

Fase 2 onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van CORT125134 voor de behandeling van endogeen syndroom van Cushing

Gepubliceerd: 27-07-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid van CORT125134 bij patiënten met endogeen cushingsyndroom. Het secundaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van het bewijs van verminderde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47012

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CORT125134-451 bij syndroom van Cushing

Aandoening

- Aandoeningen van de bijnier

Synoniemen aandoening

Syndroom van Cushing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Corcept Therapeutics Incorporated

Overige ondersteuning: Corcept Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CORT125134-451, Diabetes type II, Het endogeen syndroom van Cushing, Hoge bloeddruk

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Belangrijkste werkzaamheidsbeoordelingen

- * Orale glucosetolerantietest (alleen subgroep met aangetaste glucosetolerantie/diabetes)

- * Ambulante BD-meting (alleen subgroep met hypertensie)

Secundaire uitkomstmaten

Verkenkende werkzaamheidsbeoordelingen

- * Algemene beoordeling door de arts

- * HbA1c

- * Fructosamine

- * Adiponectine

- * 24-uurs-urine: vrij cortisol (urinary free cortisol, UFC) met creatininebepaling

- * Cortisol in het speeksel laat op de avond

- * Lichaamsgewicht, tailleomvang

- * Beck Depressie-inventaris (BDI-II), Trail Making Test, Cushing-syndroom

KvL-enquête

- * Lipidepanel

- * Zit-sta-test
- * Bepaling concentratie geslachtshormonen
- * Karakterisering menstruatiecyclus (premenopauzale vrouwen die geen anticonceptie gebruiken)
- * Stollingsonderzoek
- * Biomarkertesten voor de glucocorticoïdereceptor (GR)
- * Botmarkers (serum alkalisch fosfatase, osteocalcine, type 1 collageen-N-telopeptiden [NTx] in urine, calcium in 24-uurs-urine van UFC-bepaling)
- * Markers voor de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA)), waaronder de concentratie van plasma-ACTH en serumcortisol
- * ACTH-precursors
- * Concentratie van ultra-sensitief C-reactief proteïne (hs-CRP)
- * Calcium en natrium in 24-uurs-urine
- * Insulin-like growth factor (IGF-1)
- * Schildklierfunctieonderzoek

Farmacokinetiek

De concentratie van CORT125134 en metabolieten in het bloed zal in week 2, 6 en 10 voorafgaand aan dosering en 1, 2, 4, 6 en 8 uur na dosering worden gemeten, en in week 4, 8 en 12/bij voortijdige beëindiging (early termination, ET) alleen voorafgaand aan de dosering.

Veiligheid

Veiligheid wordt beoordeeld door bevindingen uit lichamelijk onderzoek, vitale functies, ecg's, zwangerschapstesten, klinisch laboratoriumonderzoek (hematologie en klinische chemie), bijwerkingen (adverse events, AE) en gelijktijdig gebruikte medicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CORT125134 (relacorilant) is een potente, selectieve glucocorticoïdereceptor (GR)-antagonist die ontwikkeld wordt voor de behandeling van cushingsyndroom. Glucocorticoïdereceptor-antagonisme is een bewezen actiemechanisme voor de behandeling van de hyperglykemie secundair aan hypercortisolisme bij volwassen patiënten met cushingsyndroom. Aangezien het actiemechanisme vergelijkbaar is met dat van mifepriston, met als uitzondering dat het de progesteronreceptor niet bindt, kan CORT125134 de behandeling zijn voor cushingsyndroom zonder de beperkingen van progesteronreceptor-antagonisme.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid van CORT125134 bij patiënten met endogeen cushingsyndroom. Het secundaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van het bewijs van verminderde cortisolactiviteit na behandeling met CORT125134 bij patiënten met endogeen cushingsyndroom, op basis van verbetering qua bloedglucosecontrole en/of bloeddruk (BD).

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2-, open-label-onderzoek met twee dosisgroepen (15 patiënten/groep), elk met twee stapsgewijze dosisescalaties. Omdat de formulering van het onderzoeksgeneesmiddel voor dit protocol is bijgewerkt (voor verbeterde stabiliteit) en de relatie blootstelling:dosis anders is dan bij de in het initiële fase 1-onderzoek, CORT125134-120, gebruikte formulering, zal er bij elk dosisniveau * 2 weken na de eerste dosis en na elke dosisescalatie * een volledig steady-state-FK-profiel worden bepaald. De dosisescalatie staat onder toezicht van een onafhankelijke gegevenstoetsingscommissie (data review committee, DRC) met als specifiek doel de blootstelling van de patiënt (AUC_{0-24h}) op een waarde van *40 µg*h/ml te houden (overeenkomstig de

ondersteunende toxicologiegegevens).

