



## Clinical trial results:

### Effacité et tolérance d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase (Anastrozole) pour limiter l'avance de maturation osseuse liée à une adrénarchie pathologique chez des enfants ayant un syndrome de Silver Russell ou de Prader Willi

#### Summary

EudraCT number	2011-003309-12
Trial protocol	FR
Global end of trial date	26 January 2016

#### Results information

Result version number	v1 (current)
This version publication date	26 June 2022
First version publication date	26 June 2022

#### Trial information

##### Trial identification

Sponsor protocol code	P100129
-----------------------	---------

##### Additional study identifiers

ISRCTN number	-
ClinicalTrials.gov id (NCT number)	NCT01520467
WHO universal trial number (UTN)	-

Notes:

#### Sponsors

Sponsor organisation name	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS
Sponsor organisation address	4 Avenue Victoria, PARIS, France, 75004
Public contact	Pr Irene NETCHINE, ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS, 33 144736631, irene.netchine@aphp.fr
Scientific contact	Pr Irene NETCHINE, ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS, 33 144736631, irene.netchine@aphp.fr

Notes:

#### Paediatric regulatory details

Is trial part of an agreed paediatric investigation plan (PIP)	No
Does article 45 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No
Does article 46 of REGULATION (EC) No 1901/2006 apply to this trial?	No

Notes:

## Results analysis stage

Analysis stage	Final
Date of interim/final analysis	20 May 2021
Is this the analysis of the primary completion data?	Yes
Primary completion date	26 January 2016
Global end of trial reached?	Yes
Global end of trial date	26 January 2016
Was the trial ended prematurely?	No

Notes:

## General information about the trial

Main objective of the trial:

Evaluer l'efficacité de l'Anastrozole comparée à celle de son placebo pour ralentir la maturation osseuse au cours de l'adrénarchie pathologique chez des enfants ayant un Syndrome de Silver Russell ou un Syndrome de Prader Willi

Protection of trial subjects:

Quelques essais cliniques menés chez l'enfant montrent que l'Anastrozole est généralement bien toléré. Ils ne décrivent pas d'effet indésirable pouvant être lié à ce médicament.

Les effets indésirables de l'Anastrozole dont l'indication est le cancer du sein chez la femme ménopausée sont rares :

- Bouffées de chaleur, sécheresse vaginale et raréfaction des cheveux.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhée), fatigue, somnolence, douleurs articulaires, raideur articulaire, maux de tête ou éruptions cutanées
- Perturbations du bilan hépatique
- Hépatite
- De légères augmentations du cholestérol ont été observées

Les prélèvements sanguins réalisés peuvent occasionner des désagréments sans caractère de gravité. Il peut s'agir du malaise vagal. Pour limiter ce risque, le patient est positionné sur un fauteuil de prélèvement pour procéder à la prise de sang. En cas de malaise, on soulèvera les jambes du patient jusqu'à disparition des signes cliniques. Il peut également s'agir d'un hématome au point de prélèvement sanguin.

Par ailleurs, afin de limiter le stress ou la douleur liée à la ponction veineuse, la ponction veineuse pourra être réalisée après apposition d'un patch EMLA ou l'utilisation d'un masque qui distille du Protoxyde d'azote, selon le souhait de l'enfant.

Background therapy: -

Evidence for comparator: -

Actual start date of recruitment	23 May 2012
Long term follow-up planned	No
Independent data monitoring committee (IDMC) involvement?	Yes

Notes:

## Population of trial subjects

### Subjects enrolled per country

Country: Number of subjects enrolled	France: 27
Worldwide total number of subjects	27
EEA total number of subjects	27

Notes:

<b>Subjects enrolled per age group</b>	
In utero	0
Preterm newborn - gestational age < 37 wk	0
Newborns (0-27 days)	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0
Children (2-11 years)	27
Adolescents (12-17 years)	0
Adults (18-64 years)	0
From 65 to 84 years	0
85 years and over	0

## Subject disposition

### Recruitment

Recruitment details:

27 enfants ont été inclus dans l'étude entre le 23/05/2012 et le 30/07/2014 dans 5 hôpital en France (2 sites à Paris, Toulouse, Angers et Lyon)

