

Een fase 3, gerandomiseerde, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, multi-center onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van octreotide capsules te beoordelen bij patienten die voorheen injecties met somatostatine receptor ligands verdroegen en hiermee biochemisch onder controle waren.

Gepubliceerd: 17-07-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

* Om behoud van biochemische controle van octreotide capsules te onderzoeken en te vergelijken met die van placebo bij patiënten met acromegalie, die voorheen biochemische controle op SRLs lieten zien.* Om behoud van biochemische controle, gebaseerd...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48842

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Optimal

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
- Endocriene neoplasmata benigne
- Zenuwstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

Acromegalie, hypofyse tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chiasma, Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor is Chiasma Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acromegalie, capsules, ocreotide, placebo-gecontroleerd

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het deel van de patiënten die hun biochemische controle/respons behouden aan het einde van de placebo-gecontroleerde periode (DPC). Hierbij is behoud van biologische respons gedefinieerd als het gemiddelde van de laatste 2 waarden zoals bepaald tussen week 34 en 36 tijdens de DPC. Als de gemiddelde IGF-1 waarde $\leq 1 \times \text{ULN}$, dan zal de patient worden beschouwd als een responder. Indien de gemiddelde IGF-1 waarde $> 1 \times \text{ULN}$, dan zal de patiënt worden geclassiceerd als een non-responder. Patiënten die de DPC hun behandeling met capsules tijdens de DPC stoppen met wat voor reden dan ook zullen sowieso worden geclassiceerd als een non-responder voor de primaire analysis, ongeacht hun IGF-1 waarden.

Secundaire uitkomstmaten

- Deel van de patiënten die hun GH respons behouden (i.e., $\text{GH} < 2.5 \text{ ng/mL}$) bij week 36, van hen die reeds responders waren (i.e., $\text{GH} < 2.5 \text{ ng/mL}$) op SRL injecties bij screening. GH respons is gedefinieerd als de gemiddelde ,

geïntegreerde GH waarde, gebaseerd op 5 metingen elk 30 minuten van elkaar bepaald.

- Tijd tot verlies van response, waarbij 'verlies van respons' is gedefinieerd als het eerste tijdstip waarbij de IGF-1 bij twee opeenvolgende bezoeken een waarde heeft van $> 1 \times \text{ULN}$, nadat de patiënt minimaal 2 weken is behandeld met 4 capsules per dag.
- Tijd tot verlies van response, waarbij 'verlies van respons' is gedefinieerd als het eerste tijdstip waarbij de IGF-1 bij twee opeenvolgende bezoeken een waarde heeft van $> 1.3 \times \text{ULN}$, nadat de patiënt minimaal 2 weken is behandeld met 4 capsules per dag.
- Deel van de patiënten dat "rescue" behandeling start vóór en tijdens week 36.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acromegalie is een zeldzame stoornis met disproportionele skelet, weefsel, en orgaangroei voortkomend uit hyperuitscheiding van groeihormoon (GH) en insuline-achtige groeifactor 1 (IGF-1). De verhoogde GH en IGF-1 waarden leiden ook naar een grote verscheidenheid aan cardiovasculaire, ademhalings-, endocriene, en metabole co-morbiditeit. Bij meer dan 95% van gevallen wordt de etiologie toegekend aan een GH-producerende goedaardige hypofyse adenoom (Ben-Shlomo and Melmed, 2008; Melmed, 2009; Melmed et al., 2009). Behandelingsopties voor acromegalie houden in operatieve resectie van het hypofyse-adenoom, bestraling en medicatie om GH en IGF-1 niveaus te reduceren tot normale waarden. Momenteel zijn er drie medicatieklassen beschikbaar voor de behandeling van acromegalie: somatostatine receptor ligands (SRLs) of somatostatine analogen (octreotide, lanreotide en pasireotide), dopamine agonisten (bromocriptine en cabergoline), en een GH receptor antagonist (pegvisomant) (Melmed et al., 2009; Melmed et al., 2014). SRLs zijn tegenwoordig de meest gebruikte medicatie om acromegalie te controleren. Chiasma heeft octreotide capsules ontwikkeld, een nieuwe verschijningsvorm van octreotide voor orale afgifte. Het is een enterisch omhulsel gevuld met een olie-achtige suspensie van onveranderde octreotide, gemengd met substanties die

zorgen voor een tijdelijke verhoging van permeabiliteit (transient permeability enhancer (TPE®) 1. Door het enterische omhulsel kan de capsule de maag passeren en uiteenvallen als het de hogere pH van de dunne darm bereikt om de inhoud van de octreotide capsule vrij te geven.

