

# Fase IIa, open-label studie met toenemende doses ter beoordeling van de maximaal verdraagbare dosis, de veiligheid en de verdraagbaarheid en de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkelvoudige dosis Lanreotide PRF bij proefpersonen met acromegalie bij wie de aandoening eerder is behandeld en onder controle is gehouden met Octreotide LAR of lanreotide Autogel.

Gepubliceerd: 11-12-2014 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Primair:\*Het vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en het onderzoeken van de farmacokinetiek (PK) van een enkelvoudige dosis Lanreotide PRF bij proefpersonen met acromegalie  
Secundair:\*Het onderzoeken van de veiligheid en de...

|                             |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                        |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45228

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

IPSEN

## Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen

### Synoniemen aandoening

Acromegalie, Gigantisme

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Ipsen Pharmaceuticals

**Overige ondersteuning:** IPSEN Group

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Acromegalie, Lanreotide, Octreotide, Somatostatine analogen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsvariabelen:

\* Bijwerkingen tijdens de gehele studie.

\* Vitale functies (bloeddruk en hartslag in rugligging en staande positie, en lichaamstemperatuur) bij screening, bij baseline (voorafgaand aan de toediening op Dag 1), 6 en 24 uur na de toediening, en in Week 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 en 13 van de behandelingsperiode.

\* Lichamelijk onderzoek bij screening, bij baseline (voorafgaand aan de toediening op Dag 1), 6 en 24 uur na de toediening, en in Week 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 en 13 van de behandelingsperiode.

\* 12 afleidingen-ECG, QTc-interval wordt berekend met behulp van de Fridericia-methode bij alle proefpersonen bij screening, bij baseline (voorafgaand aan de toediening op Dag 1), 6 uur na de toediening op Dag 1, 24

uur na de toediening, en in Week 2, 5 en 13.

\* Klinisch laboratoriumonderzoek: hematologie, coagulatie, klinische biochemie, urineonderzoek bij screening, bij baseline (voorafgaand aan de toediening op Dag 1), 6 uur na de toediening op Dag 1, op Dag 3, en in Week 2, 3, 4, 5, 9 en 13 van de behandelingsperiode.

\* HbA1c bij screening en in Week 13.

\* Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), geschat met de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) -formule [1] bij screening, bij baseline (voorafgaand aan de toediening op Dag 1), en in Week 2, 5, 9 en 13 van de behandelingsperiode.

\* Echografie van de galblaas bij screening, in Week 5 en Week 13 van de behandelingsperiode.

\* Veronderstelde antilichamen tegen Lanreotide bij baseline (voorafgaand aan de toediening op Dag 1) en in Week 13.

\* Beoordeling van reacties op de injectieplaats (beeld, lokale symptomen). Deze worden beoordeeld op een speciaal formulier in de elektronische case report form (eCRF) 1 en 6 uur na de toediening op Dag 1, op 24 uur na de toediening en in Week 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 en 13 van de behandelingsperiode.

Farmacokinetische variabelen:

De serumconcentratie Lanreotide op de volgende tijdstippen na toediening van Lanreotide PRF:

\* Bij baseline (voorafgaand aan de toediening van Lanreotide PRF op Dag 1).

\* 1, 2, 4, 6, 8 en 12 uur na de toediening (Dag 1).

\* 24 uur na de toediening (Dag 2).

\* Op Dag 3 en 5, en in Week 2, 3, 5, 9 en 13 na de toediening van Lanreotide

PRF (het monster van Week 13 wordt afgenomen op Dag 85 en komt overeen met de concentratie aan het eind van het doseringsinterval (C<sub>trough</sub>)).

\* Er wordt een niet-compartmentele analyse uitgevoerd en de volgende

PK-parameters worden berekend: C<sub>trough</sub>, maximale serumconcentratie (C<sub>max</sub>), tijd

tot maximale serumconcentratie (T<sub>max</sub>), oppervlak onder de

serumconcentratie-tijdcurve van tijdstip 0 tot 85 dagen (AUC<sub>0-85</sub>), oppervlak

onder de concentratie-tijdcurve geëxtrapoleerd naar oneindig (AUC<sub>0-∞</sub>),

schijnbare terminale halfwaardetijd (t<sub>1/2</sub>), gemiddelde verblijftijd (MRT),

schijnbare klaring (CL/F) en schijnbaar verdelingsvolume (V/F).

De serumconcentratie hulpstof op de volgende tijdstippen:

\* Bij baseline (voorafgaand aan de toediening van Lanreotide PRF op Dag 1).