Onderzoeksproduct en/of interventie

CORT125134, oraal toegediend bij nuchtere patiënten in capsules met 50 mg CORT125134: Groep 1: 100 mg/dag voor 4 weken, vervolgens 150 mg/dag voor 4 weken, vervolgens 200 mg/dag voor 4 weken Groep 2: 250 mg/dag voor 4 weken, vervolgens 300 mg/dag voor 4 weken, vervolgens 350 mg/dag voor 4 weken, vervolgens 400 mg/dag voor 4 weken

Inschatting van belasting en risico

CORT125134 is een krachtige en selectieve GR antagonist die wordt ontwikkeld voor de behandeling van het syndroom van Cushing. Antagonisme van de glucocorticoïde receptor werd gevonden als het werkingsmechanisme voor de behandeling van de hyperglycemie, als gevolg van hypercortisolisme bij volwassenen met het syndroom van Cushing. Dit resulteerde in de goedkeuring van mifepristone.

Het werkingsmechanisme van CORT125134 is vergelijkbaar met die van mifepriston, behalve dat CORT125134 niet bindt aan de progesteron receptor. Het wordt verwacht dat één van de voordelen van CORT125134 in de behandeling van het syndroom van Cushing een gebrek aan progesteron receptor antagonisme is, waardoor er mogelijk geen ongewenste endometrial effecten zullen optreden (zoals bijvoorbeeld endometrium hypertrofie en de mogelijkheid op onregelmatige vaginale bloedingen en / of onderbreking van de therapie).

Bovendien, werd in de vorige fase I studies CORT125134 aangetoond veilig te zijn en werd het over het algemeen goed verdragen na enkelvoudige doses tot 500 mg of herhaalde doses tot 250 mg eenmaal daags.

Rekening houdend met de voorgestelde benadering voor het invoeren CORT125134 aan patiënten met het syndroom van Cushing voor beter begrip van de veiligheid, tolerantie, PK, en mogelijke werkzaamheid, wordt het totale voordeel-risico ratio als gunstig beschouwd in deze patiëntenpopulatie.

Contactpersonen

Publiek

Corcept Therapeutics Incorporated

Commonwealth Drive 149
Menlo Park, California 94025

US

Wetenschappelijk

Corcept Therapeutics Incorporated

Commonwealth Drive 149
Menlo Park, California 94025
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)

Patiënten dienen voorafgaand aan het onderzoek te voldoen aan elk van de volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor deelname:

1. Is een mannelijke of vrouwelijke volwassene, leeftijd 18-80 jaar
2. Heeft de diagnose endogeen Cushing-syndroom, bevestigd door:

Minstens twee van de volgende testcriteria:

- * Vrij cortisol in urine overschrijdt de bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) (50,0 *g/24 h) in minstens 2 en maximaal 4 bepalingen in 24-uurs-urine binnen de 3 weken vóór dag 1 (baseline)
- * Cortisol in het avondspeeksel overschrijdt de ULN (in minstens 2 en maximaal 4 speekselmonsters afgenomen met een salivette) binnen de 3 weken vóór dag 1 (baseline)
- * Gebrek aan cortisolsuppressie (>1,8 *g/dl cortisol in het serum), in een dexamethasonsuppressietest met ofwel nachtelijk 1 mg, ofwel 2 mg in een 48-uurstest tijdens de screening of binnen 12 weken van het ondertekenen van het toestemmingsformulier.

En

Dient minstens twee van de volgende klinische symptomen van Cushing-syndroom te vertonen:

