

Een fase 3, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd parallelgroeponderzoek met een open-label verlengingsfase ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van oraal E5501 met die van eltrombopag bij volwassenen met chronische immuuntrombocytopenie (idiopathische trombocytopenische purpura)

Gepubliceerd: 23-05-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Hoofdonderzoek Primaire doelstelling • Vergelijken van de werkzaamheid van E5501 (naast standaardzorg) met eltrombopag (naast standaardzorg) bij de behandeling van volwassen proefpersonen met chronische immuuntrombocytopenie (idiopathische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Plaatjesaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37816

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

E5501 ITP-305

Aandoening

- Plaatjesaandoeningen

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

chronische auto-immune trombocytopenie, ITP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eisai

Overige ondersteuning: Eisai Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische immuun thrombocytopenie (cITP), E5501, Eltrombopag, Fase 3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

Percentage duurzame plaatjesresponspercentage zoals bepaald via:

- percentage proefpersonen die ten minste 6 van de 8 (d.w.z. $\geq 75\%$) wekelijkse

plaatjesresponsen hebben tijdens de laatste 8 weken van de behandeling (d.w.z.

bij bezoek 15 tot en met 22) gedurende de 6 maanden durende

behandelingsperiode zonder rescue-therapie

- Proefpersonen die op enig moment tijdens de 6 maanden durende

behandelingsperiode rescue-therapie gebruiken zullen worden beschouwd als

proefpersonen zonder duurzame plaatjesrespons

- Een plaatjesrespons wordt gedefinieerd als een plaatjestelling van $\geq 50 \times$

$109/l$ en *nonresponse* zal worden gedefinieerd als een plaatjestelling van $<$

$50 \times 109/l$

- Ontbrekende plaatjesbeoordelingen op enig tijdstip zullen worden beschouwd

als *nonresponse* op dat tijdstip. Bij proefpersonen die met het onderzoek

stoppen of die voordat 6 maanden zijn verstreken niet meer beschikbaar zijn voor follow-up zullen alle volgende niet-waargenomen geplande plaatjesbeoordelingen op de geplande tijdstippen worden beschouwd als *ontbrekende* plaatjeswaarden.

- Alle analyses van plaatjestellingen zullen zijn gebaseerd op lokale laboratoriumresultaten.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt:

- Percentage plaatjesrespons op dag 8 zoals vastgesteld aan de hand van: percentage proefpersonen met een plaatjesrespons van $\geq 50 \times 10^9/l$ op dag 8. Proefpersonen met ontbrekende plaatjestellingen op dag 8 of gebruik van een rescue-therapie vóór of op dag 8 zullen worden beschouwd als plaatjes-nonresponders.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Trombocytopenie is de aanwezigheid van relatief lage aantallen bloedplaatjes in het bloed en kan in ernstige gevallen gepaard gaan met significante morbiditeit en mortaliteit. ITP is één van de talrijke ziektegerelateerde vormen van trombocytopenie en er zijn naar schatting ongeveer 50.000 personen met chronische ITP (cITP) in Europa. Mensen met cITP bloeden vaak uit kleine bloedvaten, wat resulteert in bloeditstoringen, neusbloedingen of (in zeldzamere gevallen) fatale bloedingen, met name intracraniële bloedingen. E5501-monomaleaat is een oraal toegediende klein-moleculaire c-Mpl-agonist die de biologische effecten van TPO in vitro en in vivo nabootst. TPO is de voornaamste fysiologische regulator van plaatjesproductie en oefent zijn effect op megakaryocytopoëse en trombocytopoëse uit via binding en activatie van de c-Mpl-receptor, die tot expressie komt op hematopoëtische stamcellen, op megakaryocytische cellen en op bloedplaatjes. Net als TPO bindt E5501 zich aan de humane c-Mpl-receptor en beïnvloedt de signaaltransductie via de inductie

van stroomafwaartse signalering, waardoor proliferatie en differentiatie van humane megakaryocyten wordt bevorderd.

E5501 is een klein molecuul dat oraal kan worden toegediend en dus noch de klinische/veiligheidsrisico's in verband met parenterale middelen noch de immunogene risico's van recombinante eiwitten en op peptide gebaseerde producten met zich meebrengt. E5501 heeft de plaatjesproductie bij normale gezonde proefpersonen zowel bij enkelvoudig als meervoudig gedoseerde orale toediening verhoogd en heeft superieure werkzaamheid vertoond bij proefpersonen met cITP in vergelijking met placebo, zoals gemeten via de plaatjesrespons op dag 28, alsmede een gunstig veiligheidsprofiel (protocol 6.1.2.2).

Het betreft een fase 3 multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd parallelgroeponderzoek met een open-label verlengingsfase dat de werkzaamheid van oraal E5501 verder zal vergelijken met die van eltrombopag bij het verhogen en handhaven van plaatjestellingen binnen 6 maanden vanaf de start van dosering, en de veiligheid van E5501 gedurende een langdurige behandelingsperiode van 2,5 jaar bij volwassen proefpersonen met cITP. Dit onderzoek is opgezet om bij proefpersonen met cITP werkzaamheids- en veiligheidsgegevens te verkrijgen over vijf doses teneinde E5501 geregistreerd te krijgen en wereldwijd beschikbaar te maken voor klinisch gebruik. Als reactie op feedback van de FDA bij de einde-fase 2-bijeenkomst en de wetenschappelijk adviserende EMA-bijeenkomst wordt een non-inferioriteits (NI) onderzoeksopzet gepland. Als werkzaam vergelijkingsmiddel is eltrombopag geselecteerd omdat dit de enige andere beschikbare orale TPO-agonisttherapie is en dit het meest geschikt zou zijn voor het voorgestelde NI-onderzoek.

Doel van het onderzoek

Hoofdonderzoek

Primaire doelstelling

- Vergelijken van de werkzaamheid van E5501 (naast standaardzorg) met eltrombopag (naast standaardzorg) bij de behandeling van volwassen proefpersonen met chronische immuuntrombocytopenie (idiopathische thrombocytopenische purpura [ITP]) zoals gemeten via duurzame plaatjesrespons

Secundaire doelstellingen

- Aantonen dat de werkzaamheid van E5501 (naast standaardzorg) superieur is aan de werkzaamheid van eltrombopag (naast standaardzorg) zoals gemeten via het plaatjesresponspercentage op dag 8
- Vergelijken van de veiligheid van E5501 met die van eltrombopag

Aanvullende doelstellingen

- Vergelijken van de werkzaamheid van E5501 (naast standaardzorg) met de werkzaamheid van eltrombopag (naast standaardzorg) met betrekking tot andere duurzame respons, bleedingsminimalisatie, gebruik van *rescue-therapie*, en afname in gebruik van begeleidende ITP-medicatie
- Evalueren van de populatiefarmacokinetiek/-farmacodynamiek van blootstelling aan E5501 in plasma en het effect op plaatjestellingen

Verlengingsfase

Primaire doelstelling

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van langetermijntherapie met E5501 bij proefpersonen met chronische ITP (cITP)

Secundaire doelstellingen

- Aantonen van de effectiviteit van langetermijntherapie met E5501 zoals gemeten via plaatjesrespons, bloedingen, en het gebruik van rescue-therapie
- Beoordelen van de afname in het gebruik van steroïden en begeleidende ITP-medicatie bij proefpersonen die E5501 krijgen

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter, multinationalaal, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd parallelgroeponderzoek naar E5501 bij mannen en vrouwen van ≥ 18 jaar oud met cITP. Ongeveer 286 patiënten die aan alle geschiktheidseisen voldoen zullen worden gerandomiseerd.

