

Een fase 3, gerandomiseerd, open-label, multicenter onderzoek, ter vergelijking van T-Guard met Ruxolitinib voor de behandeling van patiënten met graad III of IV steroid-refractaire acute graft-versus-host ziekte (SR-aGVHD)

Gepubliceerd: 30-07-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het beoordelen van de mate van volledige respons (CR) in graad III en IV SR-aGVHD-participanten op dag 28 na randomisatie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50082

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 3 studie van T-Guard versus ruxolitinib in SR-aGVHD

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG
- Immunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

N/A

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Xenikos B.V.

Overige ondersteuning: Xenikos B.V. en National Institute of Health (NIH)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute Graft-Versus-Host Ziekte (aGVHD), Hematopoïetische stamceltransplantatie, Ruxolitinib, T-Guard

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de mate van volledige respons (CR) in graad III en IV

SR-aGVHD-participanten op dag 28 na randomisatie.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het inschatten van de algehele overleving (OS) op dag 60, 90 en 180.
2. Het evalueren van de duur van de volledige respons (DoCR).
3. Het inschatten van de tijd om de volledige respons (CR) te voltooien vanaf de randomisatie.
4. Het inschatten van de algehele mate van respons (CR of gedeeltelijke respons (PR)) op dag 14, 28 en 56.
5. Het beschrijven van de verhoudingen van CR, PR, gemengde respons (MR), geen respons (NR) en de progressie van aGVHD op dag 6, 14, 28 en 56.
6. Het inschatten van de cumulatieve incidentie van non-relapse sterfte (NRM) op dag 90 en 180.
7. Het inschatten van de relapse-vrije overleving op dag 180.

8. Het inschatten van de GVHD-vrije overleving op dag 90 en 180.
9. Het inschatten van de cumulatieve incidentie van chronische GVHD (cGVHD) op dag 180.
10. Het inschatten van de cumulatieve incidentie van de relapse/progressie van onderliggende ziekte op dag 180.
11. Het beschrijven van de incidentie van infecties.
12. Het beschrijven van de incidentie van toxiciteiten.
13. Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van T-Guard.
14. Het beoordelen van de immunogeniciteit van T-Guard.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Allogene hematopoietische stamceltransplantatie (allo-HSCT) is een krachtige immunotherapie die de potentie heeft om verschillende hematologische aandoeningen te genezen. Acute Graft-Versus-Host Ziekte (aGVHD) is één van de meest frequente en grootste complicaties van allo-HSCT waarbij T-cellen van de donor weefselschade veroorzaken bij de gastheer.

De eerste lijntherapie voor de behandeling van aGVHD zijn steroïden. Echter een significante fractie (10-50%) van de patiënten met aGVHD reageert niet of niet voldoende op deze therapie en worden steroïd-refractair genoemd (SR) en worden geklasseerd als patiënten met SR-aGVHD. De lange-termijn prognose van deze patiënten is niet zeer goed en heeft een sterftegraad van 70-80%.

Ruxolitinib is goedgekeurd voor de behandeling van SR-aGVHD en in een vorig onderzoek verbeterde Ruxolitinib de aGVHD bij de helft van de patiënten. Echter de meeste van de patiënten hadden nog altijd aGVHD na een maand van behandeling en hadden ook bijwerkingen.

T-Guard werkt ontwikkeld voor de behandeling van SR-aGVHD. Dit onderzoek werd ontworpen om de effectiviteit en veiligheid van T-Guard te vergelijken met Ruxolitinib. De hoofdhypothese is dat T-Guard de complete response op de therapie zal verbeteren op Dag 28 bij patiënten met een graad III of IV SR-aGVHD in vergelijking met Ruxolitinib.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de mate van volledige respons (CR) in graad III en IV SR-aGVHD-participanten op dag 28 na randomisatie.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een open-label, gerandomiseerd, fase 3, multicenter onderzoek, dat is ontworpen ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van T-Guard met ruxolitinib bij patiënten met graad III of IV steroïd-refractaire acute graft-versus-hostziekte (SR-aGVHD).

