

Een prospectieve, gerandomiseerde, Multi-centrum studie waarin hATG + CsA met of zonder Eltrombopag wordt vergeleken als eerstelijns therapie voor SAA patiënten.

Gepubliceerd: 01-09-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Tijdens deze studie zal worden onderzocht of toevoeging van eltrombopag aan de standaard behandeling voor SAA (in onbehandelde patiënten) leidt tot een verbeterde respons en normalisatie van bloedwaarden (3 maanden na aanvang van de behandeling) en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44180

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RACE

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

panmyelopathie; beenmergfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European society for Blood and Marrow Transplantation

Overige ondersteuning: Alexion Pharmaceuticals, Novartis, Novartis; Pfizer en Alexion, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATG, Eltrombopag, Ernstige aplastische anemie, Immuunsuppressie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De mate van Complete Respons (gedefinieerd als Hb > 10g/dL, ANC > 1,000/*L en bloedplaatjes > 100,000 *L) op tijdstip 3 maanden na aanvang van de behandeling in onbehandelde patiënten met ernstige aplastische anemie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

1. Tijd tot eerste hematologische respons (volledig of gedeeltelijk) weergegeven door een cumulative incidence curve (zie paragraaf 9.6)
2. Tijd tot de beste hematologische respons, weergegeven door een cumulative incidence curve (zie paragraaf 9.6)
3. Tijd tot volledige respons (zie paragraaf 9.6)
4. Mate van hematologische respons (algeheel, volledig, gedeeltelijk) na 6, 12, 18 en 24 maanden.
5. Algehele overleving waarschijnlijkheid, gedefinieerd door de tijd vanaf start behandeling (dag 1) tot overlijden, of laatste nabehandeling voor levende patiënten.
6. Incidentloze overlevingskans; gedefinieerd door de tijd vanaf start behandeling tot ofwel terugval, overlijden, falen behandeling of clonal

evolutie (welke zich het eerst voordoet) of laatste nabehandeling voor patiënten die leven op tijdstip van respons.

7. Toenemende mate van terugval, vanaf eerste hematologische respons (volledig of gedeeltelijk) (zie paragraaf 9.6)
8. Toenemende mate van clonal evolutie (als volgt gedefinieerd, zie 9.5): AML, MDS of karyotypische abnormaliteiten (zie paragraaf 9,6)
9. Toenemende mate van voorkomen van PNH populaties en klinisch hemolytische PNH voorkomen (zie paragraaf 9.6).
10. Toenemende mate van onderbreking van immunosuppressieve behandeling.
11. Mate van CsA-onafhankelijke hematologische respons na 24 maanden.
12. Behoeftte aan transfusies (erythrocyten en trombocyten) en het aantal transfusies nodig door behandeling.
13. Behoeftte aan enige vorm van ondersteunde zorg, waaronder ziekenhuisopname.
14. Kwaliteit van leven (als gemeten door middel van de gevalideerde EORTC QLQ-C30 questionnaire) (veranderingen over tijd en verschillen tussen de behandelarmen).
15. Veiligheid en tolerantie van de experimentele behandeling, inclusief SAE.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ernstige aplastische anemie is een hematologische ziekte van het beenmerg resulterend in een defect in de bloedcel productie. Als een gevolg van deze ziekte heeft de patient een tekort aan alle bloedcellen wat mogelijk leidt tot klinische symptomen die hetwelzijn kunnen beïnvloeden en mogelijk medische complicaties tot gevolg hebben. Aplastische anemie, vooral in zijn ernstige vorm, staat bekend als levensbedreigende ziekte. Om deze reden is het voor

patiënten gediagnostiseerd met SAA noodzakelijk om direct adequate behandeling te ontvangen die gericht is op het herstellen van de beenmerg functie en zo het risico op potentieel fatale complicaties vermindert.

De huidige standaard immuunsuppressie therapie (IST) voor behandeling van ernstige aplastische anemie is gebaseerd op de samenwerking van antithymocyte globulin (ATG) en Cyclosporine A (CsA). Het is aangetoond dat deze behandeling kan resulteren in een klinische respons voor ongeveer twee derde van de patiënten, met verbetering van bloedwaarden vanaf 3 maanden na aanvang van de behandeling en mogelijk verdere verbetering naarmate de tijd vordert.. Recente gegevens hebben aangetoond dat een specifiek type ATG (horse-ATG, commerciële naam ATGAM van Pfizer) beter werkt dan de andere commercieel verkrijgbare ATG*s. Om deze reden is ATGAM op dit moment de aanbevolen ATG voor eerstelijns IST in SAA. Alle patiënten zullen een onderhoudende IST behandeling met CsA moeten voortzetten, voor minimaal 12 maanden, die mogelijk in dosis afneemt in de daaropvolgende maanden. Maar zelfs met deze langdurig onderhoud IST zal ongeveer een derde van de patiënten een terugval krijgen.