\* 1, 2, 4, 6, 8 en 12 uur na de toediening (Dag 1), 24 uur na de toediening

(Dag 2), en op Dag 3 en 5 na de toediening van Lanreotide PRF.

\* Er wordt een niet-compartmentele analyse uitgevoerd van de

tijd-concentratiegegevens van de hulpstof en de volgende PK-parameters worden

berekend: C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, oppervlak onder de serumconcentratie-tijdcurve vanaf

tijdstip 0 tot het laatste kwantificeerbare tijdstip (AUC<sub>t</sub>), AUC<sub>0-∞</sub>, t<sub>1/2</sub>, MRT,

CL/F en V/F.

## **Secundaire uitkomstmaten**

Farmacodynamische variabelen:

De volgende PD-variabelen worden bij alle proefpersonen bepaald:

\* IGF-1 bij screening, bij baseline (voorafgaand aan de toediening op Dag 1), 6 uur na de toediening (Dag 1) en in Week 5, 9 en 13.

\* GH-cyclus ('s ochtends wordt gedurende 2 uur elke 30 minuten een monster afgenomen (totaal 5 keer)) bij screening, bij baseline (voorafgaand aan de toediening op Dag 1) en in Week 5 en 13.

\* Willekeurig GH-monster 6 uur na de toediening (Dag 1) en in Week 9.

\* Vrij tri-joodthyronine (FT3), vrij thyroxine (FT4), schildklier-stimulerend hormoon (TSH) en prolactine (PRL) bij screening, bij baseline (voorafgaand aan de dosering op Dag 1), en in Week 2, 5 en 13 van de behandelingsperiode.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Acromegalie is een zeldzame (incidentie van ongeveer 3 gevallen per miljoen personen per jaar; prevalentie ongeveer 60 per miljoen), chronische ziekte veroorzaakt door excessieve uitscheiding van het groeihormoon (GH) vanuit een gezwel aan de hypofyse. Verhoogde plasma concentratie van het GH veroorzaken de symptomen en pathologie van de ziekte, hetzij door directe werking op het weefsel zelf of indirect door middel van het overstimuleren van de uitscheiding van het op insuline lijkende growth factor 1 (IGF1)

Ziektebestrijding van acromegalie bestaat uit verschillende componenten: Biochemische controle, reduceren van de tumor grootte en het verbeteren van klinische symptomen. GH en IGF1 concentraties zijn de belangrijkste biochemische markers die gebruikt worden om het effect op de behandeling te meten en representeren de meest voorkomende primaire eindpunten in klinische studies die de werkzaamheid evalueren. Zowel effect op GH en IGF1 zijn geassocieerd met een verbeterde prognose en een afgenomen sterfte.

De voorkeursbehandeling is trans sphenoidal operatie, soms samen met radiotherapie. Echter, ondanks deze maatregelen blijft de acromegalie actief in veel patienten, gedefinieerd aan de hand van verhoogde concentraties van GH en IGF1, aanhoudende klinische symptomen en toegenomen morbiditeit en sterfte. Als voorbeeld; tussen de 40% en 60% van de macroadenomas kunnen waarschijnlijk niet gecontroleerd worden met alleen een operatie. Primaire medische

behandeling of operatieve verwijdering gevolgd door medische therapie en/of radiotherapie zijn mogelijke behandelingen voor zulke tumoren.

Somatostatine analogen (SSTa) verlagen GH en IGF uitscheiding met succes in ongeveer 70% van de patienten. Ze verlichten vele symptomen van acromegalie, verbeteren de gerelateerde comorbide complicaties, en kunnen mogelijk de grootte van de tumor verminderen of stabiliseren in een deel van de patienten.

Vergeleken met kort werkende SSTa, hebben lang werkende formules aangetoond te zorgen voor een gelijkwaardige of betere controle van acromegalie. De belangrijkste neven werkingen (Adverse Events) gerelateerd aan SSTa zijn maag en darm klachten, inclusief buikkrampen en een verhoogde kans op galbaas sediment of galstenen.