Proefpersonen die splenectomie hebben ondergaan moeten ten minste 35% van de onderzoekspopulatie uitmaken.

Daarom zal als de inschrijving van patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan 65% bereikt de inschrijving van deze patiënten worden stopgezet. De plaatjestellingen van het screeningsbezoek en het baseline-/randomisatiebezoek op dag 1 zullen worden gemiddeld om de baselinewaarde voor de plaatjestelling te verkrijgen. De twee monsters moeten met ≥ 48 uur en ≤ 2 weken ertussen worden genomen en de resultaten moeten voorafgaand aan randomisatie beschikbaar zijn. Daarom kan bij screening een extra plaatjestelling nodig zijn vanwege planningskwesties.

Geen enkele plaatjestelling mag $> 35 \times 10^9/l$ zijn. Proefpersonen zullen op het moment van randomisatie centraal worden gestratificeerd naar splenectomiestatus, baseline-plaatjestelling ($\leq 15 \times 10^9/l$ of >15 tot $<30 \times 10^9/l$) en het gebruik van begeleidende ITP-medicatie (d.w.z. ja of nee voor het gebruik van begeleidende ITP-medicatie) bij baseline, en zullen door een Interactive Voice and Web Response System (IxRS) via randomisatie dubbelblind E5501 of eltrombopag krijgen toegewezen in de verhouding 1:1. Proefpersonen zullen geblindeerde therapie krijgen in een startdosis van eenmaal daags 20 mg E5501 of eenmaal daags 50 mg eltrombopag. Proefpersonen zullen hun dosis omhoog mogen laten titreren (maximumdosis 40 mg voor E5501 en 75 mg voor eltrombopag) of omlaag mogen laten titreren (minimumdosis 5 mg voor E5501 en 25 mg voor eltrombopag) overeenkomstig hun individuele respons op het onderzoeksgeneesmiddel. Het algehele doel van eventuele dosisaanpassing zal zijn om de plaatjestelling op het niveau $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ te houden en om de behoefte aan begeleidende ITP-medicatie te verlagen.

Het onderzoek zal bestaan uit drie fasen: prerandomisatie, randomisatie (hoofdonderzoek) en de verlenging. De prerandomisatiefase zal één screeningsperiode hebben (maximaal 4 weken). De randomisatiefase

(hoofdonderzoek) zal zes periodes hebben: baseline/randomisatie (1 dag), titratie (6 weken), verlaging van begeleidende ITP-medicatie (12 weken), onderhoud (8 weken inclusief het bezoek einde-van-behandeling [EVB] [bezoek 22]), dosisafbouw (maximaal 4 weken) en follow-up (30 dagen). Dosisafbouw en follow-up zijn alleen nodig bij proefpersonen die niet doorgaan naar de verlengingsfase.

De verlengingsfase zal bestaan uit vier periodes: omzetting (6 weken), onderhoudsperiode/periode van verlaging van begeleidende ITP-medicatie (98 weken), dosisafbouw (maximaal 4 weken) en follow-up (30 dagen).

Het eind van het onderzoek zal de datum zijn van het laatste geplande onderzoeksbezoek voor de laatste proefpersoon in het onderzoek.

Prerandomisatiefase

Screeningsperiode (bezoek 1): Tijdens deze periode zullen proefpersonen worden beoordeeld op geschiktheid en zal een plaatjestelling worden uitgevoerd.

De plaatjestellingen van het screeningsbezoek en het baseline/randomisatiebezoek op dag 1 zullen worden gemiddeld om de baseline-waarde voor de plaatjestelling te verkrijgen. De twee monsters moeten met ≥ 48 uur en ≤ 2 weken ertussen worden genomen en de resultaten moeten voorafgaand aan randomisatie beschikbaar zijn. Daarom kan bij screening een extra plaatjestelling nodig zijn vanwege planningskwesaties. Als een extra plaatjestelling plaatsvindt, moet het gemiddelde van de laatste twee plaatjestellingen van ≥ 48 uur na elkaar $< 30 \times 10^9/l$ als baseline-waarde zijn om in aanmerking te komen.

Hoofdonderzoek

Randomisatiefase

Baseline-/randomisatieperiode (bezoek 2): Tijdens deze periode zullen baseline-beoordelingen, waaronder plaatjestelling en randomisatie, worden uitgevoerd. De toediening van geblindeerd onderzoeksgeneesmiddel zal worden gestart.

Titratieperiode (bezoek 3-7): Titratie van onderzoeksgeneesmiddel vanaf de aanvankelijke startdosis zal plaatsvinden overeenkomstig in het protocol aangegeven titratierichtlijnen om de minimumdosis te vinden die nodig is om plaatjestellingen van $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ te handhaven. Er zal geen neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie zijn toegestaan tijdens deze periode, tenzij er veiligheidsbedenkingen zijn. Proefpersonen zullen tijdens deze periode op dag 5, 8, 14, 21 en 28 terugkomen.

Periode van verlaging van begeleidende ITP-medicatie (bezoek 8-13): Er zal neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie zijn toegestaan overeenkomstig de richtlijnen voor neerwaartse titratie van begeleidende ITP. Hiervoor kunnen aanvullende dosisaanpassingen van het onderzoeksgeneesmiddel nodig zijn vóór en na de begeleidende neerwaartse titratie van ITP.

Proefpersonen zullen tijdens deze periode om de 2 weken terugkomen.

Onderhoudsperiode (bezoek 14-22): proefpersonen zullen met de behandeling doorgaan om plaatjestellingen van $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ te handhaven. Dosisaanpassingen van het onderzoeksgeneesmiddel zullen overeenkomstig de titratierichtlijnen plaatsvinden. Er zal geen neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie zijn toegestaan tijdens deze periode, tenzij er veiligheidsbedenkingen zijn. Proefpersonen zullen wekelijks terugkomen voor bezoeken. Bij het EVB-bezoek zullen proefpersonen de keuze hebben om met de verlengingsfase te beginnen en open-label E5501-therapie te krijgen. Proefpersonen die niet in staat of niet bereid zijn om door te gaan met de verlengingsfase zullen beginnen met de dosisafbouw- en de follow-upperiode.