### Pre-assignment

Screening details:

Patient ayant un Syndrome de Silver Russell ou un Syndrome de Prader Willi suivi dans un des 5 centres participants à l'étude. Les patients devaient présenter un adrénarche associée à un âge osseux égal au moins à l'âge chronologique, être traité par GH dans le cadre habituel de sa pathologie et ne pas avoir débuter une puberté centrale

### Period 1

Period 1 title	Inclusion
Is this the baseline period?	No
Allocation method	Not applicable
Blinding used	Not blinded

### Arms

Arm title	Inclusion
Arm description: -	
Arm type	No intervention
No investigational medicinal product assigned in this arm	

Number of subjects in period 1	Inclusion
Started	27
Completed	25
Not completed	2
Protocol deviation	2

### Period 2

Period 2 title	Randomisation
Is this the baseline period?	Yes <sup>[1]</sup>
Allocation method	Randomised - controlled
Blinding used	Double blind
Roles blinded	Subject, Investigator, Monitor, Data analyst

### Arms

Are arms mutually exclusive?	Yes
------------------------------	-----

<b>Arm title</b>	Actif
Arm description:	
Anastrozole	
Arm type	Experimental
Investigational medicinal product name	Arimidex
Investigational medicinal product code	
Other name	Anastrozole
Pharmaceutical forms	Film-coated tablet
Routes of administration	Oral use
Dosage and administration details:	
1 mg par jour pendant 18 mois	
<b>Arm title</b>	Placebo
Arm description:	
Placebo	
Arm type	Placebo
Investigational medicinal product name	Placebo Arimidex
Investigational medicinal product code	
Other name	Placebo
Pharmaceutical forms	Film-coated tablet
Routes of administration	Oral use
Dosage and administration details:	
1 mg par jour pendant 18 mois	

Notes:

[1] - Period 1 is not the baseline period. It is expected that period 1 will be the baseline period.

Justification: L'analyse principale sera réalisée en intention de traiter (ITT).

Seuls les patients ayant été randomisés ont été analysés

Number of subjects in period 2 <sup>[2]</sup>	Actif	Placebo
Started	12	13
Completed	12	13

Notes:

[2] - The number of subjects reported to be in the baseline period are not the same as the worldwide number enrolled in the trial. It is expected that these numbers will be the same.

Justification: Deux patients inclus n'ont pas été randomisés, un début de puberté centrale ayant été détecté sur le test au GnRH.

## Baseline characteristics

### Reporting groups

Reporting group title	Randomisation
-----------------------	---------------

Reporting group description: -

Reporting group values	Randomisation	Total	
Number of subjects	25	25	
Age categorical			
Units: Subjects			
In utero	0	0	
Preterm newborn infants (gestational age < 37 wks)	0	0	
Newborns (0-27 days)	0	0	
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0	0	
Children (2-11 years)	25	25	
Adolescents (12-17 years)	0	0	
Adults (18-64 years)	0	0	
From 65-84 years	0	0	
85 years and over	0	0	
Age continuous			
Units: years			
median	8.8		
full range (min-max)	5.8 to 11.6	-	
Gender categorical			
Units: Subjects			
Female	11	11	
Male	14	14	
Pathologie			
Units: Subjects			
Syndrome de Prader Willi	21	21	
Syndrome de Silver Russel	4	4	

## End points

### End points reporting groups

Reporting group title	Inclusion
Reporting group description: -	
Reporting group title	Actif
Reporting group description: Anastrozole	
Reporting group title	Placebo
Reporting group description: Placebo	

### Primary: différence de vitesse de progression de la maturation osseuse d'au moins 9 mois après 18 mois de traitement

End point title	différence de vitesse de progression de la maturation osseuse d'au moins 9 mois après 18 mois de traitement
End point description:	
End point type	Primary
End point timeframe: après 18 mois de traitement	

End point values	Actif	Placebo		
Subject group type	Reporting group	Reporting group		
Number of subjects analysed	12	13		
Units: Nombre de patients en succès ou échec				
Succès	6	4		
Echec	6	9		

### Statistical analyses

Statistical analysis title	Analyse du critère principal
Comparison groups	Actif v Placebo
Number of subjects included in analysis	25
Analysis specification	Pre-specified
Analysis type	superiority
P-value	= 0.4283
Method	Fisher exact

