

Eficacia y seguridad de la apraglutida en la enfermedad de injerto contra huésped aguda gastrointestinal refractaria a los esteroides

Estado
EC Finalizado

Tipo de Participantes
Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad
Menores de 18 , Mayores de 64 , Adultos (18-64 años) , Adolescentes (12-17 años)

Género
Ambos

Fases
Fase II

Participantes esperados
34

Resultados
Tiene resultados

Bajo nivel intervención
No

Enfermedad rara
Si

Cobertura geográfica
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional

Ámbitos del ensayo
tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética

Terapia avanzada
NO

Información

Identificador
2021-004588-29

Cod. Protocolo
TA799-101

Área terapéutica
Procesos fisiológicos [G] - Sistema inmunitario [G12]

Enfermedad investigada
Trastorno inflamatorio

Título Científico
Un ensayo aleatorizado, doble ciego para evaluar la seguridad y eficacia de apraglutida en sujetos con enfermedad de injerto contra huésped aguda gastrointestinal (GI) refractaria a los esteroides de Grado II a IV (MAGIC) sobre la mejor terapia disponible

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de apraglutida en sujetos con RS inferior GI-aGVHD Grado II a IV Mount Sinai aGVHD International Consortium (MAGIC) que son tratados con SS y RUX

Variables de Evaluación Primaria

1. Eventos adversos (EA, System Organ Class [SOC], frecuencia y gravedad).
2. Incidencia de AA de especial interés (AESI) relacionados con apraglutida: (reacciones en el lugar de la inyección, obstrucciones gastrointestinales, vesícula biliar, enfermedad biliar y pancreática, sobrecarga de líquidos, pólipos colorrectales, nuevas neoplasias malignas, hipersensibilidad sistémica).
3. Ocurrencia de cambios clínicamente significativos desde el inicio en la clínica química (incluidas las pruebas de función hepática), hematología, hemostasia y análisis de orina
4. Ocurrencia de cambios clínicamente significativos desde el inicio en los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca).
5. Ocurrencia de cambios clínicamente significativos desde el inicio de las mediciones del electrocardiograma (ECG)(intervalos y ritmo).
6. Ocurrencia y título de anticuerpos antidrogas (ADA).

Momentos temporales de evaluación primaria

Todos los puntos finales primarios (puntos finales de seguridad): desde el inicio hasta la última visita de cada paciente

Objetivo Secundario

Para evaluar:

- La tasa de respuesta general (PR y CR) en el Día:- 56 en la puntuación MAGIC del tracto GI inferior en sujetos con CR EICHa GI inferior Grado II - IV MAGIC que son CR y se tratan con apraglutida, CS y RUX en comparación con CS y RUX solos (BAT) - 14, 28, 91, 119, 147 y 182 en la puntuación MAGIC del tracto gastrointestinal inferior- 14, 28, 56, 91, 119, 147 y 182 en la puntuación total de MAGIC
- La tasa de respuesta general duradera desde el día 28 hasta el día 56
- duración de la respuesta desde el día 56 en la puntuación total de MAGIC

Para evaluar:

- las duraciones individuales de la respuesta GI inferior (según la puntuación MAGIC) en todos los sujetos y en sujetos tratados nuevamente con apraglutida debido a un brote GI
- el tiempo hasta la respuesta GI-EICHa inferior parcial y completa inferior como definido por la puntuación MAGIC
- mejor respuesta global, SSF, MSR, SG, incidencia de RNM, fracaso del trasplante (injerto), dosis acumuladas de CS y RUX

