

Een fase III, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd parallelgroeponderzoek met een open-label verlengingsfase ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van oraal E5501 plus standaardzorg voor de behandeling van trombocytopenie bij volwassenen met chronische auto-immune trombocytopenie (idiopathische trombocytopenische purpura)

Gepubliceerd: 22-08-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Kernonderzoek: Primair doel: •Aantonen dat de werkzaamheid van E5501 (naast standaardzorg) superieur is aan die van placebo (naast standaardzorg) voor de behandeling van volwassen proefpersonen met chronische immuun trombocytopenie (idiopathische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37708

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

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 Immune Thrombocytopenie (cITP), Dubbel-blind, E5501, Fase III

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aandeel proefpersonen waarbij minstens 6 van de 8 (d.w.z. $\geq 75\%$ van de) wekelijkse beoordelingen van de trombocyten in de laatste 8 behandelingsweken (d.w.z. bij bezoek 15 tot en met 22) een respons laten zien tijdens de behandelingsperiode van 6 maanden, zonder gebruik van noodmedicatie.

Proefpersonen die op welk moment dan ook tijdens de behandelingsperiode van 6 maanden noodmedicatie gebruiken, worden geacht geen duurzame trombocytenrespons te hebben.

Een trombocytenrespons is gedefinieerd als een aantal trombocyten van $\geq 50 \times 10^9/l$, terwijl non-respons is gedefinieerd als een aantal trombocyten van < 50

x 10⁹/l.

Trombocytenbeoordelingen die voor een bepaald tijdstip ontbreken, zullen als non-respons voor dat bepaalde tijdstip worden beschouwd. Voor proefpersonen die vóór 6 maanden met het onderzoek stoppen of verloren zijn gegaan voor follow-up, zullen bij alle volgende geplande trombocytenbeoordelingen die niet op de geplande tijdstippen plaatsvinden, de trombocytenwaarden als *ontbrekend* worden beschouwd.

Alle analyses van het aantal trombocyten zullen op de resultaten van de lokale laboratoria zijn gebaseerd.

Secundaire uitkomstmaten

- Frequentie van trombocytenresponsen op dag 8 (gedefinieerd als het aandeel proefpersonen met een trombocytenrespons $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ op dag 8). Proefpersonen met ontbrekende trombocytenwaarden op dag 8 of gebruik van noodmedicatie vóór of op dag 8, zullen als non-responder worden beschouwd wat de trombocyten betreft.

- Alternatieve duurzame trombocytenrespons, gedefinieerd als het aandeel proefpersonen met bij ten minste 75% van de trombocytenbeoordelingen een waarde van $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ en $\leq 400 \times 10^9/\text{l}$ vanaf het tijdstip van de eerste respons gedurende de behandelingsperiode van 6 maanden, zonder gebruik van noodmedicatie (duurzaamheid op basis van een flexibele periode).

- Aandeel proefpersonen dat in vergelijking met de tijd vóór deelname aan het onderzoek minder concomitante ITP-medicatie is gaan gebruiken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Trombocytopenie is de aanwezigheid van relatief lage aantallen trombocyten in het bloed, en kan in ernstige gevallen geassocieerd worden met significante morbiditeit en mortaliteit. ITP is een van de vele ziekte-gerelateerde trombocytopeniën en er wordt geschat dat er ongeveer 50,000 individuen met chronische ITP (cITP) in Europa zijn. Mensen met cITP bloeden vaak vanuit kleine bloedvaatjes, wat resulteert in blauwe plekken, bloedneuzen of, in zeldzamere gevallen, fatale bloedingen, met name hersenbloedingen. E5501 monomaleaat is een oraal toegediend, "small molecule" c-Mpl agonist dat de biologische effecten van TPO in vitro en in vivo nabootst. TPO is de voornaamste fysiologische regulator van trombocyt productie en oefent zijn effect op megakaryocytopoiesis en trombocytopoiesis uit via de binding en activatie van de c-Mpl receptor, dat op hematopoietische stamcellen, op cellen van megakaryocytaire afkomst en op trombocyten tot expressie komt. Net als TPO bindt E5501 ook de humane c-Mpl receptor en beïnvloedt via daaropvolgende signalen de signaaltransductie waardoor de proliferatie en differentiatie van humane megakaryocyten verbeterd.

E5501 is een klein molecuul dat oraal toegediend kan worden, en heeft daarbij noch de klinische/veiligheidsrisicos die geassocieerd zijn met parenterale agenten noch de immunogene risicos van recombinante eiwitten en peptide-gebaseerde produkten. E5501 heeft geleid tot verhoogde trombocyt productie in normale, gezonde proefpersonen na zowel enkele- als meerdere-dosis orale toediening, en heeft superieure effectiviteit getoond in cITP patiënten vergeleken met placebo op dag 28, en heeft ook een gunstig veiligheidsprofiel (protocol 6.1.2.2).

Dit is een fase 3 multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd parallelgroeponderzoek met een open-label verlengingsfase dat de effectiviteit van oraal E5501 (naast standaardzorg) versus placebo in het verhogen en behouden van trombocyt niveaus binnen 6 maanden vanaf de start van toediening, en de veiligheid van E5501 tijdens een langdurige behandelingsperiode van 2.5 jaar verder zal evalueren in volwassen proefpersonen met cITP. Deze studie is ontworpen om het best mogelijke bewijs voor effectiviteit en veiligheid van E5501 in de behandeling van cITP patiënten te leveren, met als doel om toestemming van de regelgevende instanties te krijgen om E5501 beschikbaar te maken voor wereldwijd klinisch gebruik.

Doel van het onderzoek

Kernonderzoek:

Primair doel:

- Aantonen dat de werkzaamheid van E5501 (naast standaardzorg) superieur is aan die van placebo (naast standaardzorg) voor de behandeling van volwassen proefpersonen met chronische immune trombocytopenie (idiopathische trombocytopenische purpura; ITP), afgemeten aan een duurzame trombocytenrespons

Secundaire doelen:

- Aantonen dat de werkzaamheid van E5501 (naast standaardzorg) superieur is aan de werkzaamheid van placebo (naast standaardzorg), afgemeten aan de frequentie van trombocytenresponsen op dag 8
- Aantonen dat de werkzaamheid van E5501 (naast standaardzorg) superieur is aan de werkzaamheid van placebo (naast standaardzorg), afgemeten aan een intermitterende duurzame respons
- Aantonen dat de werkzaamheid van E5501 (naast standaardzorg) superieur is aan de werkzaamheid van placebo (naast standaardzorg), afgemeten aan het aandeel proefpersonen dat minder concomitante ITP-medicatie is gaan gebruiken
- Evalueren van de veiligheid van E5501 in vergelijking met die van placebo

