Ensayo para evaluar la seguridad y eficacia de un fármaco en investigación para prevenir el rechazo que puede ocurrir tras un trasplante.

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase I , Fase II	142
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional	profilaxis, tratamiento, seguridad, eficacia, dosis	NO

Información

Identificador
2016-002503-26

Cod. Protocolo
X16082

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Hematología [C15]|

Enfermedad investigada
Pacientes adultos que reciben trasplante de médula ósea de un donante

Título Científico
Ensayo de fase Ib/II para evaluar la eficacia y seguridad de ixazomib oral como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped crónica

Justificación

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TPH) representa la única opción curativa para algunos pacientes con neoplasias hematológicas pero un alto porcentaje desarrollarán enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc). En lugar de explorar nuevas estrategias para la profilaxis de EICH basadas únicamente en intensificar precozmente la inmunosupresión, conduciendo a la reducción del efecto injerto-versus-leucemia, nos basamos en la fisiopatología diferente de la EICH aguda y crónica, y por tanto, debemos explorar nuevas aproximaciones para disminuir el riesgo de EICHc sin aumentar el tratamiento inmunosupresor, favoreciendo en su lugar la inmunotolerancia a largo plazo, por ello elegimos ixazomib, porque es una molécula biodisponible por vía oral y se une e inhibe el sitio de unión de la quimotripsina del proteasoma 20S, y a elevadas concentraciones, a los sitios de unión de la caspasa y tripsina, en combinación con sirólimus y tacrólimus.
El diseño del estudio se hizo desarrollando un estudio de fase Ib/II para confirmar la seguridad y eficacia de una cohorte de seguridad inicial de pacientes. Posteriormente, una segunda cohorte de eficacia de pacientes permitiendo evaluar la eficacia de la droga y confirmar si procede o no un fase II randomizado, obteniendo así resultados en poco tiempo con menos pacientes en comparación a un fase III y evitando la necesidad de conseguir la aprobación para 2 estudios de evaluación de seguridad y eficacia.

Objetivo Principal

Fase I:
Confirmar la dosis óptima y el perfil de seguridad de ixazomib en combinación con sirolimus y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea. Fase II:
Evaluar la eficacia de ixazomib de reducir el riesgo de la enfermedad injerto contra huésped crónica moderada o severa a un año postrasplante.

Variables de Evaluación Primaria

Fase I:
-Identificar la dosis óptima y evaluar la seguridad de ixazomib utilizado tras el trasplante.
Fase II:
Evaluar la reducción del riesgo de EICH crónica moderada o severa de acuerdo a la escala NIH.

Momentos temporales de evaluación primaria

Nueve -doce meses post transplante

Objetivo Secundario

Fase I
-Evaluar el efecto de ixazomib en la respuesta inmune comparado con un grupo control de pacientes que reciben sirolimus y tacrolimus.
Fase II:
-Evaluar el efecto de ixazomib en la incidencia de EICH crónica moderada o severa a los 2 años postrasplante.
-Evaluar el efecto de ixazomib en la supervivencia libre de EICH crónica y supervivencia libre de recidiva de EICH crónica en comparación con un grupo control (1 y 2 años postrasplante)
-Evaluar el efecto de ixazomib en la respuesta inmune tras el trasplante.
- Evaluar la seguridad de ixazomib mediante la recogida y evaluación de los acontecimientos adversos ocurridos

durante el seguimiento. -Describir la exposición al tratamiento inmunosupresor (1 o 2 años postrasplante). -Supervivencia global y libre de enfermedad a los 2 años postrasplante.

Variables de Evaluación Secundaria

Fase I:
-Evaluar la recuperación inmune en los 9-12 pacientes incluidos en la cohorte de seguridad y compararlo con una cohorte de 9-12 pacientes que reciban sirólimus y tacrólimus fuera del ensayo.
Fase II:
- Evaluar el riesgo de EICHc moderada o severa de acuerdo a la escala NIH - Evaluar las diferencias en términos de EICH crónica y tolerancia al tratamiento entre los pacientes que reciban régimen de acondicionamiento de intensidad reducida y mieloablativo.
- Evaluar el efecto de ixazomib en la supervivencia libre de EICHc.
- Evaluar la recuperación inmune tras el trasplante en pacientes expuestos y no expuestos a ixazomib.
- Describir la exposición al tratamiento inmunosupresor a 1 y 2 años postrasplante. - Describir los AAG notificados durante el estudio. -Describir la supervivencia global y libre de enfermedad entre pacientes expuestos y no expuestos a ixazomib.

