

Een gerandomiseerde dubbel-blind Placebo gecontroleerde trial waarin Cyclosporine plus corticosteroiden vergeleken wordt met Cyclosporine plus steroiden plus Myfortic als een primaire behandeling bij uitgebreide chronische graft-versus-host ziekte.

Gepubliceerd: 13-07-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Verbeteren van het responspercentage bij primaire behandeling van ernstige chronische GvHD door toevoeging van MPA aan de standaardbehandeling met Cyclosporine A + Prednison. Primaire doel: Verbeteren van remissiepercentages met de combinatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30458

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Myfortic - GvHD

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

chronische graft-versus-host ziekte ; chronische afstoting

Aandoening

allogene hematopoetische stamceltransplantatie bij diverse maligniteiten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European cooperative group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Overige ondersteuning: EBMT: European cooperative group for Blood and Marrow Transplantation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische Graft versus Host ziekte, Cyclosporine, Myfortic

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt voor het vaststellen van het benodigde patientenaantal is repons 1 jaar na inclusie.

Een aantal van 332 patients wordt geschat, gebaseerd op de mogelijkheid een verbetering van respons na 12 maanden van de verwachte 60% in de controle arm (CsA +PDN) tot 75% in de experimentele arm (CsA+PDN+ Myfortic®) met een significant level van 5% en een power van 80%.

Echter, ten gevolge van GvHD-gerelateerd overlijden, wordt het benodigd aantal patienten per arm geschat op 200 (totaal aantal 400).

geschat

Effectiviteit is gedefinieerd als het responspercentage (CR+PR) 12 maanden na randomisatie, zonder tweede systemische therapie.

Overlijden of studie-uitval met ontbrekende follow-up informatie na respons,

maar voor definitieve analyse, zal naar verwachting weinig voorkomen en zal niet van invloed zijn op vaststellen van effectiviteit aangezien de behandeling succesvol is geweest.

Het is mogelijk dat systemische immuunsuppressieve behandeling bij sommige patiënten gestopt wordt voordat alle reversibele manifestaties van GvHD zijn opgelost. Plaatselijke therapie kan in die situatie gecontinueerd worden , naar het oordeel van de behandelend arts.

Stoppen van immuunsuppressieve medicatie met het doel een anti-tumor respons te induceren na het optreden van een recidief of een tweede maligniteit zal niet worden gecategoriseerd als effectiviteit.

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cyclosporine A + Prednison blijft de gouden standaard als 1e lijnsbehandeling van chronische Graft versus Host Disease (GvHD), de meest voorkomende lange-termijn complicatie van allogene stamceltransplantatie.

Echter, Cyclosporine A + Prednison leiden maar bij hooguit 60% van de patiënten tot een objectieve respons en steroid-geïnduceerde bijwerkingen, inclusief levensbedreigende infecties, vormen een groot probleem.

Mycophenolate mofetil (MMF) is momenteel het 2e middel van keuze bij de behandeling van chronische GvHD en resultaten van enkele fase II onderzoeken suggereert zijn werkzaamheid.

Een gerandomiseerde studie naar verbetering van respons door toevoeging van MPA aan Cyclosporine A + Prednison is op dit moment dan ook gerechtvaardigd.

Doel van het onderzoek

Verbeteren van het responspercentage bij primaire behandeling van ernstige chronische GvHD door toevoeging van MPA aan de standaardbehandeling met

Cyclosporine A + Prednison.