Variables de Evaluación Secundaria

1. Tasa de respuesta global (RP y RC) el día 56 en la puntuación MAGIC del tubo GI inferior 2. Tasa de respuesta global (RP y RC) los días 14, 28, 91, 119, 147 y 182 en la puntuación MAGIC del tubo GI inferior 3. Tasa de respuesta global (RP y RC) los días 14, 28, 56, 91, 119, 147 y 182 por sistema orgánico (piel, aparato digestivo inferior y superior e hígado) en la puntuación MAGIC total 4. Proporción de todos los sujetos que logren una RC o una RP el día 28 y mantengan una RC o RP el día 56. 5. Duración de la respuesta desde el día 56 (mediana e intervalo) en la puntuación MAGIC total, definiéndose la duración de la respuesta como el intervalo desde la respuesta del día 56 (RP y RC) hasta la muerte o un nuevo tratamiento sistémico para la EICHa (incluido un aumento de los esteroides > 2 mg/kg/día de metilprednisolona [MP] o equivalente), lo que ocurra antes, con al menos 182 días de seguimiento. 6. Duración de la respuesta desde el día 28 (mediana e intervalo) en la puntuación MAGIC total, definiéndose la duración de la respuesta como el intervalo desde la respuesta del día 28 (RP y RC) hasta la muerte o un nuevo tratamiento sistémico para la EICHa (incluido un aumento de los esteroides > 2 mg/kg/día de MP o equivalente), lo que ocurra antes, con al menos 182 días de seguimiento. 7. La duración individual de la respuesta GI baja (según la puntuación MAGIC) se contabilizó desde la primera respuesta hasta el regreso al valor basal o peor 8. Duración individual de la respuesta GI inferior (según la puntuación MAGIC) en los pacientes que volvieron a recibir apraglutida debido a un brote de EICHa-GI inferior, contada desde la primera respuesta después de reanudar el tratamiento con apraglutida hasta la vuelta al valor basal o peor 9. Tiempo hasta la respuesta parcial de la EICHa-GI inferior (mediana e intervalo) definida por la puntuación MAGIC 10. Tiempo hasta la respuesta completa de la EICHa-GI inferior (mediana e intervalo) definida por la puntuación MAGIC 11. Mejor respuesta global, definida como respuesta global (RC o RP) en cualquier momento hasta el día 91, inclusive, y antes del comienzo del tratamiento sistémico adicional para la EICHa-GI inferior. 12. Supervivencia sin fracaso hasta 2 años después de la primera dosis de apraglutida. 13. Mortalidad sin recaída hasta 2 años después de la primera dosis de apraglutida. 14. Incidencia de recidiva de neoplasias malignas hasta 2 años después de la primera dosis de apraglutida. 15. Supervivencia global hasta 2 años después de la primera dosis de apraglutida. 16. Incidencia de fracaso del injerto hasta 2 años después de la primera dosis de apraglutida. 17. Incidencia de brote de la EICHa-GI hasta el día 182 después de la primera dosis de apraglutida tras una suspensión previa debida a respuesta gastrointestinal inferior completa de la EICHa-GI. 18. Dosis acumuladas de CS y RUX desde el comienzo del tratamiento con RUX hasta el día 91 después de la primera dosis de apraglutida. 19. Incidencia de infecciones y sepsis respecto al momento basal hasta el día 91 después de la primera dosis de apraglutida. 20. Efecto de las dos grupos de dosis sobre la seguridad/tolerabilidad y la eficacia

Momentos temporales de evaluación secundaria

1. Día(d) 56
- 2 y 3. d14,28,56 (sólo 3),91,119,147 y 182
4. d28 y 56
5. Desde (Dd) d56 hasta muerte o nueva terapia sistémica para aGVHD (con al menos 182d seguimiento)
6. Dd d28 hasta muerte o nueva terapia sistémica para aGVHD (con al menos 182d seguimiento)
- 7,8,9 y 10. Cualquier momento
11. Cualquier punto hasta d91 y antes de inicio de aplicación sistémica adicional terapia para GI-GVHD bajo
- 12-16. Hasta 2 años después de primera dosis apraglutida
17. En cualquier momento hasta d182 después de primera dosis apraglutida siguiente interrupción más temprana debido a una respuesta GI-GVHD bajo completa
18. Dd inicio de tratamiento RUX hasta d91 después de primera dosis apraglutida
19. Dd inicio hasta día 91 después primera dosis apraglutida
20. Dd inicio hasta última visita de cada paciente

