

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicentrische fase 3-studie naar fostamatinib-dinatrium bij de behandeling van warme-antilichaam auto-immuun hemolytische anemie

Gepubliceerd: 09-10-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De primaire doelstelling van deze studie is om het aandeel van proefpersonen met warme-antilichaam auto-immuun hemolytische anemie (wAIHA) te vergelijken bij proefpersonen die een duurzame hemoglobinerespons bereiken tussen de fostamatinib- en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52459

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fostamatinib bij de behandeling van wAIHA

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Warme-antilichaam auto-immuun hemolytische anemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rigel Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor Rigel Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fostamatinib, Warme-Antilichaam Auto-immuun Hemolytische Anemie, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is het bereiken van een duurzame hemoglobinerespons (Ja/Nee) gedefinieerd als bereiken van een hemoglobineniveau van 10 g/dl met een stijging van het hemoglobinegehalte ten opzichte van de baselinewaarde van ≥ 2 g/dl gedurende 3 opeenvolgende beschikbare bezoeken tijdens de 24 weken behandelingsperiode, waarin hemoglobinemetingen die voor deze definitie in aanmerking kwamen, plaatsvonden buiten een uitsluitingsperiode voor een noodbehandelingsbezoek.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor werkzaamheid:

De secundaire eindpunten binnen de 24 weken van behandeling zijn:

- * Hemoglobinerespons op minstens 1 visite (Ja/Nee)
- * Bereiken van een verandering ten opzichte van de baselinewaarde in hemoglobinelevels van ≥ 2 g / dl of meer (Ja / Nee)
- * Verandering in hemoglobinewaarde van baseline tot het einde van de behandeling (week 14 tot week 24)

- * Gebruik van toegestane noodmedicatie na week 4 (Ja / Nee)

- * Verandering van baseline tot Week 24 in FACIT-F

Extra werkzaamheid zal worden geëvalueerd en gedetailleerd in het SAP.

Eindpunten voor de veiligheid:

De volgende veiligheidseindpunten zullen gevalueerd worden:

- * Incidentie en ernst van de tijdens behandeling optredende bijwerkingen (TEAEs)

- * Incidentie en ernst van TEAE*s van belang

- * verandering ten opzichte van de baseline voor een

geselecteerd laboratoriumwaarden in de loop van de tijd (d.w.z. hematologie, chemie)

- * Verandering ten opzichte van de baseline in bloed druk in de loop van de tijd

- * Verandering van de baseline van absolute neutrofielen aantal (ANC) in de loop van de tijd

- * Verandering ten opzichte van de baselinewaarde in leverfunctietesten (dwz alanineaminotransferase [ALT], aspartaataminotransferase [AST]), totaal bilirubine, direct en indirect bilirubine) in de loop van de tijd.

Farmacokinetische eindpunten:

Plasmaconcentratie van het actieve bestanddeel van fostamatinib, (R406), ten opzichte van de datum en tijd van de laatste dosis

onderzoeksgeneesmiddel, in week 2, 4, 12 en 18 van de behandelingsperiode

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) is een verworven aandoening die zich manifesteert door autoantilichamen gemedieerde vernietiging van de rode bloedcellen (RBC). De geschatte incidentie is 0.8-3 op 100,000/jaar met een sterftecijfer van 11%. AIHA is onderverdeeld in warm of koud, ongeveer 80% van de gevallen zijn warme AIHA, en kunnen primair of secundair zijn aan een onderliggende ziekte zoals auto-immuunziekte, 20%, lymfoproliferatieve aandoening, 20%, of infecties en tumors.

