

Fase III gerandomiseerd open-label multicenter onderzoek met ruxolitinib in vergelijking met de beste beschikbare behandeling bij patiënten met een acute graft-versus-host ziekte na een allogene stamceltransplantatie, die niet op een behandeling met bijnierschors hormonen reageert (REACH 2) (CINC424C2301)

Gepubliceerd: 13-11-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair: Vergelijking van de werkzaamheid van ruxolitinib in vergelijking met de door de onderzoeker gekozen beste beschikbare behandeling (BAT) bij proefpersonen met een graad II tot IV aGvHD, gemeten aan het totale responspercentage (ORR) op dag 28...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48922

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CINC424C2301 (REACH 2). Fase III trial met ruxolitinib vs BAT bij aGVHD

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

graft vs host ziekte

Aandoening

graft versus host disease naar stamcel transplantatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acuut, Best beschikbare behandeling, Graft versus host ziekte, Ruxolitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

totale response percentage

Secundaire uitkomstmaten

- * Versterking of oplossing van aGvHD manifestaties (maatregelen van het lichaamsoppervlak aGvHD huiduitslag, kruk volumes of frequentie per 24 uur periode en serum bilirubine niveaus)
- * Reductie of stopzetting van de vereiste systemische corticosteroïden
- * Verschijnselen van graftfalen
- * Een voortgang of herhaling van de onderliggende hematologische ziekte waarvoor de alloSCT is uitgevoerd, waaronder maligniteitsprogressie of terugval
- * Incidentie van chronische GvHD

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Fase III gerandomiseerd open-label multicenter onderzoek met ruxolitinib in verg ... 31-05-2025

Bij een stamceltransplantatie met stamcellen van een donor (een allogene stamceltransplantatie) bestaat het risico op een graft-versus-host ziekte (GvHD). Hierbij keren de donorcellen zich tegen het lichaam van de patiënt. Afweercellen van de donor beschouwen de cellen van de patiënt als vreemd en vallen die cellen aan. Een acute GvHD (aGvHD) ontstaat binnen 3 maanden na de transplantatie. De ziekte kan in elk lichaamsweefsel voorkomen. Het meest komt de ziekte voor in de huid, de lever en het maagdarm kanaal. De ziekte beschadigt weefsels en organen en tast het afweersysteem van het lichaam aan. Hierdoor zijn patiënten met een aGvHD extra vatbaar voor infecties. Het doel van dit onderzoek is de beoordeling van de werkzaamheid van ruxolitinib als het toegevoegd wordt aan een afweeronderdrukkende behandeling bij proefpersonen met een graad II tot IV aGvHD die refractair is voor corticosteroïden. Het onderzoek is gebaseerd op de huidige kennis over de pathofysiologie van aGvHD en gepubliceerde onderzoeken. Ruxolitinib gaat de activatie van menselijke dendritische cellen tegen, reguleert cytokinespiegels in dendritische cellen en vermindert de T-cel proliferatie in preklinische modellen. Verder blijkt u gepubliceerde gegevens dat er bewijs is van de activiteit van de toevoeging van ruxolitinib aan een afweeronderdrukkende behandeling bij patiënten met aGvHD die refractair is voor steroïden.

Doel van het onderzoek

Primair:

Vergelijking van de werkzaamheid van ruxolitinib in vergelijking met de door de onderzoeker gekozen beste beschikbare behandeling (BAT) bij proefpersonen met een graad II tot IV aGvHD, gemeten aan het totale responspercentage (ORR) op dag 28.

Secundair

Het vergelijken van de duurzame ORR op dag 56 tussen ruxolitinib en de beste beschikbare therapie. ORR op Dag 56 wordt gedefinieerd als het deel van alle patiënten in elke arm die een complete response bereikt (CR) of gedeeltelijke respons (PR) op dag 28 en behoud een CR of PR op dag 56.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een gerandomiseerde (1: 1) fase III open label studie waarin ruxolitinib wordt vergeleken met de onderzoekers keuze van beste beschikbare therapie (BAT) bij graad II-IV steroïde refractaire acute graft vs host ziekte. Patiënten gerandomiseerd naar de BAT arm kunnen via cross-over naar de ruxolitinib-arm als ze geen volledige of gedeeltelijke response bereiken na dag 28 na randomisatie of als daarna hun response verslechterd en zij voldoen aan criteria voor progressie, gedeeltelijke respons of geen response, waardoor nieuwe aanvullende systemische immunosuppressieve behandeling voor aGvHD noodzakelijk is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

behandeling met ruxolitinib of met de beste beschikbare therapie

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van ruxolitinib en BAT

Belasting:

Behandelfase: screening gevolgd door kuren van 4 weken. Wekelijkse bezoeken tijdens kuur 1 en 2. Bezoeken op dag 1 van elke kuur (kuur 3-6). Totale duur behandelfase is 24 weken na randomisatie.

Na end of treatment en safety follow up komt de opvolg fase.

Opvolgfase bezoek op dag 1 van maand 6 (na randomisatie), maand 9, maand 12, maand 18 en maand 24.