Criterios de Inclusión

1. Firma del consentimiento informado para este ensayo antes de realizar ninguna evaluación específica del ensayo.

También será necesario un documento de asentimiento firmado en todos los sujetos menores de 18 años. 2. Varón o mujer de 12 años o más de edad en el momento de obtener el consentimiento y con un peso mínimo de 40,0 kg. a. En Alemania y Francia sólo se incluirá a sujetos de 18 años o más. 3. Haberse sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico (alo-TCM) con donante de cualquier tipo (donante compatible no emparentado, hermano, haploidéntico) y uso de médula ósea, células madre de sangre periférica o sangre de cordón umbilical. Podrán participar sujetos que reciban acondicionamiento no mieloablativo, mieloablativo y de intensidad reducida 4. Prendimiento medular y plaquetario evidente (confirmado antes del inicio de la medicación del ensayo): a. Recuento absoluto de neutrófilos $>1000/\text{mm}^3$ Y b. Recuento de plaquetas $\geq 20\,000/\text{mm}^3$. Se permite el uso de suplementos de factores de crecimiento (factor estimulador de las colonias de granulocitos y factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos) y transfusiones. 5. Diagnóstico clínico de EICHa-GI inferior de grado 1-4 MAGIC antes de la randomización. Han de implementarse procedimientos diagnósticos adecuados para descartar motivos alternativos de la diarrea, entre ellos, cultivos fecales y biopsia de la porción inferior del intestino con evaluación histológica de enfermedades infecciosas 6. EICHa-GI inferior-CR confirmada clínicamente definida como sujetos tratados con CS, solos o combinados con inhibidores de la calcineurina (ICN) y: a. Progresión de la enfermedad según la evaluación orgánica después de 3 días de $\text{MP} \geq 2 \text{ mg/kg/día}$ ([o dosis de prednisona $\geq 2,5 \text{ mg/kg/día}$] (o equivalente) $\pm$ ICN O b. Ausencia de mejoría después de 7 días de tratamiento con $\text{MP} \geq 2 \text{ mg/kg/día}$ ([o dosis de prednisona $\geq 2,5 \text{ mg/kg/día}$] (o equivalente) O c. Progresión a un órgano nuevo después del tratamiento con $\text{MP} \geq 2 \text{ mg/kg/día}$ ([o dosis de prednisona $\geq 2,5 \text{ mg/kg/día}$] (o equivalente). O d. Recidiva durante o después de una reducción gradual de los corticoides. La dosis inicial de CS debe ser de 2 mg/kg/día de MP sistémico o ([o dosis de prednisona $\geq 2,5 \text{ mg/kg/día}$] (o equivalente) 7. Tratamiento con SS más RUX (RUX iniciado concomitantemente con apraglutida o un máximo de 72 horas antes del inicio de apraglutida) 8. Las mujeres en edad fértil deberán comprometerse a utilizar un método anticonceptivo muy eficaz o abstenerse de donar ovulos durante el ensayo y hasta 4 semanas después de la visita de final del ensayo (FDE). Métodos anticonceptivos comprenden anticonceptivos hormonales combinados (con estrógenos y progestágenos) que inhiben la ovulación (orales, intravaginales o transdérmicos), anticonceptivos hormonales solo con progestágenos que inhiben la ovulación (orales, inyectables o implantables), dispositivo intrauterino, sistema intrauterino de liberación de hormonas, ligadura de trompas bilateral y vasectomía de la pareja. En Alemania, los métodos orales de anticoncepción hormonal deben combinarse con otro método anticonceptivo aceptado. Para considerarlas esterilizadas o infértiles, las mujeres deberán haberse sometido a una esterilización quirúrgica (salpingectomía bilateral, histerectomía u ovariectomía bilateral) o ser posmenopáusicas (definido como amenorrea durante al menos 12 meses sin una causa médica alternativa; puede confirmarse con un análisis de folitropina en caso de duda). Las mujeres que no mantengan relaciones heterosexuales podrán participar en el ensayo sin usar anticonceptivos después de una conversación exhaustiva con el investigador para determinar si es viable en su caso. Los siguientes métodos anticonceptivos no se consideran aceptables: métodos del calendario, ovulación, sintotérmico o postovulatorio, coito interrumpido, espermicidas solos y método de la amenorrea por lactancia. 9. Los varones con una pareja en edad fértil deberán comprometerse a utilizar métodos anticonceptivos y abstenerse de donar semen durante el ensayo y hasta 2 semanas después de la visita de FDE. No obstante, si la pareja es una mujer en edad fértil, deberán comprometerse a utilizar un método anticonceptivo muy eficaz durante el ensayo y hasta 4 semanas después de la visita de FDE. Estos métodos comprenden anticonceptivos hormonales combinados (con estrógenos y progestágenos) que inhiben la ovulación (orales, intravaginales o transdérmicos), anticonceptivos hormonales solo con progestágenos que inhiben la ovulación (orales, inyectables o implantables), dispositivo intrauterino, sistema intrauterino de liberación de hormonas y ligadura de trompas bilateral.