## **Doel van het onderzoek**

Primair:

- \*Het vaststellen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en het onderzoeken van de farmacokinetiek (PK) van een enkelvoudige dosis Lanreotide PRF bij proefpersonen met acromegalie

Secundair:

- \*Het onderzoeken van de veiligheid en de verdraagbaarheid van een enkelvoudige dosis Lanreotide PRF

- \*Het onderzoeken van de farmacodynamiek (PD) van een enkelvoudige dosis Lanreotide PRF

- \*Het onderzoeken van de PK van de hulpstof

Verkennd:

Het opslaan van bloedmonsters (biobanking) voor latere analyse van biomarkers bij proefpersonen die toestemming geven voor deelname aan het verkennende deel van de studie

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een open-label, dosis escalatie studie om de PK, PD, veiligheid en de verdraagbaarheid van een enkelvoudige dosis Lanreotide PRF vast te stellen. Doseringen van 180 mg, 270 mg en 360 mg zullen onderzocht worden in volwassenen met acromegalie bij wie de aandoening eerder is behandeld en onder controle is gehouden met een stabiele dosering Octreotide LAR of lanreotide Autogel. De studie bestaat uit een 4 weken durende aanlooperperiode die gevolgd wordt door een 12 weken durende behandelingsperiode en daarna een 12 weken durende follow-up periode.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Geschikte patiënten starten met een 4 weken durende aanlooperperiode waarin zij dezelfde enkelvoudige dosis Octreotide LAR of lanreotide Autogel ontvangen als tijdens hun vorige

behandeling (Dag -28). Vervolgens begint een 12 weken durende behandelingsperiode waarin de proefpersonen op Dag 1 (4 weken na de laatste toediening van Octreotide LAR) één diepe subcutane injectie met Lanreotide PRF toegediend krijgen. Het is de bedoeling om drie groepen proefpersonen in de studie op te nemen; Groep 1 ontvangt Lanreotide PRF 180 mg, Groep 2 ontvangt 270 mg en Groep 3 ontvangt 360 mg.

### **Inschatting van belasting en risico**

De studie heeft in totaal een hogere frequentie ziekenhuisbezoeken en een uitgebreidere controle vergeleken met de standaardbehandeling. Screening (visite 1) bevat een gesprek met de patient, een lichamelijk onderzoek, een 12-afleidingen ECG, bloedafname (vastend), urine verzameling en een echografie van de galblaas. De hoofdzakelijke belasting valt op de dag van de toediening van de studie medicatie (v2) waarvoor een ziekenhuis opname van 24 uur en een aantal bloedafnames nodig is. De procedures tijdens de daaropvolgende visites (behandeling en follow up) zullen minder belastend zijn voor de patient. De neven werkingen gerelateerd aan de studie medicatie zijn goed in kaart gebracht en de patienten zullen zorgvuldig gecontroleerd worden op reacties op de plaats van de injectie. De belasting en risico in de studie worden gecompenseerd door de verlengde (tot 12 weken) verlichting van of vermindering van de tekenen en symptomen van acromegalie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Ipsen Pharmaceuticals

quai George Gorse 65  
Boulogne Billancourt 92650  
FR

### **Wetenschappelijk**

Ipsen Pharmaceuticals

quai George Gorse 65  
Boulogne Billancourt 92650  
FR

## **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)

Alle proefpersonen moeten voldoen aan alle van de volgende criteria om in de studie te worden opgenomen:

- Gedocumenteerde diagnose van acromegalie.
- Verstreckte schriftelijke geïnformeerde toestemming voorafgaand aan eventuele studiegerelateerde procedures.
- Minimaal 18 jaar en maximaal 75 jaar oud.
- Niet-vruchtbare vrouw of man. Niet-vruchtbaar wordt gedefinieerd als postmenopauzaal gedurende ten minste 1 jaar of gedocumenteerd onvruchtbaar (door natuurlijke oorzaak of verworven).
- Mannelijke proefpersonen moeten ermee instemmen dat, als hun partner zwanger zou kunnen worden, zij gedurende de studie (tot 7,5 maanden) een medisch aanvaarde, effectieve anticonceptiemethode (d.w.z. een condoom) gebruiken.
- Behandeling met een stabiele dosis Octreotide LAR of lanreotide Autogel gedurende ten minste 3 maanden onmiddellijk voorafgaand aan de opname in de studie, met de bevestiging dat de aandoening gedurende deze behandelingsperiode onder controle was (documentatie van voor leeftijd gecorrigeerde IGF-1  $< 1.3 \times$  bovengrens van normaal (ULN), gebaseerd op lokale lab resultaten, in de Screening periode).
- Als de proefpersoon een behandeling krijgt voor hypertensie, is de dosis ten minste 1 maand voorafgaand aan de opname in de studie stabiel geweest.
- Proefpersonen moeten bereid zijn en in staat zijn om zich te houden aan de beperkingen van de studie en gedurende de vereiste duur tijdens de studieperiode in het studiecentrum te verblijven en ze moeten bereid zijn om terug te komen naar het studiecentrum voor de follow-up beoordeling zoals in het protocol nader wordt beschreven.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een patiënt wordt niet in de studie opgenomen indien hij/zij:

- Radiotherapie heeft ondergaan binnen 2 jaar voorafgaand aan de opname in de studie.

