

A clinical study to evaluate the safety and effect of the study drug (Ticagrelor) vs placebo ("dummy drug") in children, aged 2 to less than 18 years with Sickle Cell Disease

State	Type participants	Age Ranges
Not Initialize	Population especially vulnerable , Patient	Teens , Children
Gender	Phases	Participants
	Phase III	182

Information

Identifier

2017-002421-38

Investigated Disease

Sickle Cell Disease

Scientific Title

A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multicentre, Phase III Study to Evaluate the Effect of Ticagrelor versus Placebo in Reducing the Rate of Vaso-Occlusive Crises in Paediatric Patients with Sickle Cell Disease (HESTIA3)

Summary

Not provided

Main Objective

To compare the effect of ticagrelor vs placebo for the reduction of VOCs, which is the composite of painful crisis and/or ACS, in paediatric patients with SCD

Primary Endpoints

Number of VOCs

Temporary moments of secondary assessment

Up to End of Study Visit {12 to 24 months}

Secondary Objective

- compare the effect of ticagrelor vs placebo for reduction of; painful crises, ACS, duration of painful crises, days hospitalised for VOC, days hospitalised for acute SCD complications
- compare the effect of ticagrelor vs placebo on the number of VOCs requiring hospitalisation or emergency department visits
- compare the effect of ticagrelor vs placebo on the number of acute SCD complications
- compare the effect of ticagrelor vs placebo on the number of sickle cell-related red blood cell (RBC) transfusions
- describe the health-related quality of life (HRQL) and fatigue
- describe intensity of pain during VOC

Secondary Endpoints

- Number of painful crises
- Number of ACSs
- Duration of painful crises
- Number of VOCs requiring hospitalisation or emergency department visits - Number of days hospitalised for VOC
- Number of acute SCD complications
- Number of days hospitalised for acute SCD complications
- Number of sickle cell-related RBC transfusions - HRQL total score and by dimension using Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) SCD Module and Fatigue total score and by dimension using the PedsQL Multidimensional Fatigue Scale
- Intensity of worst pain daily during VOC

Temporary moments of secondary assessment

- Secondary end points will be measured up to Safety Follow up Visit (End of Study + 14 days)
- HRQL (PedsQL) assessment will be performed at visits on day 0, 6mo, 12mo, 18mo, EOS (12-24 months)

Criteria of inclusion

1. Male or female paediatric patients aged ≥ 2 to < 18 years and body weight of ≥ 12 kg (at Visit 1), diagnosed with HbSS or HbS/ α^0 as confirmed by high-performance liquid chromatography or haemoglobin electrophoresis.
2. Have experienced at least 2 VOCs (painful crisis and/or ACS) as judged by the Investigator in the past 12 months prior to Visit 1. These VOCs need to be documented in the patient's medical records or in other documents that can be reconciled.
3. Prior to dosing on day of randomisation (Visit 2), a negative urine (dipstick) pregnancy test performed at Screening (Visit 1) and at Visit 2 must be available for female patients of childbearing potential.
4. Females of childbearing potential (after menarche) must not become pregnant during study. Sexually active females must use a highly effective method of contraception which results in a low failure rate (ie, less than 1% per year). If use of effective contraception cannot be secured in sexually active females, the patient cannot be included in this study.

Criteria of exclusion

1. History of transient ischaemic attack (TIA) or cerebrovascular accident (ischaemic or haemorrhagic), severe head trauma, intracranial haemorrhage, intracranial neoplasm, arteriovenous malformation, aneurysm, or proliferative retinopathy.
2. Findings on TCD: Current or previous values for time averaged mean of the maximum velocity (TAMMV) that are Conditional or Abnormal. Patients with Conditional TAMMV values or higher (≥ 153 cm/sec using TCD imaging technique which is corresponding to ≥ 170 cm/sec by the non-imaging technique). Both the middle cerebral artery and the internal carotid artery should be considered. Any other criteria that would locally be considered as TCD indications for chronic transfusion would also exclude the patient.
3. Active pathological bleeding or increased risk of bleeding complications according to Investigator