Aanvullende doelen:

- Evalueren of de werkzaamheid van E5501 (naast standaardzorg) superieur is aan de werkzaamheid van placebo (naast standaardzorg) met betrekking tot het minimaliseren van bloedingen en het gebruik van noodmedicatie
- Evalueren van de populatie-farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD) van de plasmablootstelling aan E501 en het effect op het aantal trombocyten

Verlengingsfase:

Primair doel:

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

Secundaire doelen:

- Aantonen van de werkzaamheid van langdurige behandeling met E5501, afgemeten aan de trombocytenrespons, bloedingen en het gebruik van noodmedicatie
- Beoordelen van de afname van het gebruik van steroïden en concomitante ITP-medicatie bij proefpersonen die E5501 krijgen

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, multinationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallelgroeponderzoek van E5501 bij mannen en vrouwen $\geq$ 18 jaar die cITP hebben. Er zullen ongeveer 84 proefpersonen die aan alle geschiktheidseisen voldoen, naar het onderzoek worden gerandomiseerd. Proefpersonen die een splenectomie hebben ondergaan, moeten ten minste 35% van de onderzoekspopulatie uitmaken; daarom zal nadat in het onderzoek 65% proefpersonen zijn geïnccludeerd die geen splenectomie hebben ondergaan, met de inclusie van dergelijke proefpersonen worden gestopt. Het aantal trombocyten

bij het screeningsbezoek en het dag 1-baseline/randomisatiebezoek zal worden gemiddeld om de uitgangswaarde van het aantal trombocyten te verkrijgen. De twee monsters moeten met een tussenpoos van ≥ 48 uur en ≤ 2 weken worden afgenomen en de resultaten moeten vóór de randomisatie beschikbaar zijn. Het aantal trombocyten mag nooit hoger zijn dan $35 \times 10^9/l$. De proefpersonen worden op het moment van de randomisatie centraal gestratificeerd naar de splenectomiestatus, het uitgangsaantal trombocyten ($\leq 15 \times 10^9/l$ of > 15 tot $< 30 \times 10^9/l$) en het gebruik van concomitante ITP-medicatie (d.w.z. ja of nee voor het gebruik van concomitante ITP-medicatie) voor aanvang van het onderzoek, en worden door een *Interactive Voice and Web Response*-systeem (IxRS) in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar dubbelblinde E5501 dan wel placebo. De proefpersonen krijgen de geblindeerde medicatie in een startdosis van 20 mg E5501 of placebo eenmaal per dag. De dosis mag bij de proefpersonen naar boven (maximale dosis 40 mg voor E5501 of matchende placebo) of beneden worden bijgesteld (minimale dosis 5 mg voor E5501 of matchende placebo) conform hun individuele respons op de onderzoeksmedicatie; de titratie van de placebo is nodig om de blindering te behouden. Het algehele doel van dosisbijstellingen is om het aantal perifere trombocyten $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ te houden, en om de noodzaak van concomitante ITP-medicatie te verminderen, indien mogelijk.

Het onderzoek bestaat uit drie fasen: pre-randomisatie, randomisatie (kernonderzoek) en de verlenging. De pre-randomisatiefase bestaat uit een screeningsperiode (maximaal 4 weken).

De randomisatiefase (kernonderzoek) zal uit zes perioden bestaan: baseline/randomisatie (1 dag), titratie (6 weken), verlaging van concomitante ITP-medicatie (12 weken), onderhoudsperiode (8 weken met inbegrip van het *einde van de behandeling*[EOT]-bezoek [bezoek 22]), afbouwperiode (maximaal 4 weken) en follow-upperiode (30 dagen). De afbouw- en follow-upperiode zijn uitsluitend vereist voor proefpersonen die niet met de verlengingsfase doorgaan. De verlengingsfase bestaat uit 4 perioden: conversie (6 weken), onderhoudsperiode/periode van verlaging van concomitante ITP-medicatie (90 weken), afbouwperiode (maximaal 4 weken), en follow-upperiode (30 dagen).

Pre-randomisatiefase

Screeningsperiode (bezoek 1): Tijdens deze periode worden de proefpersonen op geschiktheid voor deelname beoordeeld en wordt het aantal trombocyten bepaald. Het aantal trombocyten bij het screeningsbezoek en dag 1-baseline/randomisatiebezoek zal worden gemiddeld om de uitgangswaarde van het aantal trombocyten te verkrijgen. De twee monsters moeten met een tussenpoos van ≥ 48 uur en ≤ 2 weken worden afgenomen en de resultaten moeten vóór de randomisatie beschikbaar zijn. Daarom kan soms een extra telling van het aantal trombocyten nodig zijn, als de planning problemen oplevert. Indien een extra bepaling van het aantal trombocyten plaatsvindt, moet het gemiddelde van de laatste twee trombocytentellingen (met een tussenpoos van ≥ 48 uur) $< 30 \times 10^9/l$ zijn wil de patiënt in aanmerking komen voor deelname.

Kernonderzoek

Randomisatiefase

Baseline/randomisatieperiode (bezoek 2): Tijdens deze periode worden de uitgangsbeoordelingen uitgevoerd, met inbegrip van een trombocytentelling en randomisatie. Er wordt gestart met geblindeerde toediening van de onderzoeksmedicatie.

Titratieperiode (bezoek 3 t/m 7): Tijdens deze periode zal titratie van de oorspronkelijke dosis onderzoeksmedicatie plaatsvinden overeenkomstig de in het protocol gespecificeerde titratierichtlijnen, om erachter te komen wat de minimale dosis is die nodig is om het aantal trombocyten $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ te houden. Tijdens deze periode mag concomitante ITP-medicatie niet naar beneden worden bijgesteld (behalve omwille van de veiligheid van de proefpersoon). De proefpersonen komen in deze periode op dag 5, 8, 14, 21 en 28 terug.

Periode van verlaging van concomitante ITP-medicatie (bezoek 8 t/m 13): Tijdens deze periode is neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie toegestaan, in overeenstemming met de richtlijnen voor neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie. Vóór en na de neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie zullen mogelijk additionele aanpassingen van de dosis van de onderzoeksmedicatie nodig zijn. De proefpersonen komen in deze periode elke 2 weken terug.

