Ensayo SOAR: Eltrombopag combinado con ciclosporina como tratamiento de primera línea en pacientes con aplasia medular adquirida grave con un seguimiento de hasta 60 meses

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Menores de 18 , Mayores de 64 , Adultos (18-64 años) , Adolescentes (12-17 años) , Niños (2-11 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase II	50
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia, farmacocinética	NO

Información

Identificador
2016-002814-29

Cod. Protocolo
CETB115E2403

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Hematología [C15]|

Enfermedad investigada
Primera línea en pacientes con aplasia medular adquirida grave

Título Científico
Ensayo SOAR, estudio con dos partes: fase II intervencionista de brazo único para evaluar la eficacia y seguridad de eltrombopag combinado con ciclosporina como tratamiento de primera línea en pacientes con aplasia medular

adquirida grave, y un periodo de extensión de hasta 60 meses de seguimiento

Justificación

La Aplasia Medular Grave es un fallo de la médula ósea, amenazante para la vida, que se caracteriza por un número bajo de células en la médula ósea y una disminución de algunas o de los tres tipos de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos rojos y glóbulos blancos). La Aplasia Medular Grave afecta a aproximadamente 2 de cada millón de personas en los países occidentales al año . No hay una única prueba que diagnostique si se padece aplasia medular grave, sino que se necesita realizar varias pruebas que indiquen que la aplasia no está producida por otras causas. El tratamiento estándar de la aplasia medular grave en pacientes no candidatos a trasplante ha sido el tratamiento inmunosupresor (ciclosporina y ATG) durante mucho tiempo, pero este tratamiento tiene sus limitaciones: las respuestas no son todo lo buenas que deberían, un tercio de los pacientes no responden, un 35 % de pacientes que responden recaerán, otros pacientes sufrirán toxicidades. La combinación de eltrombopag, como estimulador de los progenitores de células en la médula, y cisclosporina, como inmunosupresor podría ser una combinación favorable para el tratamiento de la aplasia medular grave.
Este estudio investiga la eficacia y seguridad de la administración de eltrombopag junto con ciclosporina para el tratamiento de primera linea (no se ha recibido ningún tratamiento previo para tratar la enfermedad) en pacientes con aplasia medular grave.

Objetivo Principal

Evaluar la eficacia de eltrombopag + ciclosporina como tratamiento de primera línea en la respuesta hematológica global (neutrófilos, plaquetas, hemoglobina) a los 6 meses

Variables de Evaluación Primaria

El análisis principal se realizará después de que todos los pacientes incluidos hayan completado 6 meses de tratamiento con eltrombopag + ciclosporina o hayan retirado el tratamiento con eltrombopag antes de 6 meses para evaluar la variable principal.

Momentos temporales de evaluación primaria

Para el análisis de la variable principal se utilizará un método bayesiano. El análisis principal se basará en el cálculo de la tasa de respuesta hematológica global observada a los 6 meses y su distribución posterior mediante un modelo beta-binomial. El tratamiento de combinación de eltrombopag + ciclosporina se declarará eficaz si se cumplen los siguientes criterios:
a. ORR hematológica observada ¿ umbral «clínicamente significativo»(30 %).
b. La probabilidad de la ORR verdadera «no clínicamente significativa (respuesta ¿ 20 %)» es inferior al 10 %.

Objetivo Secundario

-1: evaluar el efecto de eltrombopag + ciclosporina en la respuesta hematológica global (neutrófilos, plaquetas, hemoglobina) a los 3 y 12 meses.
Todos estos objetivos secundarios se evaluarán a los 6, 30 y 60 meses según proceda y se notificarán de manera acumulativa.

-2: evaluar la duración de la respuesta hematológica.
-3: evaluar la tasa de recidiva de la enfermedad.
-4: evaluar la evolución clonal hacia mielodisplasia, HPN leucemia.
- 5: evaluar la necesidad de una transfusión de hematíes.
- 6: evaluar la necesidad de una transfusión de plaquetas.
-7: evaluar la duración de la independencia de la transfusión de plaquetas y hematíes
- 8: evaluar la supervivencia global (OS)
- 9: evaluar el efecto de eltrombopag y ciclosporina en los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud del paciente.
- 10: evaluar la seguridad y tolerancia de eltrombopag + ciclosporina.
- 11: caracterizar la PK de eltrombopag combinado con ciclosporina.