4. Haemoglobin <6 g/dL from test performed at Screening (Visit 1)
5. Platelets <100 x (10)⁹/L from test performed at Screening (Visit 1)
6. Undergoing treatment with chronic red blood cell transfusion therapy
7. Chronic use of NSAIDs defined as continuous intake >3 days per week that cannot be discontinued
8. Receiving chronic treatment with anticoagulants or antiplatelet drugs that cannot be discontinued
9. Moderate or severe hepatic impairment defined as laboratory values of alanine aminotransferase (ALT) >2 x upper limits of normal (ULN), total bilirubin (TB) >2 x ULN (unless judged by the Investigator to be caused by haemolysis), albumin <35 g/L (3.5 g/dL) and International normalised ratio (INR) >1.4, or symptoms of liver disease (eg, ascites) from test performed at Screening (Visit 1).
10. Renal failure requiring dialysis
11. Patient considered to be at risk of bradycardic events (eg, known sick sinus syndrome or second or third degree atrioventricular block) unless already treated with a permanent pacemaker.
12. Concomitant oral or intravenous therapy with strong or moderate cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitors, CYP3A4 substrates with narrow therapeutic indices, or strong CYP3A4 inducers (see full list in Appendix G), which cannot be stopped at least 5 half-lives before randomisation.
13. Active untreated malaria. Patients with suspected malaria at Screening (Visit 1) will be tested.
14. Known hypersensitivity or contraindication to ticagrelor
15. Patients who are currently pregnant or breastfeeding, or planning to become pregnant during the study or have given birth less than 3 months prior to Screening (Visit 1)
16. Any condition which, in the opinion of the Investigator, would make it unsafe or unsuitable for the patient to participate in this study
17. Concern for the inability of the patient or caregiver (defined as legally authorized representative) to comply with study procedures and/or follow-up
18. Previous randomisation in the present study
19. Participation in another clinical study with an IP or device during the last 30 days preceding enrolment.
20. Involvement of member of patient's family, or patient self, in the planning and/or conduct of the study (applies to both AstraZeneca staff and/or staff at the study site).

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
23/05/2018	No aportado	No aportado	24/05/2018

Sponsor

AstraZeneca AB Suecia

N/A 151 85 Södertälje

Contact Person

AstraZeneca AB - Information Centre

+34 91 5035900 338

information.centre@astrazeneca.com

Monetary support: AstraZeneca AB|

Centers

Inactive

COMPLEJO HOSPITALARIO GREGORIO
MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Inactive

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN
DE LA ARRIXACA

Murcia

MURCIA

Inactive

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO
JESUS

Madrid

MADRID

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES

Barakaldo

VIZCAYA

Medication

Ticagrelor

Comprimido

Active Principles: Ticagrelor|

Experimental

Ensayo clínico para evaluar la seguridad y el efecto del medicamento en estudio (Ticagrelor) frente a placebo en niños, de entre 2 y 18 años con anemia drepanocítica,

Estado
No iniciado

Tipo Participantes
Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad
Adolescentes , Niños

Género

Fases
Fase III

Participantes
182

Información

Identificador

2017-002421-38

Enfermedad investigada

Anemia drepanocítica

Título Científico

Estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego y de grupos paralelos para evaluar el efecto de ticagrelor frente a placebo en la reducción del índice de crisis vasooclusivas en pacientes pediátricos con anemia drepanocítica (HESTIA3)

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Comparar el efecto de ticagrelor frente a placebo en la reducción de las CVOs, que están compuestas por crisis dolorosas y/o STA, en pacientes pediátricos con AD.

Variables de Evaluación Primaria

Número de CVOs

Momentos temporales de evaluación primaria

Visita al final del estudio (12 a 24 meses)

Objetivo Secundario

- Comparar el efecto de ticagrelor frente a placebo en la reducción de las crisis dolorosas, en la reducción de los STA, la duración de las crisis dolorosas, los días de hospitalización por CVO -Comparar el efecto de ticagrelor frente a placebo en la reducción de número de CVO que requieren hospitalización o visitas al departamento de urgencias - Comparar el efecto de ticagrelor frente a placebo en el número de complicaciones agudas de la ADA
- Comparar el efecto de ticagrelor frente a placebo en el número de transfusiones de eritrocitos relacionadas con las células falciformes
- Describir la Calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) y el cansancio
- Describir la intensidad del dolor durante la COV

Variables de Evaluación Secundaria

- Número de crisis dolorosas
- Número de STA
- Duración de las crisis dolorosas
- Número de CVO que requieren hospitalización o visitas al departamento de urgencias -Número de días de hospitalización por CVO
- Número de complicaciones agudas de la AD
- Número de días de hospitalización por complicaciones agudas de la AD
- Número de transfusiones de eritrocitos relacionadas con las células falciformes -Puntuación total en el cuestionario de CdVRS y por dimensión utilizando el módulo de AD del cuestionario pediátrico de calidad de vida (Paediatric Quality of Life Inventory, PedsQL) y la puntuación total del cansancio y por dimensión utilizando la Escala de cansancio multidimensional PedsQL -Intensidad del peor dolor diario durante VOC

Momentos temporales de evaluación secundaria

- Los objetivos secundarios se medirán hasta la visita de seguimiento de seguridad (Fin de estudio + 14 días)
- La evaluación de la CVRS (PedsQL) se realizará en las visitas los días 0, 6meses, 12meses, 18mese, EOS (12-24 meses)

