

Een onderzoek waarin het effect en de veiligheid van eenmaal per week toegediende somapacitan met dagelijks Norditropin® wordt vergeleken, evenals het beoordelen van de veiligheid op lange termijn van somapacitan in een basket-onderzoeksopzet bij kinderen met een korte lengte, hetzij klein geboren voor zwangerschapsduur of met syndroom van Turner, Noonan syndroom, of idiopathisch kleine lengte

Gepubliceerd: 02-06-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506927-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Hoofddoel Het primaire doel van deze studie is het bevestigen van de non-inferioriteit van eenmaal per week somapacitan in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55970

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REAL 8

Aandoening

- Overige aandoening
- Endocriene en klierandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Groeistoornis, Kleine lengte

Aandoening

groeistoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novo Nordisk

Overige ondersteuning: Novo Nordisk

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Basket studie, Norditropin®, somapacitan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

lengte groei snelheid gerapporteerd voor elke indicatie afzonderlijk. Van

baseline (week 0) tot bezoek 7 (week 52) in cm/jaar

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire eindpunten

- Verandering in lengte SDS gerapporteerd voor elke indicatie afzonderlijk.

Van baseline (week 0) tot bezoek 7 (week 52). Eenheid: -10 tot +10

- Verandering in IGF-I SDS gerapporteerd voor elke indicatie afzonderlijk. Van

baseline (week 0) tot bezoek 7 (week 52). Eenheid: -10 tot +10

- Verandering in nuchtere plasmaglucose gerapporteerd voor elke indicatie afzonderlijk. Van vertoning (bezoek 1) tot bezoek 7 (week 52) in mmol/L
- Verandering in nuchtere plasmaglucose gerapporteerd voor elke indicatie afzonderlijk. Van vertoning (bezoek 1) tot bezoek 15 (week 156) in mmol/L
- Wekelijkse gemiddelde somapacitanconcentratie (Cavg) op basis van populatie PK-analyse. Van bezoek 3 (week 4) tot bezoek 7 (week 52) in ng/ml

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Klein postuur

Een kleine postuur kan te wijten zijn aan verschillende etiologieën en de oorzaak kan een primaire of secundaire groeistoornis of idiopathisch zijn. Primaire groeistoornissen zijn intrinsiek aan de groeischijf en omvatten klinisch gedefinieerde syndromen en factoren die resulteren in klein geboren worden voor de zwangerschapsduur (SGA). Secundaire groeistoornissen worden verondersteld het milieu van de groeischijf te veranderen en omvatten groeihormoon (GH) -deficiëntie, stoornissen van de insuline-achtige groeifactor (IGF) -I as, waaronder IGF-I deficiëntie of resistentie, endocriene en metabole stoornissen, orgaansysteemstoornissen, ondervoeding, psychosociale stoornissen en iatrogene aandoeningen. Een gecombineerde aanpak van systematische fenotypering, gerichte genetische tests en whole-exome sequencing maakt het mogelijk om in ten minste 33% van de gevallen de onderliggende oorzaak van ISS te identificeren. De meerderheid heeft echter geen geïdentificeerde oorzaak. De aandoening is zeer heterogeen en kan familiaal of niet-familiaal zijn. Hoewel de lijst van secundaire groeistoornissen de afgelopen decennia nauwelijks is veranderd, is het aantal primaire groeistoornissen aanzienlijk toegenomen door het toenemende gebruik van nieuwe genetische technieken.

Behandeling van kleine postuur

GH verhoogt de groei door zowel een directe actie op de groeischijven als door het stimuleren van IGF-1-secretie, voornamelijk in de lever. Menselijke GH (hGH) heeft ook belangrijke effecten op het metabolisme van eiwitten, lipiden en koolhydraten, niet alleen tijdens de kindertijd, maar ook gedurende het hele volwassen leven. Het is van cruciaal belang om de lengte te maximaliseren met GH-therapie vóór het begin van de puberteit. Hoe eerder GH wordt gestart, hoe groter de kans dat het kind een lengte bereikt die geschikt is voor de doellengte.

