

Een open-label fase 3- uitbreidingsonderzoek naar Fostamatinib-dinatrium bij de behandeling van warme-antilichaam auto-immuun hemolytische anemie

Gepubliceerd: 05-01-2021 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is: • Het evalueren van de veiligheid op lange termijn van fostamatinib bij proefpersonen met warm-antilichaam auto-immuun hemolytische anemie (wAIHA) De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: •...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55183

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Uitbreidingsonderzoek 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, Veiligheid op lange termijn, Warme-Antilichaam Auto-immuun Hemolytische Anemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten voor de veiligheid:

- Incidentie, frequentie, ernst en hevigheid van bijwerkingen die optraden

tijdens het huidige onderzoek

- Verandering ten opzichte van baseline in de bloeddruk na verloop van tijd

- Verandering ten opzichte van baseline in absolute neutrofielen aantal (ANC)

na verloop van tijd

- Verandering ten opzichte van baseline in leverfunctietesten (d.w.z. alanine aminotransferase [ALT], aspartaat aminotransferase [AST]), totaal bilirubine, direct en indirect bilirubine) en geselecteerde lab test resultaten na verloop van tijd

- Categorische verandering ten opzichte van de verandering op baseline in laboratoriumwaarden volgens CTCAE v5.0 criteria voor ANC, ALT, AST, totaal bilirubine, en geselecteerde lab test resultaten

o Verandering ten opzichte van baseline naar slechtste post-baseline waarde in het huidige onderzoek

o Verandering ten opzichte van baseline naar post-baseline waarde in het huidige onderzoek

Doeltreffendheidseindpunten:(eindpunt; observatieperiode)

1 Bereiken van een duurzame hemoglobinerespons (Ja/Nee); Eerste 24 weken van blootstellingsperiode aan fostamatinib

2 Bereiken van een duurzame hemoglobinerespons (Ja/Nee); Blootstellingsperiode fostamatinib

3 Bereiken van een hemoglobinerespons bij ten minstens 1 bezoek (Ja/Nee); Blootstellingsperiode fostamatinib

4 Bereiken van hemoglobinerespons bij ten minste 1 bezoek onder proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar placebo in C-935788-057 (Ja/Nee);

Binnen de proefpersoon vergelijkende crossover periode

5 Bereiken van een verandering ten opzichte van baseline van ≥ 2 g/dl bij ten minste 1 bezoek (Ja/Nee); Eerste 24 weken van blootstellingsperiode aan fostamatinib

6 Bereiken van een hemoglobinegehalte van ≥ 10 g/dl bij ten minste 1 bezoek (Ja/Nee); Binnen de 24 weken van behandeling

7 Bereiken van een verandering ten opzichte van baseline van $\geq 1,5$ g/dl bij ten minste 1 bezoek (Ja/Nee); Binnen de 24 weken van behandeling

8 Gebruik van toegestane noodmedicatie op elk moment na week 4 tot en met week 24 (Ja/Nee); Eerste 24 weken van blootstellingsperiode aan fostamatinib

9 Gebruik van toegestane noodmedicatie op elk moment na week 4 tot en met week 104 (Ja/Nee); Blootstellingsperiode fostamatinib

10 Bereiken van een duurzame hemoglobinerespons binnen 48 weken; Blootstellingsperiode van 48 weken aan fostamatinib

- 11 Bereiken van een prednison-equivalent niveau van de totale dagelijkse dosis
steroïden van <10 mg / dag (Ja/Nee), onder proefpersonen die de huidige studie
begonnen met een prednison-equivalent niveau van de totale dagelijkse dosis
steroïden van ≥ 10 mg/dag.; Behandelingsperiode
- 12 Verandering ten opzichte van baseline in hemoglobinewaarden na verloop van
tijd; Behandelingsperiode
- 13 Ooit afnemende gelijktijdige wAIHA-therapiedosis of -frequentie (Ja/Nee),
bij proefpersonen die ooit een duurzame hemoglobinerespons hebben bereikt;
Behandelingsperiode
- 14 Percentage beschikbare bezoeken waarbij een hemoglobinerespons wordt
bereikt; Behandelingsperiode
- 15 Totale responsduur; Behandelingsperiode
- 16 Totale responsduur; Blootstellingsperiode fostamatinib
- 17 Totale duur van hemoglobine die een toename vanaf baseline van ≥ 2 g/dl
vertegenwoordigt; Blootstellingsperiode fostamatinib
- 18 Totale duur van hemoglobine ≥ 10 g/dl; Blootstellingsperiode fostamatinib
- 19 Het behalen van 3 opeenvolgende beschikbare bezoeken waarbij hemoglobine ≥ 10
g/dl waarbij de kwalificerende bezoeken buiten de uitsluitingsperiode voor
noodbehandelingsbezoeken vielen.; Blootstellingsperiode fostamatinib
- 20 Tijd tot eerste hemoglobinerespons
Blootstellingsperiode fostamatinib
- 21 Netto cumulatieve verandering vanaf baseline in dosis corticosteroïden
(prednison-equivalent); Eerste 24 weken van blootstellingsperiode aan
fostamatinib

22 Cumulatieve verhoging van de dosis corticosteroïden vanaf baseline (prednison-equivalent); Eerste 24 weken van blootstellingsperiode aan fostamatinib

23 Verandering ten opzichte van baseline in het aantal reticulocyten, LDH en haptoglobine na verloop van tijd; Behandelingsperiode

24 Incidentie van ziekenhuisopname gerelateerd aan AIHA (Ja/Nee); Eerste 24 weken van blootstellingsperiode aan fostamatinib

Secundaire uitkomstmaten

Geen

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 voorkeurstweedelijnsbehandeling in vraag gesteld.