Recentelijk is er een nieuw medicijn, eltrombopag, onderzocht voor de behandeling van ernstige aplastische anemie (SAA). Eltrombopag is een stof die de beenmerg functie, onafhankelijk van immunosuppressie therapie, verbetert. Het is recent aangetoond dat eltrombopag ook een positief effect heeft op de bloed cel productie.

Als hypothese voor deze fase III studie geldt dat de experimentele behandeling leidt tot een toename in respons waarde tot 21% (drievoud gebaseerd op de verwachte 7% in de control groep op tijdstip 3 maanden na aanvang van de behandeling).

Doel van het onderzoek

Tijdens deze studie zal worden onderzocht of toevoeging van eltrombopag aan de standaard behandeling voor SAA (in onbehandelde patienten) leidt tot een verbeterde respons en normalisatie van bloedwaarden (3 maanden na aanvang van de behandeling) en zal kunnen dienen als eerste-lijns behandeling voor aplastische anemie.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, gerandomiseerde multi- center fase III studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Twee onderzoeksarmen, A en B, waar proefpersonen gerandomiseerd in arm A de standaard behandeling voor SAA (hATG+CsA) ontvangen en proefpersonen gerandomiseerd in arm B de experimentele behandeling (hATG+CsA+eltrombopag) ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

De personen die door hun behandelend arts worden benaderd voor eventuele deelname aan de RACE studie zijn gediagnostiseerd met een ernstige vorm van aplastische anemie (SAA) en komen niet in aanmerking voor een beenmergtransplantatie.

Zij zullen, bij besluit tot deelname aan deze studie, verzekerd zijn van de op dit moment beste behandeling voor SAA (standaard behandeling). Deze behandeling is exact de behandeling die SAA patiënten ontvangen buiten de studie. Deelname aan de RACE studie biedt patiënten niet alleen de beste behandeling voor SAA (standaard behandeling), maar ook de mogelijkheid tot het ontvangen van de standaard behandeling + een medicijn waarvan is aangetoond dat het een positief effect heeft op de beenmergfunctie.

De behandelingen hebben bijwerkingen als misselijkheid, hoofdpijn, verhoogde bloeddruk en afname van nier- en leverfunctie. De bijwerkingen van CsA zijn gerelateerd aan een verhoogde CsA dosis en daarom zal de hoeveelheid CsA in het bloed regelmatig gemeten worden om overdosering te voorkomen.

Voor ATGAM geldt dat het immuun onderdrukkend farmacologisch effect theoretisch kan leiden tot een verhoogde vatbaarheid voor infecties.

Voor beide medicijnen behorende tot de standaard behandeling geldt dat de proefpersoon dezelfde bijwerkingen ervaart als er besloten wordt om niet deel te nemen aan de studie omdat de standaard behandeling gelijk is aan de SAA behandeling die de patient ontvangt buiten de studie.

Eltrombopag wordt over het algemeen goed getolereerd en het toxische profiel is acceptabel. De meest voorkomende bijwerking van eltrombopag betreft de lever met een kleine tot gemiddelde toename van de leverwaarden. Om deze reden worden de biochemische waarden nauwkeurig bijgehouden tijdens de studie.

Misselijkheid, braken, hoofdpijn zijn andere veel voorkomende en ongewenste bijwerkingen terwijl trombo-embolische verschijnselen mogelijk zijn, maar deze zijn gerelateerd aan verhoogde bloedplaatjes aantallen. Ook kunnen er veranderingen optreden in het bloed en beenmerg die kunnen leiden tot kanker. Gedurende de studie wordt de patient hier regelmatig op gecontroleerd.

Na inclusie van de proefpersoon in de studie zal er een screening visite plaatsvinden om vast te stellen dat de proefpersoon in aanmerking komt voor de studie (zwangerschapstest, DEB test). Er zullen enkele tests worden uitgevoerd, naast de standaard SAA diagnose en lichamelijke onderzoeken, waaronder: beenmerg punctie en biopsie en extra bloedafname. Beenmerg biopsies zullen vervolgens tijdens 3 additionele visites worden uitgevoerd (6 maanden; 12 maanden en 24 maanden). Wanneer er complete remissie plaatsvindt na 3 maanden zal er een beenmerg bioptie plaatvinden om dit te bevestigen.

Met name de beenmerg punctie en biopsie kan als zeer onaangenaam worden ervaren door de patient. Echter, deze behandeling behoort tot de standaard behandeling

van een SAA patient buiten deze studie.

Er zullen in totaal 22 visites plaatsvinden gedurende de looptijd van twee jaar. Tijdens deze visite zal er bloed worden afgenomen. Bloedafname is standaard voor reguliere SAA behandeling, maar het aantal visites ligt hoger bij deelname aan de studie. Ook zal er meer bloedvolume worden afgenomen vanwege additionele testen (veelal genetisch) die inzicht geven in het ziektebeeld en de progressie van de behandeling nauwkeurig monitoren. Hiervoor heeft de patient voorafgaande aan de studie toestemming gegeven middels het ondertekenen van de toestemmingsverklaring.