- Behandeld is met een dopamine-agonist en/of GH-receptorantagonist of hypofysechirurgie heeft ondergaan binnen 3 maanden voorafgaand aan de opname in de studie.
- Naar verwachting tijdens de studie hypofysechirurgie of radiotherapie moet ondergaan.
- Tijdens de screeningperiode klinisch significante leverafwijkingen heeft en/of alanine-aminotransferase (ALT) en/of aspartaat-aminotransferase (AST)  $\geq 3 \times \text{ULN}$  en/of alkaline-fosfatase (AP)  $\geq 2,5 \times \text{ULN}$  en/of totaal bilirubine  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  en/of gamma-glutamyltranspeptidase (GGT)  $\geq 2,5 \times \text{ULN}$  (resultaten van centraal laboratorium) of een voorgeschiedenis van deze bevindingen tijdens behandeling met een somatostatine-analoog (SSTa).
- Tijdens de screeningperiode klinisch significante pancreasafwijkingen heeft en/of amylase en/of lipase  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  (resultaten van centraal laboratorium).
- Een significante nierafwijking heeft en/of creatinine  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  in de Screening periode (centrale labresultaten).
- Ongecontroleerde diabetes heeft (geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c)  $\geq 9\%$ , centraal vastgesteld tijdens de screeningperiode), of diabetes heeft die behandeld wordt met insuline gedurende minder dan 6 maanden voorafgaand aan de opname in de studie.
- Een bekende ongecontroleerde cardiovasculaire aandoening heeft of binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening een of meer van het volgende heeft gehad: ventriculaire of atriale ritmestoornissen  $\geq$  klasse 2, bradycardie  $\geq$  klasse 2, elektrocardiogram (ECG) met een verlengd gecorrigeerd QT-interval (QTc)  $\geq$  klasse 2, myocardinfarct, ernstige/instabiele angina pectoris, symptomatisch congestief hartfalen, cerebrovasculair accident of transient ischemic attack, longembolie, hypertensie die onvoldoende onder controle is met huidige medicatie.
- Hormoonvervangende medicatie (HRT) met oestrogenen gebruikt.
- Tijdens de echografie die tijdens het screeningsbezoek wordt uitgevoerd (lokaal onderzoek) symptomatische galstenen/gruis heeft OF asymptomatisch is maar een echografie heeft met duidelijk bewijs van een dreigende ontsteking zoals lokale verdikking van de slijmvliezen wat suggereert dat de patiënt een hoog risico heeft op het ontwikkelen van een acute ziekte. Patiënten met asymptomatische galstenen/gruis en verder een normale echografie mogen met goedkeuring van de onderzoeker in de studie worden opgenomen..
- Tijdens de screeningperiode afwijkende bevindingen heeft, een andere medische aandoening heeft of laboratoriumwaarden heeft die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar zouden kunnen brengen.
- Behandeld is met een ander experimenteel geneesmiddel voorafgaand aan het eerste studiebezoek zonder een uitwasperiode te hebben ondergaan van 7 keer de eliminatiehalfwaardetijd van het experimentele middel.
- Een bekende overgevoeligheid heeft voor een of meer van de te testen producten of gerelateerde verbindingen.
- Tijdens de studie waarschijnlijk behandeld moet worden met geneesmiddelen die niet zijn toegestaan volgens het studieprotocol.
- Een voorgeschiedenis heeft van problemen met alcohol of drugs of op dit moment bekende problemen heeft met alcohol of drugs.
- Een geestelijke gesteldheid heeft waardoor hij/zij niet in staat is de aard, de omvang en de mogelijke gevolgen van de studie te begrijpen, en/of blijkt heeft gegeven van een niet-coöperatieve houding.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 24-06-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 3                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel       |
| Merknaam:       | Lanreotide PRF     |
| Generieke naam: | Lanreotide acetate |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 11-12-2014                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 03-06-2015                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 29-07-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 05-08-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 22-10-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 03-11-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 01-04-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-04-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 02-05-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 24-05-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam             |

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2016

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: 15-02-2017

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**

EudraCT

**ID**

EUCTR2014-002389-62-NL

**Register**

CCMO

**ID**

NL51243.078.14