Variables de Evaluación Secundaria

El análisis secundario se realizará después de que todos los pacientes incluidos hayan completado 30 meses de tratamiento con ciclosporina o hayan retirado el tratamiento con ciclosporina antes 30 meses.

Momentos temporales de evaluación secundaria

El análisis principal y el Informe clinico (CSR) del estudio primario serán realizados 6M después de que todos los pacientes reclutados hayan completado 6M de tto. con Eltrombopag+ Ciclosporina o hayan retirado el tto. con eltrombopag antes de 6M.
El segundo CSR será escrito en base a los datos obtenidos después de que todos los pacientes incluidos hayan completado 30M de tto. con ciclosporina o hayan retirado el tto. con ciclosporina antes 30M.
El análisis final se realizará después de que todos los pacientes incluidos hayan permanecido 60M en el estudio o se hayan retirado del estudio antes de 60M, en base a lo cuál será escrito el CSR final.
La supervivencia global será reportada a los 6M(EoT con eltrombopag), a los 30 meses (EoT con Ciclosporina) y a los 60M (final del studio)

Criterios de Inclusión

1. Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado (FCI) antes de realizar cualquier procedimiento de selección. 2. Pacientes de ambos sexos ¿ 6 años de edad en el momento de la obtención del consentimiento informado que sean capaces de tragar un comprimido. 3. Pacientes con AMG caracterizada por: a. Celularidad de la médula ósea < 30 % (salvo linfocitos) y b. al menos dos de los siguientes (sangre periférica): -Recuento absoluto de neutrófilos < 500/µl. -Recuento de plaquetas < 20.000/ µl. -Recuento absoluto de reticulocitos < 60.000/µl. 4. ECG normal definido del siguiente modo y determinado mediante la media de un ECG triplicado.

Criterios de Exclusión

1. Diagnóstico de anemia de Fanconi. 2. Evidencia de un trastorno hematológico clonal de la médula ósea en la citogenética. Los pacientes con neutropenia muy grave (RAN < 200 /¿l) no quedarán excluidos inicialmente si la citogenética no está disponible o está pendiente. Si se identifica un trastorno clonal, el paciente quedará excluido 3. Tratamiento inmunosupresor previo con ciclosporina, alemtuzumab, GAT de conejos o caballos y agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-R). 4. Hipersensibilidad a eltrombopag o sus componentes. 5. AST o ALT >3 x LSN. 6. Creatinina, bilirrubina total y fosfatasa alcalina >3 x LSN. 7. Paciente con cirrosis hepática. 8. Infección no controlada adecuadamente con el tratamiento apropiado. 9. Estado paliativo o enfermedad hepática, renal, cardíaca,

