

**Rapport og sluttmelding** Skjema for løpende rapport eller sluttmelding til de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)

**2014/466-15**

**Dokument-id: 848661 Dokument mottatt 28.04.2017**

## **15788 Asteroid 1 En fase II-studie for vurdering av sikkerhet og effekt av ulike doser av BAY 1002670 hos pasienter med myomer (2014/466)**

---

### **1. Generelle opplysninger**

#### **a. Prosjektleder**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Navn:               | Kirsten Hald                                 |
| Akademisk grad:     | PhD  |
| Klinisk kompetanse: | Spesialist i kvinnesykdommer og fødselshjelp |
| Stilling:           | Overlege                                     |
| Arbeidssted:        | Oslo Universitetsykehus                      |
| Arbeidsadresse:     | Ullevål sykehus                              |
| Postnummer:         | 0407   |
| Sted:               | Oslo   |
| Telefon:            | 22119800                                     |
| Mobiltelefon:       | 95224181                                     |
| E-post adresse:     | kirsten.hald@ous-hf.no                       |

#### **b. Prosjekt**

Hvilket prosjekt gjelder sluttmeldingen/rapporten?

15788 Asteroid 1 En fase II-studie for vurdering av sikkerhet og effekt av ulike doser av BAY 1002670 hos pasienter med myomer (2014/466)

EudraCT-nummer 2013-003945-40

## 2. Sluttmelding/rapport og etisk vurdering

### Sluttmelding

---

*Kortfattet, allment forståelig framstilling av prosjektets konklusjoner. Dette gjelder både positive og negative funn.*

#### Effekt:

##### Primært endepunkt:

Amenorre rate (Prosent pasienter uten menstruasjonsblødning fra etter at startblødningen sluttet til behandlingsslutt): lik for Vilaprisan (VPR) dosene 1 mg (56%), 2 mg (54%) og 4 mg (60%), lavere for 0.5 mg (30%). Amenorrhoe rate for placebo var 1.7%.

##### Sekundære endepunkt:

Blødningsvolum per 28. dag målt ved AH (Alkalin Hematin metoden): Blødningsvolumet var før behandlingstart mellom 158 og 207 mL. Det falt lite hos alle grupper i første referanseperiode, deretter falt det mye, og likt i behandlingsgruppene med 1, 2 og 4 mg: Blødningsvolumet per 28 dager var 15mL i første periode og 11 mL i andre periode

Tid til start av kontrollert blødning (definert som: menstruasjonsblødninger mindre enn 80 ml for alle etterfølgende 28 dagers sykluser til slutten av behandlingen): 75% innen 4 dager i alle behandlingsgruppene. Kumulativ kontrollert blødning i siste behandlingsmåned med aktivt medikament var 90% (0.5 mg), 97% (1 mg), 100% (2 mg) og 98% (4 mg). I placebogruppen oppnådde 25% av kvinnene kontrollert blødning i løpet av 32 dager.

Prosent endring av myomvolum av største myom sammenlignet med utgangspunktet før behandlingstart: Reduksjon av myomvolum i alle VPR gruppene fra 15% (0.5 mg) til 41% (4 mg). I placebo gruppen økte myomvolum med 5%.

#### Sikkerhet:

Bivirkninger i perioden mellom start av medikamentinntak og 6 måneder etter siste tablett (Treatment-emergent adverse event -TEAE):74% av alle studiedeltagere hadde minst 1 TEAE, samme hyppighet i alle studiegrupper.

Bivirkninger under behandling: "On-treatment TEAE": Fra første tablett til 8 dager etter siste tablett: 63% av alle hadde minst 1. Likt i alle studiegrupper.

Hyppigst rapporterte bivirkninger: Placebogruppen: Hodepine og nasopharyngitt, VPR 4 mg: hetetokter, VPR 2 mg: uregelmessige blødninger, VPR 1 mg: uegelmessige blødninger og hodepine, VPR 0.5 mg: eggstokkcyster.

Tilsammen i hele studiet for alle grupper under behandling: Hyppigst var disse: hetetokter (9%) ovariecyster (8.3%) hodepine (7.7%).

TEAE som ble vurdert å ha sammenheng med behandlingen: 28% i placebogruppen, 37-48% i aktiv behandlingsgruppene. De vanligste bivirkningene under behandling var hetetokter (8%) og uregelmessige blødninger (7%) .

Tre studiedeltagere (1%) avbrøt medisineringsen på grunn av bivirkninger. To (3.4%) kvinner i placebogruppen avbrøt på grunn av magesmerter, leverpåvirkning, ryggsmertor og kraftig vaginalblødning. En (1.7%) kvinne i VPR gruppen avbrøt pga endometrie hypertrofi. Fire (1.3%) opplevde minst en alvorlig bivirkning (SAE) under behandlingsperioden, en av disse, forhøyede leverprøver i VPR 4 mg gruppen, ble vurdert som medisintøst.

Alle endometriebiopsiene beskrev beningt endometrium. Ingen hyperplasi eller malignitet ble funnet på noe tidspunkt.

Ingen dødsfall ble registrert.

Progesteron reseptor modulator forandringer(PAEC) i endometriet ble observert i 33-58% av prøvene som ble tatt under Vilaprisan behandlingen. Imidlertid var forekomsten av PAEC forandringer i placebo gruppen 20%, noe som tyder på at disse forandringene ikke er unike for behandling med progesteron reseptor modulatorer. Etter behandlingen avtok forekomsten av forandringene; etter første menstruasjon som fulgte behandlingsslutt var den 14-31% og 11 % i placebogruppen. Etter den andre menstruasjonen var forekomsten redusert til under 5% i alle grupper.

Farmakokinetisk og farmadynamisk evaluering: Kvinner som fikk 2 mg eller mere hadde nærmest maksimum sjans for amenorrhoe, mens de som fikk under 2 mg hadde en større sjans for at ikke alle ville oppnå full behandlingseffekt. Doser over 2 mg synes ikke å gi ytterligere effekt. Dose-respons forholdet for myom volum reduksjonen var mindre tydelig. 2 mg dose kunne ikke gi nær maksimal effekt, men tilleggs effekten på volumreduksjon var liten ved 4 mg dose.

Hovedkonklusjon:

Data fra studien tyder på at Vilaprisan er et trygt og effektivt medikament for behandling av kraftige menstruasjonsblødninger hos kvinner med muskelknuter i livmoren. Daglige tablett doser mellom 0.5 og 4 mg var godt tolerert av kvinnene. Studien tyder på en positiv risiko-nytte ratio for medikamentet.

---

*Kortfattet redegjørelse for gjennomføringen av prosjektet i forhold til opprinnelig søknad og plan for gjennomføring.*

Prosjektet ble gjennomført etter planen

---

### 3. Vedlegg

| #  | Type                          | Filnavn                               | Lagt inn dato |
|----|-------------------------------|---------------------------------------|---------------|
| 1. | Sluttmelding /<br>publikasjon | 15788_02 Synopsis<br>Study report.pdf | 28.04.17      |

### 4. Ansvarserklæring

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført

---

I henhold til gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer

---

I samsvar med opplysninger gitt i denne søknaden

---

I samsvar med eventuelle vilkår for godkjenning gitt av REK

---