

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van romiplostim voor de behandeling van trombocytopenie bij patiënten met myelodysplastisch syndroom (MDS) met een laag of intermediair-1 risico.

Gepubliceerd: 18-07-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het evalueren van de werkzaamheid van romiplostim voor de behandeling van trombocytopenie bij proefpersonen met MDS met een laag of intermediair-1 risico volgens het IPPS (Internationale Prognostisch ScoreSysteem), gemeten aan het aantal klinisch...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39254

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20060198

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

Myelodysplastisch Syndroom; Myelodysplasie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MDS, Romiplostim, Thrombocytopenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de incidentie van klinisch significante bloedingsvoorvallen. Een klinisch significant bloedingsvoorval wordt gedefinieerd als elk bloedingsvoorval $\geq$ graad 2 volgens de aangepaste WHO-schaal ter bepaling van de ernst van bloedingen.

Secundaire uitkomstmaten

Het voornaamste secundaire eindpunt is de incidentie van trombocytentransfusies. Een afgebakende trombocytentransfusie is elk aantal trombocytentransfusies toegediend binnen een tijdsbestek van 3 dagen. Worden transfusies langer dan 3 opeenvolgende dagen toegediend, dan zullen deze op elke 4de dag worden gerekend als op zichzelf staande transfusies. Transfusies toegediend zonder zichtbare bloedingen en met een trombocytengetal $> 10 \times 10^9/l$, zullen worden opgetekend, maar gelden niet als trombocytentransfusie voor dit eindpunt.

De overige secundaire eindpunten met betrekking tot de werkzaamheid zijn:

- Het totale aantal bloedingsvoorvallen

- Het totale aantal getransfundeerde units trombocyten
- De incidentie van de hematologische verbetering met betrekking tot het trombocytengetal (HI P), volgens de criteria van de MDS IWG van 2006
- De duur van de hematologische verbetering met betrekking tot het trombocytengetal (HI P) zonder trombocytentransfusies, volgens de criteria van de MDS IWG van 2006
- Algehele overleving
- De incidentie van door de patiënt gerapporteerde bloedingsvoorvallen (Th-symptomen)

De eindpunten met betrekking tot de veiligheid zijn:

- De incidentie en ernst van alle adverse events, met inbegrip van klinisch significante veranderingen in laboratoriumwaarden
- De incidentie van de ziekteprogressie tot acute myeloïde leukemie (AML)
- De incidentie van de vorming van neutraliserende antistoffen tegen romiplostim en antistoffen die een kruisreactie vertonen met eTPO

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myelodysplastisch syndroom (MDS) is een heterogene groep van hematologische maligniteiten van de pluripotente hemotopoietische stamcellen. Patiënten presenteren zich vaak met symptomen die gerelateerd zijn aan anemie (vermoeidheid), neutropenie (infecties) en/of thrombopenie (bloedingen). De prognose van MDS patiënten is slecht. Patiënten overlijden of van complicaties gerelateerd aan deze cytopenie (infecties en bloedingen) en/ of aan de omvorming naar acute myeloïde leukemie (AML). The therapeutische opties voor MDS patiënten zijn beperkt. Ook al zijn ziekte modulerende stoffen goedgekeurd

voor de behandeling van MDS, ondersteunde zorg blijft een belangrijke behandelingsoptie. Op dit moment zijn trombocyten transfusies de enige beschikbare behandelingsoptie voor trombocytopenie bij deze patiënten (ongeacht de bijbehorende risico's).

Romiplostim verhoogt de trombocytenproductie via de trombopoietine (TPO) receptor en er is aangetoond dat het goed wordt verdragen en effectief is in het verhogen van de trombocytenaantallen in proefdieren, gezonde vrijwilligers, patiënten met ITP en in patiënten met MDS.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de werkzaamheid van romiplostim voor de behandeling van trombocytopenie bij proefpersonen met MDS met een laag of intermediair-1 risico volgens het IPPS (Internationale Prognostisch ScoreSysteem), gemeten aan het aantal klinisch significante bloedingsvoorvallen.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase-II-onderzoek, opgezet ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van behandeling met romiplostim (voorheen AMG 531) van trombocytopenische proefpersonen met MDS.