neurológica, pulmonar, infecciosa o metabólica concurrente de tal gravedad que impidiera la capacidad del paciente para otorgar su consentimiento, cumplir los procedimientos del estudio, tolerar el tratamiento del protocolo, o que pudiera ocasionar la muerte en los 30 días posteriores. 10. Pacientes con cáncer que no se consideren curados, que estén recibiendo tratamiento quimioterapéutico activo o que tomen fármacos con efectos hematológicos. 11. Administración de un fármaco en investigación en los 30 días o 5 vidas medias antes a la primera dosis del tratamiento del estudio, aquel periodo que sea más largo. 12. Declaraciones sobre embarazo y requisitos relativos a los métodos anticonceptivos: Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Mujeres en edad fértil, definidas como toda mujer fisiológicamente capaz de quedarse embarazada (o parejas mujeres de pacientes varones), salvo que estén utilizando métodos anticonceptivos altamente eficaces durante la administración de la dosis y durante los 3 meses posteriores a la suspension de la medicación. Los métodos anticonceptivos altamente eficaces incluyen: Abstinencia total (cuando esté en consonancia con el estilo de vida habitual y preferido del sujeto). Abstinencia periódica (p. ej., calendario, ovulación, métodos sintotérmicos o postovulación) y el coitus interruptus no son métodos anticonceptivos aceptables. Esterilización femenina (cuando se le haya realizado una ooforectomía bilateral con o sin histerectomía), histerectomía total o ligadura de trompas al menos 6 semanas antes de recibir el tratamiento del estudio. Si sólo se ha realizado ooforectomía, únicamente cuando se haya confirmado el estado reproductor de la mujer mediante la evaluación de seguimiento del nivel hormonal. Esterilización masculina (al menos 6 meses antes de la selección). Los varones a quienes se les haya practicado una vasectomía deberán ser la única pareja del sujeto en cuestión. Uso de métodos anticonceptivos hormonales orales, inyectados o implantados, o implantación de un dispositivo intrauterino (DIU) o sistema intrauterino (SIU) u otros métodos anticonceptivos hormonales que tengan una eficacia comparable (tasa de fallo < 1%), por ejemplo, anillo vaginal hormonal o anticonceptivo hormonal transdérmico. Varones sexualmente activos, salvo que utilicen un preservativo durante el coito mientras estén tomando el fármaco durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la suspensión del tratamiento; no deberán engendrar un bebé durante este periodo. El uso de preservativos también es necesario en hombres sometidos a vasectomía, así como durante la relación sexual con una pareja varón a fin de evitar la emisión del fármaco a través del semen. Las mujeres que tomen anticonceptivos orales deberán tomar la misma píldora durante un mínimo de 3 meses antes de recibir el tratamiento del estudio. 13. Pacientes que no puedan entender la naturaleza de investigación del estudio o que no puedan otorgar su consentimiento informado. 14. Anomalía clínicamente significativa en el ECG que incluye arritmias cardíacas (p. ej., taquicardia ventricular), bloqueo completo de rama izquierda, bloqueo atrioventricular de grado alto o incapacidad de determinar el intervalo QTcF en el ECG. 15. Presencia de enfermedad cardíaca o antecedentes familiares de muerte súbita idiopática o síndrome del QT prolongado congénito. 16. Factores de riesgo de Torsades de Pointe que incluyen hipopotasemia o hipomagnesemia no corregidas, o uso de medicación concomitante que conlleva un riesgo conocido de prolongar el intervalo QT que no se pueda retirar.

Calendario

(Última actualización: 30/01/2023)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
21/03/2017	10/05/2017	11/05/2017	05/10/2018	16/05/2019

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
25/03/2020	No aportado	No aportado	28/09/2021	30/05/2022

Promotor

Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Trial Monitoring Organization (TMo)

+34 900 353036

+34 93 2479903

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre

Glorieta de Málaga, S/N 28041 Madrid

ceic@h12o.es

917792613

Centros

Cerrado (28/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

Servicio Hematología- Sección Trasplante Hematopoyético-4ª

Cerrado (28/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

Cerrado (28/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Medicamentos

REVOLADE
Comprimido recubierto con película

Código ATC: B02BX05 - ELTROMBOPAG
Principios Activos: ELTROMBOPAG|

Experimental

REVOLADE
Comprimido recubierto con película

Código ATC: B02BX05 - ELTROMBOPAG
Principios Activos: ELTROMBOPAG|

Experimental

Tiene resultados

SOAR Trial: Eltrombopag combined with cyclosporine as first line therapy in patients with severe acquired aplastic anemia with follow-up up to 60-months.

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Less than 18 , Older than 64 , Adults (18-64 years) , Teens (12-17 years) , Children (2-11 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase II	50
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, effectiveness, pharmacokinetics	NO

Information

Identifier
2016-002814-29

Protocol Code
CETB115E2403

Therapeutic area
Diseases [C] - Hemic and Lymphatic Diseases [C15]|

Investigated Disease
First-line severe aplastic anaemia

Scientific Title
SOAR Trial, A two-part study: Interventional phase II single-arm trial to assess efficacy and safety of Eltrombopag combined with cyclosporine as first line therapy in patients with severe acquired aplastic anemia, and an extension with up to 60-months follow-up.

