

Fase I/II open-label multicenter onderzoek met ruxolitinib in combinatie met corticosteroïden bij patiënten met een acute graft-versus-host ziekte na een allogene stamceltransplantatie (REACH 4)

Gepubliceerd: 18-12-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van de studie is om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van ruxolitinib-behandeling met corticosteroïden te beoordelen bij niet eerder behandelde en steroïde-ongevoelige (SR) - acute graft-versus-hostziekte (aGvHD) van patiënten...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48950

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CINC424F12201 (REACH 4).

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

graft versus host ziekte

Aandoening

graft versus host disease na stamcel transplantatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut, graft versus host ziekte, kinderen, Ruxolitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I:

Om farmacokinetische (PK) parameters van ruxolitinib voor patiënten met aGvHD en SR-aGvHD te bepalen en daarbij de geschikte RP2D te definiëren voor elk van de groepen 2-4

Group 2: leeftijd *6y to <12y

* Group 3: leeftijd *2y to <6y

* Group 4: leeftijd *28days to < 2y

Fase II:

Om de activiteit van ruxolitinib te meten bij patiënten met aGvHD of SR-aGvHD beoordeeld op de algemene responsratio (ORR) op dag 28.

Secundaire uitkomstmaten

Het belangrijkste secundaire eindpunt is om de snelheid van duurzame ORR op dag 56 te bepalen door te meten

het aandeel van alle patiënten die op dag 28 een CR of PR bereiken en een CR of

PR handhaven

op dag 56.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

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.

Systemische steroïden alleen of in combinatie met calcineurineremmer zijn SoC gebleven als initiële systemische behandeling van aGvHD-graad II-IV gedurende 3 decennia (Ruutu 2014). Helaas, slechts 30-50% van de kinderen reageert op corticosteroïden als initiële behandeling en optimale initiële of tweedelijsstherapieën zijn nog niet vastgesteld (Carpenter en Macmillan 2010). Behandelingen die momenteel worden gebruikt voor graad II-IV steroïde ongevoelige aGvHD (SR-aGvHD) zijn meestal off-label en hoewel ze initiële responsen laten zien in ongeveer 50% van patiënten, ze zijn geassocieerd met aGvHD flare tijdens poging tot steroïde taper. Deze tweede lijnsbehandelingen omvatten het volgende: ATG, extracorporale fotaferese (ECP), mesenchymale stromale cellen (MSC), lage dosis methotrexaat (MTX), mycofenolaat mofetil (MMF), mTOR remmers (everolimus of sirolimus), etanercept of infliximab. Beheer van aGvHD flare vereist toediening van verdere hoge doses systemische corticosteroïden gedurende een langere periode tijdsperiode en / of aanvullende nieuwe systemische immunosuppressieve therapie die leidt tot levensbedreigende situaties infecties en / of maligniteitsherhaling, met resulterende overlevingspercentages van twee jaar variërend van slechts ongeveer 20-30% (Martin et al 2012). Als zodanig, effectievere behandeling voor aGvHD en SR-aGvHD-klassen II-IV bij pediatrische patiënten vertegenwoordigen een zeer hoge 'medical need'

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van ruxolitinib-behandeling met corticosteroïden te beoordelen bij niet eerder behandelde en steroïde-ongevoelige (SR) - acute graft-versus-hostziekte (aGvHD) van patiënten van *28 dagen tot <18 jaar oud. De reden voor de studie is

gebaseerd op de huidige kennis van de pathologie van acute graft-versus-hostziekte en gepubliceerde onderzoeken die aantonen dat ruxolitinib de antigeenpresenterende celfunctie schaadt, donor-T-celproliferatie remt, nadelige cytokineproductie onderdrukt en de overlevings- en ziektemanifestaties in GvHD-muis verbetert modellen. Verder hebben gepubliceerde gegevens aangetoond dat ruxolitinib bewijs van klinische werkzaamheid heeft wanneer het wordt toegevoegd aan immunosuppressieve therapie bij patiënten met steroïde ongevoelige acute graft versus host-ziekte. Klinische onderzoeken met ruxolitinib (10 mg tweemaal daags) alleen of in vergelijking met de beste beschikbare therapie zijn momenteel gaande in de SR-aGvHD-setting voor volwassen patiënten en adolescenten * 12 jaar oud. Recente gegevens met ruxolitinib bij SR-aGvHD pediatrische patiënten (leeftijd 1,6 y / o-16,4 jaar) hebben bemoedigende algehele responspercentages getoond in vergelijking met corticosteroiden +/- CNI alleen.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een Fase I / II open-label, single-arm, multi-center onderzoek van ruxolitinib toegevoegd aan corticosteroiden bij kinderen met allogene stamceltransplantatie (alloSCT) met graad II-IV acute graft versus host-ziekte. Patiënten zullen worden geïncludeerd in 4 groepen op basis van leeftijd (Groep 1 (Leeftijd *12 jaar tot <18 jaar), Groep 2 (Leeftijd *6 jaar tot <12 jaar), Groep 3 (Leeftijd *2 jaar tot <6 jaar) en Groep 4 (Leeftijd *28 dagen tot <2 jaar) om dosering te laten plaatsvinden op basis van beschikbare gegevens.

Groep 1, welke behandeld zal worden met dezelfde dosis als de behandeling in registratie-onderzoek (CINC424C2301 met gebruik van 10 mg BID), wordt direct in de Fase II geïncludeerd. De resterende groepen worden geïncludeerd in fase I: Groep 2 heeft een startdosis van 5 mg tweemaal daags, heeft Groep 3 een startdosis van 4 mg / m² tweemaal daags en de startdosis van de Groep 4 zal worden bepaald op basis van de PK-gegevens verzameld in Groepen 1-3. Tijdens de Fase I, zal de PK, veiligheids- en activiteitsgegevens voor groepen 2-4 worden beoordeeld door de DMC.