De diagnose van AIHA wordt meestal gesteld wanneer hemolyse wordt geassocieerd met een positieve directe antiglobulinetest (DAT), wat aangeeft dat RBC autoantilichamen en/of complement-eiwitten aan rode bloedcellen zijn gebonden. Aanvullende afwijkingen omvatten een verlaagd haptoglobine gehalte in serum, een verhoogd indirect bilirubine en een verhoogde lactaatdehydrogenase (LDH). De eerstelijnsbehandeling van AIHA bestaat meestal uit steroïden. Tot 85% van de patiënten zal hierop reageren, maar minder dan 20% van de patiënten zal genezen. Splenectomie is traditioneel de tweedelijnsbehandeling bij uitstek voor deze ziekte, met langdurige respons bij 60-70% van de patiënten. Andere therapeutische behandelingen die kunnen worden gebruikt, na het falen van de eerstelijnsbehandeling zijn rituximab, IVIg, cyclosporine, mycofenolaatmofetil, azathioprine en cyclofosfamide. De beschikbaarheid van deze alternatieve therapieën heeft de rol van splenectomie als voorkeurs tweedelijnsbehandeling in vraag gesteld.

Fc-receptor * (FcR*) signalering in monocyt en macrofagen speelt een belangrijke rol bij de initiële en verspreiding van auto-immuunresponsen. De activerende FcR* is geassocieerd met een signalerende subeenheid, de FcR*-keten genoemd, waarvan de fosforylering na receptoractivatie resulteert in de rekrutering en activering van milt tyrosinekinase (Syk). Syk is een belangrijk onderdeel van het signaleringssysteem van geactiveerde Fc-receptoren, evenals de B-celreceptor (BCR).

Aggregatie van de Fc-receptoren, geïnduceerd door antilichaam-antigeencomplexen, kan een groot aantal cellulaire functies activeren (waaronder degranulatie, arachidonzuurmetabolisme, antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit, fagocytose en cytokinesecretie), afhankelijk van het celtype, en leidt tot weefselschade en de verspreiding van ontstekingsreacties. FcR* is betrokken bij de immuunvernietiging van RBC*s. Er wordt aangenomen dat een versnelde klaring van circulerende IgG-gecoate RBC*s via FcR-dragende macrofagen in de milt en lever een pathogeen mechanisme is in AIHA. Fostamatinib (R788) is de prodrug van R940406 (R406), een krachtige en relatief selectieve remmer van Syk en bijgevolg van de FcR- en BCR-signaalroutes.

R406 remt Syk- en FcR-signalering bij concentraties die over het algemeen worden bereikt met fostamatinib-doses van 100-150 mg tweemaal daags (b.i.d.) en hoger, en niet-klinische gegevens hebben zijn activiteit in AIHA bevestigd.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is om het aandeel van proefpersonen met warme-antilichaam auto-immuun hemolytische anemie (wAIHA) te vergelijken bij proefpersonen die een duurzame hemoglobinerespons bereiken tussen de fostamatinib- en placebogroep.

* De secundaire doelstellingen van deze studie zijn:

- o Om het aandeel proefpersonen met een hemoglobinerespons bij ten minste één bezoek te vergelijken tussen de fostamatinib- en placebogroep
- o Om het aandeel proefpersonen te vergelijken dat een verandering ten opzichte van de baselinewaarde in hemoglobinegehalte van ≥ 2 g / dl bereikt tussen de fostamatinib- en de placebogroep.
- o Om de verandering in hemoglobinewaarde van baseline tot het einde van de behandeling tussen de fostamatinib- en placebogroep te vergelijken.
- o Om het aandeel proefpersonen dat na week 4 toegestane noodmedicatie gebruikte, te vergelijken tussen de fostamatinib- en placebogroepen.
- o Om de verandering van baseline tot Week 24 in Functionele assessment van chronische ziekte therapie-Versmoeiheidsschaal (FACIT-F) te vergelijken

* Het veiligheidsdoel is om de veiligheid van fostamatinib te beoordelen bij proefpersonen met wAIHA.