Proefpersonen bij wie dosisaanpassing van het onderzoeksgeneesmiddel nodig is, bij wie de begeleidende ITP-medicatie wordt verlaagd, of die rescue-therapie krijgen tijdens de periode van verlaging van begeleidende medicatie en de onderhoudsperiode moeten gedurende 3 opeenvolgende weken terugkomen voor wekelijkse bezoeken.

Dosisafbouwperiode (bezoek 23-26): Proefpersonen die niet doorgaan naar de verlengingsfase zullen wekelijkse bezoeken moeten afleggen waarbij het onderzoeksgeneesmiddel per week één dosisoniveau omlaag wordt getitreerd totdat het onderzoeksgeneesmiddel is stopgezet. Dit zal geblindeerd gebeuren en het zal maximaal 4 weken duren om alle proefpersonen van het onderzoeksgeneesmiddel af te krijgen. Tijdens de dosisafbouwperiode dient door de onderzoeker vervolgens optitratie of toevoeging van begeleidende ITP-medicatie te worden overwogen. Nadat de dosisafbouw van onderzoeksgeneesmiddel is afgelopen, zullen proefpersonen aan de follow-upperiode beginnen.

Follow-upperiode (bezoek 27-30): Proefpersonen zullen na de laatste in de dosisafbouwperiode genomen dosis gedurende 30 dagen worden gevolgd. Proefpersonen zullen elke week voor bezoeken terugkomen en zullen hun laatste beoordelingen ondergaan op de laatste dag van de follow-upperiode.

Verlengingsfase

Proefpersonen die aan alle geschiktheidseisen voor de verlengingsfase voldoen en die hiertoe bereid en in staat zijn zullen beginnen aan de verlengingsfase. Proefpersonen die voortijdig met het hoofdonderzoek stoppen vanwege gebrek aan behandelingseffect (zie Stopzetting van onderzoeksgeneesmiddel) zullen nog steeds in aanmerking komen om door te gaan naar de verlengingsfase. Proefpersonen die direct in de verlengingsfase terechtkomen zullen niet terechtkomen in de dosisafbouw- en follow-upperiode van het hoofdonderzoek.

Omzettingsperiode (bezoek E1-E8): Deze periode zal bestaan uit bezoek E1 (op dag 1 van de verlengingsfase), bezoek E2 (op dag 5 van de verlengingsfase),

bezoek E3 (op dag 8 van de verlengingsfase), en vijf wekelijkse bezoeken daarna. Er is een uitwassingsperiode van 1 week (voor farmacokinetische uitwassing van geblindeerde onderzoekstherapie) vereist tussen het hoofdonderzoek (d.w.z. het EVB-bezoek [bezoek 22]) en de verlengingsfase (d.w.z. bezoek E1). Of de proefpersoon in aanmerking komt voor de verlengingsfase zal worden bepaald bij bezoek E1. De open-label E5501-therapie zal worden uitgereikt bij bezoek E1.

Proefpersonen zullen worden omgezet van geblindeerde therapie naar open-label E5501-therapie. Alle proefpersonen en onderzoekers zullen geblindeerd blijven voor de behandeling die ze in het hoofdonderzoek krijgen. Proefpersonen die met de verlengingsfase beginnen zullen een startdosis open-label E5501 krijgen die wordt bepaald door het laatste dosisniveau gebaseerd op het aantal opwaartse of neerwaartse titraties vanaf de startdosis onderzoeksgeneesmiddel bij het EVB-bezoek (bezoek 22) van het hoofdonderzoek. Dit zal worden via het IxRS systeem op geblindeerde wijze worden bepaald.

Proefpersonen die voortijdig met het hoofdonderzoek stoppen vanwege gebrek aan behandelingseffect en met de verlengingsfase beginnen zullen open-label E5501-behandeling krijgen met een startdosis van eenmaal daags 20 mg. Er zal geen neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie zijn toegestaan tijdens deze periode, tenzij er veiligheidsbedenkingen zijn.

Onderhoudsperiode/periode van verlaging van begeleidende ITP-medicatie (bezoek E9-E31): Titratie van open-label E5501-behandeling zal plaatsvinden overeenkomstig de richtlijnen voor dosisaanpassing van E5501 om de minimumdosis te vinden die vereist is om plaatjestellingen van $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ te handhaven. Er zal ook neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie zijn toegestaan tijdens deze periode van de verlengingsfase. De richtlijnen voor neerwaartse titratie van begeleidende ITP zullen worden gespecificeerd.

Proefpersonen zullen na 2 weken terugkomen voor bezoek E9. Daarna zullen proefpersonen tijdens deze periode terugkomen voor maandelijkse bezoeken, tenzij ze aanpassingen van de dosis E5501 en/of neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie nodig hebben. Betreffende proefpersonen zullen moeten langskomen voor 3 opeenvolgende wekelijkse bezoeken. Er kunnen door de onderzoeker op elk moment extra bezoeken worden ingepland voor proefpersonen die dringend correctie van plaatjestellingen of dosisaanpassing van E5501 nodig hebben. Dit kan ook om andere redenen gebeuren wanneer de onderzoeker dit nodig acht.

Dosisafbouwperiode (bezoek E32-E35): Er zal dosisafbouw van E5501-behandeling plaatsvinden bij alle proefpersonen die de verlengingsfase van het onderzoek (totale duur: 2 jaar) hebben afgemaakt of die voortijdig stoppen met een

fase. Proefpersonen zullen maximaal 4 wekelijkse bezoeken moeten afleggen voor neerwaartse titratie van de dosis E5501 met 10 mg per week totdat de dosis van 10 mg is bereikt, wat wordt gevolgd door 1 week behandeling met 5 mg en daarna 1 week behandeling met 0 mg. Tijdens de dosisafbouwperiode dient vervolgens opwaartse titratie of toevoeging van begeleidende ITP-medicatie te worden overwogen door de onderzoeker. Nadat de dosisafbouw van het onderzoeksgeneesmiddel is afgelopen, zullen proefpersonen beginnen aan de follow-up-periode.

Follow-upperiode (bezoek E36-E39): Proefpersonen zullen na de laatste dosis van de dosisafbouwperiode gedurende 30 dagen worden gevolgd. Proefpersonen zullen elke week terugkomen voor bezoeken en zullen hun laatste beoordelingen ondergaan op de laatste dag van de follow-upperiode.

Richtlijnen voor dosisaanpassing van onderzoeksgeneesmiddel

Om het risico op ontwikkeling van trombocytose te minimaliseren, zal dosisaanpassing van het onderzoeksgeneesmiddel zijn gericht op het handhaven van de plaatjestelling van $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$. Dosisaanpassing van het onderzoeksgeneesmiddel bij het hoofdonderzoek moet plaatsvinden volgens de richtlijnen voor dosisaanpassing.