Rationale

Severe Aplastic Anemia (SAA) is a life-threatening bone marrow failure that is characterized by a low number of cells in the bone marrow and a decrease in part of or in the three types of blood cells (platelets, red blood cells, and white blood cells). Severe Aplastic Anemia affects approximately 2 out of every million people in Western countries per year. There is not a single test that diagnoses if you suffer from severe aplastic anemia, but you need to perform several tests that indicate that aplasia is not caused by other causes. The standard treatment of severe aplastic anemia in patients not candidates for transplantation has been immunosuppressive treatment (cyclosporine and ATG) for a long time, but this treatment has its limitations: responses are not as good as it should, a third of patients do not respond, a 35% of responder patients will be refractory, and some others will suffer toxicities. The combination of eltrombopag, as an stimulating progenitors of bone marrow cells, and cyclosporine, as an immunosuppressant could be a favorable combination for the treatment of severe marrow aplasia.
This study investigates the efficacy and safety of the administration of eltrombopag together with cyclosporine for first line treatment (no previous treatment has been received to treat the disease) in patients with severe marrow aplasia.

Main Objective

To evaluate the efficacy of eltrombopag + cyclosporine as first-line therapy on overall hematologic response (neutrophil, platelet, hemoglobin) by 6 months

Primary Endpoints

Primary analysis will be done after all the patients enrolled have completed 6 months of treatment with eltrombopag+cyclosporine or discontinued treatment with eltrombopag prior to 6 months for evaluating the primary endpoint.

Temporary moments of secondary assessment

The primary objective of the study is to evaluate the eltrombopag + cyclosporine as first-line therapy as assessed by the overall hematologic response rate by 6 months. Bayesian approach will be used for analysis of the primary endpoint. The primary analysis will be based on the calculation of observed overall hematologic response rate by 6 months and its posterior distribution using a beta-binomial model. Combination therapy of eltrombopag + cyclosporine will be declared efficacious if the following criteria are met: a. Observed hematologic ORR ¿ ¿clinically meaningful¿ threshold (30%)
b. Probability of true ORR ¿not being clinically meaningful (response ¿ 20%) is less than 10%.

Secondary Objective

Obj. 1: Evaluate the effect of ETB + CsA on overall hematologic response (neutrophil, platelet, hemoglobin) by 3 and 12 months
All of the following secondary objectives will be assessed by 6 months, 30 months and 60 months as appropriate and will be reported in a cumulative basis
Obj. 2: Evaluate the duration of hematologic response
Obj. 3: Evaluate disease relapse rate
Obj. 4: Evaluate the clonal evolution to myelodysplasia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), and leukemia
Obj. 5: Evaluate the need for blood transfusion
Obj. 6: Evaluate the need for platelet transfusion

Obj. 7: Evaluate the duration of platelet and blood transfusion independence Obj. 8: Evaluate overall survival (OS)
Obj. 9: Evaluate the effect of ETB and CsA on patient symptoms and health related quality of life
Obj. 10: Evaluate the safety and tolerability of ETB + CsA
Obj. 11: Characterize the PK of ETB when combined to CsA

Secondary Endpoints

Second analysis will be done after all the patients enrolled have completed 30 months of treatment with cyclosporine or discontinued treatment with cyclosporine prior to 30 months.

Temporary moments of secondary assessment

The primary analysis will be conducted and the primary CSR will be written 6 M (months) after all the patients enrolled have completed 6 M of treatment with eltrombopag+cyclosporine or discontinued treatment with eltrombopag prior to 6 M.
The second CSR will be written based on the cumulative data obtained after all the patients enrolled have completed 30 M tapering of cyclosporine or discontinued treatment with cyclosporine prior to 30 M.
The final analysis will be done after all the patients enrolled completed 60 M in the study or discontinued the study prior to 60 M, based on which the final CSR will be written.
Overall survival will be reported by 6 months (EOT with Eltrombopag), by 30 M (EOT with Cyclosporine) and by the completion of 60 M (end of study).