- * Gezichtskenmerken die duiden op aanwezigheid van Cushing-syndroom (vollemaansgezicht, dorsocervicaal vetkussen, plethora)
 - * Verhoogd lichaamsgewicht of centrale obesitas
 - * Proximale spierzwakte
 - * Lage botdichtheid (*dual energy X-ray*-absorptiometrie [DEXA] $T < -1,0$)
 - * Psychiatrische symptomen (inclusief depressie of psychose)
 - * Hirsutisme en/of paarse striae en/of acne
 - * Gemakkelijk ontstaan van blauwe plekken ;Een patiënt met bijnierschorsletsel kan ook in aanmerking komen als er, op basis van de uitkomst van een dexamethasonsuppressietest, sprake is van autonome cortisolsecretie en er ondersteunend bewijs is voor een klinisch significante overmaat aan cortisol. Voor dergelijke patiënten moet het volgende gelden:
 - * Radiologische bewezen uni- of bilaterale bijnierziekte (nodules, hyperplasie)
 - * Gebrek aan cortisolsuppressie ($>5 \mu\text{g/dl}$ serum cortisol) in een dexamethasonsuppressietest met ofwel nachtelijk 1 mg, ofwel 2 mg in een 48-uurstest tijdens de screening
 - * Laag of gesupprimeerd ACTH ($<10 \text{ pg/ml}$) ter bevestiging van ACTH-onafhankelijkheid
 - * Aanwezigheid van minstens twee comorbiditeiten die mogelijk verband houden met de overmaat aan cortisol (bijv. diabetes type 2, hypertensie, obesitas, osteoporose), waarvan er minstens één medicamenteus niet afdoende onder controle is.
3. Vereist medische behandeling voor hypercortisolemie (d.w.z. voor patiënten bij wie chirurgie of bestraling gecontra-indiceerd of geweigerd is) ;Voorbeelden zijn inclusief maar niet beperkt tot patiënten met de Ziekte van Cushing die chirurgie en/of bestraling hebben ondergaan en bij wie aanvullende chirurgie niet wordt aanbevolen, de novo-patiënten met Ziekte van Cushing die vanwege comorbiditeiten niet geschikt zijn voor chirurgie en patiënten met ectopisch ACTH-afhankelijk Cushing-syndroom bij wie de tumor niet kan worden gelokaliseerd of volledig kan worden verwijderd.
4. Voldoet aan minstens één van de volgende criteria:
- * Heeft diabetes mellitus type 2, bevestigd tijdens het screeningbezoek met een nuchter glucose $>126 \text{ mg/dl}$ en een plasmagluucose $>200 \text{ mg/dl}$ in de oGTT [orale glucosetolerantietest] na 2 uur;*
 - * Vertoont een afwijkende glucosetolerantie (2-uurs oGTT-plasmagluucose in het bereik $>140 \text{ mg/dl}$ tot $<200 \text{ mg/dl}$);*
 - * Heeft hypertensie (gemiddelde systolische BD van 130-170 mmHg en/of gemiddelde diastolische BD van 85-110 mmHg) op basis van ambulante, 24-uurs-BD-meting;
5. Neemt, in geval van anti-diabeticagebruik een stabiele dosis (d.w.z. de patiënt kan binnen 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel niet met nieuwe medicatie beginnen of de dosis wijzigen)
6. Neemt, in geval van gebruik van antihypertensiva een stabiele dosis (d.w.z. de patiënt kan binnen 4 weken vóór de ambulante BD-meting bij de screening niet met nieuwe medicatie beginnen of de dosis wijzigen) ;
7. De kaliumconcentratie valt binnen het normale bereik ($3,5\text{-}5,3 \text{ mEq/l}$) bij de screening of is gecorrigeerd tot het normale bereik op dag 1
8. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd dienen bereid te zijn tot het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode van 30 dagen vóór dag 1 tot 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner dienen in te stemmen met 2 vormen van anticonceptie, waarvan één een dubbele barrièremethode moet zijn, van dag 1 tot 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Zeer effectieve anticonceptiemethoden omvatten onthouding, orale anticonceptiemiddelen in combinatie met een barrièremethode, diafragma met vaginaal zaaddodend middel, spiraaltje, condoom en gebruik van zaaddodend middel door de partner, en chirurgische sterilisatie (*6 maanden

na chirurgie).

9. (Vrouwelijke patiënten): hebben een negatieve serumzwangerschapstest tijdens de screening en een negatieve baseline-urinezwangerschapstest (dag 1)

10. Heeft een levensverwachting van minstens 6 maanden

11. Is in staat om gedurende 22 weken in groep 1 en 26 weken in groep 2, deel te nemen aan het onderzoek, inclusief terug te komen naar het onderzoekcentrum om te voldoen aan de in het protocol beschreven veiligheids- en werkzaamheidsbeoordelingen

12. Is in staat om het toestemmingsformulier te lezen en te begrijpen en met het onderzoekspersoneel te communiceren

13. Geeft voorafgaand aan enige onderzoeksprocedure schriftelijke toestemming voor deelname aan het onderzoek en begrijpt dat hij/zij de vrijheid heeft om zich op elk moment terug te trekken uit het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan één of meer van de volgende exclusiecriteria komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek:

1. Heeft niet-endogene hypercortisolemie

2. Heeft pseudo-Cushing-syndroom. Patiënten met bekend of verdacht pseudo-Cushing-syndroom op basis van medische voorgeschiedenis (zoals patiënten met ernstige obesitas, zware depressie of een voorgeschiedenis met alcoholisme) dienen een dexamethason-CRH/DDAVP-stimulatietest te ondergaan om deze mogelijkheid te bevestigen of uit te sluiten.

