

Een fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van fostamatinib disodium voor de behandeling van aanhoudende/chronische immuun trombocytopenische purpura

Gepubliceerd: 27-05-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

- De primaire doelstelling van dit onderzoek is het vaststellen van de doeltreffendheid van fostamatinib vergeleken met placebo voor het bereiken van een stabiele trombocytenrespons bij proefpersonen met aanhoudende/chronische immuun...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42185

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rigel-047

Aandoening

- Plaatjesaandoeningen

Synoniemen aandoening

immune thrombocytopenic purpura

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: INC Research
Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fostamatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doeltreffendheidseindpunt is het bereiken van een stabiele trombocytenrespons in week 24, gedefinieerd als een trombocytentelling van ten minste 50.000/ μ l bij ten minste 4 van de 6 bezoeken tussen week 14 24.

Proefpersonen die vóór week 24 met de behandeling stoppen als gevolg van een gebrek aan doeltreffendheid of een bijwerking of die na 10 weken een noodbehandeling krijgen, worden beschouwd als niet-responders.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doeltreffendheidseindpunten van dit onderzoek zijn:

- Bereiken van een trombocytenrespons (een trombocytentelling van ten minste 50.000/ μ l) in week 12.
- Bereiken van een trombocytenrespons (een trombocytentelling van ten minste 50.000/ μ l) in week 24.
- Bij proefpersonen met een trombocytentelling bij de baseline < 15.000/ μ l, het bereiken van een telling $\geq$ 30.000/ μ l, en ten minste 20.000/ μ l boven de baseline, in week 12.

- Bij proefpersonen met een trombocytentelling bij de baseline $< 15.000/\mu\text{l}$, het bereiken van een telling $\geq 30.000/\mu\text{l}$, en ten minste $20.000/\mu\text{l}$ boven de baseline, in week 24.
- Frequentie en ernst van bloeding volgens de ITP-bloedingsscore (ITP Bleeding Score, IBLS) gedurende de onderzoeksperiode van 24 weken.
- Frequentie en ernst van bloeding volgens de bloedingsschaal van de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO) gedurende de onderzoeksperiode van 24 weken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Fostamatinib is een onderzoeksgeneesmiddel dat getest wordt voor aanhoudende/chronische immuun trombocytopenische purpura (ITP), een aandoening die zich manifesteert door immuungemedieerde vernietiging van trombocyten. ITP is een aandoening die ontstaat als de trombocyten worden vernietigd door het immuunsysteem. De ITP wordt geacht aanhoudende/chronisch te zijn als de trombocytentelling gedurende ten minste 3 maanden regelmatig minder dan $30.000/\mu\text{l}$ was en er geen andere aandoeningen zijn die de trombocyten zouden kunnen vernietigen.

Het doel van dit klinische onderzoek is om te evalueren hoe werkzaam fostamatinib is voor het verhogen van het aantal trombocyten, door te meten of het aantal trombocyten toeneemt als het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend.

Doel van het onderzoek

- De primaire doelstelling van dit onderzoek is het vaststellen van de doeltreffendheid van fostamatinib vergeleken met placebo voor het bereiken van een stabiele trombocytenrespons bij proefpersonen met aanhoudende/chronische immuun trombocytopenische purpura (immune thrombocytopenic purpura, ITP).
- Secundaire doelstellingen zijn onder meer een beoordeling van het aantal bloedingscomplicaties bij proefpersonen die fostamatinib krijgen vergeleken met placebo en beoordeling van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van

fostamatinib versus placebo bij proefpersonen met aanhoudende/chronische ITP.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar de doeltreffendheid van een behandeling van 24 weken met fostamatinib (R788) vs. placebo voor het bereiken van een stabiele trombocytenrespons bij proefpersonen met aanhoudende/chronische ITP.

Dit onderzoek omvat ongeveer 16 onderzoeksbezoeken gedurende 30 weken.

Gedurende de behandelingsperiode van 24 weken wordt van de proefpersonen verwacht dat ze de kliniek 13 maal bezoeken (met inbegrip van bezoek 3). Er worden bij elk bezoek beoordelingen voor de veiligheid en trombocytentelling uitgevoerd om de veiligheid en doeltreffendheid van fostamatinib/placebo te evalueren en om te bepalen of de dosis moet worden aangepast.

Vanaf week 4, dient de aanvangsdosis van fostamatinib 100 mg PO tweemaal daags of overeenstemmende placebo te worden verhoogd tot fostamatinib 150 mg PO tweemaal daags of overeenstemmende placebo op basis van de trombocytentelling en verdraagbaarheid. Daarentegen kan de dosis wanneer dan ook worden verlaagd tot een dosis zo laag als fostamatinib 100 mg PO eenmaal daags of overeenstemmende placebo als er dosisbeperkende bijwerkingen worden waargenomen. De trombocytentelling wordt in een lokaal laboratorium beoordeeld.

