18. Positieve humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-test.

19. Voorgeschiedenis van aanhoudende ongecontroleerde hypertensie ($> 180/120$ mmHg) ondanks medische interventie.

20. Proefpersonen met hypercholesterolemie die momenteel worden behandeld met atorvastatine, lovastatine of simvastatine en die niet bereid of in staat zijn om over te schakelen naar alternatieve therapieën, zoals bijv. met pravastatine, fluvastatine en rosuvastatine binnen 2 weken na de start van de screeningsfase.

21. Lichaamsbouw die de door het protocol vereiste herhaalde venapunctie verhindert.

22. De proefpersoon neemt momenteel deel aan een ander onderzoek of heeft een experimentele onderzoeksbehandeling ontvangen (geneesmiddel, biologisch middel of apparaat) binnen dertig dagen of vijf halfwaardetijden vóór de behandeling, welke ook maar het langste is.

23. Herhaalde ziekenhuisopnamen voor hyperglykemie of complicaties van hyperglykemie en diabetes gedurende de afgelopen 12 maanden.

24. Proefpersonen met verminderde nierfunctie zoals gedefinieerd door $\text{eGFR} < 40$ ml/min/1,73 m², met behulp van de MDRD-vergelijking.

25. De aanwezigheid van een andere klinisch significante medische aandoening zoals bepaald door de onderzoeker, die inschrijving in en deelname aan het onderzoek tot aan de afsluiting uitsluit, waaronder aandoeningen die uitsluiten dat de proefpersoon instructies kan opvolgen of de noodzakelijke procedures uit kan voeren (bijvoorbeeld psychiatrische instabiliteit of ernstige invaliditeit).

26. Abnormale vrije thyroxine (T₄). Proefpersonen met schildklierstimulerend hormoon (TSH; Thyroid Stimulating Hormone) $<$ de onderlimiet van de normaalwaarde (LLN; Lower Limit of Normal) en normale vrije T₄ mogen deelnemen aan het onderzoek.

27. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in de periode van 6 maanden voorafgaand aan de inschrijving.
28. Proefpersonen die binnen de 6 maanden voorafgaand aan de screeningsfase zijn behandeld met mitotaan.
29. Proefpersonen die momenteel een H2-receptorantagonist, protonenpompremmer of sucralfaat gebruiken (deze remmen allemaal de absorptie van COR-003). Een lijst van aanvaardbare orale antacida (bijvoorbeeld Mylanta en Maalox) zal worden verstrekt; deze mogen alleen minstens 2 uur na dosering met COR-003 worden ingenomen.
30. Proefpersonen die verboden gelijktijdige geneesmiddelen ontvangen en de behandeling hiermee niet op een veilige manier kunnen stopzetten voorafgaand aan het baselinebezoek, inclusief maar niet beperkt tot:
- * geneesmiddelen voor gewichtsverlies (op recept of zonder recept verkrijgbaar);
 - * een totale dagelijkse dosis paracetamol > 3g;
 - * gelijktijdige toediening van sterke inductoren of remmers van het CYP3A4-enzymstelsel die het metabolisme van COR-003 kunnen verstoren en waarmee niet kan worden gestopt voorafgaand aan de eerste dosis;
 - * kruidengeneesmiddelen: sint-janskruid, echinacea, ginkgo, Canadese geelwortel, yohimbe, rode rijstgist, danshen, mariadistel, Aziatische ginseng, Schisandra sphenanthera, shankhapusha en Aziatisch kruidenmengsel (Xiao Chai Hu Tang en Salboku-to);
 - * topische of geïnhaleerde corticosteroïden;
 - * carbamazepine, fenofibraat, carbenoxolon;
 - * geneesmiddelen die mogelijk onaanvaardbare risico's met zich meebrengen als gevolg van overlappende toxiciteiten (bijv. QT-verlenging, levertoxiciteit);
 - * echte drop.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-12-2014
Aantal proefpersonen:	10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: 2S, 4R-(-)-Ketoconazol, levotekoconazol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-10-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-07-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2018
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	EUCTR2013-002133-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01838551
CCMO	NL47787.078.14