Onderhoudsperiode (bezoek 14 t/m 22): De proefpersonen gaan met de behandeling door teneinde het aantal trombocyten $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ te houden. Aanpassingen van de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel zullen plaatsvinden conform de titratierichtlijnen. Tijdens deze periode mag de concomitante ITP-medicatie niet naar beneden worden bijgesteld, tenzij er zorgen zijn met betrekking tot de veiligheid. De proefpersonen komen wekelijks terug voor een bezoek. Bij het EOT-bezoek zal de proefpersonen de keuze worden geboden om aan de verlengingsfase deel te nemen en ongeblindeerd E5501 te krijgen. Proefpersonen die niet in staat of bereid zijn om met de verlengingsfase van het onderzoek door te gaan, komen in de perioden van dosisafbouw en follow-up. Proefpersonen bij wie de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel moet worden bijgesteld, bij wie concomitante ITP-medicatie wordt verlaagd of die noodmedicatie krijgen in de periode van verlaging van concomitante medicatie en de onderhoudsperiode, moeten 3 weken achtereenvolgens eenmaal per week terugkomen voor een bezoek.

Periode van afbouw van de dosis (bezoek 23 t/m 26): Proefpersonen die niet in de verlengingsfase worden opgenomen, moeten wekelijks een bezoek brengen waarbij het onderzoeksgeneesmiddel per week 1 dosisniveau wordt verlaagd, totdat het onderzoeksgeneesmiddel helemaal is gestaakt. Dit vindt geblindeerd plaats met - waar nodig - placebosubstitutie, en het zal maximaal 4 weken duren voordat alle proefpersonen met het onderzoeksgeneesmiddel zijn gestopt. Tijdens de afbouwperiode dient te worden overwogen om concomitante ITP-medicatie naar boven bij te stellen of toe te voegen, naar goeddunken van de onderzoeker.

Nadat de periode van afbouw van het onderzoeksgeneesmiddel is voltooid, komen de proefpersonen in de follow-upperiode.

Follow-upperiode (bezoek 27 t/m 30): De proefpersonen worden gedurende 30 dagen gevolgd nadat ze de laatste dosis in de afbouwperiode hebben ingenomen. De proefpersonen komen tijdens deze periode elke week terug voor een bezoek en zullen op de laatste dag van de follow-upperiode hun afsluitende evaluaties ondergaan.

Verlengingsfase

Proefpersonen die aan alle geschiktheidseisen voor de verlengingsfase voldoen, komen in de verlengingsfase, als ze dat willen en kunnen. Ook proefpersonen die vroegtijdig met het kernonderzoek stoppen omdat de behandeling geen effect heeft (zie Stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel), komen in aanmerking voor deelname aan de verlengingsfase. Proefpersonen die direct in de verlengingsfase komen, worden niet in de afbouw- en follow-upperiode van het kernonderzoek opgenomen.

Conversieperiode: (bezoek E1 t/m E8): Deze periode bestaat uit bezoek E1 (dag 1-bezoek van de verlengingsfase), bezoek E2 (dag 5-bezoek van de verlengingsfase), bezoek E3 (dag 8-bezoek van de verlengingsfase) en daarna 5 wekelijkse bezoeken. Bezoek E1 zal op dezelfde dag worden verricht als het EOT-bezoek van het kernonderzoek. Er is geen uitwasperiode nodig tussen het kernonderzoek en de verlengingsfase. Bij bezoek E1 zal worden bepaald of de proefpersoon voor deelname aan de verlengingsfase in aanmerking komt. De resultaten van de EOT-beoordelingen zullen gebruikt worden voor bezoek E1 en fungeren als uitgangsgegevens voor de verlengingsfase. Bij bezoek E1 wordt het ongeblindeerde onderzoeksgeneesmiddel E5501 aan de proefpersoon uitgereikt en met het gebruik ervan moet op de volgende dag begonnen worden, aangezien de proefpersoon bij het EOT-bezoek van het kernonderzoek de laatste dosis van het geblindeerde geneesmiddel gekregen zal hebben, ter beoordeling van de farmacokinetiek.

Tijdens de conversieperiode van de verlengingsfase blijven alle proefpersonen en onderzoekers geblindeerd voor de behandeling die de proefpersonen in het kernonderzoek hebben gekregen. Proefpersonen die in de verlengingsfase komen, krijgen open-label E5501 in een startdosis van 20 mg. De titratie van E5501 zal plaatsvinden conform de in het protocol gespecificeerde titratierichtlijnen. In deze periode is het niet toegestaan om concomitante ITP-medicatie naar beneden bij te stellen, tenzij er zorgen zijn met betrekking tot de veiligheid.

Onderhoudsperiode/periode van verlaging van concomitante ITP-medicatie (bezoek E9 t/m E31): De titratie van de ongeblindeerde behandeling met E5501 zal plaatsvinden conform de richtlijnen voor de aanpassing van de dosis van E5501, om te achterhalen wat de minimale dosis is om het aantal trombocyten $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ te houden. Tijdens deze periode van de verlengingsfase is het ook toegestaan om concomitante ITP-medicatie naar beneden bij te stellen. De richtlijnen voor de neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie

worden in het protocol gespecificeerd.

De proefpersonen komen na 2 weken terug voor bezoek E9. Daarna komen de proefpersonen tijdens deze periode maandelijks terug voor een bezoek, tenzij hun E5501-dosis moet worden aangepast of een neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie nodig is. De betreffende proefpersonen zullen 3 weken achtereenvolgens wekelijks voor een bezoek moeten terugkomen. Te allen tijde kunnen ongeplande bezoeken plaatsvinden, voor proefpersonen bij wie het aantal trombocyten urgent moet worden gecorrigeerd, bij wie de E5501-dosis moet worden aangepast of vanwege andere redenen (ter beoordeling van de onderzoeker).

Afbouwperiode (bezoek E32 t/m E35): Bij alle proefpersonen die ofwel de verlengingsfase van het onderzoek (totale duur: 2 jaar) hebben voltooid, ofwel in welke fase dan ook vroegtijdig met de behandeling stoppen, zal een geleidelijke afbouw van de E5501-behandeling plaatsvinden. De proefpersonen moeten gedurende maximaal 4 weken wekelijks een bezoek brengen voor neerwaartse titratie van de dosis van E5501 met 10 mg per week totdat de dosis van 10 mg is bereikt; vervolgens wordt na 1 week van behandeling met 5 mg de dosis getitreerd tot 0 mg. Tijdens de afbouwperiode dient te worden overwogen om concomitante ITP-medicatie naar boven bij te stellen of toe te voegen, naar goeddunken van de onderzoeker. Nadat de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel helemaal is afgebouwd, komen de proefpersonen in de follow-upperiode.