De primaire analyse omvat alle deelnemers die zijn gerandomiseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers worden gerandomiseerd om ofwel T-Guard ofwel ruxolitinib te krijgen. Participanten in de T-Guard-groep krijgen 4 doses van de T-Guard-behandeling, die intraveneus wordt toegediend door middel van vier infusies van 4 uur met een tussenpoos van ten minste twee kalenderdagen. Elke dosis bestaat uit 4 mg/m² lichaamsoppervlak (BSA). Deelnemers in de ruxolitinib-groep krijgen tweemaal daags 10 mg ruxolitinib oraal toegediend gedurende een geplande minimale periode van 56 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Over het algemeen wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van T-Guard in de klinische studies tot nu toe en het medische nood programma aanvaardbaar bevonden, met als meest voorkomende gerelateerde bijwerkingen infecties, trombocytopenie / bloedplaatjestellingsdaling, hypoalbuminemie en capillair leksyndroom. De bijwerkingen werden beschouwd als beheersbaar. De werkzaamheid die tot nu toe is waargenomen bij steroïd-refractaire acute GVHD-patiënten is veelbelovend met een CR-percentage van 42,8%; een OR-percentage van 60,0%; en een 6-maandse OS van 60%.

Gezien de slechte prognose van patiënten met steroïd-refractaire aGVHD, is er behoefte aan meer geneesmiddelen die resulteren in hogere en betere duurzame response percentages en hogere en langere algemene overlevingspercentages. Op basis van de tot nu toe verkregen veiligheids- en werkzaamheidsresultaten is het redelijk om aan te nemen dat T-Guard een waardevolle aanvulling kan zijn op het bewapeningsarsenaal van de arts voor de behandeling van patiënten met SR-aGVHD, vooral wanneer wordt beschouwd dat T-Guard een ander werkingsmechanisme heeft dan ruxolitinib.

Contactpersonen

Publiek

Xenikos B.V.

Wilhelminasingel 14
Nijmegen 6524 AL
NL

Wetenschappelijk

Xenikos B.V.

Wilhelminasingel 14
Nijmegen 6524 AL
NL

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)

1. Patiënten moeten ten minste 18 jaar oud zijn op het moment dat de toestemming wordt gegeven.
2. De patiënt heeft een eerste allo-HSCT ondergaan van gelijk welke donor of stamcelbron.
3. Patiënten met de diagnose van graad III of IV SR-aGVHD na allo-HSCT. SR omvat aGVHD die aanvankelijk is behandeld met een lagere dosis steroiden, maar moet voldoen aan een van de volgende criteria:
 - verergerde of nieuwe orgaanaantasting na 3 dagen van behandeling met methylprednisolon (of equivalent) van meer dan of gelijk aan 2 mg/kg/dag,
 - geen verbetering na 7 dagen van primaire behandeling met methylprednisolon (of equivalent) van meer dan of gelijk aan 2 mg/kg/dag

- patiënten met viscerale (GI en/of lever) plus huid-aGVHD bij aanvang van behandeling met methylprednisolon (of equivalent) met verbetering van huid-GVHD zonder enige verbetering van viscerale GVHD na 7 dagen van primaire behandeling met methylprednisolon (of equivalent) van meer dan of gelijk aan 2 mg/kg/dag
 - Patiënten die alleen huid-GVHD hebben en viscerale aGVHD ontwikkelen tijdens behandeling met methylprednisolon (of equivalent) van meer dan of gelijk aan 1 mg/kg/dag en waarbij geen verbetering optreedt na 3 dagen van meer dan of gelijk aan 2 mg/kg/dag
4. Patiënten moeten bewijs hebben van myeloïde implantatie (bijv. absoluut aantal neutrofielen groter dan of gelijk aan $0,5 \times 10^9/l$ gedurende 3 opeenvolgende dagen als er eerder ablatieve behandeling is gebruikt). Gebruik van de aanvulling van groeifactor is toegestaan.
 5. Patiënten of een onpartijdige getuige (indien de patiënt in staat is mondelinge toestemming te geven maar niet in staat is het formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen) dienen schriftelijke geïnformeerde toestemming te hebben gegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die een creatinine hebben die groter dan of gelijk aan 2 mg/dl is of een geschatte creatinineklaring van minder dan 40 ml/min of patiënten die hemodialyse nodig hebben.
2. Patiënten bij wie de diagnose van actieve trombotische microangiopathie (TMA) is vastgesteld, die voldoet aan alle volgende criteria:
 - meer dan 4% schistocyten in het bloed (of equivalent indien er een semi-kwantitatieve schaal wordt gebruikt, bijv. 3+ of 4+ schistocyten op perifere bloeduitstrijkjes),
 - de novo, langdurige of progressieve trombocytopenie (aantal bloedplaatjes minder dan $50 \times 10^9/l$ of een vermindering van 50% of meer ten opzichte van eerdere tellingen),
 - plotselinge en aanhoudende stijging van de concentratie van lactaatdehydrogenase van meer dan 2x ULN,
 - afname van de hemoglobineconcentratie of verhoogde noodzaak van transfusie die is toegeschreven aan Coombs-negatieve hemolyse, EN
 - afname van serum haptoglobine
3. Patiënten die eerder met eculizumab zijn behandeld.
4. Patiënten die eerder checkpointremmers hebben gekregen (voor of na allo-HCT).
5. Patiënten bij wie de diagnose van overlapsyndroom is gesteld; dat wil zeggen met gelijktijdige kenmerken van cGVHD.
6. Patiënten die ondersteuning van mechanische beademing of vasopressor nodig hebben.
7. Patiënten die, naast steroïden, een systemische behandeling hebben gekregen als voorafgaande behandeling voor aGVHD of als behandeling voor SR-aGVHD. Herstart van eerder gebruikte GVHD-profylaxemiddelen (bijv. tacrolimus,