Onderzoekers moeten elke 2 weken dosisaanpassing overeenkomstig de plaatjestellingen van een proefpersoon overwegen (aangezien het bij de meeste proefpersonen ongeveer 10 tot 14 dagen duurt voordat het volledige effect van E5501/eltrombopag op de plaatjestelling blijkt). Bij proefpersonen met plaatjestellingen $< 50 \times 10^9/l$ of $> 250 \times 10^9/l$ mag dosisaanpassing echter wekelijks plaatsvinden.

De voorgestelde richtlijnen voor dosisaanpassing dienen te worden opgevolgd, behalve in de volgende klinische situaties:

- Als een proefpersoon recentelijk rescue-therapie heeft gekregen en de plaatjestelling van de proefpersoon naar verwachting zal stijgen, wat opwaartse dosistitratie van het onderzoeksgeneesmiddel ongeschikt maakt.
- Als de plaatjestelling van een proefpersoon als gevolg van rescue-therapie is gestegen en deze stijging in plaatjestelling tijdelijk is en deze naar verwachting zal dalen, wat neerwaartse dosistitratie van het onderzoeksgeneesmiddel ongeschikt maakt.
- Als het onderzoeksgeneesmiddel van een proefpersoon wordt stopgezet vanwege verhoogde plaatjestellingen (d.w.z. plaatjestelling $> 250 \times 10^9/l$), kan de onderzoeker ervoor kiezen om de proefpersoon niet op dezelfde dosis onderzoeksgeneesmiddel te zetten die oorspronkelijk die deze hoge stijging in plaatjestelling veroorzaakte. Dit is om grote schommelingen in plaatjestellingen te vermijden.
- Als de plaatjestelling van een proefpersoon $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ is en de onderzoeker de begeleidende ITP-medicatie van de proefpersoon graag omlaag zou willen titreren, kan het onderzoeksgeneesmiddel van de proefpersoon

omhoog worden getitreerd.

Er zullen maximaal twee titratiestappen van het dosisniveau vanaf de startdosis (te weten 20 mg E5501/50 mg eltrombopag) zijn toegestaan voor zowel opwaartse titratie als neerwaartse titratie bij het hoofdonderzoek. Als na twee neerwaartse titraties vanaf de startdosis de plaatjestelling na 3 opeenvolgende weken $> 250 \times 10^9/l$ blijft, dient de begeleidende ITP-medicatie van de proefpersoon, indien mogelijk, omlaag te worden getitreerd mits a) de proefpersoon zich in de periode van verlaging van begeleidende ITP-medicatie van het hoofdonderzoek bevindt (d.w.z. bezoek 8-13) of b) zich in de onderhoudsperiode/periode van verlaging van begeleidende ITP-medicatie van de verlengingsfase bevindt (d.w.z. bezoek E9-E31). Anders dient de deelname van de proefpersoon te worden stopgezet.

Om de blinding te handhaven, zal in het hoofdonderzoek een placebotitratiestap worden geïmplementeerd bij de proefpersonen die de hoogste (75 mg) en laagste (25 mg) dosisniveaus van eltrombopag hebben bereikt.

De dosisaanpassing van E5501 in de verlengingsfase van het onderzoek is identiek aan die van het hoofdonderzoek, maar zal worden uitgevoerd met open-label E5501 zoals bepaald door de richtlijn voor dosisaanpassing van E5501 voor de verlengingsfase.

Stopzetting van onderzoeksgeneesmiddel

In zowel het hoofdonderzoek als de verlengingsfase kan het onderzoeksgeneesmiddel door de onderzoeker worden stopgezet om veiligheidsredenen of vanwege het volgende:

- Vanwege gebrek aan behandelingseffect, wat wordt gedefinieerd als:
 - o de plaatjestelling blijft $< 30 \times 10^9/l$ gedurende meer dan 3 weken bij de maximumdosis of
 - o proefpersonen hebben meer dan drie keer rescue-behandeling nodig of continue rescue-behandeling gedurende meer dan 3 weken (alleen in hoofdonderzoek)
- Overmatige plaatjestellingsrespons ($> 250 \times 10^9/l$) na meer dan 3 weken bij de minimumdosis en de proefpersoon kan begeleidende ITP-medicatie niet omlaag titreren
- Behandeling met sommige ITP-therapieën/procedures, zoals vinca-alkaloïden, cyclofosfamide, rituximab, splenectomie, en andere trombopoëetine (TPO) receptoragonisten (eltrombopag, romiplostim) dan bij het onderzoek verstrekt eltrombopag
- Proefpersonen met verhoogde nuchtere gastrine-17 van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN)
- Proefpersonen met twee opeenvolgende verhoogde concentraties nuchter gastrine-17 van meer dan 2,5 keer ULN bij afwezigheid van andere duidelijke klinische oorzaken die verwijzing naar een geschikte specialist ter overweging van endoscopie weigeren
- Proefpersonen met maagatrofie zoals vastgesteld via endoscopie en biopsie-beoordeling

Richtlijnen voor neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie

Bij proefpersonen die begeleidende ITP-medicatie krijgen wanneer ze met het onderzoek beginnen kan deze medicatie omlaag worden getitreerd en uiteindelijk worden stopgezet. Dit kan alleen gebeuren tijdens de periode van verlaging van begeleidende ITP-medicatie (bezoek 8-3) van het hoofdonderzoek en tijdens de onderhoudsperiode/periode van verlaging van begeleidende ITP-medicatie van de verlengingsfase (bezoek E9-E31).

Of neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie wordt geïmplementeerd beslist de onderzoeker. Neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie mag alleen worden overwogen als de plaatjestelling van de proefpersoon $> 150 \times 109/l$ blijft. De neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie zal plaatsvinden als alternatief voor neerwaartse titratie van E5501 (d.w.z. in plaats van E5501 omlaag te titreren, zal de begeleidende ITP-medicatie omlaag worden getitreerd). Eventuele neerwaartse titratie van ITP-medicatie dient gecontroleerd plaats te vinden om een overmatige en onveilige daling in de plaatjestelling van de proefpersoon te voorkomen. Neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie

Richtlijnen volgen hieronder:

- Neerwaartse titratie van begeleidende ITP-medicatie mag niet sneller plaatsvinden dan eens (een keer) per 14 dagen.
- Als een proefpersoon twee of meer begeleidende ITP-medicaties heeft, mag slechts één medicatie tegelijk neerwaarts worden getitreerd.
- Het geniet de voorkeur om een begeleidende ITP-medicatie stop te zetten voordat neerwaartse titratie van een tweede begeleidende ITP-medicatie plaatsvindt, tenzij de onderzoeker het gunstig voor de proefpersoon acht om door te gaan met laaggedoseerde steroïden.
- Elke titratiestap mag niet groter zijn dan 25% tot 50% van de oorspronkelijke dosis begeleidende ITP-medicatie, tenzij de proefpersoon een lage dosis krijgt van de begeleidende ITP-medicatie die omlaag wordt getitreerd.

