

GRAVITAS-301: Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie van itacitinib of placebo in combinatie met corticosteroïden voor de eerstelijnsbehandeling van acute graft-versus-hostziekte

Gepubliceerd: 02-08-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primaire doelstelling: Vergelijken van de werkzaamheid van itacitinib in combinatie met corticosteroïden versus placebo in combinatie met corticosteroïden wat betreft de totale respons (Overall Response Rate -ORR) op dag 28 bij proefpersonen met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46651

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INCB 39110-301/GRAVITAS-301

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Acute Graft-versus-Hostziekte

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Incyte Corporation

Overige ondersteuning: Incyte Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute Graft-versus-Host ziekte, Itacitinib, JAK1 remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

ORR op dag 28, gedefinieerd als het deel van de proefpersonen dat een volledige respons (CR), zeer goede partiële respons (VGPR) of partiële respons (PR) vertoont.

Secundaire uitkomstmaten

- Mortaliteit zonder recidief (Nonrelapse mortality - NRM) in maand 6, gedefinieerd als het deel van de proefpersonen dat overleed in maand 6 als gevolg van andere oorzaken dan recidief van de maligniteit.
- ORR, gedefinieerd als het deel van de proefpersonen dat een CR, VGPR of PR vertoont op dag 14, 56 en 100.
- NRM in maand 9, 12 en 24.
- DOR (duur van respons) voor degene die reageren wordt berekend. De DOR wordt gedefinieerd vanaf het moment van het begin van de respons tot het verlies van de respons. Proefpersonen die zijn overleden of zijn gestopt zullen worden gecensurereerd op de datum van overlijden of de vorige beoordeling.
- Duur van respons, gedefinieerd als het interval van het begin van de behandeling tot de eerste respons.

- Recidiefpercentage van kwaadaardige en niet-kwaadaardige hematologische ziekten, gedefinieerd als het deel van de proefpersonen bij wie de onderliggende hematologische ziekte terugvalt.
- Mortaliteitspercentage gerelateerd aan recidief van de maligniteit, gedefinieerd als het deel van de proefpersonen met recidief van de maligniteit met dodelijke afloop.
- 'Failure-free survival', gedefinieerd als het deel van de proefpersonen dat in maand 6 nog in leven is, geen recidief heeft vertoond, geen verdere behandeling voor aGVHZ nodig heeft gehad en geen tekenen of symptomen heeft vertoond van chronische graft-versus-hostziekte (cGVHZ).
- Totale overleving (OS), gedefinieerd als het interval vanaf de inschrijving in de studie tot overlijden door alle oorzaken.
- De klinische veiligheidsgegevens (bv. AE's, infecties) zullen in tabelvorm worden vermeld.
- Cmax, Cmin, tmax, AUC en CL/F.
- Incidentie van secundair graftfalen, gedefinieerd als > 95% ontvangercellen op een willekeurig moment na het aanslaan van de transplantatie zonder tekenen van recidief, OF retransplantatie als gevolg van secundaire neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) en/of trombocytopenie ($< 20 \times 10^9/l$) binnen 2 maanden na de transplantatie.
- Gemiddelde en cumulatieve dosis corticosteroïden op dag 28, 56, 100 en 180; aantal proefpersonen dat stopt met corticosteroïden op dag 56 en 100.
- Aantal proefpersonen dat stopt met immunosuppressiva op dag 56 en 100.
- Incidentie van aGVHZ-opflakkingen tot en met dag 100.

- Incidentie van cGVHZ op dag 180 en 365.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nieuwe behandelmethodes voor de behandeling van acute graft-versus-hostziekte (aGVHZ) na allogene hematopoietische stamceltransplantatie zijn dringend nodig.

Hypothese: Itacitinib verminderd aGVHZ door de inflammatoire cytokineproductie te onderdrukken.

Itacitinib remt de JAK/STAT signaaltransductiepad, welke de interferon signaaltransductie onderbreekt. Dit leidt tot een verminderde expressie van CXCR3 (chemokine receptor) in T-cellen, welke de T-cel differentiatie, activatie en beweging naar GVHZ doelorganen aantast.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Vergelijken van de werkzaamheid van itacitinib in combinatie met corticosteroïden versus placebo in combinatie met corticosteroïden wat betreft de totale respons (Overall Response Rate -ORR) op dag 28 bij proefpersonen met aGVHZ.