cyclosporine, MTX, MMF) of vervangende middelen in het geval van eerder gedocumenteerde intolerantie is toegestaan. Eerdere behandeling met een JAK-remmer als onderdeel van GVHD-profylaxe of behandeling is niet toegestaan.

8. Patiënten met ernstige hypoalbuminemie, met een albumine van minder dan of gelijk aan 1 g/dl.

9. Patiënten met een niveau van creatine-kinase (CK) van meer dan 5 keer de bovengrens van wat normaal is.

10. Patiënten met ongecontroleerde infecties. Infecties worden als onder controle beschouwd als de juiste behandeling is gestart en op het moment van inschrijving geen tekenen van progressie aanwezig zijn. Aanhoudende koorts zonder andere tekenen of symptomen wordt niet geïnterpreteerd als progressieve infectie. Progressie van infectie wordt gedefinieerd als:

- hemodynamische instabiliteit die is toe te schrijven aan sepsis OF
- nieuwe symptomen die zijn toe te schrijven aan infectie OF
- verergering van fysieke symptomen die zijn toe te schrijven aan infectie OF
- verergering van radiografische bevindingen die zijn toe te schrijven aan infectie

11. Patiënten met tekenen van relapsed, progressieve of aanhoudende maligniteit, of patiënten die zijn behandeld voor een relapse na transplantatie, of die mogelijk een snelle terugtrekking van immunosuppressiva nodig hebben als pre-emergente behandeling van een vroege relapse van een maligniteit.

12. Patiënten met tekenen van minimale resterende ziekte waarbij terugtrekking van systemische immuunsuppressie noodzakelijk is.

13. Patiënten met onopgeloste ernstige toxiciteit of complicaties (anders dan acute GVHD) als gevolg van eerdere transplantatie.

14. Geschiedenis van sinusoïdaal obstructiesyndroom (SOS)/veno-occlusieve ziekte (VOD).

15. Patiënten waarvan bekend is dat ze overgevoelig zijn voor een van de volgende componenten: muis monoklonale antilichamen (mAb) of recombinant Ricine Toxine A-keten (RTA).

16. Patiënten die binnen 21 dagen (of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van welke van de twee langer is) voorafgaand aan de inschrijving zijn behandeld met een ander(e) onderzoeksmiddel, hulpmiddel of procedure.

17. Patiënten die meer dan één allo-HSCT hebben gekregen.

18. Patiënten waarvan bekend is dat ze een infectie hebben met het humaan immunodeficiëntievirus.

19. Patiënten met een BMI hebben hoger of gelijk aan 35 kg/m².

20. Bij patiënten die sirolimus gebruiken, moet de behandeling worden stopgezet voordat de onderzoeksbehandeling wordt gestart.

21. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of, indien seksueel actief en in de vruchtbare leeftijd, niet bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken vanaf het begin van de behandeling tot 30 dagen na de laatste dosis.

22. Mannelijke patiënten die, indien seksueel actief en met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd, niet bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken vanaf het begin van de behandeling tot 65 dagen na de laatste

dosis.

23. Patiënten met een aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de volledige deelname aan het onderzoek, waaronder toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en het bijwonen van de vereiste onderzoeksbezoeken, zou belemmeren; een aanzienlijk risico kan vormen voor de patiënt; of de interpretatie van onderzoeksgegevens kan verstoren.

24. Patiënten van wie de beslissing om deel te nemen op ongepaste wijze kan zijn beïnvloed door een waargenomen verwachting van winst of nadeel door deelname, zoals patiënten in detentie vanwege een officieel of wettelijk bevel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-09-2022
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jakavi
Generieke naam:	Ruxolitinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	T-Guard

Generieke naam: Een mengsel van mAb SPV-T3a-ricin A keten fusie eiwit en mAb WT1- ricin A keten fusie eiwit

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2021-000343-53-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04934670
CCMO	NL78287.091.21