Toegestane begeleidende therapie

De volgende begeleidende achtergrondtherapieën voor ITP zijn toegestaan:

- Corticosteroïden en/of azathioprine moeten in een stabiele dosis worden ingenomen gedurende 4 weken vóór randomisatie.
- Mycophenolaatmofetil (MMF) of danazol moet in een stabiele dosis worden ingenomen gedurende ten minste 12 weken vóór randomisatie.
- Cyclosporine A (CsA) (vanwege het feit dat dit een P-glycoproteïne-gemedieerd transport [P-gp] remmer is) dient te worden vermeden, tenzij dit medisch noodzakelijk wordt geacht; CsA moet in een stabiele dosis worden ingenomen gedurende ten minste 12 weken vóór randomisatie.

Het is de beslissing van de onderzoeker of proefpersonen zal worden toegestaan om gebruik te maken van aspirine, andere salicylaten, of goedgekeurde adenosinedifosfaat (ADP) receptorantagonisten, (bijv. clopidogrel, prasugrel) tijdens het onderzoek nadat hun plaatjestelling is gestegen.

Met PPI*s en H2-antagonisttherapie behandelde proefpersonen moeten een stabiele dosis hebben gekregen gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan randomisatie of de behandeling met deze therapieën moet ten minste 2 weken voorafgaand aan randomisatie zijn afgelopen.

E5501 is een substraat en een remmer van P-gp. Gelijktijdige toediening met matige/sterke remmers van P-gp dient te worden vermeden, tenzij dit medisch noodzakelijk wordt geacht. Als E5501 wordt toegediend in combinatie met begeleidende medicaties die substraten van P-gp zijn, moeten klinische tekenen van toxiciteit of bloedconcentraties (indien beschikbaar) van deze begeleidende medicaties worden beoordeeld.

Eltrombopag is een remmer van organisch aniontransporterpolypeptide 1B1 (OATP1B1). Proefpersonen moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van overmatige blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn van OATP1B1 (bijv. rosuvastatine) en verlaging van de dosis van deze geneesmiddelen dient te worden overwogen.

Polyvalente kationen (bijv. ijzer, calcium, aluminium, magnesium, selenium en zink) zorgen voor een significante verlaging van de absorptie van eltrombopag: eltrombopag mag niet worden ingenomen binnen 4 uur van medicaties of producten die polyvalente kationen bevatten, zoals antacida, zuivelproducten en mineraalsupplementen.

Rescue-therapie

Proefpersonen zullen op basis van hun klinische beoordeling rescue-therapie mogen krijgen (hierover beslist de onderzoeker of subonderzoeker).

Rescue-therapie dient te worden overwogen als er een dringende behoefte bestaat om de plaatjestelling te verhogen, bijvoorbeeld bij:

- levensbedreigende trombocytopenie, zoals een plaatjestelling van $< 10 \times 10^9/l$
- klinische tekenen of symptomen die wijzen op mogelijke bloedingen (d.w.z. natte purpura)
- ernstige bloedingen

Rescue-therapie wordt gedefinieerd als:

- de toevoeging van nieuwe ITP-medicatie of medicatie voor de behandeling van trombocytopenie (bijvoorbeeld):

- o corticosteroïden

- o Intraveneuze immunoglobuline (IVIg) therapie

- o anti-D-therapie

- o MMF

- o azathioprine

- o danazol

- o dapson

- o CsA (vanwege het feit dat dit een P-gp-remmer is, dient CsA te worden vermeden, tenzij dit medisch noodzakelijk wordt geacht en/of geen andere geschikte behandelingsopties beschikbaar zijn.)

o plaatjestransfusie

- stijging in baseline-dosis van begeleidende ITP-medicatie

TPO-agonisten zijn niet toegestaan als rescue-therapie.

Verboden begeleidende therapie

Plaatjestransfusie is verboden binnen 7 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Antifibrinolytische middelen (aprotinine, tranexaminezuur en aminocapronzuur) en recombinante geactiveerde factor VII zijn verboden tijdens de behandelingsfase van het onderzoek. Heparine, warfarine, vers bevroren plasma en cryoprecipitaat, antiplaatjetherapie met aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticlopidine of glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten (bijv. tirofiban) zijn verboden tijdens de behandelingsfase van het onderzoek. Kortdurend gebruik van aspirine, andere salicylaten of ADP-receptorantagonisten is echter alleen toegestaan als de plaatjestelling is gestegen en de onderzoeker van oordeel is dat de proefpersoon risico loopt op trombo-embolie. Het gebruik van andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID*s) dan aspirine gedurende meer dan 7 dagen per maand is verboden.

Sommige ITP-therapieën/procedures, zoals vinca-alkaloïden, cyclofosfamide, rituximab, splenectomie en andere TPO-receptoragonisten (eltrombopag, romiplostim) dan de bij het onderzoek verstrekte eltrombopag zijn verboden tijdens de behandelingsfase vanwege de langetermijneffecten van deze behandelingen, hun veiligheidsprofiel en de mogelijkheid dat ze de werkzaamheidsresultaten vertekenen. Proefpersonen die deze therapieën nodig hebben zullen uit het onderzoek worden gehaald.

Hematologische tests

Als er een hematologische test nodig is, zullen twee bloedmonsters worden genomen; één voor analyse in een centraal laboratorium en één voor analyse in een lokaal laboratorium. De hematologische testresultaten uit het lokale laboratorium zullen direct naar de onderzoekers worden gestuurd en zullen worden gebruikt om geschiktheid van een proefpersoon voor het onderzoek te beoordelen, voor dosistitratie van onderzoeksgeneesmiddel en begeleidende ITP-medicatie en voor klinische beoordeling.

Alleen plaatjestellingsgegevens van lokale laboratoria zullen worden verzameld en in het case report-formulier (CRF) worden opgenomen voor analyse. Alle andere onderzoeksspecifieke hematologische parameters (behalve de plaatjestelling) afkomstig van de centrale laboratoria zullen worden verzameld en in een database worden opgeslagen voor analyse.

Beenmergbeoordeling

Beenmergbiopsieën zullen worden onderverdeeld in drie categorieën: biopsieën vereist voor geschiktheidsbepaling, biopsieën vereist tijdens het onderzoek en

biopsieën vereist omdat de proefpersoon instemt met inschrijving voor de optionele beenmergbeoordelingen:

1. Beenmergbiopsieën zullen vereist zijn voor geschiktheidsbepaling in de volgende situatie:

Patiënten die aanvankelijk nooit hebben gereageerd (plaatjestelling $>50 \times 10^9/l$) op een eerdere ITP-therapie en die geen beenmergonderzoek hebben dat overeenkomt met ITP binnen de laatste 3 jaar vóór randomisatie. Deze proefpersonen zullen een beenmergbiopsie moeten ondergaan tijdens screening voordat ze met het onderzoek beginnen.