Follow-upperiode (bezoek E36 t/m E39): De proefpersonen zullen na de laatste dosis van de afbouwperiode gedurende 30 dagen worden gevolgd. De proefpersonen komen elke week terug voor een bezoek en zullen op de laatste dag van de follow-upperiode hun afsluitende evaluaties hebben.

Richtlijnen voor de aanpassing van de dosis van E5501

Om het risico op de ontwikkeling van trombocytose zo klein mogelijk te maken, zal aanpassing van de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel erop gericht zijn om het aantal trombocyten $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ te houden. De aanpassing van de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel in het kernonderzoek moet plaatsvinden conform de richtlijnen voor dosisaanpassing die hieronder zijn gedefinieerd.

Onderzoekers moeten elke 2 weken (aangezien het bij de meeste patiënten 10 tot 14 dagen duurt voordat het volledige effect van het onderzoeksgeneesmiddel op het aantal trombocyten is te zien) titratie van de dosis overwegen op basis van het aantal trombocyten van de proefpersoon. Bij proefpersonen met een trombocytenaantal van $< 50 \times 10^9/l$ of $> 250 \times 10^9/l$ kan echter wekelijkse titratie plaatsvinden.

De hier beschreven richtlijnen dienen te worden opgevolgd, behalve in geval van de volgende klinische scenario's:

- Als een proefpersoon kortgeleden noodmedicatie heeft gekregen en het aantal trombocyten naar verwachting zal gaan stijgen, waardoor opwaartse titratie van het onderzoeksgeneesmiddel niet aangewezen is; of

- Als het aantal trombocyten van een proefpersoon is gestegen nadat hij of zij noodmedicatie heeft gekregen, en deze stijging voorbijgaand is en het aantal trombocyten naar verwachting zal dalen, waardoor neerwaartse titratie van het onderzoeksgeneesmiddel niet aangewezen is; of
- Als een proefpersoon met het onderzoeksgeneesmiddel is gestopt vanwege een verhoogd aantal trombocyten (d.w.z. een trombocytenaantal van $> 250 \times 10^9/l$), kan de onderzoeker ervoor kiezen om de proefpersoon het onderzoeksgeneesmiddel niet meer te geven in de dosis te geven die oorspronkelijk deze hoge stijging van het aantal trombocyten veroorzaakt heeft. Dit is bedoeld om grote schommelingen in het aantal trombocyten te voorkomen.
- Als het aantal trombocyten van een proefpersoon $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ is en de onderzoeker de concomitante ITP-medicatie van de proefpersoon graag wil verlagen, kan het onderzoeksgeneesmiddel bij de proefpersoon naar boven worden bijgesteld.

Voor opwaartse titratie is een maximale dosis van 40 mg E5501 toegestaan, terwijl voor neerwaartse titratie een minimale dosis van 5 mg E5501 is toegestaan. Indien het aantal trombocyten na 3 opeenvolgende weken nog steeds $> 250 \times 10^9/l$ is, dient de concomitante ITP-medicatie van de proefpersoon indien mogelijk naar beneden te worden bijgesteld, op voorwaarde dat de proefpersoon a) in de periode van verlaging van concomitante ITP-medicatie van het kernonderzoek zit (d.w.z. bezoek 8 t/m 13), of b) in de onderhoudsperiode/periode van verlaging van concomitante ITP-medicatie van de verlengingsfase zit (d.w.z. bezoek E9 t/m E31). Anders dient de proefpersoon met het onderzoeksgeneesmiddel te stoppen.

De aanpassing van de E5501-dosis is in de verlengingsfase verloopt identiek aan die in het kernonderzoek, maar zal met open-label E5501 plaatsvinden, zoals gedefinieerd in de richtlijnen voor aanpassing van de E5501-dosis in de verlengingsfase.

Stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel

Zowel in het kernonderzoek als in de verlengingsfase kan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel naar goeddunken van de onderzoeker permanent worden gestaakt, om veiligheidsredenen of vanwege:

- Het uitblijven van effect van de behandeling, gedefinieerd als:
 - o Het aantal trombocyten is na meer dan 3 weken in de maximale dosis nog steeds $< 30 \times 10^9/l$ (patienten kunnen na 7 dagen therapie met de maximale dosis gestopt worden als zij, volgens de onderzoeker, een gevaarlijk lage hoeveelheid bloedplaatjes hebben), of
 - o Proefpersonen die meer dan 3 keer noodmedicatie nodig hebben of continue noodmedicatie nodig hebben gedurende meer dan 3 weken (uitsluitend m.b.t. het kernonderzoek)
- Behandeling met bepaalde ITP therapieën/procedures, zoals vinca alkaloiden, cyclofosfamide, rituximab, splenectomie, en andere TPO-receptor agonisten (eltrombopag, romiplostim)

- Overmatige reactie van het aantal trombocyten ($> 250 \times 10^9/l$) na meer dan 3 weken in de minimale dosis, zonder dat concomitante ITP-medicatie bij de proefpersoon naar beneden kan worden bijgesteld
- Proefpersonen bij wie de nuchtere gastrine-17-waarde is verhoogd tot boven 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) zullen verzocht worden om een endoscopie te ondergaan en zullen worden gestopt
- Proefpersonen met opeenvolgende nuchtere gastrine-17-waarden die hoger zijn dan 2,5 keer de ULN die, volgens de gastric biomarker expert beoordelingscommissie, gestopt moeten worden vanwege gastrische veiligheidsoverwegingen.
- Proefpersonen met een significante gastrische atrofie (OLGA staging $\geq II$)

Richtlijnen voor neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie

Bij proefpersonen die bij opname in het onderzoek concomitante ITP-medicatie krijgen, kan deze medicatie eventueel naar beneden worden bijgesteld en uiteindelijk helemaal worden gestaakt. Dit mag uitsluitend gebeuren tijdens de periode van verlaging van concomitante ITP-medicatie (bezoek 8 t/m 13) van het kernonderzoek en tijdens de onderhoudsperiode/periode van verlaging van concomitante ITP-medicatie van de verlengingsfase (bezoek E9 t/m E31).

Neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie kan naar goeddunken van de onderzoeker plaatsvinden. Neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie kan uitsluitend worden overwogen indien het aantal trombocyten van de proefpersoon $\geq 150 \times 10^9/l$ blijft. Neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie zal plaatsvinden als een alternatief voor neerwaartse titratie van E5501 (d.w.z. dat niet E5501 maar in plaats daarvan de concomitante ITP-medicatie naar beneden wordt bijgesteld). Neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie dient altijd op gecontroleerde wijze plaats te vinden, om een overmatige en onveilige daling van het aantal trombocyten van de proefpersoon te voorkomen.