Bij kinderen met een tekort aan endogene GH (GHD) stimuleert het gebruik van GH-substitutietherapie de lineaire groei en verhoogt het de groeisnelheid. In 1985, toen biosynthetische GH op grote schaal beschikbaar kwam, werd een groot aantal klinische studies gestart die het effect van GH onderzochten bij verschillende indicaties geassocieerd met kleine gestalte en normale GH-secretie. In de jaren die volgden, werd recombinant humaan GH (rhGH) behandeling goedgekeurd voor gebruik bij verschillende andere indicaties. Het werd eerst goedgekeurd voor de behandeling van kinderen met chronische nierinsufficiëntie in 1993, het syndroom van Turner (TS) in 1990, het Prader-Willi-syndroom (PWS) in 2000, korte kinderen geboren klein voor de zwangerschapsduur (SGA) in 2001, kinderen met idiopathische kleine gestalte (ISS) in 2003 en kinderen met het syndroom van Noonan (NS) in 2007. De reden voor deze behandeling is gebaseerd op de empirische observatie van groeiversnelling als reactie op GH-toediening, in plaats van op een pathofysiologische benadering.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506927-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Hoofddoel

Het primaire doel van deze studie is het bevestigen van de non-inferioriteit van eenmaal per week somapacitan in vergelijking met eenmaal daags Norditropin® in termen van longitudinale groei gemeten door bepaling van lengte groei snelheid in week 52 bij kinderen met elk van de vier indicaties SGA, TS, NS of ISS.

Belangrijkste secundaire doelstellingen

De belangrijkste secundaire doelstellingen van deze studie zijn het evalueren van zowel andere aspecten van longitudinale groei als het evalueren van de veiligheid, inclusief veiligheid op lange termijn, van eenmaal per week somapacitan in vergelijking met eenmaal daags Norditropin® in termen van veiligheidsparameters gemeten door glucosemetabolisme bij kinderen met elk van de vier indicaties SGA, TS, NS of ISS.

Bovendien moet de steady state farmacokinetiek van eenmaal per week somapacitan worden geëvalueerd bij kinderen met elk van de vier indicaties: SGA, TS, NS of ISS.

Onderzoeksopzet

Dit is een interventionele, multinationale, multicenter, gerandomiseerde, open-label, actieve comparator, fase 3 mandstudie ontworpen om het effect en de veiligheid van eenmaal wekelijkse dosering van somapacitan versus dagelijkse Norditropin® na 52 weken te vergelijken bij GH-behandelingsnaïeve kinderen met een kleine gestalte in elk van de indicaties SGA, TS, NS of ISS. De

belangrijkste behandelingsfase wordt gevolgd door een verlenging van 104 weken om de veiligheid verder te evalueren. De studie omvat vier substudies - één voor elk van de hierboven genoemde indicaties.

Het onderzoek bestaat uit:

- een screeningsperiode van maximaal 3 weken (maximaal 6 weken voor TS en NS)
- een interventieperiode van 52 weken
- een verlengingsperiode van 104 weken
- een follow-up periode van 30 dagen

Onderzoeksproduct en/of interventie

SGA: Deelnemers die in aanmerking komen worden op een 2:1:1 manier gerandomiseerd om ofwel somapacitan 0,24 mg/kg/week (2 van de 4 deelnemers), Norditropin® 0,035 mg/kg/dag (1 van de 4) of Norditropin® 0,067 mg/kg/dag (1 van de 4) te krijgen. TS, NS en ISS: Deelnemers die in aanmerking komen worden op een 2:1 manier gerandomiseerd om ofwel somapacitan 0,24 mg/kg/week (2 van de 3 deelnemers) of Norditropin® 0,05 mg/kg/dag (1 van de 3) te krijgen. De behandelingen zullen subcutaan worden toegediend. De behandelingsperiode van 52 weken zal worden gevolgd door een 2-jarige 1-arm verlengingsperiode met eenmaal wekelijkse dosering van somapacitan 0,24 mg/kg/week om de veiligheid te evalueren.

Inschatting van belasting en risico

Profijt beoordeling

Informatie verkregen uit deze studie zal de ontwikkeling van een groeihormoon product met klinische voordelen ten opzichte van de momenteel beschikbare producten voor kinderen met SGA, TS, NS en ISS ondersteunen.