Secundaire doelstellingen:

- Vergelijken van de werkzaamheid tussen behandelingscohorten in een volgende belangrijke klinisch referentiepunt.
- Vergelijken van de verdere respons en de resultaten van werkzaamheid op lange termijn tussen de behandelingscohorten.
- Beoordelen van de incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (AE's) en ernstige ongewenste voorvallen.
- Evalueren van de farmacokinetiek van itacitinib bij toediening in combinatie met corticosteroïden.
- Evalueren van de incidentie van secundair graftfalen.
- Evalueren van het gebruik en de stopzetting stoppen van corticosteroïden.
- Evalueren van het gebruik en de stopzetting van immunosuppressiva.
- Evalueren van de incidentie van aGVHZ-opflakkingen.
- Evalueren van de incidentie van cGVHZ.

Onderzoekopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase 3-studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar itacitinib 200 mg eenmaal per dag (q.d.) plus corticosteroiden of overeenkomstig placebo plus corticosteroiden.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn ongeveer 27 visites. Tot dag 56 wekelijkse visites, daarna per 28 dagen 1 visite.

De volgende studieprocedures worden uitgevoerd:

Lichamelijk onderzoek

Vitale functie opname

ECGs

GVHZ beoordeling

zwangerschapstesten indien van toepassing

bloedafnames

De patiënt moet vragenlijsten invullen

Risico's: mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en studieprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Incyte Corporation

Augustine Cut-Off 1801

Wilmington DE 19803

US

Wetenschappelijk

Incyte Corporation

Augustine Cut-Off 1801

Wilmington DE 19803

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)

- Man of vrouw, 18 jaar of ouder; buiten de Europese Unie, kan een hogere leeftijdsgrens gelden, afhankelijk van lokale regels (bijv. 20 jaar en ouder in Taiwan en Japan).
- Heeft 1 allo-HSCT ondergaan van om het even welke donor (al dan niet verwant en ongeacht de mate van HLA-overeenkomst) en om het even welke donorbron (beenmerg, stamcellen uit perifere bloed of navelstrengbloed) voor een hematologische maligniteit of aandoening. Personen die myeloablatieve conditioneringsregimes met verminderde intensiteit krijgen, komen in aanmerking.
- Klinisch vermoeden van aGVHZ graad II tot IV volgens MAGIC-criteria, optredend na allo-HSCT en eventuele behandeling met profylactische medicatie voor GVHZ. Er moeten bipten worden afgenomen om aGVHZ pathologisch te bevestigen. Wanneer een bipt negatief is, niet kan worden afgenomen of wanneer het afnemen van een bipt gecontraïndiceerd is, volstaat klinische verdenking van aGVHZ door de behandelende arts, op voorwaarde dat alternatieve diagnoses van geneesmiddeleffecten of infectie op adequate wijze worden uitgesloten.
- Aanwijzingen voor het aanslaan van de navelstrengbloedtransplantatie (bv. absolute neutrofielentelling $\geq 0,5 \times 10^9/l$ gedurende 3 opeenvolgende beoordelingen als er eerder ablatietherapie werd gebruikt). Gebruik van groeifactorsuppletie is toegestaan.
- Bereid zijn om zwangerschap of het verwekken van kinderen te voorkomen op basis van 1 van de volgende criteria:
 - vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen (d.w.z. chirurgisch steriel met een hysterectomie en/of bilaterale oöfrectomie OF ≥ 12 maanden amenorroe).
 - een vrouw die kinderen kan krijgen en die bij screening een negatieve zwangerschapstest op serum heeft en ermee instemt passende voorzorgsmaatregelen te nemen om zwangerschap te voorkomen (met ten minste 99% zekerheid) van screening tot en met de veiligheidsopvolging. De proefpersoon dient te worden geïnformeerd over toegelaten methoden die minimaal 99% doeltreffend zijn bij het voorkomen van zwangerschap en er moet worden bevestigd dat de proefpersoon de informatie heeft begrepen.
 - man die ermee instemt passende voorzorgsmaatregelen te nemen om het verwekken van kinderen te voorkomen (met ten minste 99% zekerheid) van screening tot en met de veiligheidsopvolging. De proefpersoon dient te worden geïnformeerd over toegelaten methoden die minimaal 99% doeltreffend zijn bij het voorkomen van zwangerschap en er

moet worden bevestigd dat de proefpersoon de informatie heeft begrepen.