## Adverse events

### Adverse events information

Timeframe for reporting adverse events:

18 mois

Assessment type	Systematic
-----------------	------------

### Dictionary used

Dictionary name	MedDRA
-----------------	--------

Dictionary version	19
--------------------	----

### Reporting groups

Reporting group title	Anastrozole
-----------------------	-------------

Reporting group description: -

Reporting group title	Placebo
-----------------------	---------

Reporting group description: -

Serious adverse events	Anastrozole	Placebo	
Total subjects affected by serious adverse events			
subjects affected / exposed	0 / 12 (0.00%)	2 / 13 (15.38%)	
number of deaths (all causes)	0	0	
number of deaths resulting from adverse events			
Psychiatric disorders			
INTENTIONAL DRUG MISUSE			
alternative dictionary used: MedDRA 16			
subjects affected / exposed	0 / 12 (0.00%)	1 / 13 (7.69%)	
occurrences causally related to treatment / all	0 / 0	0 / 1	
deaths causally related to treatment / all	0 / 0	0 / 0	
Infections and infestations			
ACUTE GASTROENTERITIS			
subjects affected / exposed	0 / 12 (0.00%)	1 / 13 (7.69%)	
occurrences causally related to treatment / all	0 / 0	0 / 1	
deaths causally related to treatment / all	0 / 0	0 / 0	

Frequency threshold for reporting non-serious adverse events: 5 %

Non-serious adverse events	Anastrozole	Placebo	
Total subjects affected by non-serious adverse events			
subjects affected / exposed	12 / 12 (100.00%)	11 / 13 (84.62%)	

Gastrointestinal disorders transit disorder alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)  Abdominal pain alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)	8 / 12 (66.67%) 13  1 / 12 (8.33%) 1	4 / 13 (30.77%) 9  2 / 13 (15.38%) 2	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Asthmatic crisis alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)	2 / 12 (16.67%) 3	1 / 13 (7.69%) 1	
Skin and subcutaneous tissue disorders Itch alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)  Hyperhidrosis alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)	3 / 12 (25.00%) 3  0 / 12 (0.00%) 0	1 / 13 (7.69%) 1  2 / 13 (15.38%) 2	
Musculoskeletal and connective tissue disorders limb pain alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)  Asthenia alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)  Back pain alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)	4 / 12 (33.33%) 7  5 / 12 (41.67%) 6  2 / 12 (16.67%) 2	6 / 13 (46.15%) 7  2 / 13 (15.38%) 4  0 / 13 (0.00%) 0	
Infections and infestations			

Fever, Headache alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)	3 / 12 (25.00%) 3	3 / 13 (23.08%) 5	
Otorhinolaryngology Infection alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)	5 / 12 (41.67%) 5	3 / 13 (23.08%) 5	
Allergy alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)	1 / 12 (8.33%) 1	1 / 13 (7.69%) 2	
Metabolism and nutrition disorders Metabolic disorder alternative dictionary used: NA NA subjects affected / exposed occurrences (all)	2 / 12 (16.67%) 3	1 / 13 (7.69%) 1	

## More information

### Substantial protocol amendments (globally)

Were there any global substantial amendments to the protocol? Yes

Date	Amendment
16 November 2012	- Modification des critères d'inclusion - Modification du calendrier de l'étude au niveau des bilans biologiques et /ou examens radiologiques prévus à la visite V1. - Actualisation de la grille de classification des EIG suite à la mise à jour du RCP.
16 April 2013	Modification d'un critère d'inclusion : les patients présentant une adrénarchie associé à un âge osseux égal au moins à l'âge chronologique (et plus uniquement ceux présentant une adrénarchie associé à une avance d'âge osseux au moins supérieure à 6 mois sur l'âge chronologique) Ajout de 3 nouveaux centres investigateurs (Lyon, Marseille et Angers) Modification de la composition du Comité Indépendant de Surveillance
03 October 2013	Prolongation de l'étude de 11 mois jusqu'en janvier 2016

Notes:

---

### Interruptions (globally)

Were there any global interruptions to the trial? No

### Limitations and caveats

None reported