* Aanvullende werkzaamheids- en farmaco-economische doelstellingen zullen de fostamatinib- en placebogroepen vergelijken voor de eindpunten: zie sectie 4.5.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicentrische fase 3-studie met parallelle groepen om de werkzaamheid van 24 weken behandeling met fostamatinib (R935788) versus placebo te onderzoeken voor het bereiken van een duurzame hemoglobinerespons bij proefpersonen met wAIHA bij wie minstens één voorafgaand behandelingsregime faalde. Na geschikt te zijn bevonden voor de studie zullen ongeveer 90 patiënten in een 1:1-verhouding worden gerandomiseerd naar 1 van de 2 behandelingsgroepen: fostamatinib 100 mg oraal (PO), tweemaal daags (b.i.d.) of overeenstemmende placebo. De proefpersonen zullen de studiemedicatie 's morgens en 's avonds zelf innemen gedurende de hele behandelingsperiode van 24 weken. De randomisatie zal worden gestratificeerd volgens gelijktijdig gebruik van steroïden bij de baseline (≥ 20 mg en < 20 mg per dag) en volgens ernst van de anemie bij de screening (baseline hemoglobine < 9 versus ≥ 9 g/dl).

Vanaf week 4 zal de initiële dosis fostamatinib 100 mg PO b.i.d. of overeenstemmende placebo worden verhoogd tot fostamatinib 150 mg PO b.i.d. of een overeenstemmende placebo als de proefpersonen naar het oordeel van de onderzoeker het onderzoeksgeneesmiddel naar behoren hebben verdragen. De dosis kan op elk moment worden verlaagd tot de laagste dosis fostamatinib van 100 mg PO eenmaal per dag (q.d.) of overeenstemmende placebo als dosisbeperkende

bijwerkingen worden waargenomen en dit volgens de tabel voor dosisaanpassing hieronder.

Dosisaanpassing

Startdosis Dosishniveau -1 Dosishniveau -2

Dosishniveau -3 Dosishniveau -4

100 mg PO b.i.d. 150 mg PO q.d. 100 mg PO q.d.

stopzetten ----

150 mg PO b.i.d. 100 mg PO b.i.d. 150 mg PO q.d. 100 mg PO q.d.

stopzetten

In de loop van de studie zullen de proefpersonen naar verwachting ongeveer 15 keer het ziekenhuis bezoeken. Bij elk bezoek worden veiligheidsbeoordelingen uitgevoerd en hemoglobinewaarden bepaald om de veiligheid en werkzaamheid van het onderzoeksgeneesmiddel (fostamatinib of placebo) te evalueren en om te bepalen of een dosisaanpassing nodig is. De klinische studie zal beëindigd worden wanneer de laatste proefpersoon zijn laatste week-24 bezoek heeft afgelegd, afhankelijk van wat later is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten ondergaan de volgende interventies: - ECG - Vitale parameters en lichamelijk onderzoek - Urine collectie - Zwangerschapstest (bij vrouwen die vruchtbaar zijn) - Bloedafnames voor veiligheid (hematologie en scheikunde) - Bloedafnames voor PK - Bloedafnames voor Biomerkers (optioneel) - Vragenlijsten

Inschatting van belasting en risico

Niet-klinische gegevens ondersteunen het potentiële voordeel van fostamatinib, een SYK-remmer, in warme AIHA (wAIHA). SYK speelt een centrale rol in de FcR*-dragende macrofaagklaring van circulerende IgG-gecoate RBC*s, waarvan wordt aangenomen dat het een pathogeen mechanisme is in AIHA (paragraaf 3.1). (2) Toediening van Fostamatinib in een diermodel van wAIHA toonde bescherming tegen bloedarmoede.