De richtlijnen voor neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie zijn als volgt:

- Neerwaartse titratie van concomitante ITP-medicatie dient niet vaker plaats te vinden dan eens (1 keer) in de 14 dagen.
- Als een proefpersoon 2 of meer concomitante ITP-geneesmiddelen krijgt, mag slechts 1 geneesmiddel per keer worden verlaagd.
- Bij voorkeur wordt eerst helemaal met één van de concomitante ITP-geneesmiddelen gestopt, voordat een tweede concomitant ITP-geneesmiddel neerwaarts wordt getitreerd, tenzij de onderzoeker denkt dat het nuttig voor de proefpersoon is om met een lage dosis steroïden door te gaan.
- Elke titratiestap mag niet groter zijn dan 25% tot 50% van de oorspronkelijke dosis van het concomitante ITP-geneesmiddel, tenzij de proefpersoon een lage dosis krijgt van het concomitante ITP-geneesmiddel dat naar beneden wordt getitreerd.

Toegestane concomitante medicatie

De volgende ITP-medicatie is toegestaan als gelijktijdige achtergrondtherapie:

- Corticosteroiden en/of azathioprine moeten gedurende 4 weken vóór de randomisatie in een vaste dosis zijn gebruikt.
- Mycofenolaatmofetil (MMF) of danazol moet gedurende ten minste 12 weken vóór de randomisatie in een vaste dosis zijn gebruikt.
- Tenzij het medisch noodzakelijk wordt geacht, dient ciclosporine A (CsA) te worden vermeden, omdat het een remmer van het door P-glycoproteïne (PgP) gemedieerde transport is. Indien CsA medisch noodzakelijk wordt geacht, moet het gedurende ten minste 12 weken vóór de randomisatie in een vaste dosis zijn gebruikt.

Naar goeddunken van de onderzoeker mogen de proefpersonen tijdens het onderzoek aspirine, andere salicylaten of geregistreerde adenosinefosfaat(ADP)-receptorantagonisten (bijv. clopidogrel, prasugrel) gebruiken, nadat het aantal trombocyten is gestegen.

Proefpersonen die met protonpompremmers (PPI*s) en H2-antagonisten worden behandeld, moeten gedurende ten minste 6 weken vóór de randomisatie op een vaste dosis van deze geneesmiddelen hebben gestaan, of de behandeling met deze geneesmiddelen moet ten minste 2 weken vóór de randomisatie worden beëindigd.

E5501 is een substraat en een remmer van PgP. Concomitante toediening met sterke PgP-remmers dient te worden vermeden, tenzij ze medisch noodzakelijk worden geacht. Wanneer een sterke PgP remmer wordt toegevoegd aan de E5501 therapie, of als de dosis van een concomitant-toegedijnde sterke PgP remmer wordt veranderd, moeten de bloedplaatjesaantallen wekelijks gedurende de volgende 3 weken worden gemonitord, aangezien een verandering in de dosis van E5501 nodig zou kunnen zijn. Als E5501 gelijktijdig wordt toegedijnd met een of meer geneesmiddelen die een substraat van PgP zijn, moeten klinische tekenen van toxiciteit of bloedspiegels (indien beschikbaar) van deze concomitante geneesmiddelen worden beoordeeld.

Noodmedicatie

De proefpersonen mogen noodmedicatie gebruiken, indien dit op basis van klinische beoordeling volgens de onderzoeker of subonderzoeker aangewezen is. Noodmedicatie dient te worden overwogen indien het dringend noodzakelijk is om het aantal trombocyten te verhogen, bijvoorbeeld in geval van:

- Levensbedreigende trombocytopenie, zoals een trombocytenaantal $< 10 \times 10^9/l$
- Klinische klachten of symptomen die op een potentiële bloeding wijzen (d.w.z. natte purpura)
- Grote bloeding

Noodmedicatie is gedefinieerd als:

- De toevoeging van één of meer nieuwe ITP-geneesmiddelen of geneesmiddelen om trombocytopenie te behandelen (bijv.):

oCorticosteroiden

oIntraveneuze toediening van immunoglobuline (IVIg)

- oBehandeling met anti-D

- oMMF

- oAzathioprine

- oDanazol

- oDapson

- oCsA (omdat CsA een PgP-remmer is, dient het te worden vermeden, tenzij het medisch noodzakelijk wordt geacht en/of geen andere geschikte behandelopties beschikbaar zijn)

- oTransfusie van trombocyten

- Een verhoging van de baselinedosis van een concomitant ITP-geneesmiddel

TPO-agonisten mogen niet als noodmedicatie worden gebruikt.

Verboden concomitante medicatie

Een trombocytentransfusie is niet toegestaan binnen 7 dagen voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Antifibrinolytische middelen (aprotinine, transexaminezuur en aminocapronzuur) en recombinante geactiveerde factor VII zijn tijdens de behandelingsfase van het onderzoek verboden. Heparine, warfarine, factor Xa remmers, directe thrombine remmers, vers ingevroren plasma en cryoprecipitaat, chronische (> 4 weken) anti-trombocytenbehandeling met aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticlopidine of glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten (bijv. tirofiban) zijn tijdens de behandelingsfase van het onderzoek verboden. Kortdurend gebruik van aspirine, andere salicylaten of ADP-receptorantagonisten is echter toegestaan indien het aantal trombocyten is gestegen en de onderzoeker van mening is dat de proefpersoon risico loopt op trombo-embolie. Het gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen anders dan aspirine gedurende meer dan 7 dagen per maand is verboden.

Een aantal ITP-geneesmiddelen/procedures, zoals vinca-alkaloïden, cyclofosfamide, rituximab, splenectomie en andere TPO-receptoragonisten (eltrombopag, romiplostim) zijn tijdens de behandelingsfase verboden, vanwege de langdurige effecten van deze behandelingen, het veiligheidsprofiel en een mogelijk vertekend effect op de werkzaamheidsresultaten. Proefpersonen die deze behandelingen nodig hebben, zullen uit het onderzoek worden teruggetrokken.

Hematologische tests

Indien een hematologisch test nodig is, zullen twee bloedmonsters worden afgenomen: één voor analyse in het centrale laboratorium en één voor analyse in het lokale laboratorium. Het resultaat van de hematologische test in het lokale laboratorium wordt rechtstreeks naar de onderzoekers gestuurd en zal worden gebruikt voor: bepaling van de geschiktheid van een patiënt voor opname in het onderzoek, titratie van de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en de concomitante ITP-medicatie, en klinische beoordeling.