Fc-receptor γ (FcR γ) signalering in monocyten en macrofagen speelt een belangrijke rol bij de initiatie en verspreiding van auto-immuunresponsen. De activerende FcR γ is geassocieerd met een signalerende subeenheid, de FcR γ -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 γ is betrokken bij de immuunvernietiging van RBC*s. Er wordt aangenomen dat een versnelde klaring van circulerende IgGgecoate 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 dit onderzoek is:

- Het evalueren van de veiligheid op lange termijn van fostamatinib bij proefpersonen met warm-antilichaam auto-immuun hemolytische anemie (wAIHA)

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Het vergelijken van het aandeel proefpersonen met wAIHA, die een duurzame hemoglobinerespons bereiken tussen degenen die in de ouderstudie gerandomiseerd waren naar fostamatinib of placebo
- Het schatten van de duurzaamheid van de respons bij proefpersonen die fostamatinib krijgen voor wAIHA.
- Het beoordelen van het gebruik van steroïden bij proefpersonen met wAIHA en die behandeld worden met fostamatinib.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, open-label fase 3-uitbreidingsonderzoek ter evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid op lange termijn van fostamatinib (R788) bij proefpersonen met wAIHA die 24 weken deelname in

onderzoek C-935788-057 hebben voltooid.

Alle proefpersonen zullen open-label fostamatinib ontvangen in de studie C-935788-058.

Bij deelname aan het C-935788-058-onderzoek zullen proefpersonen die gelijk wanneer tijdens het C-935788-057-onderzoek een hemoglobinerespons behaalden (gedefinieerd als een hemoglobinegehalte van >10 g/dl en ≥ 2 g/dl hoger dan de waarde bij de baseline (dag 1) indien, in de afgelopen 4 weken, de steroïdendosis gehandhaafd bleef op het baselineniveau en de noodmedicatie niet werd toegediend), verdergaan aan hun dosis en regime van het bezoek in week 22 van het C-935788-057-onderzoek.

Alle andere proefpersonen die aan het uitbreidingsonderzoek beginnen, krijgen aanvankelijk tweemaal daags oraal fostamatinib 100 mg. Vanaf week 4 zal de aanvankelijke orale dosis fostamatinib 100 mg tweemaal daags worden verhoogd tot fostamatinib 150 mg oraal tweemaal daags indien de proefpersonen naar het oordeel van de onderzoeker het onderzoeksgeneesmiddel naar behoren hebben verdragen.

Alle proefpersonen blijven geblindeerd voor hun behandelingstoewijzing in onderzoek C-935788-057 (actief of placebo).

Het onderzoek zal beëindigd worden wanneer de laatste proefpersoon zijn/haar laatste studiebezoek heeft afgelegd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Inschatting van belasting en risico

Potentiële risico-baten samenvatting

Niet-klinische gegevens ondersteunen het potentiële voordeel van fostamatinib, een SYK-remmer, in warme AIHA (wAIHA). SYK speelt een centrale rol in de FcRγ-dragende macrofaagklaring van circulerende IgG-gecoate RBC*s, waarvan wordt aangenomen dat het een pathogeen mechanisme is in AIHA (paragraaf 3.1 van het protocol). Toediening van Fostamatinib in een diemodel van wAIHA toonde bescherming tegen bloedarmoede (paragraaf 3.2 van het protocol).

Zoals beschreven in sectie 3.4 van het protocol 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 (zie de Investigator's Brochure). De meest voorkomende bijwerkingen zijn onder meer effecten op de bloeddruk, verhoging van de levertransaminase, gastro-intestinale klachten (vooral diarree) en neutrofielentelling. 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 (zie details rond Ageraden dosisaanpassingen en Management van specifieke bijwerkingen in Appendix 1 van het protocol). De veiligheidsresultaten van de fase 2 wAIHA tussentijdse gegevensafsluiting (beschreven in paragraaf 3.6.1 van het protocol) 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 placebo-gecontroleerd fase 3-onderzoek, gevolgd door een open-label verlenging, 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 gelijk welke studiespecifieke procedures worden uitgevoerd.
2. Proefpersonen moeten alle 24 weken van deelname aan onderzoek C-935788-057 hebben voltooid.
3. 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 doeltreffende 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 baseline, een spiraaltje of hormoonspiraaltje of echte onthouding (dat wil zeggen onthouding die overeenstemt met de voorkeur en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon.)
4. 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. Elke proefpersoon die deelname aan onderzoek C-935788-057 heeft stopgezet voorafgaand aan week 24.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-05-2021
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:	05-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2022
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	EUCTR2019-001882-34-NL
CCMO	NL73773.018.20