Octreotide capsules zouden voordelen kunnen bieden t.o.v. voorloper therapie. Het klinische programma heeft laten zien dat octreotide capsules een gunstig risico/voordeel profiel hebben. Het heeft aangetoond een veilige en werkzame therapie te zijn voor acromegalie patiënten die eerder behandeld zijn geweest met somatostatine analoog injecties en vervullen een belangrijke behoefte bij deze patiëntpopulatie waar nog niet aan tegemoetgekomen was.

In een brief aan de sponsor heeft de Amerikaanse registratie-overheid (FDA) wel aangegeven dat er een omissie zit in het onderzoeksdossier. Chiasma dient middels een nieuw klinisch onderzoek substantieel bewijs te leveren dat behandeling van acromegalie patiënten met octreotide capsules die effecten oplevert die het claimt bij aanbevolen gebruik. Het studie-design, de uitvoering van de studie en de primaire analyse dient de bias te minimaliseren zodat een gemeten effect slechts is terug te voeren naar tot de octreotide capsules en niet naar een verstorende factor confounder). De FDA beveelt ten eerste aan dit middels een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerde studie te doen.

Doel van het onderzoek

- * Om behoud van biochemische controle van octreotide capsules te onderzoeken en te vergelijken met die van placebo bij patiënten met acromegalie, die voorheen biochemische controle op SRLs lieten zien.
- * Om behoud van biochemische controle, gebaseerd op GH, van octreotide capsules te vergelijken met die van placebo.
- * Om het veiligheidsprofiel van octreotide capsules te vergelijken met placebo capsules.

Voor de extensie studie geldt de volgende doelstelling:

- * Het bepalen van de werkzaamheid en veiligheid van octreotide capsules op lange termijn bij patiënten met acromegalie.

Onderzoekopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerde, dubbel-blind, placebo gecontroleerde, multicenter studie om de werkzaamheid en veiligheid van octreotide capsules te beoordelen bij patiënten die voorheen injecties met somatostatine receptor ligands verdroegen en hiermee biochemisch onder controle waren.

De hoofdstudie zal uit drie fases bestaan: een Screeningsfase (van maximaal 8 weken), een dubbel-blinde behandelingsfase (36 weken) en een Follow-up fase (van maximaal 12 weken).

Voor geschikte patiënten is er een Extensie Behandelingsfase van minimaal een jaar, en die zal blijven duren totdat de studiemedicatie commercieel

beschikbaar is in het desbetreffende land of als de Sponsor besluit om de studie te beëindigen.

Een sturende commissie (SC) zal als raadgevend orgaan voor de sponsor dienen om overzicht op de studie-uitvoering te behouden en om een succesvolle uitvoering te steunen.

Een Onafhankelijke Data Monitoring Commissie (IDMC) zal acteren in een raadgevende hoedanigheid voor de sponsor om patiëntveiligheid te monitoren gedurende de studie.

Meer expliciete uitleg omtrent het studiedesign volgt in de 'Interventie' sectie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een maximaal 8-weken durende Screeningsfase worden geschikte patiënten, die biochemisch gecontroleerd zijn (gedefinieerd als IGF-1 > 1.0 × ULN), gerandomiseerd naar een groep die maximaal 36 weken (DPC) zullen worden behandeld met octreotide capsules of placebo capsules. Patiënten die tijdens de 36 weken een verslechtering te zien geven in symptomen of IGF-1 waarden, zullen door de behandelend arts terug worden gezet op de SRL injecties en gevraagd de 36 weken af te ronden volgens protocol. Patiënten die de hoofdstudie (Screening, en DPC), volledig hebben doorlopen (al dan niet op capsules danwel op de SRL injecties) en voldoen aan bepaalde criteria, wordt aangeboden aan de Studie Extensie fase deel te nemen. Hierbij zullen zij octreotide capsules ontvangen voor minimaal een jaar en eventueel langer tot het product geregistreerd en verkrijgbaar is in het betreffende land, of de sponsor besluit de studie te beëindigen. Patiënten die de 36 weken niet hebben afgerond volgens protocol, en patiënten die niet aan de Studie Extensie fase willen deelnemen, zullen 2 follow-up bezoeken afleggen. Zij zullen terugkeren naar hun behandeling van voor de studie.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van octreotide capsules komen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van octreotide maar zonder de reacties op de insteekplek. Geen nieuwe AE's m.b.t. de nieuwe formule of verandering in toedieningsweg werden ontdekt in het klinische (en non-klinische) ontwikkelingsprogramma. De meest voorkomende lichaamssystemen (SOC) geassocieerd met de gerapporteerde AE's, waren gastro-intestinale stoornissen, zenuwstelsel stoornissen en spier-skelet en bindweefsel stoornissen, overeenkomend met het bekende veiligheidsprofiel van octreotide.