Alleen de door lokale laboratoria verkregen gegevens over het aantal

trombocyten zullen worden verzameld en in het CRF worden ingevoerd voor analyse. Alle andere hematologische parameters worden verzameld en voor analyse in de database geladen overeenkomstig de resultaten die van het daartoe aangewezen centrale laboratorium afkomstig zijn.

Evaluatie van het beenmerg

Beenmergevaluaties worden in drie categorieën verdeeld: biopsieën die nodig zijn om te bepalen of patiënten geschikt zijn voor deelname, biopsieën die tijdens het onderzoek nodig zijn en biopsieën die nodig zijn omdat de proefpersoon heeft toegestemd met deelname aan de optionele beenmergevaluaties:

1. Om te bepalen of patiënten geschikt zijn, is in de volgende situatie een beenmergevaluatie nodig:

Proefpersonen die nog nooit een initiële respons (aantal trombocyten $> 50 \times 10^9/l$) hebben vertoond op een eerdere ITP-behandeling en van wie geen enkel beenmergonderzoek (biopsie of aspiraats) binnen de laatste 3 jaar vóór de randomisatie consistent is met ITP.

2. Tijdens het onderzoek is in de volgende situatie een beenmergbiopsie nodig: Proefpersonen met een differentiële telling van de witte bloedcellen en een later uitstrijkje van perifeer bloed die de aanwezigheid van immature of dysplastische cellen bij het baselinebezoek of tijdens het onderzoek bevestigen.

3. Optionele beenmergbiopsies:

Aan alle proefpersonen zal worden gevraagd of ze aan optionele beenmergbiopsies willen deelnemen. Deze evaluaties dienen sterk te worden gestimuleerd, om de veiligheid van E5501 voor het beenmerg te kunnen beoordelen. Voor proefpersonen die akkoord gaan met deze optionele beenmergevaluaties, vinden de beenmergbiopsieën als volgt plaats:

Voor proefpersonen die aan de verlengingsfase deelnemen:

- Bij bezoek 2 (baseline/randomisatiebezoek)
- Bij bezoek E13 (bezoek in maand 6 van de verlengingsfase) of bij het verlaten van het onderzoek (wat het eerste plaatsvindt)

Voor proefpersonen die niet aan de verlengingsfase deelnemen:

- Bij bezoek 2 (baseline/randomisatiebezoek)
- Bij bezoek 22 (EOT-bezoek van het kernonderzoek) of bij het verlaten van het onderzoek (wat het eerste plaatsvindt)

Indien een proefpersoon binnen 6 maanden vóór de randomisatie (inclusief tijdens de screening) een beenmergbiopsie heeft ondergaan en daarna geen TPO-antagonisten heeft gekregen, mag deze beenmergbiopsie, indien noodzakelijk, als een geldige parameter voor de uitgangssituatie (d.w.z. het baseline/randomisatiebezoek [bezoek 2]) worden beschouwd, op voorwaarde dat het beenmergmonster beschikbaar is voor herevaluatie. Als geen eerdere beenmergevaluatie beschikbaar is, dient bij bezoek 2 (baseline/randomisatiebezoek) een beenmergbiopsie plaats te vinden, zoals hierboven beschreven.

Proefpersonen die niet mee willen doen aan de optionele beenmerg biopsies mogen

nog wel geïnccludeerd worden.

Alle beenmergevaluaties zullen in een centraal laboratorium plaatsvinden.

Collageen en reticuline worden gemeten. Om de graad van ernst van de beenmergfibrose te bepalen wordt de gemodificeerde Bauermeister-schaal gebruikt.

Endoscopie

Alle endoscopische beoordelingen zullen alleen worden uitgevoerd wanneer dit klinisch gezien mogelijk is, zoals beoordeeld door de behandelende arts en de endoscopie arts (met andere woorden; als er geen overmatig risico op bloeden van de proefpersoon is; specifiek; patiënten zullen alleen gevraagd worden om een endoscopie te ondergaan als hun bloedplaatjestellingen $> 50 \times 10^9/L$ zijn).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen de volgende interventies/onderzoeksprocedures ondergaan en gevraagd worden om zich aan de volgende gedragscodes te houden (voor een overzicht van de procedures bij elke visite aan de onderzoekskliniek; zie protocol tabellen 5 & 6): >Orale toediening van de studiemedicatie (eenmaal daags, tijdens de maaltijd): tabletten met 5mg, 10mg, 20mg of 40mg van ofwel E5501 of placebo in een >flexibele dosis>-opzet. Er wordt gestart met een E5501 dosis van 20mg, met neerwaartse titratie van de dosis tot 5mg of opwaartse titratie tot 40mg, conform de gespecificeerde richtlijnen (protocol 8.4.5 en tabel 2). >Lichamelijk onderzoek >Meting van vitale functies >Afname van bloedmonsters (waaronder een optionele farmacogenomisch monster, waar een aparte patiënten informatie formulier en toestemmingsformulier voor is): bij bepaalde visites wordt de patiënten gevraagd om in nuchtere toestand te komen en 12 uur vantevoren niet te roken. >Zwangerschapstesten (bloed en urine) >Afname van urine monsters >Elektrocardiogram (ECG) >Vragenlijsten (EQ-5D, SF-36, TSQM) >Beenmergbiopsie (als de patiënt niet op eerdere behandelingen voor ITP heeft gereageerd, of 60 jaar of ouder is, en nog geen beenmergbiopsie in de afgelopen 3 jaar heeft gehad om te bevestigen dat zij ITP hebben EN/OF als de bloedmonsters die tijdens de studie worden afgenomen aangeven dat de niveaus van bepaalde bloedcellen abnormaal zijn) >Optionele beenmergbiopsie, waar een patiënten informatie formulier en toestemmingsformulier voor is. >Mogelijk een endoscopie, indien de resultaten van de nuchtere bloedmonsters aangeven dat verder onderzoek nodig is. >Patiënten worden gevraagd om alle ingeplande visites aan de onderzoekskliniek na te komen, om hun studie medicatie zoals aangegeven (eenmaal daags, bij de maaltijd) in te nemen, om de studie dokter te informeren als zij een dosis gemist hebben of als ze teveel tabletten hebben genomen, om alle studie medicatie dozen (zelfs lege) te retourneren bij elke visite en om hun studie medicatie bij elke studie visite mee te nemen. >Patiënten worden gevraagd om alle bijwerkingen, symptomen en medische problemen te vermelden. >Patiënten worden gevraagd om bepaalde medicijnen niet te nemen, om hun studie team te informeren over elke verandering in hun medicatie en om hun study team te raadplegen voordat ze vrij verkrijgbare medicijnen/vitamines/supplementen/kruiden en voorgeschreven medicijnen innemen, of alternatieve procedures ondergaan. >Vrouwelijke patiënten zullen moeten instemmen om een effectief voorbehoedsmiddel 30 dagen vantevoren, tijdens de gehele studie en 30 na afloop van hun deelname aan de studie te gebruiken. Als ze zwanger worden gedurende de studie, wordt er van hun verwacht dat ze het de arts meteen vertellen en zullen zij en haar ongeborn kind tot aan de bevalling worden gevolgd.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De studieprocedures die uitgevoerd zullen worden staan opgesomd in K2

Interventies.