Het onderzoek is opgebouwd uit een placebogecontroleerde proefbehandelingsperiode van 26 weken (romiplostim versus placebo), een tussentijdse wash-outperiode van 2 tot 4 weken, een placebogecontroleerde voortgezette behandelingsperiode van 24 weken, en een follow-upperiode van 4 weken. In de tussentijdse wash-outperiode zal bij afwezigheid van groeifactor een beenmergbiopsie verricht worden ter beoordeling van veranderingen in het beenmerg. In de voortgezette behandelingsperiode zal de veiligheidsevaluatie voortgezet worden en is het proefpersonen toegestaan om standaardbehandelingen voor MDS te ondergaan. Proefpersonen zullen met betrekking tot overleving worden gevolgd gedurende een aanvullende periode van 60 maanden aansluitend op het laatste bezoek aan het einde van het onderzoek. De End of Trial geschied zodra alle patiënten de 60 maanden aanvullende follow-up periode hebben voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 240 trombocytopenische proefpersonen met MDS met een laag of intermediair-1 risico volgens het IPSS zullen worden gerandomiseerd in een allocatie van 2:1 voor wekelijkse toediening van romiplostim of placebo via subcutane injectie gedurende een proefbehandelingsperiode van 26 weken en een daaropvolgende voortgezette behandelingsperiode van 24 weken.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten zullen extra visites afleggen voor de studie, wekelijks medicatie (romiplostim of placebo) toegediend krijgen via een subcutane injectie, beenmergbiopsies ondergaan en daarnaast zullen de patiënten dagboekjes bijhouden en vragenlijsten invullen.

Omdat romiplostim een onderzoeksgeneesmiddel is dat alleen is gegeven aan een beperkt aantal mensen (meer dan 300), zijn op dit moment niet alle mogelijke bijwerkingen bekend.

De meest voorkomende bijwerkingen van Romiplostim die zijn gemeld, zijn hoofdpijn en griepachtige symptomen.

Op basis van resultaten van eerdere onderzoeken met romiplostim kunnen bijwerkingen zijn: een tijdelijke vermeerdering van het aantal bloedplaatjes tot boven het normale niveau (thrombocytose); na stoppen van de behandeling met romiplostim het voor een korte periode verminderen van het aanvankelijke aantal bloedplaatjes; het ontwikkelen van antilichamen tegen AMG531; mogelijke allergische reacties; een toename van reticuline vezels in het beenmerg en mogelijk een tijdelijke toename van het aantal blasten.

Het risico van bloedafname bestaat veelal uit ongemak, pijn, roodheid, zwelling en/of bloeditstoringen op de plek waar het bloed wordt afgenomen. Soms kunnen bloedingen optreden op de plaats waar bloed wordt afgenomen. In zeldzame gevallen komen flauwvallen en infecties voor.

De onderhuidse injecties met romiplostim/placebo kunnen tijdelijk ongemak en mogelijk bloeditstoringen veroorzaken. Door één proefpersoon werd een licht tintelend gevoel op de injectieplaats gemeld.

Contactpersonen

Publiek

Quintiles

Minervum 7061
Breda 4817ZK
NL

Wetenschappelijk

Quintiles

Minervum 7061
Breda 4817ZK
NL

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)