De volgende bijwerkingen afhankelijk van hoe gewoon of zeldzaam ze zijn, zouden veroorzaakt kunnen worden door orale octreotide in de studie: Veel voorkomend (komt bij meer dan 10 van de 100 patiënten voor): misselijkheid, diarree, hoofdpijn, pijn in uw gewrichten, zwakte, gezwollen voeten en enkels, buitensporig zweten. Minder vaak voorkomend (komt bij 5-10 van de 100 patiënten voor): indigestie, overmatige gasvorming in uw maag, buikpijn, opgeblazen gevoel van de buik, braken, zwak voelen, rugpijn, vermoeidheid, verkoudheid, griep, infectie van bovenste luchtwegen, hypertensie, galstenen.

Vaak gemelde bijwerkingen gemeld met octreotide-injecties omvatten ook verhoogde bloedglucose, verlaagde bloedglucose, verlaagd schildklierhormoon en mogelijk effect op hartritme en hartslag (geleidingsafwijkingen).

In studies met Octreotide capsules die al beëindigd zijn, begonnen bijwerkingen gerelateerd aan de spijsvertering gewoonlijk binnen 8 weken van behandelingsstart en duurden kort.

Vier patiënten hadden ernstige bijwerkingen (die ziekenhuisopname vereisten) die werden beoordeeld als mogelijk gerelateerd aan octreotide capsules. 3 hadden galstenen en één patiënt had geelzucht (geel wordende huid) en verhoogde leverenzymen (indicatief voor schade aan levercellen). Deze bijwerkingen werden ook gerapporteerd met octreotide injecties. Het is onbekend of deze bijwerkingen meer of minder vaak optreden met octreotide capsules vergeleken met octreotide injecties.

De risico's/bijwerkingen die gezien werden door het gebruik van cabergoline omvatten: Voorkomend bij meer dan 1 op 100 patiënten: misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid, constipatie, zwakte/gebrek aan energie, vermoeidheid, buikpijn, sufheid/slaperigheid, balansstoornis/licht in het hoofd, depressie, intense of ongewone verlangens.

MOGELIJKE RISICO'S EN ONGEMAKKEN DIE AAN BLOEDPRIKKEN GERELATEERD WORDEN.

Gedurende deze studie zullen kleine hoeveelheden bloed geprikt worden uit een ader en gebruikt voor testen die artsen helpen beoordelen hoe het met patiënten gaat. Bloedprikken kan pijn veroorzaken op de plek waar de naald naar binnen gaat en er is een klein risico op een blauwe plek of infectie op de plek waar de naald naar binnen gaat. Sommige mensen worden duizelig, hebben een maag die van streek is, of vallen flauw als bloed geprikt wordt.

VOORTPLANTINGSRISICO'S

Mannen die kinderen kunnen krijgen, moeten ermee instemmen geboortebeperkingsmethoden te gebruiken. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten een bloedtest ondergaan die laat zien dat ze niet zwanger zijn, voordat ze in de studie kunnen worden opgenomen. Ze krijgen ook een zwangerschapsbloedtest als ze naar het ziekenhuis komen voor hun studievizite aan het einde van elke studiefase. Als ze zwanger kunnen worden, moeten ze ermee instemmen geboortebeperkende methoden toe te passen.

Contactpersonen

Publiek

Chiasma, Inc.

460 Totten Pond Road Suite 530
Waltham MA 02451

US

Wetenschappelijk

Chiasma, Inc.

460 Totten Pond Road Suite 530
Waltham MA 02451
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)

1. Volwassen proefpersonen 18 en ouder ten tijde van het eerste screening bezoek.
2. Patiënten met actieve acromegalie, gedefinieerd als gedocumenteerd bewijs van GH-uitscheidende hypofyse tumor gebaseerd op een MRI/pathologie rapport en een gedocumenteerd bewijs van IGF niveau's $\geq 1.3 \times \text{ULN}$. Dit dient tenminste 3 maanden te zijn na de operatie aan de schildklier te zijn voor patiënten die een schildklier operatie hebben ondergaan.
3. Krijgen parenterale SRL monotherapie (octreotide of lanreotide maar geen pasireotide) voor tenminste 6 maanden waarvan tenminste de laatste 3 maanden op een stabiele dosering.
4. Een gemiddelde IGF-1 waarde van $\leq 1 \times \text{ULN}$ tijdens 2 metingen verkregen gedurende de screeningsperiode.
5. Patiënten die ten tijde van de screening in staat zijn om en willen willen voldoen aan de vereisten van het protocol.
6. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen dienen een acceptabele contraceptie methode te gebruiken. Acceptabele methoden houden in hormonale contraceptie (orale contraceptiva, pleister, implantaat en injectie), intra-uterine hulpmiddelen, of dubbele barrière methoden (bv. vaginaal diafragma / vaginale spons plus condoom, of condoom met zaaddodende gel),

seksuele onthouding of een gesteriliseerde partner. Vrouwen mogen operatief gesteriliseerd zijn of tenminste 1 jaar post-menstrueel zijn. Vrouwen die een orale contraceptie nemen die levonorgestrel bevat, zouden ofwel hun behandeling moeten veranderen (tenminste een maand voor de eerste studiemedicatie dosering) ofwel een mechanische barrière methode moeten gebruiken.