Voor de meeste deelnemende kinderen vermindert de toediening van onderzoeksinterventie tijdens het onderzoek hoogstwaarschijnlijk de behandelingslast in vergelijking met de huidige beschikbare therapie, aangezien somapacitan eenmaal per week wordt toegediend.

De verwachting is dat veel deelnemende kinderen een verhoogde lengte groei snelheid zullen ervaren in vergelijking met de pre-studie ervaring.

Zowel kinderen die somapacitan als kinderen die Norditropin® krijgen, kunnen baat hebben bij de verhoogde aandacht tijdens de deelname aan het onderzoek, wat kan leiden tot een toename van de therapietrouw.

Conclusie algehele voordelen/risico evaluatie

Over het algemeen, het veiligheidsprofiel van somapacitan is vergelijkbaar met de bekende veiligheid profiel van dagelijkse groeihormoon producten bijvoorbeeld, Norditropin® en geen nieuwe veiligheidsproblemen zijn gevonden tijdens de uitvoering van de somapacitan studieprogramma.

Er zijn bekende risico's verbonden aan toediening van injecteerbare medicatie en procedurele risico's zoals beschreven in tabel 2.1. In deze studie wordt verwacht dat de risico's verbonden aan toediening van het onderzoeksproduct en

de risico's verbonden aan de onderzoeksprocedures vergelijkbaar zijn met wat wordt gezien in de routinematige klinische praktijk.

Meer gedetailleerde informatie over de bekende en verwachte voordelen en risico's en redelijkerwijs te verwachten bijwerkingen (AE) van somapacitan en Norditropin® kan worden gevonden in de respectieve IB's of eventuele updates hiervan.

Rekening houdend met de maatregelen die zijn genomen om het risico en de last voor kinderen die aan dit onderzoek deelnemen tot een minimum te beperken, worden de potentiële risico's die in verband met somapacitan zijn geïdentificeerd, gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die kunnen worden geboden aan kinderen met SGA, TS, NS en ISS.

Contactpersonen

Publiek

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
NL

Wetenschappelijk

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

6 - Een onderzoek waarin het effect en de veiligheid van eenmaal per week toegediend ... 23-06-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Geïnformeerde toestemming van ouder of wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger van deelnemer en kind, afhankelijk van de leeftijd, moet worden verkregen voordat studiegerelateerde activiteiten worden uitgevoerd. Studiegerelateerde activiteiten zijn alle procedures die worden uitgevoerd als onderdeel van het onderzoek, inclusief activiteiten om de geschiktheid voor het onderzoek te bepalen.
2. Geen eerdere blootstelling aan groeibevorderende therapie, inclusief maar niet beperkt tot groeihormoon, IGF-I en ghreline-analogen.

Van toepassing op kinderen met SGA:

3. Klein geboren voor de zwangerschapsduur (geboortelengte lager dan -2 SDS OF geboortegewicht lager dan -2 SDS OF beide) (volgens nationale normen).
4. Prepuberale kinderen:
 - a) Jongens:
 - Leeftijd boven of gelijk aan 2 jaar en 26 weken en jonger dan 11,0 jaar bij screening.
 - Testis volume lager dan 4 ml
 - b) Meisjes:
 - Leeftijd boven of gelijk aan 2 jaar en 26 weken en jonger dan 10,0 jaar bij screening.
 - Tanner stadium 1 voor borstontwikkeling: geen voelbaar kliervormig borstweefsel)
5. Verminderde lengte gedefinieerd als ten minste 2,5 standaardafwijkingen onder de gemiddelde lengte voor chronologische leeftijd en geslacht bij screening volgens de normen van Centers for Disease Control and Prevention.
6. Verminderde lengte groei snelheid gedefinieerd als geannualiseerde lengte groei snelheid onder het 50e percentiel voor chronologische leeftijd en geslacht volgens de normen van Prader berekend over een tijdspanne van minimaal 6 maanden en maximaal 18 maanden voorafgaand aan de screening.
7. Body Mass Index onder het 95e percentiel volgens Centers for Disease Control and Prevention, Body Mass Index-for-age groeigrafieken.