Voordat een proefpersoon naar de dubbelblinde behandeling wordt gerandomiseerd, moeten alle therapeutische middelen, anders dan die als gelijktijdige behandeling worden toegestaan (glucocorticoïden, < 20 mg prednison/dag equivalent of azathioprine of danazol) worden stopgezet in overeenstemming met de uitwasperiodes.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na het kwalificeren in de screeningsperiode van het onderzoek worden proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar 1 van 2 behandelingsgroepen: fostamatinib 100 mg PO tweemaal daags of overeenstemmende placebo. Gedurende de behandelingsperiode van 24 weken dienen proefpersonen zich >s ochtends en >s avonds het onderzoeksgeneesmiddel zelf toe.

Inschatting van belasting en risico

Het geassocieerde voordeel van behandeling met fostamatinib weegt op tegen de mogelijke risico's voor de proefpersonen die deelnemen aan dit onderzoek.

Proefpersonen die met succes de geplande behandelingsperiode afronden, krijgen

de gelegenheid om in een langlopend verlengingsonderzoek een open-labelbehandeling met fostamatinib te ontvangen.

Niet-responders, proefpersonen met een trombocytentelling $< 50.000/\mu\text{l}$ of degenen die er niet in slagen om een toename in trombocyten van ten minste $20.000/\mu\text{l}$ te bereiken (indien de trombocytentelling bij de baseline $< 15.000/\mu\text{l}$ was) kunnen overgaan om in het langlopend verlengingsonderzoek, C935788-049, open-label fostamatinib te ontvangen, te beginnen in week 12 vooropgesteld dat ze ten minste 4 weken lang 150 mg PO tweemaal daags hebben gekregen (tenzij deze hogere dosis niet goed werd verdragen).

Contactpersonen

Publiek

INC Research

14th floor | Oval Tower | 9De Entrée 99-197 |
Amsterdam 1101 HE
NL

Wetenschappelijk

INC Research

14th floor | Oval Tower | 9De Entrée 99-197 |
Amsterdam 1101 HE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

5 - Een fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd on ... 5-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Een proefpersoon moet bereid en in staat zijn om schriftelijk toestemming te geven door een toestemmingsformulier te ondertekenen dat door een institutionele beoordelingscommissie werd goedgekeurd, voordat er onderzoeksspecifieke procedures worden uitgevoerd.;2. Een proefpersoon moet een diagnose hebben van ITP gedurende ten minste 3 maanden en geen bekende etiologie voor trombocytopenie. ;3. De trombocytentelling van de proefpersoon is gemiddeld $< 30.000/\mu\text{l}$ (en geen > 35.000 tenzij als gevolg van noodbehandeling) van ten minste 3 in aanmerking komende tellingen in de afgelopen 3 maanden. Ten minste 2 van de in aanmerking komende tellingen moeten gedurende de screeningsperiode zijn genomen. ;4. Moet eerder ten minste 1 typisch regime voor de behandeling van ITP hebben gekregen. Het typische regime kan goedgekeurde middelen omvatten zoals: een trombopoëtië (romiplostim, eltrombopag), tenzij gecontra-indiceerd; corticosteroïden met of zonder splenectomie; intraveneus immunoglobuline;5. Mannen of vrouwen van 18 jaar of ouder.;6. Prestatiestatus op de performance status schaal van Karnofsky (Karnofsky Performance Status, KPS) ≥ 70 .;7. Gelijktijdige behandeling van proefpersonen voor ITP kan bestaan uit ofwel glucocorticoïden (< 20 mg prednison equivalenten per dag), of azathioprine of danazol. De dosis van de gelijktijdige geneesmiddelen moet gedurende 14 dagen vóór de baseline stabiel zijn geweest en wordt verwacht gedurende het hele onderzoek stabiel te blijven. Er zijn geen andere gelijktijdige geneesmiddelen voor ITP toegestaan.;8. Andere therapeutische middelen van de proefpersoon voor ITP zijn stopgezet in overeenstemming met de uitwasperioden.;9. Vrouwelijke proefpersonen moeten ofwel gedurende ten minste 1 jaar postmenopauzaal zijn of chirurgisch steriel; of indien een vrouw in de vruchtbare leeftijd, moet niet zwanger zijn of borstvoeding geven en moet instemmen om gedurende het hele onderzoek en gedurende 30 dagen na de laatste dosis een aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken. Aanvaardbare anticonceptiemethoden worden gedefinieerd als: hormonale anticonceptie (pil, injectie of implantaat) consequent gebruikt gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan de screening, een spiraaltje, een dubbele barrièremethode (d.w.z. condoom en zaaddodend middel, of condoom en pessarium), of volledige onthouding.;10. De proefpersoon is volgens de onderzoeker in staat om de aard van het onderzoek en de gevaren van deelname te begrijpen en op bevredigende wijze met de onderzoeker te communiceren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen met ITP die gepaard gaat met lymfoom, chronische lymfatische leukemie, virale infectie, auto-immuunziekten, aandoeningen van de schildklier, humaan immunodeficiëntievirus of hepatitis of geïnduceerde of alloïmuun trombocytopenie of trombocytopenie in verband met myeloïde dysplasie. ;2. Proefpersonen met auto-immuun hemolytische anemie.;3. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van of actieve, klinisch relevante, ademhalings-, gastro-intestinale (pancreatitis), nier-, lever-, neurologische, psychiatrische, spier-, urogenitale, dermatologische of andere aandoeningen die, naar de