Criterios de Exclusión

1. Tratamiento con cualquier terapia sistémica para la EICH distinta de CS y RUX, incluidos metotrexato y micofenolato mofetilo en el momento de la aleatorización/día 0. Se permite la profilaxis de la enfermedad del injerto contra el huesped : ciclosporina A, tacrólimus, sirólimus, everólimus o globulina antitimocítica 2. Tratamiento concomitante con un inhibidor de la cinasa Janus distinto de RUX en el momento de la aleatorización 3. Fracaso de un alo-TCM por recaída de la neoplasia maligna subyacente 4. Presencia de EICHa-GI-CR tras una infusión de linfocitos de donante como tratamiento preventivo de recaídas de la neoplasia maligna 5. Participación actual en un ensayo intervencionista o administración previa de cualquier fármaco experimental en menos de sus cinco vidas medias antes de la aleatorización/Día 0. Se permite la participación en ensayos observacionales o intervencionistas con tratamiento de apoyo como probióticos o antieméticos, manipulación del injerto o procedimientos de trasplante,

combinaciones nuevas o dosis nuevas de tratamientos aprobados para el acondicionamiento, la profilaxis, el antes o el después del alo-TCM y el tratamiento de la neoplasia maligna subyacente, tras consultarlo con el promotor.

6. Hipersensibilidad conocida o sospechada a análogos del GLP-1 o GLP-2 o a los excipientes de apraglutida

7. Cualquier uso de glutamina enteral o de factores de crecimiento en los seis meses previos a la aleatorización

8. Incapacidad para comprender o falta de disposición a cumplir el calendario de visitas del ensayo y otros requisitos del protocolo

9. Supervivencia prevista inferior a 2 semanas en la fase de selección

10. Indicios de enfermedad renal grave que se manifiesta por la presencia de insuficiencia renal, definida por TFGe) $<209 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (de acuerdo con la fórmula de la CKD-EPI y confirmada en las 48h previas a la aleatorización/día0

11. Presencia de cirrosis hepática descompensada o clase B o C de Child-Pugh

12. Cardiopatía clínicamente significativa o no controlada, como infarto agudo de miocardio en los 6 meses previos a la aleatorización/día0, hipertensión no controlada o insuficiencia cardíaca congestiva en clase III o IV de la New York Heart Association

13. Necesidad de apoyo vasopresor o inótrupo (en los 30 días previos a la aleatorización/día0)

14. Presencia de trastornos colestásicos no controlados o de síndrome obstructivo sinusoidal/enfermedad venooclusiva hepática no resuelta (definida como anomalías persistentes de la bilirrubina no atribuibles a EICHa y disfunción orgánica persistente)

15. Presencia de una neoplasia maligna primaria en recaída, tratamiento por recaída después del alo-TCM

16. Necesidad de una retirada imprevista de la inmunodepresión como tratamiento de una recaída precoz de la neoplasia maligna o de un quimerismo del donante bajo. Los estados de remisión poco claros se comentarán con el promotor.

17. Presencia de neoplasias malignas recién diagnosticadas en la fase de selección o antes de la aleatorización/día0.

18. Antecedentes de inflamación crónica de la vesícula biliar o las vías biliares u obstrucción biliar, a menos que se haya practicado una colecistectomía antes de la selección

19. Presencia o antecedentes de tumores gastrointestinales (incluidos el sistema hepatobiliar y el páncreas) en los últimos cinco años antes de la aleatorización; presencia de pólipos colónicos que no se extirpan

20. Sujetos que presenten o tengan antecedentes de poliposis adenomatosa familiar.

21. Presencia de una infección activa no controlada clínicamente o indicios de tuberculosis activa (diagnóstico clínico conforme a la práctica local. Se permite la reactivación del citomegalovirus siempre que no haya indicios de enfermedad pulmonar.