Mochten al deze parameters geschikt worden geacht door de DMC, dan zal de startdosis voor elke groep zal worden bevestigd als de RP2D voor elke leeftijdsgroep, en vervolgens gebruikt als de startdosering voor alle toekomstige patiënten van die leeftijdsgroep die deelnemen aan de Fase II. Alle patiënten die deelnemen aan het onderzoek worden gedurende 24 weken behandeld (ongeveer 6 maanden) of tot vroege stopzetting. Alle patiënten worden ook gevolgd voor 18 extra maanden (totale studieduur = tot 2 jaar na inclusie). Mocht het plaatsvinden van aGvHD flare een nieuwe start met de behandeling vereisen (na de 24 weken) dan kunnen patiënten na 24 weken tot een maximum van 48 weken (ongeveer 12 maanden) ruxolitinib blijven afbouwen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

behandeling met ruxolitinib

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van ruxolitinib

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 12 (na randomisatie), maand 18 en maand 24.

Totaal 16 bezoeken. Duur bezoeken meestal 2-3 uur in behandelfase.

Lichamelijk onderzoek: elk bezoek in behandelfase.

Bloedonderzoek (11-25 ml/keer): elk bezoek in behandelfase.

Bloed voor biomarkers: hoeveelheid afhankelijk van leeftijdscohort

Dexa scan 4 bezoeken

Vragenlijst (1): 3 bezoeken (alleen indien patient medicatie in oplossingsvorm krijgt toegediend)

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)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor een volledige lijst van inclusiecriteria, zie protocol sectie 5.1.

De belangrijkste inclusiecriteria zijn:

- * Mannelijke of vrouwelijke patiënten ouder dan 28 dagen en <18 jaar op het moment van toestemming geven.
 - * Patiënten die alloSCT hebben ondergaan vanuit elke donorbron (niet-gerelateerd gematcht)donor, broer of zus, haplo-identiek) met beenmerg, perifere bloedstamcellen, of navelstrengbloed. Ontvangers van myeloablatieve of verminderde intensiteitsconditionering zijn in aanmerking komende.
 - * Patiënten met een bevestigde diagnose van aGVHD graad II-IV binnen 48 uur voorafgaand aan start studiebehandeling. Biopsiebevestiging van aGVHD wordt aanbevolen, maar is dat niet verplicht. De registratie mag niet worden uitgesteld in afwachting van biopsie of pathologieresultaten.
- Als de biopsieresultaten aGVHD niet bevestigen, moet de patiënt stoppen met de studie indien onderzoeksbehandeling al is gestart.
- * Patiënten kunnen hebben
 - o Behandeling-naïeve aGvHD volgens tabel 8-2 (Harris et al. 2016) OF
 - o Steroid refractaire aGvHD volgens institutionele criteria, en de patiënt ontvangt momenteel systemische corticosteroïden.
 - * Evident myeloïde engraftment met ANC> 1.000 / *l en het aantal bloedplaatjes> 20.000 / *l.

(Gebruik van groeifactorsuppletie en transfusiesteun is toegestaan.)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor een volledige lijst exclusiecriteria, zie protocol sectie 5.2.

De belangrijkste uitsluitingscriteria zijn onder meer:

- * Heeft de volgende systemische therapie voor aGvHD ontvangen:

a) Behandelingsnaïeve aGvHD patiënten hebben een eerdere systemische behandeling van aGvHD ontvangen, met uitzondering van maximaal 72 uur van een eerdere systemische corticosteroïdtherapie van methylprednisolon of equivalent na het begin van acute GvHD. Patiënten mogen eerdere GvHD-profylaxe ontvangen hebben die niet als systemische behandeling wordt geteld (zolang de profylaxe werd gestart voorafgaand aan de diagnose van aGvHD);

OF

b) SR-aGvHD-patiënten hebben twee of meer eerdere systemische behandelingen voor aGvHD ontvangen toegevoegd aan corticosteroïden

* Klinische presentatie die lijkt op het novo chronische GvHD- of GvHD-overlap-syndroom met zowel acute als chronische GvHD-kenmerken (zoals gedefinieerd door Jagasia et al 2015).

* Mislukte eerdere alloSCT in de afgelopen 6 maanden.

* Aanwezigheid van recidiverende primaire maligniteit of die zijn behandeld voor terugval nadat het alloSCT werd uitgevoerd, of wie een snelle immuunsuppressie nodig heeft, of terugtrekking van immuunsuppressie als pre-emergent behandeling van vroege maligniteit terugval.

* Acute GvHD die optreedt na niet-geplande donorleukocyteninfusie (DLI) toegediend voor preventieve behandeling van maligniteit herhaling. Opmerking: Patiënten die een geplande DLI hebben ontvangen als onderdeel van hun transplantatieprocedure en niet voor het beheer van de terugval van maligniteiten komen in aanmerking.

* Elke behandeling met corticosteroïden voor andere indicaties dan aGvHD bij doses > 1 mg / kg / dag methylprednisolon (of een equivalente dosis prednison 1,25 mg / kg / dag) binnen 7 dagen na Screening. Routinematige corticosteroïden toegediend tijdens conditionering of celinfusie

is toegestaan.

* Patiënten die JAK-remmertherapie kregen voor elke indicatie na het starten van de huidige allo hSCT-conditionering.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 4

Type: Verwachte 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: 18-12-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Afgewezen
Datum: 16-04-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR201800042255-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT03491215

NL65847.000.18