mening van de onderzoeker, de uitvoering van het onderzoek of de absorptie, het metabolisme of de excretie van het onderzoeksgeneesmiddel kunnen beïnvloeden. ;4. Proefpersoon heeft in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie een ernstig cardiovasculair voorval gehad, waaronder, maar niet beperkt tot: myocardiaal infarct, onstabiele angina, cerebrovasculair voorval, longembolie of New York Heart Association klasse III of IV hartfalen.;5. Proefpersoon heeft ongecontroleerde of slecht onder controle gehouden hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk ≥ 140 mm Hg, of diastolische bloeddruk ≥ 90 mm Hg, ongeacht of de proefpersoon wordt behandeld voor hoge bloeddruk. Proefpersonen kunnen opnieuw worden gescreend als de bloeddruk met succes en tijdig onder controle wordt gebracht (binnen 30 dagen) met conventionele anti-hypertensieve behandeling om een optimale controle van de bloeddruk ($< 140/90$ mm Hg) te bereiken. ;6. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van coagulopathie waaronder protrombotische aandoeningen zoals Factor V Leiden, APC-resistentie, AT-III-deficiëntie en lupus anticoagulans, of arteriële of diepe veneuze trombose binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.;7. Bij proefpersonen met diepe veneuze trombose langer dan 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie, moet er minstens 30 dagen lang met antistollingsmiddelen zijn gestopt en vervolgens moet de D-dimeer binnen het normale bereik van het lokale laboratorium van het centrum vallen.;8. Proefpersoon heeft een bloedingsscore van graad 2, op elk willekeurig centrum, volgens de ITP-bloedingsscore (ITP Bleeding Scale, IBSL).;9. Proefpersoon heeft 1 of meer van de volgende laboratoriumafwijkingen: leukocytentelling $< 2.500/\mu\text{l}$, aantal neutrofielen $< 1.500/\mu\text{l}$, lymfocytentelling $< 750/\mu\text{l}$, Hb < 10 g/l zonder voortdurende transfusieondersteuning, of transaminasewaarden (ALT, AST) $> 1,5 \times \text{ULN}$, totaal bilirubine $> 2,0$ mg/dl of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 ml/min bij de screening.;10. Proefpersoon heeft een significante infectie of een acute infectie zoals de griep, of heeft ten tijde van de screening en/of baseline (dag 1) een actief ontstekingsproces. ;11. Proefpersoon heeft ten tijde van de screening en/of baseline acute gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree, buikpijn). ;12. Proefpersoon heeft in de afgelopen 2 weken voorafgaand aan dag 1 de dosis van geneesmiddelen op voorschrift verhoogd of nieuwe toegevoegd, tenzij is overeengekomen dat het middel niet van klinisch belang is voor zowel de onderzoeker als de sponsor. ;13. Proefpersoon had positieve uitslagen voor hiv, HBV of HCV in standaard serologische tests.;14. Proefpersoon heeft in de afgelopen 2 weken voorafgaand aan de randomisatie bloed of bloedproducten gekregen. (IVIg of anti-rho (D) immunoglobuline (anti-D IgG) is toegestaan indien gebruikt als noodbehandeling, tenzij trombocytentelling $> 30.000/\mu\text{l}$ op het moment van randomisatie).;15. Proefpersoon is op het moment ingeschreven in een onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of -hulpmiddel of heeft binnen - 30 dagen of 5 halfwaardetijden (de langste periode geldt hier) van dag 1 een onderzoeksgeneesmiddel of -hulpmiddel gebruikt.;16. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik, dat, naar het oordeel van de onderzoeker, een volledige deelname van de proefpersoon aan het onderzoek kan belemmeren of riskeren.;17. Proefpersoon heeft een bekende allergie en/of gevoeligheid voor het testartikel of de bestanddelen.;18. Proefpersoon heeft binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie een zware operatie ondergaan of heeft een chirurgische wond die nog niet geheel genezen is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-03-2015
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fostamatinib disodium tablets
Generieke naam:	Fostamatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2014

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-02-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-01-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2013-005452-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02076399
CCMO	NL49120.098.14