Van toepassing op meisjes met TS:

8. Bevestigde diagnose van TS door 30-cel (of meer) lymfocytenchromosomale analyse.
9. Prepuberale meisjes:
 - Leeftijd boven of gelijk aan 2 jaar en 26 weken en jonger dan 10,0 jaar bij screening.
 - Tanner stadium 1 voor borstontwikkeling: geen voelbaar kliervormig borstweefsel)
10. Verminderde lengte gedefinieerd als ten minste 2,0 standaardafwijkingen

onder de gemiddelde lengte voor chronologische leeftijd en geslacht bij screening volgens de normen van Centers for Disease Control and Prevention.

11. Historische lengte gemeten 6-18 maanden voorafgaand aan de screening.
12. Schildklierhormoonvervangingstherapie moet adequaat en stabiel zijn gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan randomisatie, indien van toepassing.

Van toepassing op kinderen met NS:

13. Klinische diagnose van NS volgens scorelijst Van der Burgt

14. Prepuberale kinderen:

a) Jongens:

- Leeftijd boven of gelijk aan 2 jaar en 26 weken en jonger dan 11,0 jaar bij screening.
- Testis volume lager dan 4 ml

b) Meisjes:

- Leeftijd boven of gelijk aan 2 jaar en 26 weken en jonger dan 10,0 jaar bij screening.
- Tanner stadium 1 voor borstontwikkeling: geen voelbaar kliervormig borstweefsel)

15. Verminderde lengte gedefinieerd als ten minste 2,0 standaardafwijkingen onder de gemiddelde lengte voor chronologische leeftijd en geslacht bij screening volgens de normen van Centers for Disease Control and Prevention.

16. Historische lengte gemeten 6-18 maanden voorafgaand aan de screening.

17. Schildklierhormoonvervangingstherapie moet adequaat en stabiel zijn gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan de randomisatie, indien van toepassing.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor het bestuderen van interventie(s) of gerelateerde producten.
2. Eerdere randomisatie in dezelfde deelstudie in deze studie.
3. Ontvangst van een geneesmiddel voor onderzoek binnen 3 maanden vóór screening of deelname aan een ander klinisch onderzoek op het moment van randomisatie.
4. Kinderen met vermoedelijke of bevestigde groeihormoondeficiëntie volgens de lokale praktijk.
5. Kinderen gediagnosticeerd met diabetes mellitus of screeningswaarden uit het centrale laboratorium van
 - a. nuchtere plasmaglucose boven of gelijk aan 126 mg/dl (7,0 mmol/l) of
 - b. HbA1c boven of gelijk aan 6,5%.
6. Huidige ontstekingsziekten die systemische behandeling met corticosteroïden vereisen gedurende langer dan 2 opeenvolgende weken in de laatste 3 maanden

voorafgaand aan de screening.

7. Kinderen die geïnhaleerde glucocorticoïdetherapie nodig hebben in een dosis van meer dan 400 µg/dag geïnhaleerde budesonide of gelijkwaardig (d.w.z. 250 µg/dag voor fluticasonpropionaat) gedurende langer dan 4 opeenvolgende weken in de laatste 12 maanden voorafgaand aan de screening.

8. Gelijktijdige toediening van andere behandelingen die een effect kunnen hebben op de groei, bijvoorbeeld, maar niet beperkt tot methyfenidaat voor de behandeling van ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD).

9. Diagnose van attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

10. Voorgeschiedenis of bekende aanwezigheid van maligniteit, waaronder intracraniale tumoren.

11. Voorgeschiedenis of bekende aanwezigheid van actieve hepatitis B of hepatitis C (uitzonderingen op dit uitsluitingscriterium is de aanwezigheid van antilichamen als gevolg van vaccinatie tegen hepatitis B).

12. Elke stoornis die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de deelnemer of de naleving van het protocol in gevaar kan brengen.