22. Sepsis por catéter venoso central con necesidad de antibióticos sistémicos en los 7 días previos a la aleatorización/día 0

23. Presencia de EICHc

24. Inflamación GI activa conocida no relacionada con EICH-a (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal activa, como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

25. Antecedente de leucoencefalopatía multifocal progresiva

26. Mujeres embarazadas o en período de lactancia

27. Intervención de cirugía mayor abdominal en los 6 meses previos a la aleatorización/día0

28. Antecedentes de adherencias intestinales clínicamente significativas que aumenten el riesgo de obstrucción gastrointestinal o hallazgos de exploraciones con contraste gastrointestinal indicativos de una obstrucción o estenosis intestinal subaguda en los 6 meses previos a la aleatorización/día0

29. Enzimas hepáticas que cumplan cualquiera de los criterios siguientes en las 48 horas previas al comienzo de la medicación del ensayo

a. ALT o AST >8 veces el límite superior de la normalidad (LSN)

b. ALT o AST >5 veces el LSN Y cociente internacional normalizado >3

Calendario

(Última actualización: 25/06/2025)

Autorización 24/02/2022	Inicio de Ensayo 16/03/2022	Inclusión Primer Paciente No aportado	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
Fin de reclutamiento 15/09/2023	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) 17/12/2024	Fin del ensayo en España 01/09/2023	Fin del ensayo global No aportado

Promotor

VectivBio AG Suiza

Aeschenvorstadt 36 4051 Basel

Contact Person

VectivBio AG - Clinical Trial Information Desk

+41 61 551 3030

clinicaltrial.enquiries@vectivbio.com

Monetary support: VectivBio AG|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valencia

Avda. Vicente Blasco Ibáñez, 17 46010 Valencia

ceic_hcv@gva.es

Centros

No iniciado (24/02/2022)

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO
DE VALENCIA

València

VALENCIA

No iniciado (20/09/2022)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT
PAU

Barcelona

BARCELONA

No iniciado (20/09/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN
DEL ROCIO

Sevilla

SEVILLA

Medicamentos

Apraglutide

Polvo para solución inyectable

Principios Activos: Apraglutide|

Experimental

Tiene resultados

Efficacy and Safety of apraglutide in steroid refractory gastrointestinal acute graft versus host disease

State Finished CT	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Less than 18 , Older than 64 , Adults (18-64 years) , Teens (12-17 years)
Gender Both	Phases Phase II	Expected Participants 34
Results Has results	Low level of intervention No	Rare disease Yes
Geographic coverage National multicenter, International multicenter	Areas of the study treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics	Advanced therapy NO

Information

Identifier 2021-004588-29
Protocol Code TA799-101

Therapeutic area
Body processes [G] - Immune system processes [G12]

Investigated Disease
inflammatory disorder

Scientific Title
A randomized, double-blind trial to evaluate the safety and efficacy of apraglutide in subjects with Grade II to IV (MAGIC) steroid refractory gastrointestinal (GI) acute graft versus host disease on best available therapy

Rationale

Not provided

Main Objective

To assess safety and tolerability of apraglutide in subjects with SR lower GI-aGVHD Grade II to IV Mount Sinai aGVHD International Consortium (MAGIC) who are treated with SS and RUX

Primary Endpoints

1. Adverse events (AEs; System Organ Class [SOC], frequency and severity).
 2. Incidence of AEs of special interest (AESIs) related to apraglutide: (injection site reactions, gastrointestinal obstructions, gallbladder, biliary and pancreatic disease, fluid overload, colorectal polyps, new malignancies, systemic hypersensitivity).
 3. Occurrence of clinically significant changes from baseline in clinical chemistry (including liver function tests), hematology, hemostasis, and urinalysis.
 4. Occurrence of clinically significant changes from baseline in vital signs (blood pressure, heart rate).
 5. Occurrence of clinically significant changes from baseline in electrocardiogram (ECG) measurements (intervals and rhythm).
 6. Occurrence and titer of anti-drug antibodies (ADAs).
-

Temporary moments of secondary assessment

All primary endpoints (safety endpoints): From baseline until last visit of each patient.