Primaire doel:

Verbeteren van remissiepercentages met de combinatie cyclosporine A+ prednisone + Myfortic® in vergelijking met de standaardbehandeling Cyclosporine A + Prednison

Secundaire doelen:

- Patienten langdurig gebruik van corticosteroiden besparen (en de daarbij behorende lange termijn effecten)
- Verminderen van transplantatiegerelateerde morbiditeit (infectieus en niet-infectieus)
- Bestuderen van tijdsduur tot stoppen van enige immuunsuppressieve therapie
- Prospectief onderzoek van de NIH-index voor chronische GvHD

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Randomisatie tussen twee behandelingsarmen: ARM A: Cyclosporine A (3mg/kg/dag) + prednison 1.5 mg/kg/dag + Placebo 2xdaags ARM B: Cyclosporine A (3mg/kg/dag) + prednison 1.5 mg/kg/dag + Myfortic® 720 mg 2xdaags

Inschatting van belasting en risico

Optreden van ernstige chronische GvHD geeft een hoge mortaliteit. Deze studie onderzoekt de waarde van het toevoegen van Myfortic tot de standaardbehandeling van Cyclosporine-A en Prednison bij de behandeling van een ernstige chronische GvHD. Mogelijk is deze combinatie effectiever en kan zo tot een kortere behandelingsduur leiden.

Er zijn geen extra verrichtingen in het kader van dit onderzoek, het aantal ziekenhuisbezoeken en bloedonderzoeken is standaard.

De kans op bijwerkingen door toevoeging van Myfortic kan echter groter zijn dan bij een standaardbehandeling.

Contactpersonen

Publiek

European cooperative group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

EBMT-Trials Office - University College Hospital - 250 Euston Road
NW1 2PG London
United Kingdom

Wetenschappelijk

European cooperative group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

EBMT-Trials Office - University College Hospital - 250 Euston Road
NW1 2PG London
United Kingdom

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)

- Leeftijd 18 - 60
- Elke primaire diagnose waarvoor behandeling met hematopoetische stamceltransplantatie(HSCT) noodzakelijk is
- Ontvanger van een enkelvoudige allogene stamceltransplantatie (beenmerg of perifere stamcellen, of navelstrengbloed) minimaal 80 days geleden
- Transplantatie van een verwante of onverwante donor
- Conditionerings schema: Myeloablatief (MA) of niet-myeloablatief (NMA)
- Patienten met een eerste episode van uitgebreide chronische GvHD, zonder teruggekeerde ziekte
- De diagnose van chronische GvHD zoals gedefinieerd door het NIH diagnostiek en scorings systeem:

- Met duidelijke onderscheidende kenmerken te opzichte van acute GvHD
- Met de aanwezigheid van minimaal een diagnostisch klinisch teken van chronische GvHD of aanwezigheid van minimaal 1 kenmerkende manifestatie, bevestigd door relevante biopsie of andere diagnostische tests
- Exclusie van andere mogelijke diagnoses
 - Behandeling met een standaard profylactisch schema voor acute GvHD: CsA alleen, CsA +methotrexaat of CsA+MMF for NMA, of een T-cell gedepleteerde transplantatie (Patienten mogen zijn gestart met CsA + steroïden voor randomisatie maar mogen niet langer dan 3 dagen voor randomisatie zijn behandeld)
 - Negatieve zwangerschapstest bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd - zie paragraaf 5.4
 - Patient geeft schriftelijke informed consent voor randomisatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Leeftijd lager dan 18 of hoger dan 60 jaar
- GvHD profylaxe met tacrolimus plus methotrexaat
- Uitgesteld optreden van acute GvHD na NMA of DLI
- Tweede allogene stamcel transplantatie
- Niet de eerste episode van chronische GvHD waarvoor systemische immuun suppressieve therapie noodzakelijk is
- Beperkte chronische GvHD (Seattle criteria)
- MMF gebruikt ter preventie of behandeling van GvHD in de voorgaande 4 weken
- Neutropenie ($<1.0 \times 10^9/l$)
- Ongecontroleerde systemische infectie die, naar mening van de onderzoeker, is geassocieerd met een toegenomen risico op overlijden van de patient binnen 1 week na randomisatie
- Wanneer de patient, naar mening van de onderzoeker, significante medische of psychosociale problemen of een instabiele ziektestatus heeft
- Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen, - zie paragraaf 5.4

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-01-2008
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Myfortic
Generieke naam:	mycofenolzuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neoral
Generieke naam:	ciclosporine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	prednison
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2008
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2005-006178-86-NL
CCMO	NL15594.068.07