3. Heeft niet-gereguleerde, klinisch significante hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie

4. Heeft matig gereguleerde hypertensie, gedefinieerd als een systolische BD >170 mmHg of een diastolische BD >110 mmHg bij de screening

5. Heeft nierfalen in stadium *4 (d.w.z. glomerulaire filtratiesnelheid *29 ml/min)

6. Heeft een verhoogd totaal bilirubine >1,5 x ULN of verhoogd alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) >3 x ULN

7. In geval van patiënten met diabetes of een afwijkende oGTT ten tijde van de screening: heeft binnen 3 maanden van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel een glycohemoglobinegehalte (HbA1c) >12%

8. Heeft een hemoglobine van <9 g/dl bij de screening

9. Heeft een klinisch significant afwijkend elektrocardiogram (ecg) bij de screening dat naar de mening van de onderzoeker de patiënt ongeschikt maakt voor deelname aan het onderzoek

10. Heeft bij de screening een bevestigd QTcF-interval >450 ms voor mannen en >470 ms voor vrouwen (gecorrigeerd met de formule van Fridericia) in aanwezigheid van een normaal QRS interval (QRS <120 ms) of een voorgeschiedenis met meer risicofactoren voor torsades de pointes

11. Ondergaat op dit moment chemotherapie voor een Cushing-syndroom-gerelateerde tumor

12. Heeft binnen 1 jaar voorafgaand aan screeningperiode bestralingstherapie ondergaan voor een Cushing-syndroom-gerelateerde tumor

13. Staat gepland voor chirurgie of bestralingstherapie voor een Cushing-syndroom-

gerelateerde tumor tijdens het onderzoek

14. Gebruikt of voorziet gebruik van één of meer van de volgende behandelingen voor Cushing-syndroom, specifiek:

* Bijnierremmers: metyrapon, ketoconazol, fluconazol, aminoglutethimide of etomidaat van 4 weken vóór de baseline (dag 1) tot en met het follow-up-bezoek

* Adrenolytica:

o Voor groep 1: enige patiënt die mitotaan gebruik

o Alleen voor groep 2: patiënten met bijnierschorscarinomen die mitotaan gebruiken in een dosis die niet vanaf minstens 2 maanden vóór de baseline (dag 1) stabiel is geweest, of bij wie naar verwachting de dosis mitotaan zal stijgen vóór beëindiging van toediening van het onderzoeksgeneesmiddel

* Neuromodulerende geneesmiddelen werkzaam op het niveau van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras: serotonine-antagonisten (cyproheptadine, ketanserine, retanserine), dopamine-agonisten (bromocriptine, cabergoline), gamma-aminoboterzuur-agonisten (natriumvalproaat) en somatostatinerceptor-liganden (octreotide in langwerkende vorm [long-acting release, LAR], pasireotide LAR, lanreotide) vanaf 8 weken vóór de baseline (dag 1) tot en met het follow-up-bezoek. Gebruik van kortwerkende somostatine-analogen (ocreotide, pasireotide) vanaf 4 weken vóór de baseline (dag 1) tot en met het follow-up-bezoek.

* Mifepriston, vanaf 6 weken vóór de baseline (dag 1) tot en met het follow-up-bezoek

15. Begint of verhoogt (of voorziet start of verhoging van) de dosis van een antidepressivum (bijv. selectieve serotonineheropnameremmers of tricyclische verbindingen) vanaf 6 weken vóór de baseline (dag 1) tot en met het eind van de dosering van het onderzoeksgeneesmiddel

16. Begint of verhoogt (of voorziet de start of verhoging van) de dosis van een lipideverlagend geneesmiddel vanaf 4 weken vóór de baseline (dag 1) tot en met het follow-up-bezoek

17. Geeft borstvoeding

18. Heeft een acuut of niet-stabiel medisch probleem dat zou kunnen verergeren door de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel

19. Heeft een voorgeschiedenis met overgevoeligheid voor of een ernstige reactie op het onderzoeksgeneesmiddel, een vergelijkbare geneesmiddelenklasse of bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel

20. Heeft in de 30 dagen vóór de baseline (dag 1) of binnen een periode van minder dan vijf keer de halfwaardetijd van het geneesmiddel, al naar gelang wat langer is, enig onderzoeksgeneesmiddel gebruikt

21. Dient naar de mening van de onderzoeker niet aan het onderzoek deel te nemen of is mogelijk niet in staat om het onderzoeksschema te volgen

22. Heeft bekende hiv- of hepatitis B- of C-infectie

23. Is familie van één van de medewerkers van de sponsor, van de onderzoeker of van personeel van het centrum dat direct bij het onderzoek betrokken is

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:	26-10-2017
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	CORT125134

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2018
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	EUCTR2016-000899-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02804750
CCMO	NL58452.078.16