13. De deelnemer of de ouder/wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger is waarschijnlijk niet-conform met betrekking tot het onderzoeksgedrag, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

14. Huidige behandeling met geslachtshormonen of aromataseremmers.

Van toepassing op kinderen met SGA:

15. Elke bekende of vermoedelijk klinisch significante afwijking die de groei of het vermogen om de groei te evalueren met staande lengtemetingen kan beïnvloeden, zoals, maar niet beperkt tot:

a. Bekende familiegeschiedenis van skeletdysplasie.

b. Significante spinale afwijkingen, waaronder maar niet beperkt tot scoliose, kyfose en spina bifida varianten.

c. Elke andere aandoening/aandoening die een kleine gestalte kan veroorzaken, zoals, maar niet beperkt tot, psychosociale deprivatie, voedingsstoornissen, chronische systemische ziekte en chronische nierziekte.

d. TS (inclusief mozaïcisme). India: Zie de lokale vereisten in Bijlage

11.

e. NS.

f. Hormonale tekortkomingen.

g. Kinderen die klein zijn als gevolg van ondervoeding gedefinieerd als -2 standaarddeviaties volgens normen. 0–5 jaar: gewicht voor lengte op de Multicentre Growth Reference Study 2006 van de Wereldgezondheidsorganisatie. Boven de 5 jaar: World Health Organisation 2007 Body Mass Index.

h. Bekende chromosomale aneuploidie of significante genmutaties die medische 'syndromen' met een kleine gestalte veroorzaken, inclusief maar niet beperkt tot het Laron-syndroom, het Prader-Willi-syndroom, het Russell-Silver-syndroom, skeletdysplasieën, abnormale SHOX-genanalyse of afwezigheid van GH-receptoren.

Van toepassing op kinderen met TS:

16.Elke bekende of vermoedelijk klinisch significante afwijking die de groei of het vermogen om de groei te evalueren met staande lengtemetingen kan beïnvloeden, zoals, maar niet beperkt tot:

- a.Bekende familiegeschiedenis van skeletdysplasie.
- b.Significante spinale afwijkingen, waaronder maar niet beperkt tot scoliose, kyfose en spina bifida varianten.
- c.Elke andere aandoening/aandoening die een kleine gestalte kan veroorzaken, zoals, maar niet beperkt tot, psychosociale deprivatie, voedingsstoornissen, chronische systemische ziekte en chronische nierziekte.
- d.NS.
- e.Mozaïcisme onder de 10%.
- f.TS met Y-chromosoommozaïcisme waarbij geen gonadectomie is uitgevoerd.
- g.NYHA klasse II of hoger of waarvoor medicatie nodig is voor een hartaandoening.
- h.Coeliakie waarbij de deelnemer de afgelopen 12 maanden voorafgaand aan de screening niet stabiel is op een glutenvrij dieet.

Van toepassing op kinderen met NS:

17.Elke bekende of vermoedelijk klinisch significante afwijking die de groei of het vermogen om de groei te evalueren met stalengtemetingen kan beïnvloeden, zoals, maar niet beperkt tot:

- a.Bekende familiegeschiedenis van skeletdysplasie.
- b.Significante spinale afwijkingen, waaronder maar niet beperkt tot scoliose, kyfose en spina bifida varianten.
- c.Elke andere aandoening/aandoening die een kleine gestalte kan veroorzaken, zoals, maar niet beperkt tot, psychosociale deprivatie, voedingsstoornissen, chronische systemische ziekte en chronische nierziekte.
- d.TS (inclusief mozaïcisme). India: Zie de lokale vereisten in bijlage 11
- e.Noonan-gerelateerde aandoeningen: Noonan-syndroom met meerdere lentigines (voorheen 'LEOPARD'-syndroom genoemd), Noonan-syndroom met los anagene haar, cardiofaciocutaan syndroom (CFC), Costello-syndroom, neurofibromatose type 1 (NF1) en Legius-syndroom. Genetische testresultaten moeten beschikbaar zijn voorafgaand aan randomisatie om deze uit te sluiten.
- f.Coeliakie waarbij de deelnemer de afgelopen 12 maanden voorafgaand aan de screening niet stabiel is op een glutenvrij dieet.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-06-2023
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Norditropin
Generieke naam:	somatropine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sogroya
Generieke naam:	somapacitan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-11-2023
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
CTIS	CTIS2023-506927-27-00
EudraCT	EUCTR2021-005607-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05330325
CCMO	NL81002.078.22