- In staat zijn om schriftelijk toestemming te geven en zich te houden aan alle studiebezoeken en -procedures.
- Kunnen slikken en orale medicatie binnen kunnen houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Heeft meer dan 1 allo-HSCT gekregen.
- Heeft meer dan 2 dagen systemische corticosteroïden voor acute GVHZ gekregen.
- Aanwezigheid van GVHZ-overlapsyndroom.
- Aanwezigheid van actieve, ongecontroleerde infectie. Een actieve, ongecontroleerde infectie wordt gedefinieerd als een hemodynamische instabiliteit die toe te schrijven is aan sepsis of nieuwe symptomen, verergering van lichamelijke klachten, of radiografische bevindingen die toe te schrijven zijn aan infectie. Aanhoudende koorts zonder tekenen of symptomen wordt niet geïnterpreteerd als een actieve, ongecontroleerde infectie.
- Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus.
- Actieve infectie met hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) waarvoor behandeling nodig is of risico op reactivatie van HBV. HBV-DNA en HCV-RNA mogen niet detecteerbaar zijn bij testen. Risico op reactivatie van HBV wordt gedefinieerd als positief voor hepatitis B-oppervlakteantigen of positief voor anti-hepatitis B-'core antibody'. Eerdere testresultaten die werden verkregen als deel van de standaardzorg en die bevestigen dat een proefpersoon immuun is en geen risico loopt op reactivatie (d.w.z. hepatitis B-oppervlakteantigen-negatief, oppervlakteantilichaam-positief) kunnen worden gebruikt voor het bepalen van de geschiktheid en de tests hoeven dan niet te worden herhaald.
- Proefpersonen met eerdere positieve serologieresultaten moeten negatieve PCR (polymerasekettingreactie)-resultaten hebben.
- Proefpersonen van wie de immuunstatus onbekend of onzeker is, moeten vóór toelating resultaten hebben die de immuunstatus bevestigen.
- Proefpersoon met aanwijzingen voor gerecidiveerde primaire ziekte of proefpersonen die voor recidief zijn behandeld na het uitvoeren van de allo-HSCT.
- Behandeling met corticosteroïden voor andere indicaties dan GVHZ in doseringen > 1 mg/kg per dag methylprednisolon (of prednison-equivalent) binnen 7 dagen vóór randomisatie.
- Ernstige orgaanstoornis die geen verband houdt met onderliggende GVHZ, waaronder:
 - cholestatische aandoeningen of niet-verdwenen veno-occlusieve ziekte van de lever (gedefinieerd als aanhoudende bilirubineafwijkingen die niet toe te schrijven zijn aan GVHZ en aanhoudende orgaanstoornis).
 - klinisch significante of ongecontroleerde hartziekte, waaronder instabiele angina, acuut myocardinfarct binnen 6 maanden vóór inschrijving, congestief hartfalen klasse III of IV volgens de New York Heart Association, hypovolemische shock waarvoor vasopressorondersteuning of inotrope ondersteuning nodig is, of aritmie waarvoor behandeling nodig is.
 - klinisch significante respiratoire aandoening waarvoor mechanische beatmung of 50% zuurstof nodig is.

- Serumcreatinine > 2,0 mg/dl of creatinineklaring < 40 ml/min gemeten of berekend met behulp van de vergelijking van Cockcroft-Gault.
 - Momenteel borstvoeding gevend.
 - Levende (inclusief verzwakte) vaccins hebben ontvangen of verwachting deze vaccins nodig te hebben gedurende de studie en 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
 - Behandeling met januskinaseremmer (JAK-remmer) na allo-HSCT voor om het even welke indicatie. Behandeling met een JAK-remmer vóór allo-HSCT is toegestaan.
 - Behandeling met een ander experimenteel middel, hulpmiddel of procedure, binnen 21 dagen (of 5 halfwaardetijden, naargelang welke periode langer is) vóór inschrijving.
- Proefpersonen die deelnemen aan een studie van GVHZ-profylaxe of conditioneringsregime dienen vóór inschrijving met de medische monitor van de sponsor te worden besproken.
- Alle medische complicaties of aandoeningen die, naar de mening van de arts-onderzoeker, volledige deelname aan de studie, waaronder toediening van het studiegeneesmiddel en het afleggen van studiebezoeken, zouden belemmeren; een significant risico zouden inhouden voor de proefpersoon; of de interpretatie van studiegegevens zouden verstoren.
 - Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor een of meer van de studiegeneesmiddelen, hulpstoffen of vergelijkbare verbindingen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: itacitinib
Generieke naam: itacitinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-03-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-04-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2017-000538-78-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03139604
CCMO	NL62255.078.17

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 22-12-2020

Samenvatting resultaten

Trial never started

10 - *GRAVITAS-301: Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 ... 26-05-2025

Datum eerste publicatie onderzoek

28-07-2020