

Fase III gerandomiseerd open-label multicenter onderzoek met ruxolitinib in vergelijking met de beste beschikbare behandeling bij patiënten met een chronische graft-versus-host ziekte na een allogene stamceltransplantatie, die niet op een behandeling met bijnierschors hormonen reageert (REACH 3) (CINC424D2301)

Gepubliceerd: 21-06-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair: Vergelijking van de werkzaamheid van ruxolitinib in vergelijking met de door de onderzoeker gekozen beste beschikbare behandeling (BAT) bij proefpersonen met matige tot ernstige cGVHD, gemeten aan het totale responspercentage (ORR) op dag 1...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50350

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CINC424D2301 (REACH3). Fase III trial met ruxolitinib vs BAT bij cGVHD

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Graft vs 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: Beste beschikbare behandeling, Chronisch, Graft versus host ziekte, Ruxolitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale responspercentage.

Secundaire uitkomstmaten

Overleving zonder falen van therapie, verandering in de modified Lee cGvHD

Symptom Scale score. Beste totale respons, responsduur, totale overleving,

overleving zonder recidief, percentage proefpersonen met $\geq 50\%$ reductie in de

dagelijkse hoeveelheid steroïd op dag 1 van kuur 7, percentage proefpersonen

dat met succes alle steroïden geleidelijk totaal heeft kunnen stoppen op dag 1

van kuur 7. Cumulatieve incidentie van recidieven van de maligniteit.

Verandering in de FACT-BMT en EQ-5D. PK van ruxolitinib. Veiligheid en

verdraagbaarheid van ruxolitinib en BAT. Gebruik van Medische voorzieningen.

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 chronische GvHD (cGvHD) ontstaat vanaf 2 tot 3 maanden na de transplantatie en kan soms jaren duren. De ziekte kan in elk lichaamsweefsel voorkomen. Het meest komt de ziekte voor in de huid, de lever, de mond en de ogen. De ziekte beschadigt weefsels en organen en tast het afweersysteem van het lichaam aan. Hierdoor zijn patiënten met een cGvHD 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 matige tot ernstige cGvHD die refractair is voor corticosteroïden. Het onderzoek is gebaseerd op de huidige kennis over de pathofysiologie van cGvHD 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 cGvHD 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 matige tot ernstige cGvHD, gemeten aan het totale responspercentage (ORR) op dag 1 van kuur 7.

Secundair:

Vergelijking van het percentage overleving zonder falen van de therapie en van de verandering in de score van de modified Lee cGvHD Symptom Scale tussen de behandelgroepen. Andere indicatoren van werkzaamheid. Cumulatieve incidentie van recidieven van de maligniteit. Verandering in de FACT-BMT en EQ-5D. PK van ruxolitinib. Veiligheid en verdraagbaarheid van ruxolitinib en BAT. Gebruik van Medische voorzieningen.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd open-label multicenter onderzoek met ruxolitinib versus BAT. Behandelkuren van 4 weken. Proefpersonen die naar de BAT zijn gerandomiseerde, kunnen overstappen naar de ruxolitinib arm na dag 1 van kuur 7.

Maximale behandelduur 3 jaar.

Follow-up voor overleving tot maximaal 3 jaar na het starten met de studie voor proefpersonen die de onderzoeksbehandeling beëindigen jaar binnen 3 om andere redenen dan volledige of gedeeltelijke respons.

Ca. 324 proefpersonen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met ruxolitinib of met de beste beschikbare therapie.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van ruxolitinib of BAT.

Belasting: Kuren van 4 weken. 4 bezoeken tijdens kuur 1. Bezoeken op dag 1 van elke kuur (kuur 2-7). Bezoeken op dag 1 van elke 3e kuur (kuur 9 en verder).

Duur bezoeken meestal 2-3 uur.

Lichamelijk onderzoek: elke kuur.

Bloedonderzoek (25 ml/keer): elke kuur.

Bloed voor biomarkers: 170 ml in totaal, PK 24 ml in totaal (uitgebreide PK studie bij eerste 8 volwassenen en eerste 4 adolescente proefpersonen 64-88 ml in totaal).

Longfunctie: bijna elk bezoek.

Vragenlijsten: Modified Lee Symptom Scale, FACT BMT, EQ-5D, PGIC, PGIS: bijna elk bezoek.

DEXAscan (jongeren<18jaar): 5-6 keer

Optionele biopten tijdens de onderzoeksbehandeling uit aangedaan weefsel.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergerweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergerweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

- Vrouwen en mannen ≥ 12 jaar.
- Allogene stamceltransplantatie gehad, zie protocol sectie 5 voor details.
- Absolute neutrofielentelling $>1.000/\text{mm}^3$ en trombocytentelling $>25.000/\text{mm}^3$.
- Proefpersonen met klinisch vastgestelde cGvHD met een staging van matig tot ernstig volgens de NIH consensus criteria, zie protocol sectie 5 voor details.
- Thans een behandeling met systemische of lokale corticosteroïden voor cGvHD voor een duur van <12 maanden voor dag 1 van kuur 1 en een bevestigde diagnose corticosteroïd-refractaire cGvHD volgens de 2014 NIH consensus criteria onafhankelijk van het gelijktijdig gebruik van een calcineurine remmer (CNI), zie protocol sectie 5 voor details.
- ECOG performance status 0-1-2 of Lansky Performance Score 60-100%.
- Proefpersoon moet het ermee eens zijn om te worden behandeld met slechts een van de volgende mogelijkheden van BAT (beste beschikbare behandeling). Toevoegingen en veranderingen zijn tijdens de studie toegestaan, maar uitsluitend met BAT uit de volgende optielijst: extracorporale fotofereze, lage dosis methotrexaat, mycophenolaat mofetil, everolimus of sirolimus, infliximab, rituximab, pentostatine, imatinib of ibrutinib. Gelijktijdig gebruik van CNI en steroïden is toegestaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Systemische behandeling voor cGvHD als toevoeging aan corticosteroïden $\pm$ CNI voor cGvHD (nu en in het verleden).

- Overlap syndroom, zie protocol sectie 5 voor details.
- Eerdere behandeling met JAK remmers voor acute GvHD, zie protocol sectie 5 voor uitzonderingen.
- Mislukte stamceltransplantatie in de laatste 6 maanden.
- Gerecidiveerde primaire maligniteit of behandeling voor een relaps na een allogene stamceltransplantatie.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie in de anamnese.
- Actieve ongecontroleerde infectie van bacteriële, schimmel-, parasitaire of virale aard, zie protocol sectie 5 voor details.
- Mechanische ventilatie of O2 verzadiging in rust <90%.
- Elke behandeling met corticosteroïden voor andere indicaties dan cGvHD bij doses > 1 mg / kg / dag methylprednisolon of equivalent binnen 7 dagen na cyclus 1 Dag 1.
- Behandeling met medicijnen die de stollings- of bloedplaatjesfunctie beïnvloeden, zie protocol sectie 5 voor details.
- Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende anticonceptie voor vrouwen van vruchtbare leeftijd zie protocol sectie 5 voor meer informatie.
- Voor mannelijke patiënten gerandomiseerd naar BAT: Seksueel actieve mannen, tenzij ze een condoom gebruiken tijdens de omgang, zie protocol sectie 5 voor details.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-02-2018
Aantal proefpersonen:	12
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:	21-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2016-004432-38-NL
NCT03112603
NL61887.041.17