De duur van de behandeling voor elke proefpersoon is 26 weken voor de randomisatiefase en 104 weken (2 jaar) voor de verlengingsfase.

Bijwerkingen en risico's:

De bijwerkingen die bij eerdere onderzoeksstudies naar E5501 het meest werden gemeld, waren:

- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Diarree
- Overmatig verhoogde plaatjestelling
- Misselijkheid
- Overgeven
- Duizeligheid
- Sufheid/slaperigheid
- Opnieuw voorkomen van een lage plaatjesconcentratie in het bloed na stopzetting van het gebruik van E5501.
- Lichte bloedingen (bijv. bloedneuzen, bloedend tandvlees, bloeditstoringen)
- Verkoudheid
- Gewrichtspijn
- Vochtophoping in voeten en benen
- Rugpijn
- Toegenomen gasvorming in maag of darmen
- Maagpijn

Door de manier waarop E5501 werkt, bestaat er een potentieel risico op bloedstolsels of verstopping van bloedvaten in het lichaam. De patiënt zal nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele tekenen van stolselvorming of een hoge concentratie plaatjes in het bloed. Als de plaatjestelling stijgt, zal de onderzoeksarts het onderzoeksgeneesmiddel stopzetten en kan de onderzoeksarts aspirine voorschrijven als hij/zij denkt dat de patiënt risico loopt op stolselvorming. Als de patiënt geen aspirine kan gebruiken, kan een andere plaatjesremmer (zoals clopidogrel) worden voorgeschreven. De toediening van aspirine of andere plaatjesremmers zou het risico op bloedstolsels of verstopte bloedvaten in het lichaam moeten verlagen.

Net als andere geneesmiddelen die het aantal bloedplaatjes verhogen, kan E5501 veranderingen in het beenmerg veroorzaken. Deze veranderingen kunnen ervoor zorgen dat het beenmerg minder cellen dan normaal of abnormale cellen maakt. Deze bloedcel problemen kunnen levensbedreigend zijn. Deze veranderingen werden bij andere geneesmiddelen na langdurig gebruik (> 6 maanden) gezien, hoewel zeldzame gevallen na 1 maand gebruik werden gemeld. Deze veranderingen in het

beenmerg waren over het algemeen omkeerbaar wanneer het geneesmiddel werd gestopt. Het aantal bloedplaatjes van de proefpersoon zal tijdens het onderzoek in de gaten worden gehouden.

E5501 mag niet worden gebruikt door patienten met bloedkanker of met een pre-kanker conditie genaamd myelodysplastisch syndroom (MDS). E5501 kan deze kanker of ziekte verergeren.

In laboratoriumstudies werd bij ratten, muizen en apen een toename in de cellen van het maagslijmvlies (hyperplasie) en van tumoren (zogenoeten *carcinoïden*) waargenomen. Dit werd waargenomen bij hogere doses dan de bij dit onderzoek gebruikte doses. Omdat het risico bij mensen echter onbekend is, wordt op verschillende tijdstippen tijdens het onderzoek een bloedtest uitgevoerd om te controleren op mogelijke veranderingen in het maagslijmvlies.

Ongemakken die kunnen optreden als gevolg van de onderzoeksprocedures staan tevens ook vermeld in het patiënten informatie formulier.

Voordelen:

E5501 heeft de trombocyt productie in normale, gezonde proefpersonen verhoogd bij orale toediening in zowel enkele- als meerdere-doses, en heeft superieure effectiviteit in cITP patiënten vertoond in vergelijking met placebo, zoals gemeten door de trombocyt response op dag 28, en heeft bovendien een gunstig veiligheidsprofiel (protocol 6.1.2.2).

Er wordt daarom verwacht dat de behandeling met E5501 in deze studie de duurzame trombocyt response in volwassen proefpersonen met cITP zal verhogen met superieure effectiviteit ten opzichte van placebo (naast standaardzorg) en daarmee de medische toestand van de patiënt zal verbeteren. Het kan echter niet worden gegarandeerd dat de patiënt van deze studie voordeel zal ondervinden. De informatie die in deze studie verzameld wordt zou ook kunnen helpen bij de behandeling van toekomstige patiënten met trombocytopenie.

Contactpersonen

Publiek

Eisai

European Knowledge Centre , Mosquito Way
Hatfield AL10 9SN
GB

Wetenschappelijk

Eisai

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)

Kernonderzoek:

1. Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar.
2. Patiënten bij wie cITP (met een duur van ≥ 12 maanden) is gediagnosticeerd volgens de richtlijnen van de American Society for Hematology/British Committee for Standards in Hematology (ASH/BCSH), en bij wie het gemiddelde van twee trombocytentellingen $< 30 \times 10^9/l$ is (het aantal mag geen enkele keer $> 35 \times 10^9/l$ zijn). Daarnaast dient een uitstrijkje van perifere bloed de diagnose ITP te ondersteunen, zonder dat er aanwijzingen zijn voor andere oorzaken van trombocytopenie (bijv. pseudotrombocytopenie, myelofibrose). Het lichamelijke onderzoek dient geen aanwijzingen op te leveren voor een andere ziekte dan ITP die trombocytopenie kan veroorzaken.
3. Proefpersonen die van tevoren met een of meer ITP-geneesmiddelen zijn behandeld (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, corticosteroïden, immunoglobulinen, azathioprine, danazol, cyclofosfamide en/of rituximab).
4. De proefpersonen moeten ofwel een initiële respons (aantal trombocyten $> 50 \times 10^9/l$) hebben vertoond op een eerdere ITP-behandeling of in de voorgaande 3 jaren een beenmergonderzoek hebben gehad dat consistent is met ITP, om het myelodysplastisch syndroom (MDS) en andere oorzaken van trombocytopenie uit te sluiten.
5. De protrombinetijd/International Normalized Ratio (INR) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd moeten binnen 80% tot 120% van de referentiewaarden liggen, zonder dat de patiënt een geschiedenis van hypercoagulabiliteit heeft.
6. Een volledige bloedtelling binnen de referentiewaarden (met inbegrip van een differentiële telling van de witte bloedcellen [WBC] die niet op andere een stoornis dan ITP wijst), met de volgende uitzonderingen:

- Hemoglobine: Proefpersonen met een hemoglobinespiegel tussen 10 g/dl (100 g/l) en de onderste grens van normaal (LLN) komen in aanmerking voor deelname indien de anemie duidelijk aan de ITP is toe te schrijven (overmatig bloedverlies).
- Ten behoeve van de inclusie was een absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\mu\text{l}$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) vereist (verhoging van WBC/ANC als gevolg van behandeling met corticosteroiden is acceptabel).
- Verhoging van WBC of ANC (b.v. door behandeling met corticosteroiden), zolang dit met de medische monitor is besproken.; Verlengingsfase:
 1. Proefpersonen die in de randomisatiefase 6 maanden het onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen of
 2. Proefpersonen die vroegtijdig met het kernonderzoek stoppen omdat de behandeling geen effect heeft (zie Stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel)
 3. Geen belangrijke problemen met betrekking tot de veiligheid of verdraagbaarheid bij deelname van de proefpersoon aan de randomisatiefase, zoals door de onderzoeker wordt bepaald.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kernonderzoek:

1. Patiënten met bekende secundaire immune trombocytopenie (bijv. met een bekende *Helicobacter pylori*-geïnduceerde ITP, proefpersonen met een bekende infectie met het humane immunodeficiëntievirus [HIV] of het hepatitis C-virus [HCV] of proefpersonen met bekende systemische lupus erythematoses).
2. Patiënten met betekenisvolle medische aandoeningen die invloed op de veiligheid of op de interpretatie van de onderzoeksresultaten zouden kunnen hebben (bijv. acute hepatitis, actieve chronische hepatitis, lymfoproliferatief lijden, myeloproliferatieve aandoeningen, leukemie).
3. Geschiedenis van MDS.
4. Geschiedenis van gastrische atrofie
5. Geschiedenis van pernicioze anemie of proefpersonen met een vitamine B12 tekort (gedefinieerd als $< \text{LLN}$), waarbij pernicioze anemie niet als oorzaak is uitgesloten.
6. Elke voorgeschiedenis van arteriële of veneuze trombose (beroerte, transient ischemic attack, myocardinfarct, diepe veneuze trombose of longembolie), en meer dan twee van de volgende risicofactoren: hormoonvervangende therapie, oestrogeenhoudende hormoonvervanging of anticonceptiva, roken, diabetes, hypercholesterolemie, antihypertensiva, kanker, hereditaire trombofiele aandoening (bijv. factor V Leiden, antitrombine III-deficiëntie enz.), of een andere arteriële of veneuze trombose in de familiegeschiedenis.
7. Patiënten met een geschiedenis van relevant cardiovasculair lijden (bijv. congestief hartfalen [CHF] van graad III/IV volgens de New York Heart Association), aritmieën waarvan bekend is dat ze de kans op trombo-embolische gebeurtenissen verhogen (bijv. atriumfibrilleren), proefpersonen met een voor de hartfrequentie gecorrigeerde QT-tijd > 450 msec, angina pectoris, plaatsing van een coronaire stent, angioplastiek, coronaire bypassoperatie).

8. Patiënten met een geschiedenis van cirrose, portale hypertensie en chronisch actieve hepatitis.
9. Patiënten die gelijktijdig een maligne aandoening hebben.
10. Gebruik van immunoglobulinen (IVIg en anti-D) binnen 1 week vóór de randomisatie.
11. Splenectomie of gebruik van rituximab binnen 12 weken vóór de randomisatie.
12. Gebruik van romiplostim of eltrombopag binnen 4 weken vóór de randomisatie.
13. Patiënten die momenteel met corticosteroïden of azathioprine worden behandeld, maar niet gedurende ten minste 4 weken vóór de randomisatie een vaste dosis hebben gekregen of deze behandeling niet langer dan 4 weken vóór de randomisatie hebben afgesloten.
14. Patiënten die momenteel met MMF, CsA of danazol worden behandeld, maar niet gedurende ten minste 12 weken vóór de randomisatie een vaste dosis hebben gekregen of deze behandeling niet langer dan 4 weken vóór de randomisatie hebben afgesloten.
15. Gebruik van cyclofosfamide of vinca-alkaloïden binnen 4 weken vóór de randomisatie.
16. Patiënten die momenteel met protonpompremmers (PPI*s) of H2-antagonisten worden behandeld, maar niet gedurende ten minste 6 weken vóór de randomisatie een vaste dosis hebben gekregen of deze behandeling niet langer dan 2 weken vóór de randomisatie hebben afgesloten.
17. Nuchtere gastrine-17-bloedspiegel die hoger is dan de 'upper limit of normal' ULN tijdens Screening voor patiënten die geen PPI*s en H2-antagonisten gebruiken.
18. Nuchtere gastrine-17-bloedspiegel die hoger is dan 1.5 keer de ULN tijdens Screening voor patiënten die PPI*s en H2-antagonisten gebruiken.
19. Bloedwaarde van creatinine die meer dan 20% hoger is dan de ULN OF totale albumine die 10% lager is dan de ondergrens van normaal (LLN).
20. Spiegel van alanineaminotransferase (ALT) OF aspartaataminotransferase (AST) die 3 keer hoger is dan de ULN OF totale bilirubine die 2 keer hoger is dan de ULN.
21. Patiënten met een geschiedenis van behandeling van kanker met cytotoxische chemotherapie en/of bestraling. Proefpersonen met een geschiedenis van behandeling van ITP met cytotoxische chemotherapie komen wel in aanmerking voor opname in het onderzoek.
22. Vrouwen die zwanger zijn (positieve test op bèta-humaan choriongonadotropine [β -hCG]) of borstvoeding geven.
23. Patiënten met een bekende allergie voor E5501 of een van de hulpstoffen.; Verlengingsfase:
 1. Patiënten voor wie deelname aan de verlengingsfase niet veilig wordt geacht, naar het oordeel van de onderzoeker.
 2. Patiënten die worden geacht om niet in staat of bereid te zijn om zich aan de eisen van het onderzoeksprotocol te houden of om geïnformeerde toestemming te geven, zoals door de onderzoeker wordt bepaald.
 3. Patiënten die de volgende geneesmiddelen of behandelingen nodig hebben op het moment van opname in de verlengingsfase:
 - a) Rituximab
 - b) Splenectomie
 - c) Andere TPO-agonisten

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	27-08-2012
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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2012
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2011-000830-12-NL

NL37761.078.11