Op vier tijdpunten gedurende de studie (screening visit; 6 maanden; 12 maanden; 24 maanden) zal de proefpersoon worden verzocht om een "quality of life" vragenlijst in te vullen. Deze houdt o.a. de algemene gezondheid, fysische, sociale en emotionele gesteldheid, pijnbeleving en financiële moeilijkheden veroorzaakt door de behandeling of ziekte bij. Deze vragenlijst zal mogelijk als emotioneel zwaar worden beschouwd omdat de proefpersoon geconfronteerd wordt met zijn of haar ziekte (SAA).

Mogelijk ervaart de proefpersoon een gevoel van teleurstelling als hij of zij in de standaard behandeling arm wordt gerandomiseerd of als er tijdens de behandeling met eltrombopag geen volledige respons optreedt. Als de proefpersoon wordt gerandomiseerd in behandelarm A (standaard behandeling) en er heeft na 6 maanden geen volledige respons plaatsgevonden, dan komt deze proefpersoon in aanmerking om buiten het protocol een behandeling met eltrombopag te ontvangen. Ook in het geval van een terugval of onvolledige respons op tijdstip 3 maanden na start van de behandeling voor de patient gerandomiseerd in arm B (experimentele behandeling) zal er een tweede behandelperiode met eltrombopag worden gestart.

Contactpersonen

Publiek

European society for Blood and Marrow Transplantation

Rijnsburgerweg 10
Leiden 2333 AA
NL

Wetenschappelijk

European society for Blood and Marrow Transplantation

Rijnsburgerweg 10
Leiden 2333 AA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Diagnose van ernstige of zeer ernstige aplastische anemie gedefinieerd door [29]:
Tenminste twee van de volgende:
 - * Absolute neutrofiële aantal $<0.5 \times 10^9/L$ (ernstig) of $<0.2 \times 10^9/L$ (zeer ernstig)
 - * Trombocyten aantal $<20 \times 10^9/L$
 - * Reticulocyten aantal $<60 \times 10^9/L$
 - * Hypocellulair beenmerg ($<30\%$ cel dichtheid), zonder bewijs van fibrose of kwaadaardige cellen
2. Leeftijd ≥ 15 years;
3. Ondertekende toestemmingsverklaring
4. Begrip en toestemming voor visites en verplichtingen volgens protocol
5. Begrip dat beide randomisatie armen tot de mogelijkheden behoren
6. Negatieve zwangerschapstest voor vrouwen van vruchtbare leeftijd
7. Schriftelijke verklaring voor het gebruik van anticonceptie tijdens de gehele studieduur

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere immunosuppressieve behandeling met ATG (paard of konijn) of elke andere lymfocyt uitdunnende stof (bijv. alemtuzumab) ;2. In aanmerking komen voor een allogene

stam cel transplantatie (broer/ zus);3. bewijs van een myelodysplastisch syndroom, gedefinieerd door de aanwezigheid van myelodysplastische kenmerken, overschot aan celfragmenten of karyotypische abnormaliteiten typerend voor MDS (volgens de aangepaste WHO 2008 criteria) [30], alsmede als andere primitieve merg ziekten. Patiënten gediagnosticeerd met AA met cytogenetische abnormaliteiten welke periodiek terugkeren in MDS (volgens de aangepaste WHO 2008 criteria) [30] dienen te worden geïnccludeerd in deze categorie, en komen niet in aanmerking voor de studie; patiënten met del(20q) +8 and *Y vallen niet in deze categorie en komen dus in aanmerking voor deze studie. De lijst met karyotypische abnormaliteiten die de diagnose van MDS vormt is terug te vinden in bijlage 1.

;4. Verleden van of klinisch verdachte van erfelijke aplastische anemie (bijv. Fanconi Anemie met een positieve DEB/MMC uitslag of Dyskeratosis Congenita);5. Verleden van kwaadaardige tumoren met actieve ziekte binnen 5 jaar van inclusie en/of voorgaande chemoradiotherapie;6. Verleden met stam cel transplantatie;7. Behandeling met cyclosporine A; <4 weken van behandeling met cyclosporine A voor inclusie, minstens 2 weken gestopt met cyclosporine A behandeling voor inclusie;8. CMV viremia gedefinieerd door een positief PCR resultaat van de pp65 test;9. WHO performance status *3;10. Zwangere of borst voedende patiënten;11. Patiënten met lever, nier of hart falen of enige andere levensbedreigende gelijktijdige ziekte;12. Patiënten met HIV infectie;13. Patiënten zonder ziektekosten verzekering;14. Deelname in een andere klinische studie binnen 1 maand voor aanvang van deze studie;15. Patiënten waarvan bekend is dat zij overgevoelig zijn voor een van de componenten in de medicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-02-2016
Aantal proefpersonen:	48

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Revolade
Generieke naam: Eltrombopag
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-09-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-12-2018
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	EUCTR2014-000363-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02099747
CCMO	NL50426.058.15