Criterios de Inclusión

1. Pacientes pediátricos masculinos o femeninos con edad comprendida ≥ 2 a < 18 años y peso corporal ≥ 12 kg (en visita 1) diagnosticados con anemia HbSS o HbS/B0), mediante confirmación por cromatografía líquida de alto rendimiento o electroforesis de hemoglobina.
2. Haber experimentado al menos 2 COVs (crisis dolorosas y/o STA) valorados por el investigador al menos el los pasados 12 meses antes de la visita 1. Estos COVs deben estar documentados en los registros médicos del paciente o en otros documentos que puedan conciliarse.
3. Antes de la administración el día de la randomización (visita 2), se debe realizar una prueba de embarazo con orina negativa (tira reactiva) durante el examen de detección (visita 1) y en la visita 2 para pacientes mujeres en edad fértil.
4. Las mujeres en edad fértil (después de la menarca) no deben quedarse embarazadas durante el estudio. Las mujeres sexualmente activas deben usar un método anticonceptivo altamente eficaz que dé como resultado una baja tasa de fracaso (es decir, menos del 1% por año). Si no se puede asegurar el uso de anticonceptivos efectivos en mujeres sexualmente activas, el paciente no debe incluirse en este estudio.

Criterios de Exclusión

1. Antecedentes de accidente isquémico transitorio (AIT) o acontecimiento/accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico), traumatismo craneoencefálico intenso, hemorragia intracraneal, neoplasma intracraneal, malformación arteriovenosa, aneurisma o retinopatía proliferativa.
2. Hallazgos en TCD: valores actuales o anteriores para la media promediada en el tiempo de la velocidad máxima que son condicional o anormal. Pacientes con valores de velocidad máxima condicional o superior (≥ 153 cm / seg. Mediante la técnica de imagen TCD que corresponde a ≥ 170 cm / seg. Mediante la técnica sin imágenes). Se deben considerar tanto la arteria cerebral media como la arteria carótida interna. Cualquier otro criterio que se considere localmente como indicaciones TCD para la transfusión crónica también excluiría al paciente.
3. Sangrado patológico activo o mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas según el investigador
4. Hemoglobina < 6 g/dl según la prueba realizada en la selección (visita 1).
5. Plaquetas $< 100 \times (10)^9/l$ según la prueba realizada en la selección (visita 1).
6. Tratamiento con terapia de transfusión crónica de glóbulos rojos
7. Uso crónico de los AINE definidos como ingesta continua > 3 días por semana que no pueden suspenderse
8. Recibir tratamiento crónico con anticoagulantes o medicamentos antiplaquetarios que no se pueden suspender
9. Insuficiencia hepática moderada o intensa, definida como valores analíticos de alanina aminotransferasa (ALT) $> 2 \times$ límite superior de la normalidad (LSN), bilirrubina total $> 2 \times$ LSN (a menos que el investigador juzgue que está provocado por hemólisis), albúmina < 35 g/l e índice internacional normalizado (INR) $> 1,4$, o síntomas de enfermedad hepática (por ejemplo, ascitis), test realizado en screening (visita 1)
10. Insuficiencia renal que requiere diálisis.
11. Pacientes considerados en riesgo de padecer episodios de bradicardia (por ejemplo, síndrome de disfunción sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado).
12. Tratamiento concomitante por vía oral o intravenosa con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4, sustratos de CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos o inductores potentes del CYP3A4 (consulte el Anexo G), que no se han interrumpido al menos 5 semividas antes de la administración de la dosis.
13. Paludismo activo sin tratar. A los pacientes con sospecha de paludismo se les realizará la prueba en la selección (visita 1).
14. Hipersensibilidad o contraindicación conocidas a ticagrelor.
15. Pacientes que actualmente están embarazadas o en periodo de lactancia, o que planean quedarse embarazadas durante el estudio o que han dado a luz menos de 3 meses antes del examen (visita 1)
16. Cualquier afección que, en opinión del investigador, podría hacer que el hecho de participar en este estudio no sea seguro o adecuado para el paciente.
17. Preocupación por la incapacidad del paciente o de los padres para cumplir con los procedimientos y/o el seguimiento del estudio
18. Randomización previa en el presente estudio.
19. Participación en otro estudio clínico con un producto en investigación (PEI) o dispositivo durante los 30 días previos a la selección/inscripción.
20. Implicación de un miembro de la familia del paciente en la programación y/o realización del estudio (se aplica tanto al personal de AstraZeneca como al personal del centro del estudio).

Calendario

Autorización

23/05/2018

Inicio de Ensayo

No aportado

Fin de ensayo

No aportado

Última actualización

24/05/2018

Promotor

AstraZeneca AB Suecia

N/A 151 85 Södertälje

Contact Person

AstraZeneca AB - Information Centre

+34 91 5035900 338

information.centre@astrazeneca.com

Monetary support: AstraZeneca AB|

Centros

Inactivo

COMPLEJO HOSPITALARIO GREGORIO
MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Inactivo

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN
DE LA ARRIXACA

Murcia

MURCIA

Inactivo

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO NIÑO
JESUS

Madrid

MADRID

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES

Barakaldo

VIZCAYA

Medicamentos

Ticagrelor

Comprimido

Principios Activos: Ticagrelor|

Experimental