Zoals beschreven in sectie 3.4 van protocol v5.0 (blz. 25) toonde een tussentijdse gegevensafsluiting van het open label fase 2-onderzoek ter beoordeling van fostamatinib bij de behandeling van wAIHA-patiënten die ten minste één voorafgaande behandeling hadden gefaald, aan dat 8/17 proefpersonen (47%) in de evalueerbare populatie voor werkzaamheid een respons vertoonde tijdens de evaluatieperiode van 24 weken (ondergrens van het exacte betrouwbaarheidsinterval van 95% is 23%); een extra proefpersoon voldeed aan de responscriteria in de verlengingsperiode (na 24 weken doseren) voor een totale respons van 53% (9/17) op fostamatinib (ondergrens van het exacte 95% betrouwbaarheidsinterval is 31%). Uit voorlopige gegevens blijkt dus dat wAIHA-patiënten die ten minste één voorafgaande behandeling hebben gefaald baat kunnen hebben met fostamatinib.

De risico*s van fostamatinib zijn gekenmerkt en consistent overheen programma*s met gezonde proefpersonen, en patiënten met ITP, reumatoïde artritis (RA),

maligniteiten, IgA-nefropathie en wAIHA (see de Investigator*s Brochure). De meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan fostamatinib zijn onder meer effecten op de bloeddruk, verhoging van de levertransaminase, gastro-intestinale klachten (vooral diarree) en neutrofieltelling. Deze bijwerkingen zijn meestal mild tot matig van intensiteit. Ze zijn omkeerbaar en beheersbaar met passende veiligheidscontrole, medische interventie en soms dosisreductie, onderbreking of stopzetting van fostamatinib. De veiligheidsresultaten van de fase 2 wAIHA tussentijdse gegevensafsluiting (beschreven in paragraaf 3.6.1 van protocol v5.0 (blz 26)) zijn consistent met die in de volledige veiligheidsdatabase van fostamatinib. Ernstige bijwerkingen in het fase 2-wAIHA-onderzoek waren vaak gerelateerd aan de onderliggende ziekte of de behandeling en complicaties. Geen van deze ernstige bijwerkingen werd door onderzoekers beoordeeld als gerelateerd aan fostamatinib. Kortom, het potentiële voordeel van de behandeling met fostamatinib bij wAIHA-patiënten weegt zwaarder dan de risico*s en ondersteunt het uitvoeren van een fase 3-onderzoek bij deze indicatie.

Contactpersonen

Publiek

Rigel Pharmaceuticals, Inc.

Veterans Boulevard 1180
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Rigel Pharmaceuticals, Inc.

Veterans Boulevard 1180
South San Francisco CA 94080
US

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)

1. De proefpersoon moet bereid en in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven door een door een institutionele beoordelingsraad (institutional review board, IRB) goedgekeurd formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen voordat eender welke studiespecifieke procedures worden uitgevoerd.
2. De proefpersoon moet een diagnose hebben van primaire of secundaire wAIHA zoals gedocumenteerd door een positieve directe antiglobulinetest (DAT) specifiek voor anti-IgG of anti-IgA. De geschiktheid kan gebaseerd zijn op een eerdere DAT die binnen 12 maanden voor het screeningbezoek van een lokaal laboratorium is verkregen, op voorwaarde dat de specifieke IgG- of IgA-positiviteit is gedocumenteerd; anders zal deze test bij de screening door een centraal laboratorium worden uitgevoerd.
3. Heeft ten minste één eerdere wAIHA-behandeling gehad die faalde of die niet werd verdragen, bijv. steroïden, rituximab, azathioprine, cyclofosfamide, cyclosporine, mycofenolaatmofetil (MMF), danazol, vincristine, ESA of splenectomie (folaat, ijzer of andere supplementen voldoen niet aan dit criterium).
4. Heeft haptoglobine < ondergrens van de normaalwaarde (lower limit of normal, LLN) of totaal bilirubine > bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) of lactaatdehydrogenase (LDH) > ULN.
5. Bij de screening moet het hemoglobineniveau van de patiënt ≥ 9 g/dl zijn
OF
Als de hemoglobine waarde > 9 g/dl en < 10 g/dl is, moet de proefpersoon een toegestane wAIHA-behandeling krijgen (zie de tabel met de toegestane behandelingen voor AIHA) EN moet de proefpersoon gedocumenteerde symptomen hebben die gerelateerd zijn aan anemie (bijv. zwakte, duizeligheid, vermoeidheid, kortademigheid, pijn op de borst).
6. Man of vrouw van minstens 18 jaar bij de screening.
7. Karnofsky performancestatus (KPS) ≥ 70 .
8. De gelijktijdige behandeling van de proefpersoon voor wAIHA kan bestaan uit niet meer dan twee van de volgende middelen: azathioprine, steroïden, ESA's, mycofenolaatmofetil, dapsone of danazol in een stabiele dosis, zoals gedefinieerd in de tabel met de toegestane behandelingen voor AIHA. De proefpersoon heeft geen niet-toegestane behandelingen genomen in de intervallen gedefinieerd door het protocol.