2. Patiënten die bekende *nonresponders* (gedefinieerd als plaatjestellingen van nooit meer dan $50 \times 10^9/l$) zijn op alle eerdere TPO-agonisttherapie (inclusief eerdere E5501-therapie) die geen beenmergonderzoek hebben dat overeenkomt met ITP op enig moment na falen van TPO-therapie zullen een beenmergbiopsie moeten ondergaan voordat ze met het onderzoek beginnen. Beenmergbiopsieën zullen tijdens het onderzoek nodig zijn in de volgende situatie:

Patiënten bij wie een differentiële witte bloedcel (WBC) telling en het daarop volgende perifere bloeduitstrijkje de aanwezigheid van onvolgroeide of dysplastische cellen bevestigt bij het baseline-bezoek of tijdens het onderzoek

3. Optionele beenmergbeoordelingen:

Alle proefpersonen zal worden gevraagd om optionele beenmergbeoordelingen te ondergaan. Deze beoordelingen dienen sterk te worden aanbevolen om de veiligheid van E5501 voor beenmerg te kunnen beoordelen. Bij proefpersonen die met deze optionele beenmergbeoordelingen instemmen, zullen beenmergbiopsieën als volgt worden uitgevoerd:

Bij proefpersonen die deelnemen aan de verlengingsfase:

- bij bezoek 2 (baseline-/randomisatiebezoek)
- bij bezoek E13 (bezoek in maand 6 van de verlengingsfase) of bij het verlaten van het onderzoek (afhankelijk van wat het eerst aan de orde is)

Bij proefpersonen die niet deelnemen aan de verlengingsfase:

- bij bezoek 2 (baseline-/randomisatiebezoek)
- bij bezoek 22 (EVV-bezoek van het hoofdonderzoek) of bij het verlaten van het onderzoek (afhankelijk van wat het eerst aan de orde is)

Als een proefpersoon binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie (inclusief tijdens screening) een beenmergbeoordeling heeft ondergaan en vervolgens geen TPO-agonisten heeft gekregen, kan deze beenmergbeoordeling worden beschouwd als een geldige baseline (d.w.z. het bezoek 2 (baseline-/randomisatiebezoek), mits het beenmergmonster beschikbaar is voor heronderzoek. Als geen eerdere beenmergbeoordeling beschikbaar is, dient een beenmergbiopsie te worden uitgevoerd bij bezoek 2 (baseline-/randomisatiebezoek) zoals hierboven is aangegeven.

Patiënten die niet willen instemmen met routinematige beenmergbiopsieën zullen nog steeds in aanmerking komen voor inschrijving.

Voor alle beenmergbeoordelingen zal een centraal laboratorium worden gebruikt.

Collageen en reticuline zullen worden gemeten. Om de ernst van beenmergfibrose te beoordelen zal de aangepaste Bauermeister-schaal worden gebruikt.

Endoscopie

Endoscopische beoordelingen zullen bij het bezoek in week 4 (bezoek 7) plaatsvinden als optionele beoordeling en in week 26 (bezoek 22/einde van behandeling) van het hoofdonderzoek plaatsvinden als vereiste voor deelname aan de open-label verlengingsfase. In de open-label verlengingsfase zullen twee aanvullende endoscopische beoordelingen plaatsvinden; één beoordeling per jaar (d.w.z. bij het bezoek in maand 12 [bezoek E19] en het bezoek in maand 24 [bezoek E31]).

Alle endoscopische beoordelingen zullen alleen worden overwogen als deze klinisch mogelijk zijn volgens de behandelende arts en de endoscopist (d.w.z. dat er geen overmatig bloedingsrisico voor de proefpersoon is, proefpersonen zal alleen worden verzocht om endoscopieën te ondergaan als hun plaatjestellingen $> 50 \times 10^9/l$) zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen worden onderworpen aan de volgende ingrepen/procedures en vastgestelde gedragsregels (voor een schema van de procedures bij elk locatiebezoek: zie protocoltabel 8 en 9): > orale inname van tabletten met onderzoeksmedicatie: aanvankelijk 20mg E5501 plus eltrombopag placebo of 50 mg eltrombopag plus E5501 placebo. Zie protocol paragraaf 8.4.5 voor instructies m.b.t. dosisaanpassing. > lichamelijke onderzoeken > meting van vitale functies > bloedmonsterafname (inclusief een optioneel farmacogenomisch (PG) monster, waarvoor een apart informatieblad voor de patiënt en toestemmingsformulier bestaat: voor bepaalde bezoeken zal patiënten worden gevraagd om te vasten en niet te roken in de 12 uur voorafgaand aan afname. > zwangerschapstests (bloed en urine) > afname van urinemonsters > elektrocardiogram (ECG) > vragenlijsten (EQ-5D, SF-36, TSQM) > beenmergbiopsie (als de patiënt nooit op eerdere behandeling voor ITP heeft gereageerd en geen beenmergbiopsie heeft ondergaan binnen de afgelopen 3 jaar om te bevestigen dat hij/zij ITP heeft EN/OF als uit de bloedmonsters die op enig moment tijdens het onderzoek worden genomen blijkt dat de concentraties bloedcellen abnormaal zijn) > optionele beenmergbiopsie, waarvoor een apart informatieblad voor de patiënt en toestemmingsformulier bestaat > endoscopie; als de patiënt aan de verlengingsfase deelneemt en alleen als dit veilig wordt geacht > patiënten zal worden gevraagd om alle geplande onderzoeksbezoeken af te leggen, om de onderzoeksmedicatie volgens de instructies in te nemen, om hun onderzoeksarts te informeren als ze doses missen of meer tabletten hebben ingenomen dan is toegestaan, om alle doosjes onderzoeksmedicatie (ook de lege) die ze bij elk bezoek krijgen terug te brengen en om hun onderzoeksgeneesmiddel mee te brengen bij elk onderzoeksbezoek. > patiënten zal worden gevraagd om alle bijwerkingen, symptomen en medische problemen te melden. > patiënten zal worden gevraagd om bepaalde geneesmiddelen niet te gebruiken, om het onderzoeksteam te informeren over eventuele veranderingen in hun medicatie en om hun onderzoeksteam te consulteren voordat ze vrij verkrijgbare geneesmiddelen/vitamines/supplementen/kruidenpreparaten en op voorschrift verkrijgbare

geneesmiddelen of alternatieve procedures gebruiken. > vrouwelijke patiënten moeten instemmen met het gebruik van een effectieve anticonceptiemethode 30 dagen vóór, tijdens en 30 dagen na hun deelname aan het onderzoek. Als ze tijdens het verloop van het onderzoek zwanger worden, moeten patiënten onmiddellijk hun onderzoeksarts inlichten en zullen ze met hun ongeborn kind tot aan de bevalling worden gevolgd.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De onderzoeksprocedures die zullen worden uitgevoerd zijn vermeld in K2

Ingrepen,

De behandelingsduur is voor elke proefpersoon is 26 weken voor de gerandomiseerde behandelingsperiode en 112 weken (~2 jaar) voor de verlengingsperiode.