Totaal 19 bezoeken. Duur bezoeken meestal 2-3 uur in behandelfase.

Lichamelijk onderzoek: elk bezoek in behandelfase.

Bloedonderzoek (25 ml/keer): elk bezoek in behandelfase.

Bloed voor biomarkers: 70 ml in totaal, PK 36 ml in totaal (uitgebreide PK studie bij eerste 25 proefpersonen 60 ml in totaal).

Longfunctie: alleen wanneer geïndiceerd.

Vragenlijsten: FACT BMT en EQ-5D: elk bezoek in behandelfase.

Optionele biopsen tijdens de onderzoeksbehandeling uit aangedaan weefsel.

Totale studie duur is 2 jaar.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 12 jaar of ouder
- * Hebben alloSCT ondergaan (gecombineerde niet-gerelateerde donor, broer of zus, haplo-identiek) met beenmerg, perifere bloedstamcellen of bloed. Ontvangers van niet-myeloablatieve, myeloablatieve en verminderde intensiteitsconditie komen in aanmerking
- * Klinische diagnose van acute GvHD van klasse II tot IV volgens de standaardcriteria (appendix 1) die plaatsvinden na alloSCT welke systemische immuunonderdrukkende therapie vereist. Biopsie van betrokken organen met aGvHD wordt aangemoedigd, maar niet nodig voor studieonderzoek.
- * Duidelijke myeloïde en bloedplaatjes engraftment (bevestigd binnen 48 uur voorafgaand aan het starten van de behandeling):
 - o absolute neutrofiel telling (ANC) > 1000 / mm³ en
 - o bloedplaatjes * 20.000 / mm³
 - o Opmerking: Het gebruik van groeifactor supplementatie en transfusie ondersteuning is toegestaan.
- * Bevestigde diagnose van steroïde refractaire aGvHD gedefinieerd als patiënten die hoge dosis systemische corticosteroïden hebben toegediend (methylprednisolon 2 mg / kg / dag [of gelijkwaardige prednison dosis 2,5 mg / kg / dag]), alleen of gecombineerd met calcineurine-remmers (CNI) :
 - o A] Progressie gebaseerd op orgaanbeoordeling na ten minste 3 dagen in vergelijking met orgaanstadium ten tijde van inleiding van hoge dosis systemische steroïde +/- CNI voor de behandeling van graad II-IV aGvHD,
 - o OF B] Het niet bereiken van een minimaal gedeeltelijk response op basis van orgaanbeoordeling na 7 dagen in vergelijking met orgaanstadium ten tijde van de start van hoge dosis systemische steroïde +/- CNI voor de behandeling van graad II-IV aGvHD,
 - o OF C] Patiënten die corticosteroïdconfiguratie missen, zijn gedefinieerd als een van de

volgende criteria: 1. Vereiste voor een toename van de corticosteroïd dosis met methylprednisolon * 2 mg / kg / dag (of equivalent prednison dosis * 2,5 mg / kg / dag), Of 2. Niet-afname van de methylprednisolondosis tot <0,5 mg / kg / dag (of equivalent prednison dosis <0,6 mg / kg / dag) gedurende ten minste 7 dagen

*

zie ook protocol sectie 5.2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft meer dan één systemische behandeling ontvangen voor steroïde refractaire aGvHD.
2. Klinische presentatie die lijkt op de novo chronische GvHD- of GvHD-overlapssyndroom met zowel acute als chronische GvHD-eigenschappen (zoals gedefinieerd door Jagasia, et al., 2015).
3. Mislukt alloHSCT in de afgelopen 6 maanden.
4. Aanwezigheid van een actieve ongecontroleerde infectie, inclusief significante bacteriële, schimmel-, virale of parasitaire infectie die behandeling vereist. Infecties worden beschouwd als gecontroleerd indien de juiste therapie is ingesteld en bij het screenen zijn er geen tekens van progressie aanwezig. Progressie van infectie wordt gedefinieerd als hemodynamische instabiliteit die kan leiden tot sepsis, nieuwe symptomen, verergerende lichamelijke tekenen of radiografische bevindingen die door infectie kunnen worden veroorzaakt. Aanhoudende koorts zonder andere tekenen of symptomen wordt niet geïnterpreteerd als infectie.
5. Bewijs van ongecontroleerde virale infectie, waaronder CMV, EBV, HHV-6, HBV of HCV op basis van beoordeling door de behandelende arts.
6. Aanwezigheid van gerecidiveerde primaire maligniteit of behandeling voor een relapse na een allogene stamcel transplantatie, of die een snelle onderdrukking van immuunonderdrukking kunnen vereisen als vooropkomende behandeling van vroege maligniteit relapse.
7. Eerdere deelname aan een onderzoek van een onderzoeksmiddel binnen 30 dagen na het onderzoek of binnen 5 halfwaardetijden van de onderzoeksmiddel (welke maar groter is).; zie ook protocol sectie 5.3

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-05-2018
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jakavi
Generieke naam:	ruxolitinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR201600258433-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02913261

Register

CCMO

ID

NL63562.056.17