9. Vrouwelijke proefpersonen moeten minstens 1 jaar in de menopauze zijn of chirurgisch gesteriliseerd zijn; of, indien vruchtbaar, niet zwanger zijn of borstvoeding geven en moeten ermee akkoord gaan om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de hele duur van de studie en gedurende 30 dagen na de laatste dosis. Aanvaardbare anticonceptiemethoden worden gedefinieerd als: hormonale anticonceptie (pil, injectie of implantaat) die consistent werd gebruikt gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan de screening, een spiraaltje of hormoonspiraaltje of echte onthouding (dat wil zeggen onthouding die overeenstemt met de voorkeur en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon.)
10. De proefpersoon heeft, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen om de aard van de studie en de gevaren van deelname te begrijpen en om op bevredigende wijze met de onderzoeker te communiceren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersoon met andere typen AIHA (bijv. koude-antilichaam-AIHA, koude-agglutinesyndroom, gemengd type AIHA of paroxismale koude-hemoglobinurie).
2. De proefpersoon heeft AIHA secundair aan een auto-immuunziekte, waaronder systemische lupus erythematosus (SLE) of lymfoïde maligniteit als de onderliggende ziekte niet stabiel is of met de huidige behandeling niet goed wordt gecontroleerd, volgens het medisch oordeel van de onderzoeker.
3. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van of een actieve, klinisch significante, cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale, renale, hepatische, neurologische, psychiatrische, musculoskeletale, urogenitale, dermatologische of andere aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de uitvoering van de studie of de absorptie, metabolisme of uitscheiding van het onderzoeksgeneesmiddel kan beïnvloeden.
4. De proefpersoon heeft ongecontroleerde of slecht gecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk ≥ 135 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 85 mmHg, ongeacht of de persoon een bloeddrukverlagende behandeling krijgt.
5. De proefpersoon heeft één of meer van de volgende afwijkende laboratoriumresultaten bij de screening: aantal neutrofielen $< 1.000/\mu\text{l}$ of aantal bloedplaatjes $< 30.000/\mu\text{l}$, tenzij te wijten aan het Evans-syndroom; transaminasewaarden (d.w.z. alanine-aminotransferase [ALT] of aspartaataminotransferase [AST]) $> 1,5 \times \text{ULN}$.
6. Heeft een gedocumenteerde HIV infectie of actieve hepatitis-B- of hepatitis-C-infectie of een hiv-infectie.
7. De proefpersoon is momenteel geregistreerd in een studie naar een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel, of heeft een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel gebruikt binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (welke het langste is) voorafgaand aan dag 1.
8. De proefpersoon kan naar het oordeel van de onderzoeker mogelijk niet

volledig voldoen aan de studievereisten.

9. De proefpersoon werd eerder behandeld met fostamatinib voor eender welke indicatie.

10. De proefpersoon heeft een gekende allergie en/of gevoeligheid voor het onderzoeksproduct of zijn bestanddelen.

11. De proefpersoon heeft in de afgelopen 4 weken een splenectomie gehad.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-08-2020
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Fostamatinib Dinatrium

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2018-004774-97-NL
CCMO	NL69121.018.19