- Gediagnosticeerd met MDS volgens de WHO-classificatie
 - MDS met een laag of intermediair-1 risico volgens het IPSS
 - Het gemiddelde van de twee bepalingen van het trombocytengetal gemeten in de 4 weken voorafgaand aan randomisatie dient te zijn:
 - o $\leq 20 \times 10^9/l$, zonder een van beide bepalingen $> 30 \times 10^9/l$, met of zonder voorgeschiedenis van bloedingen, OF
 - o $\leq 50 \times 10^9/l$, zonder een van beide bepalingen $> 60 \times 10^9/l$, met een voorgeschiedenis van bloedingen.
- Een standaardbepaling van het trombocytengetal, verricht voorafgaand aan de schriftelijke toestemming (Informed Consent), mag gebruikt worden als een van deze twee metingen in de 4 weken voorafgaand aan randomisatie
- Proefpersonen dienen ≥ 18 en ≤ 90 jaar te zijn ten tijde van de schriftelijke toestemming. Proefpersonen tussen 85 en 90 jaar dienen te zijn gediagnosticeerd met MDS ≤ 5 jaar voor aanvang van het onderzoek.
 - Functioneren van 0-2 volgens de ECOG performance status (Eastern Cooperative Oncology Group)
 - Adequate leverfunctie, blijktens een ALAT $\leq 3 \times$ de labnormaalwaarde, ASAT $\leq 3 \times$ de labnormaalwaarde en totaal bilirubine $\leq 2.0 \times$ de labnormaalwaarde. (Adequate leverfunctie bij patiënten met een bevestigde diagnose van het syndroom van Gilbert, blijktens een ALAT $\leq 3 \times$ de labnormaalwaarde en een ASAT $\leq 3 \times$ de labnormaalwaarde).
 - Creatinineconcentratie in serum ≤ 2 mg/dl ($\leq 176,8 \mu\text{mol/l}$)
 - Beenmergbiopsie en -punctie met cytogenetisch onderzoek van het aspiraats in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
 - Patient of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger heeft het toestemmingsformulier ondertekend voordat enige studie-specifieke procedures zijn gestart (zie sectie 12.1).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Op enig moment een ziektemodificerende behandeling voor MDS hebben ondergaan
- Eerder gediagnosticeerd met MDS met een intermediair-2 of hoog risico volgens het IPSS
- Voorgeschiedenis van leukemie, aplastische anemie of andere niet aan MDS gerelateerde aandoeningen van beenmergstamcellen
- Voorgeschiedenis van hematopoëtische stamceltransplantatie
- Persistente perifere monocytose in bloed (≥ 3 maanden met een absoluut aantal monocytën van $> 1000/μl$)
- Eerdere kwaadaardige tumorvorming (uitgezonderd cervixcarcinoom, huidkanker (non-melanoom) of carcinoma in situ), tenzij curatief behandeld en symptomvrij gedurende ≥ 3 jaar voorafgaand aan randomisatie
- Actieve of niet onder controle gebrachte infecties
- Onstabiele angina pectoris, congestieve hartinsufficiëntie (NYHA-klasse $> II$), niet onder controle gebrachte hypertensie (diastolische druk > 100 mmHg), niet onder controle gebrachte hartritmestoornissen of een recent myocardinfarct (korter dan 1 jaar geleden)
- Voorgeschiedenis van arteriële trombose (bijv. herseninfarct of transient ischemic attack) in het voorgaande jaar
- Voorgeschiedenis van veneuze trombose die op dat moment behandeling behoeft met anticoagulantia
- Toediening van IL-11 in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
- Eerdere toediening van enige trombopoëtische groeifactor
- Toediening van G-CSF, PEG-G-CSF of GM-CSF in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
- Geplande toediening van PEG-G-CSF of GM-CSF na de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
- Zwanger of lactierend
- Proefpersonen in de vruchtbare leeftijd die naar oordeel van de onderzoeker onvoldoende voorzorgsmaatregelen treffen om zwangerschap te voorkomen. Amgen adviseert een dubbele barrièremethode als anticonceptie voor alle geschikt bevonden patiënten die deelnemen aan dit onderzoek. Een dubbele barrièremethode bestaat uit twee anticonceptiemethoden, bijv. 2 afzonderlijke barrièremethoden, of een barrièremethode in combinatie met hormonale anticonceptie.
- Bekende overgevoeligheid voor enig product op basis van recombinant E. coli (bijv. Infergen*, Neupogen*, somatropine en Actimmune*)
- Eerdere deelname aan dit onderzoek
- Onvermogen om zich te houden aan de studie procedures
- Actuele deelname van de proefpersoon aan een ander onderzoek/andere onderzoeken naar een product of geneesmiddel, of deelname hieraan is korter dan 30 dagen geleden afgerond

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-05-2009
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Romiplostim

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2007-007258-75-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00472290
CCMO	NL23719.091.08