Bijwerkingen en risico*s:

De meest gemelde bijwerkingen in eerdere onderzoeksstudies naar E5501 waren:

- hoofdpijn
- vermoeidheid
- diarree
- overmatige stijging van plaatjstelling
- misselijkheid
- braken
- duizeligheid
- sufheid/slaperigheid
- opnieuw een lage plaatjstelling in het bloed na stopzetting van E5501
- lichte bloedingsvoorvallen (bijv. neusbloedingen, bloedend tandvlees, bloeditstoringen)
- verkoudheid
- rugpijn
- ophoping van vloeistof in voeten en benen
- gewrichtspijn
- toegenomen gasvorming in maag of darmen
- maagpijn

De volgende potentieel ernstige, maar niet vaak voorkomende bijwerkingen werden gemeld bij eerdere onderzoeken naar E5501:

- Eén proefpersoon kreeg een hartaanval, een miniberoerte (of transiënte ischemische aanval, TIA, d.w.z. een beroerte die na 24 uur voorbij is) en verminderde doorbloeding in één oog.
- Bij één proefpersoon was sprake van een hoge witte bloedceltelling (leukocytose), wat werd gediagnosticeerd als acute myeloïde leukemie (abnormale productie van cancereuze bloedcellen).

Vanwege de manier waarop E5501 werkt bestaat er een potentieel risico op

bloedstolsels of verstopping van bloedvaten in het lichaam. Patiënten zullen nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van stolselvorming of afwijkende concentraties van cellen in het bloed. De onderzoeksarts kan aspirine voorschrijven als de plaatjestelling van de patiënt stijgt en hij/zij van mening is dat de patiënt mogelijk risico loopt op stolselvorming. Als de patiënt geen aspirine kan innemen, kan een ander anti-plaatjesmiddel worden voorgeschreven. Door de patiënt aspirine of het andere anti-plaatjesmiddel te geven, zou zijn/haar risico op bloedstolsels of verstopte bloedvaten moeten afnemen.

Bij laboratoriumstudies met ratten en muizen werden maagatrofie (afname van de dikte van de maagwand) en een toename van bepaalde cellen in de maagwand (hyperplasie) alsmede tumoren (carcinoïden) waargenomen. Deze bevindingen werden waargenomen bij veel hogere doses (23-34 x hoger) dan de bij dit onderzoek gebruikte doses; omdat het risico bij mensen echter onbekend is, zal op verschillende tijdstippen tijdens het onderzoek een bloedtest worden uitgevoerd om te controleren op mogelijke maagveranderingen in de vorm van maagatrofie (verdunding van de maagwand).

Daarnaast bestaat er vanwege de manier waarop E5501 werkt en net als bij alle medicatie in deze groep een potentieel risico op het ontstaan of de verergering van beenmerglittekens en bloedkanker. De bloedtellingen van de patiënten zullen gedurende het gehele onderzoek worden gecontroleerd.

Hieronder volgen een aantal van de meest voorkomende bijwerkingen in verband met eltrombopag-therapie

- misselijkheid
- braken
- hevige of langer dan normaal aanhoudende menstruatie
- spierpijn
- abnormale huidsensaties zoals tintelingen, jeuk of een brandend gevoel
- cataract (vertroebeling van de ooglenzen)
- indigestie
- bloeditstoringen
- trombocytopenie- lage plaatjestellingen
- verhoogd ALT/AST- toename bij laboratoriumtests van alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase in het serum
- Bloeding in het weefsel dat het oog bedekt en aan de onderzijde van het ooglid (conjunctivale hemorrhagie).

Tot de ernstige bijwerkingen van eltrombopag behoren

- leverproblemen die in overlijden kunnen resulteren
- beenmergveranderingen
- verergerende lage bloedtelling en risico op bloedingen na stopzetting van de behandeling
- hoge plaatjestellingen

- hogere kans op bloedstolsels
- verergering van bloedkanker

In het informatieformulier voor de patiënt zijn ook de risico's bij zwangerschap en de ongemakken vermeld die door de onderzoeksprocedures kunnen worden veroorzaakt terwijl de patiënt aan dit onderzoek deelneemt.

Voordelen: E5501 heeft de plaatjesproductie bij normale gezonde proefpersonen zowel bij enkelvoudig als meervoudig gedoseerde orale toediening verhoogd en heeft superieure werkzaamheid vertoond bij proefpersonen met cITP in vergelijking met placebo, zoals gemeten via de plaatjesrespons op dag 28, alsmede een gunstig veiligheidsprofiel (protocol 6.1.2.2). Behandeling met E5501 zal naar verwachting een verbeterd veiligheidsprofiel (mogelijk zonder ernstige levertoxiciteit) en snellere werkingsintrede in vergelijking met eltrombopag opleveren en kan derhalve de medische toestand van de patiënt verbeteren. De kans dat patiënten E5501 krijgen is 50%. Er kan echter niet worden gegarandeerd dat de patiënt van dit onderzoek zal profiteren. De informatie die dit onderzoek oplevert kan ook helpen om toekomstige patiënten met trombocytopenie te behandelen.

Contactpersonen

Publiek

Eisai

European Knowledge Centre, Mosquito Way
Hatfield AL10 9SN
GB

Wetenschappelijk

Eisai

European Knowledge Centre, Mosquito Way
Hatfield AL10 9SN
GB

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)

Hoofdonderzoek

1. Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar oud
2. Patiënten met de diagnose cITP (duur ≥ 12 maanden) volgens de richtlijnen van de American Society for Hematology/British Committee for Standards in Hematology (ASH/BCSH) en een gemiddelde van twee plaatjestellingen van $< 30 \times 10^9/l$ (geen enkele telling mag $> 35 \times 10^9/l$ zijn). Daarnaast dient de diagnose ITP te worden ondersteund door een perifeer bloeditstrijkje en dienen er geen aanwijzingen te bestaan voor andere oorzaken van trombocytopenie (bijv. pseudotrombocytopenie, myelofibrose). Het lichamelijk onderzoek mag niet wijzen op een ziekte die andere trombocytopenie dan ITP kan veroorzaken.
3. Patiënten die eerder één of meer ITP-therapieën hebben gekregen (inclusief, maar niet beperkt tot, corticosteroïden, immunoglobulinen, azathioprine, danazol, cyclofosfamide en/of rituximab)
4. Patiënten moeten aanvankelijk hebben gereageerd (plaatjestelling $> 50 \times 10^9/l$) op een eerdere ITP-therapie of een beenmergonderzoek hebben gehad dat overeenkomt met ITP binnen 3 jaar om myelodysplastisch syndroom (MDS) of andere oorzaken van trombocytopenie uit te sluiten.
5. Protrombinetijd/International Normalized Ratio (PT/INR) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) moeten binnen 80% tot 120% van het normale bereik zijn geweest zonder voorgeschiedenis van hypercoagulabiliteit.
6. Een complete bloedtelling binnen het referentiebereik (inclusief differentiële WBC-telling die niet wijst op een andere aandoening dan ITP), met de volgende uitzonderingen:
 - hemoglobine: patiënten met een hemoglobineconcentratie tussen 10 g/dl (100 g/l) en de ondergrens van normaal (LLN) komen in aanmerking voor inclusie als anemie duidelijk te wijten was aan ITP (overmatig bloedverlies);
 - absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1500/\mu l$ ($1,5 \times 10^9/l$) (verhoogde WBC/ANC vanwege corticosteroïdbehandeling is aanvaardbaar).; Verlengingsfase
1. Patiënten die 6 maanden onderzoeksbehandeling in de randomisatiefase hebben afgemaakt of
2. Patiënten die voortijdig met het hoofdonderzoek stoppen vanwege gebrek aan behandelingseffecten (zie stopzetting onderzoeksgeneesmiddel)
3. Geen significante veiligheids- of verdraagbaarheidsbedenkingen t.a.v. de deelname van de

proefpersoon aan de randomisatiefase vastgesteld door de onderzoeker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoofdonderzoek

1. Patiënten met bekende secundaire immuuntrombocytopenie (bijv. patiënten met bekende door *Helicobacter pylori* geïnduceerde ITP, geïnfecteerd met bekend humaan immunodeficiëntievirus [HIV] of hepatitis-C-virus [HCV] of met bekende systemische lupus erythematosus [SLE])
2. Patiënten die door de onderzoeker niet in staat of niet bereid worden geacht om te voldoen aan de voorschriften van het onderzoeksprotocol of om geïnformeerde toestemming te geven
3. Patiënten met significante medische aandoeningen die van invloed kunnen zijn op de veiligheid van de patiënt of de interpretatie van de onderzoeksresultaten (bijv. acute hepatitis, actieve chronische hepatitis; lymfoproliferatieve ziekte; myeloproliferatieve aandoeningen, leukemie)
4. Voorgeschiedenis van MDS
5. Voorgeschiedenis van pernicieuze anemie of patiënten met vitamine B12-deficiëntie bij wie pernicieuze anemie niet als oorzaak is uitgesloten
6. Een voorgeschiedenis van arteriële of veneuze trombose (beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), myocardinfarct, diepveneuze trombose of longembolie) en meer dan twee van de volgende risicofactoren: oestrogeen-bevattende hormoonsuppletie- of anticonceptietherapie, roken, diabetes, hypercholesterolemie, medicatie voor hypertensie, kanker, erfelijke trombofiele stoornissen (bijv. factor V Leiden antitrombine III deficiëntie etc.) of andere familiegeschiedenis van arteriële of veneuze trombose
7. Patiënten met een voorgeschiedenis van significante cardiovasculaire ziekte (bijv. congestief hartfalen [CHF] New York Heart Association graad III/IV), aritmie waarvan bekend is dat deze het risico op trombo-embolische voorvallen verhoogt [bijv. atriumfibrilleren], patiënten met een voor hartfrequentie gecorrigeerd QT-interval van > 450 msec, angina, instabiele angina, plaatsing van een kransslagaderstent, angioplastiek of coronaire bypassoperatie)
8. Patiënten met een voorgeschiedenis van cirrose, portale hypertensie en chronische actieve hepatitis
9. Patiënten met gelijktijdige kwaadaardige ziekte
10. Gebruik van immunoglobulinen (IVIg en anti-D) binnen 1 week vóór randomisatie
11. Splenectomie of gebruik van rituximab binnen 12 weken vóór randomisatie
12. Gebruik van romiplostim of eltrombopag binnen 4 weken vóór randomisatie
13. Patiënten die op dit moment worden behandeld met corticosteroïden of azathioprine, maar die geen stabiele dosis hebben gekregen gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan randomisatie of die deze therapieën niet meer dan 4 weken voorafgaand aan randomisatie hebben afgemaakt
14. Patiënten die op dit moment worden behandeld met MMF, CsA of danazol, maar die geen stabiele dosis hebben gekregen gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan randomisatie of die deze therapieën niet meer dan 4 weken voorafgaand aan randomisatie

hebben afgemaakt

15. Gebruik van cyclofosfamide of vinca-alkaloïdregimes binnen 4 weken vóór randomisatie.

16. Patiënten die op dit moment worden behandeld met PPI*s of H2-antagonisten, maar die geen stabiele dosis hebben gekregen gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan randomisatie of die deze therapieën niet meer dan 2 weken voorafgaand aan randomisatie hebben afgemaakt

17. Nuchtere bloedconcentratie van gastrine-17 die de bovengrens van normaal (ULN) overschrijdt (inclusief patiënten die PPI*s en H2-antagonisten gebruiken) bij screening

18. Bloedconcentratie creatinine die ULN met meer dan 20% overschrijdt OF totaal albumine lager dan 10%

19. Concentratie alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) die 2 keer de ULN overschrijdt; totaal bilirubine die 1,5 keer de ULN overschrijdt

20. Patiënten met een voorgeschiedenis van kankerbehandeling met cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie. Patiënten met een voorgeschiedenis van ITP-behandeling met cytotoxische chemotherapie komen nog steeds in aanmerking voor inschrijving.

21. Vrouwen die zwanger zijn (positieve bèta-humaan choriongonadotrofine [β -hCG] test) of borstvoeding geven

22. Patiënten met een bekende allergie voor E5501 of eltrombopag en voor één of meer van de hulpstoffen hiervan

23. Patiënten met een voorgeschiedenis van significante aminotransferase-verhogingen tijdens behandeling met eltrombopag (gedefinieerd als ALT- en/of AST-verhoging van $>3 \times$ ULN)

24. Patiënten die bekende *non-responders* zijn (gedefinieerd als plaatjestellingen van nooit meer dan $50 \times 10^9/l$) op alle eerdere TPO-agonisttherapie (waaronder eerdere E5501-therapie) die geen beenmergonderzoek hebben dat overeenkomt met ITP op enig moment na falende TPO-therapie om MDS of andere oorzaken van trombocytopenie uit te sluiten; Verlengingsfase

1. Patiënten voor wie deelname aan de verlengingsfase door de onderzoeker als onveilig wordt beoordeeld

2. Patiënten die niet bereid zijn om een endoscopie te ondergaan op het moment van inschrijving voor de verlengingsfase

3. Patiënten die door de onderzoeker niet in staat of niet bereid worden geacht om de voorschriften van het onderzoeksprotocol na te leven of om geïnformeerde toestemming te geven

4. Patiënten die de volgende geneesmiddelen of behandelingen nodig hebben op het moment van inschrijving voor de verlengingsfase:

- rituximab
- splenectomie
- andere TPO-agonisten

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a
Generieke naam:	1-(3-chloro-5-{[4-(4-chloro-2-thienyl)-5-(4-cyclohexylpiperazine-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}-2
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Revolade
Generieke naam:	Eltrombopag
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2012
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2011-000831-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01433978
CCMO	NL39416.028.12