Inclusion criteria

1.Patient has signed the Informed Consent (ICF) prior to any screening procedures being performed. 2.Patient is male/female ¿6 years old at the time of informed consent and able to swallow a tablet. 3.Patient has SAA characterized by: a.Bone marrow cellularity <30% (excluding lymphocytes) and b.At least two of the following (peripheral blood): ¿Absolute neutrophil count <500/ µL ¿Platelet count <20,000/ µL ¿Absolute reticulocyte count <60,000/ µL 4.Normal ECG defined as the following as determined via the mean of a triplicate ECG ¿ Resting heart rate 6-<12 years: 60-130 bpm 12-<18 years: 60-120 bpm ¿18 years: 50-90 bpm ¿QTcF at screening <450 msec (male patients), 460 msec (female patients)

Exclusion criteria

1.Diagnosis of Fanconi anemia. 2.Evidence of a clonal hematologic bone marrow disorder on cytogenetics. Patients with very severe neutropenia (ANC < 200 /¿L) will not be excluded initially if cytogenetics are not available or pending. If a clonal disorder is identified, the patient will be excluded. 3.Prior immunosuppressive therapy with cyclosporine, alemtuzumab, rabbit or horse ATG and thrombopoietin receptor (TPO-R) agonists. 4.Hypersensitivity to eltrombopag or its components. 5.AST or ALT >3 x ULN. 6.Creatinine, total bilirubin, and alkaline phosphatase >3 x ULN . 7.Patient with liver cirrhosis. 8.Infection not adequately controlled with appropriate therapy. 9.Moribund status or concurrent hepatic, renal, cardiac, neurologic, pulmonary, infectious, or metabolic disease of such severity that it would preclude the patient¿s ability to consent, be compliant with study procedures, tolerate protocol therapy, or that death within 30 days is likely. 10.Patients with cancer who are not considered cure, are on active chemotherapeutic treatment or who take drugs with hematological effects. 11.Administration of an investigational drug within 30 days or 5 half-lives, whichever is longer, preceding the first dose of study treatment. 12.Pregnancy statements and contraception requirements: Pregnancy or nursing (lactating) women Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant (or female partners of male patients),

unless they are using highly effective methods of contraception during dosing and for 3 months after stopping medication. In case of use of oral contraception women should have been stable on the same pill for a minimum of 3 months before taking study treatment. 13.Not able to understand the investigation nature of the study or to give informed consent. 14.Clinically significant ECG abnormality including cardiac arrhythmias (e. g. ventricular tachycardia) complete left bundle branch block, high grade atrioventricular block, or inability to determine the QTcF interval on the ECG. 15.Presence of cardiac disease, or family history of idiopathic sudden death or congenital long QT syndrome. 16.Risk factors for Torsades de Pointe including uncorrected hypokalemia or hypomagnesemia, or use of concomitant medication(s) with a known risk to prolong the QT interval that cannot be discontinued.

Calendar

(Last Update: 30/01/2023)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
21/03/2017	10/05/2017	11/05/2017	05/10/2018	16/05/2019

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
25/03/2020	Not aported	Not aported	28/09/2021	30/05/2022

Sponsor

Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Trial Monitoring Organization (TMo)

+34 900 353036

+34 93 2479903

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre

Glorieta de Málaga, S/N 28041 Madrid

ceic@h12o.es

917792613

Sites

Closed (28/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

Servicio Hematología- Sección Trasplante Hematopoyético-4ª

Closed (28/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

Closed (28/09/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Medication

REVOLADE
Comprimido recubierto con película

ATC code: B02BX05 - ELTROMBOPAG
Active Principles: ELTROMBOPAG|

Experimental

REVOLADE
Comprimido recubierto con película

ATC code: B02BX05 - ELTROMBOPAG
Active Principles: ELTROMBOPAG|

Experimental

Has results