Secondary Objective

To evaluate:

- The overall response rate (PR and CR) at Day:- 56 on the lower GI tract MAGIC score in subjects with SR lower GI-aGVHD Grade II - IV MAGIC that -are SR and are treated with apraglutide, SS, and RUX compared to SS and RUX alone (BAT)- 14, 28, 91, 119, 147, and 182 on the lower GI-tract MAGIC score- 14, 28, 56, 91, 119, 147, and 182 on the total MAGIC score • The rate of durable overall response rate from Day 28 to Day 56
- duration of response from Day 56 on the total MAGIC score

To assess:

- the individual durations of lower GI response (as per MAGIC score) in all subjects and in subjects re-treated with apraglutide because of a GI-flare
 - the time to partial lower and complete lower GI-aGVHD response as defined by MAGIC score
 - best overall response, FFS, NRM, OS, incidence of MR, failure of the transplantation (graft), cumulative SS and RUX doses used, incidence of infections and sepsis and effect of the two dose ranges on safety/tolerability and efficacy
-

Secondary Endpoints

- Overall response rate (PR and CR) at Day 56 on the lower GI tract MAGIC score
- Overall response rate (PR and CR) at Days 14, 28, 91, 119, 147, and 182 on the lower GI tract MAGIC score
- Overall response rate (PR and CR) at Days 14, 28, 56, 91, 119, 147, and 182 by organ system (skin, lower and upper GI tract and liver) on the total MAGIC score
- Proportion of all subjects who achieve a CR or PR at Day 28 and maintain a CR or PR at Day 56
- Duration of response from Day 56 (median and range) on the total MAGIC score where duration of response is defined as the interval from the Day 56 response (PR and CR) to death or new systemic therapy for aGVHD (including an increase in steroids >2 mg/kg/day methylprednisolone [MP] equivalent), whichever occurs first, with at least 182 days of follow-up
- Duration of response from Day 28 (median and range) on the total MAGIC score where duration of response is defined as the interval from the Day 28 response (PR and CR) to death or new systemic therapy for aGVHD (including an increase in steroids >2 mg/kg/day MP equivalent), whichever occurs first, with at least 182 days of follow-up
- Individual duration of lower GI response (according to the MAGIC score) counted from the first response to return to baseline or worse
- Individual duration of lower GI response (according to the MAGIC score) in subjects that were re-treated with apraglutide because of a lower GI-aGVHD flare, counted from the first response after apraglutide restart to return to baseline or worse
- Time to partial lower GI-aGVHD response (median and range) as defined by the MAGIC score
- Time to complete lower GI-aGVHD response (median and range) as defined by the MAGIC score
- Best overall response defined as overall response (PR or CR) at any time point up to and including Day 91 and before the start of additional systemic therapy for lower GI-aGVHD
- Failure free survival up to 2 years post-first dose of apraglutide
- Non relapse mortality up to 2 years post-first dose of apraglutide
- Incidence of malignancy relapse up to 2 years post-first dose of apraglutide
- Overall survival up to 2 years post-first dose of apraglutide
- Graft failure up to 2 years post-first dose of apraglutide
- Incidence of lower GI-aGVHD flare up to Day 182 after first apraglutide dose following earlier cessation due to complete lower GI-aGVHD response
- Cumulative SS and RUX doses from start of the RUX treatment up to Day 91 after the first dose of apraglutide
- Incidence of infections and sepsis from baseline up to Day 91 after first dose of apraglutide
- Effect of the two dose groups on safety/tolerability and efficacy

Temporary moments of secondary assessment

- Day 56
- Days 14, 28, 91, 119, 147&182
- Days 14, 28, 56, 91, 119, 147&182
- Days 28 & 56
- From Day 56 to death or new systemic therapy for aGVHD (with at least 182 days of follow-up)
- From Day 28 to death or new systemic therapy for aGVHD (with at least 182 days of follow-up)
- 7,8,9 & 10. At any point
- Any point up to Day 91 and before the start of additional systemic therapy for lower GI-GVHD
- 12-16. Up to 2 years post-first dose of apraglutide
- At any point up to Day 182 after first apraglutide dose following earlier cessation due to complete lower GI-GVHD response
- From start of the RUX treatment up to Day 91 after the first dose of apraglutide
- From baseline up to Day 91 after first dose of apraglutide
- From baseline until last visit of each subject