7. Patiënten die in staat zijn een geschreven patiënteninformatie- en toestemmingsformulier om deel te nemen aan de studie te begrijpen en te ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die injecties van langwerkende SRL's niet volgens voorschrift nemen (niet de aangegeven dosering of doseringsinterval, bijv. 60 of 90 mg lanreotide iedere 8 weken of 30 mg octreotide elke 6 tot 8 weken).
2. Patiënten die eerder deelnamen aan CH-ACM-01 of OOC-ACM-302 (MPOWERED).
3. Symptomatische cholelithiasis.
4. Conventionele of stereotactische bestraling ergens in het verleden.
5. Ondergane hypofyse-operatie binnen 6 maanden van screening of een operatie aan de hypofyse (of elke andere operatie die de uitvoering of uitkomst van de studie kan beïnvloeden) die is gepland tijdens de hoofdstudie.
6. Hoog-risico patroon 1 van hypofyse tumor locatie op de hypofyse MRI/Computer Tomografie (CT) volgens de medische geschiedenis, of volgens de meest recente MRI.
7. Geschiedenis van instabiele angina of acuut myocard infarct binnen 12 weken voorafgaand aan de screeningsvisite of een andere klinisch significante cardiale ziekte ten tijde van de screening zoals beoordeeld door de hoofdonderzoeker.
8. Elke klinisch significante ongecontroleerde zenuwstelsel, gastro-intestinale (GI), nier, long, of hepatische samengaande ziekte die in de ogen van de onderzoeker een deelname van de patiënt uitsluit.
9. Bewijs van een actieve kwaadaardige ziekte of maligniteit gediagnosticeerd binnen het afgelopen jaar (behalve basaal cel carcinoom en ongecompliceerde - tot stadium 1 squamous cel carcinoom die weggesneden en genezen is).
10. Bekende allergie of hypergevoeligheid voor een van de testproducten of materialen.
11. Bekende ongecontroleerde diabetes gedefinieerd als zijnde een nuchtere glucosewaarde $>150\text{mg/dl}$ (8.3 mmol/l) of geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c)* 8% (patiënten mogen opnieuw gescreend worden nadat diabetes onder adequate controle gebracht is, of als $\text{HbA1c} < 8\%$).
12. Bekende defecten in visuele velden a.g.v. optische chiasma compressie of andere neurologische tekenen, gerelateerd aan de hypofyse tumormassa. Patiënten met een lange standing (>12 maanden) gefixeerde, minimale defecten kunnen in aanmerking komen, per geval te beoordelen na consultatie met de medische monitor.
13. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden gedurende de studie.
14. Bekend verleden van immunodeficientie (b.v. HIV positief).
15. ALT, AST, ALP $> 3 \times \text{ULN}$ of Total Bilirubine $>1.5 \times \text{ULN}$.
16. Ondergane zware operatie/operatieve therapie met welke oorzaak dan ook binnen vier

weken voor inclusie of geplande procedure gedurende de studie.

17. Bekend hypothyroïdisme of hypocortisolisme niet adequaat behandeld met een stabiele dosis thyroïde of steroïde hormoonvervangingstherapie > =12 weken.

18. Elke toestand die studiedeelnemers of de interpretatie van studieresultaten in gevaar brengt (bv.. een klinisch significante of abnormale klinische laboratorium bevinding gedurende screening), of het vermogen om geïnformeerd toestemming te kunnen geven nadelig zou kunnen beïnvloeden (bv.. geestelijke stoornis).

19. Geschiedenis van medicatie of alcohol misbruik in de afgelopen 5 jaar.

20. Inname van onderzoeksmedicatie binnen 30 dagen voor begin van studiebehandeling.

21. Behandeling met pegvisomant binnen 24 weken voor het eerste screening bezoek.

22. Behandeling met dopamine agonisten binnen 12 weken voor het eerste screening bezoek.

23. Behandeling met pasireotide binnen 24 weken voor het eerste screening bezoek.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-08-2018
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MYCAPPSA
Generieke naam:	Ocreotide capsules

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-07-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:

METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2017-000737-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03252353
CCMO	NL61526.058.17