Inclusion criteria

- Signed informed consent for this trial prior to any trial specific assessment. A signed assent form will also be required for all subjects under the age of 18 years
- Male or female subjects aged 12 years or above at the time of consent and who weigh a minimum of 40.0kg
- Only subjects of 18 years and above will be included in Germany and France
- Have undergone alloSCT from any donor source (matched unrelated donor, sibling, haplo-identical) using bone marrow, peripheral blood stem cells, or cord blood. Recipients of non-myeloablative, myeloablative, and reduced intensity conditioning are eligible
- Evident myeloid and platelet engraftment (confirmed prior to trial)

medication start): a) Absolute neutrophil count $>1000/\text{mm}^3$ AND b) Platelets $\geq 20,000/\text{mm}^3$ Use of growth factor supplementation (granulocyte-colony stimulating factor and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) and transfusion support is allowed 5. Clinical diagnosis of lower GI-aGVHD, MAGIC Stage 1–4. prior to randomization. Suitable diagnostic procedures should be implemented to exclude alternative reasons for diarrhea; these include (but not limited to) fecal cultures and lower gut biopsy with histological assessment for infectious diseases 6. Clinically confirmed SR of lower before GI-aGVHD defined as subjects administered SS, given alone, or combined with CNIS and either: a) Disease progression based on organ assessment after 3 days of treatment with MP $\geq 2 \text{ mg/kg/day}$ ([or prednisone dose $\geq 2.5 \text{ mg/kg/day}$] or equivalent) +/- CNIs or b) Did not improve after 7 days of treatment with systemic MP $\geq 2 \text{ mg/kg/day}$ ([or prednisone dose $\geq 2.5 \text{ mg/kg/day}$] or equivalent) OR c) Progressed to a new organ after treatment with systemic MP $\geq 2 \text{ mg/kg/day}$ ([or prednisone dose $\geq 2.5 \text{ mg/kg/day}$] or equivalent) for skin and upper GI-aGVHD, OR d) Recurred during or after a steroid taper Initial dose of SS should be $\geq 2 \text{ mg/kg/day}$ systemic MP ([or prednisone dose $\geq 2.5 \text{ mg/kg/day}$] or equivalent) 7. Treatment with SS plus RUX (RUX started concomitantly to apraglutide or a maximum of 72 hours before apraglutide initiation) 8. Women of childbearing potential must agree to use a highly effective method of contraception and refrain from donating eggs during the trial and for 4 weeks after the EOT visit. Effective contraceptive methods include combined (estrogen and progestogen containing) hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, intravaginal, transdermal); progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, injectable, implantable); intrauterine device; intrauterine hormone-releasing system; bilateral tubal occlusion; vasectomized partner. In Germany, oral methods of hormonal contraception are to be combined with another accepted method of contraception. To be considered sterilized or infertile, females must have undergone surgical sterilization (bilateral tubectomy, hysterectomy, or bilateral ovariectomy) or be post-menopausal (defined as at least 12 months amenorrhea without an alternative medical cause, may be confirmed with follicle-stimulating hormone test in case of doubt). Women who do not engage in heterosexual intercourse will be allowed to join the trial without contraception following a thorough discussion with the Investigator to determine if this is feasible for the subject. The following methods are not considered acceptable methods of contraception: calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods, withdrawal (coitus interruptus), spermicides only, and lactational amenorrhea method 9. Male subjects with a female partner of childbearing potential must commit to practice methods of contraception and abstain from sperm donation during the trial and for 2 weeks after the EOT visit. Nevertheless, if their partners are women of childbearing potential, they must agree to practice contraception and use a highly effective method of contraception during the trial and for 4 weeks after the EOT visit. Such methods include combined (estrogen and progestogen containing) hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, intravaginal, transdermal); progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, injectable, implantable); intrauterine device; intrauterine hormone-releasing system; bilateral tubal occlusion

Exclusion criteria

1. Treatment with any systemic GVHD therapy (other than SS and RUX) including methotrexate and mycophenolate mofetil at the time of randomization/Day 0. Graft versus host disease prophylaxis (ciclosporin A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, or anti-thymocyte globulin) is allowed.
2. Concomitant treatment with Janus kinase inhibitor therapy other than RUX at the time of randomization
3. Failed alloSCT due to relapse of underlying malignant disease
4. Presence of SR GI-aGVHD occurring after donor lymphocyte infusion for pre-emptive treatment of malignancy recurrence
5. Ongoing participation in an interventional trial or administration of any investigational drug in less than its five half-lives prior to randomization/Day 0). Participation in observational or interventional trials involving supportive care such as probiotics or antiemetics, graft manipulation or transplant procedures, new combinations or new dosing of approved therapies for conditioning, prophylaxis, pre- or post-alloSCT and treatment of the underlying malignant disease are allowed after consultation with the Sponsor
6. Known or suspected hypersensitivity to GLP-1 or GLP-2 analogs or apraglutide excipients
7. Any use of enteral glutamine or growth factors such as native GLP-2, GLP-1, GLP-2 and GLP-1 analogs or known ADA within 6 months prior to randomization/Day 0
8. Inability to understand or unwillingness to adhere to the trial visit schedules and other protocol requirements, including subjects not willing to comply owing to drug/alcohol abuse or any condition that would interfere with full participation in the trial, including administration of trial medication and attending required trial visits; pose a significant risk to the subject; or interfere with interpretation of trial data
9. Less than 2 weeks anticipated survival at screening
10. Evidence of chronic renal disease as demonstrated by inadequate renal function, which is defined as estimated glomerular filtration rate (eGFR) $<20 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (using the Chronic

Kidney Disease Epidemiology [CKD-EPI] formula) and is confirmed within 48 hours prior to randomization/Day 0) 11. Presence of decompensated liver cirrhosis Child Pugh Classes B and C 12. Clinically significant or uncontrolled cardiac disease including acute myocardial infarction within 6 months prior to randomization/Day 0, uncontrolled hypertension, congestive heart failure New York Heart Association Class III or IV 13. Requirement for vasopressor or inotropic support within 30 days prior to randomization/Day 0 14. Presence of uncontrolled cholestatic disorders or unresolved sinusoidal obstructive syndrome/veno-occlusive disease of the liver (defined as persistent bilirubin abnormalities not attributable to aGVHD and ongoing organ dysfunction) 15. Presence of relapsed primary malignancy or treatment for relapse after alloSCT 16. Requirement for unplanned immune suppression withdrawal as treatment of early malignancy relapse or low donor chimerism. Unclear remission states will be discussed with the Sponsor 17. Presence of newly diagnosed malignancies at screening or prior to randomization/Day 0 18. History of chronic gall bladder or bile duct inflammation or biliary obstruction unless a cholecystectomy was performed before screening 19. Presence or history of GI tumors (including the hepatobiliary system and pancreas) within the last five years before randomization; presence of colonic polyps that are not removed 20. Subjects that present or have a history of familial adenomatous polyposis 21. Presence of an active clinically uncontrolled infection or evidence of active tuberculosis (clinical diagnosis per local practice). Cytomegalovirus reactivation is permitted as long as no evidence of pulmonary disease is present. 22. Central venous catheter sepsis requiring systemic antibiotics within the previous 7 days prior to randomization/Day 0 23. Known cGVHD 24. Known active GI inflammation not related to GI-aGVHD (e.g., active inflammatory bowel disease such as Crohn's and ulcerative colitis) 25. History of progressive multifocal leuko-encephalopathy 26. Known pregnant or nursing (lactating) women 27. Known major abdominal surgery in the last 6 months prior to randomization/Day 0 (surgical feeding tube placement or other minimally invasive surgery is allowed) 28. History of clinically significant intestinal adhesions increasing the risk of GI obstruction or GI contrast examination findings suggesting subacute intestinal obstruction or stricture within 6 months prior to randomization/Day 0 29. Liver enzymes meeting any of the following criteria within 48 hours prior to trial medication start: a. Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) >8 x upper limit of normal (ULN), b. Alanine aminotransferase or AST >5 x ULN AND international normalized ratio >3

Calendar

(Last Update: 25/06/2025)

Authorization 24/02/2022	Start of Trial 16/03/2022	First patient inclusion Not aported	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment 15/09/2023	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) 17/12/2024	Trial end (Spain) 01/09/2023	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

VectivBio AG Suiza

Aeschenvorstadt 36 4051 Basel

Contact Person

VectivBio AG - Clinical Trial Information Desk

+41 61 551 3030

clinicaltrial.enquiries@vectivbio.com

Monetary support: VectivBio AG|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm del Hospital Clínico Universitario de Valencia

Avda. Vicente Blasco Ibáñez, 17 46010 Valencia

ceic_hcv@gva.es

Sites

not initialized (24/02/2022)	HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA València VALENCIA
not initialized (20/09/2022)	HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU Barcelona BARCELONA
not initialized (20/09/2022)	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO Sevilla SEVILLA

Medication

Apraglutide Polvo para solución inyectable
-
Active Principles: Apraglutide]
Experimental

Has results