Momentos temporales de evaluación secundaria

1 y 2 años postrasplante.

Criterios de Inclusión

1. Paciente hombre o mujer ¿ 18 años . 2. Pacientes en el día +100 +/- 20 días que hayan recibido un trasplante alogénico con acondicionamiento mieloblativo o de intensidad reducida.
3. Pacientes que hayan recibido un trasplante hematopoyético de médula ósea de progenitores de sangre periférica de un donante histocompatible o con una disparidad, HLA, de donante emparentado o no.
4. Pacientes que hayan recibido cualquier profilaxis, exceptuando aquellos pacientes que reciban ATG, ciclofosfamida o cualquier protocolo de depleción T in vitro o in vivo. 5. Consentimiento voluntario por escrito y firmado antes de realizar ningún procedimiento relacionado con el estudio. 6. Pacientes mujeres que cumplan requisitos detallados para que no sea posible el embarazo (menoapusia, métodos anticonceptivos aceptados) 7. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y/o otros performance status debe ser 0, 1, o 2. 8. Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios de laboratorio:
¿ Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) 1,000/mm3 y recuento de plaquetas 75,000/mm3. No se permiten las transfusiones de plaquetas para ayudar a que los pacientes cumplan criterios de inclusión en los 3 días previos a la inclusión en el estudio.
¿ Bilirrubina total 1.5 límite superior de la normalidad (LSN).
¿ Alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) 3 LSN.
¿ Aclaramiento de creatinina calculado 30 mL/min (ver Sección 11.2).
9. Capacidad para ingerir y tolerar medicación por vía oral. 10. Ausencia de síntomas gastrointestinales que impidan la absorción e ingesta oral.
11. Pacientes que no estén recibiendo antibióticos ni formulaciones de anfotericina B, voriconazol u otra terapia antifúngica para el tratamiento de infecciones probadas, probables o posibles. Durante el período de tratamiento del estudio se requiere profilaxis antiviral (desde el inicio hasta la discontinuidad de la terapi)

Criterios de Exclusión

1.Mujeres en período de lactancia o test de embarazo positivo durante el período de screening. 2.Cirugía mayor realizada en los 14 días previos a la inclusión en el estudio.
3.Afectación de sistema nervioso central con células neoplásicas. 4.Infección no controlada en los 14 días previos a la inclusión en el estudio. 5.Evidencia de problemas cardiovasculares no controlados, incluyendo hipertensión, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, angina inestable o infarto miocárdico en de los 6 últimos meses. 6.Tratamiento sistémico, en los 14 días antes de la primera dosis de ixazomib, con inductores potentes del CYP3A (rifampicina, rifapentina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), o uso de Ginkgo biloba o Hierba de San Juan. 7.Infección sistémica activa o persistente, infección por virus B o C activa, o presencia de Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
8.Cualquier enfermedad grave médica o psiquiátrica que pudiera, en la opinión del investigador, interferir potencialmente en el cumplimiento del tratamiento de acuerdo al protocolo.
9.Alergia conocida a cualquiera de los medicamentos del estudio, sus análogos, o excipientes en las formulaciones de cualquiera de los agentes. 10.Que el paciente haya sido diagnosticado o tratado de otra neoplasia en los dos años antes de la inclusión en el estudio o previamente diagnosticado de otra neoplasia y que aún presente evidencia de enfermedad residual. Los pacientes con enfermedad de piel no melanoma o carcinoma in situ de cualquier tipo no se excluyen del estudio si han recibido tratamiento con resección completa.
11.Paciente con neuropatía periférica Grado 1 con dolor o ¿ grado 2 con o sin dolor.
12.Participación en otros ensayos clínicos, incluyendo aquellos con otros agentes en investigación no incluidos en este ensayo, en los 30 días previos al inicio y durante todo el periodo de duración del mismo. 13.Pacientes que hayan sido tratados previamente con ixazomib, o participado en estudios con ixazomib aún habiendo sido tratados con o sin ixazomib. 14.Enfermedad injerto contra huésped activa en el momento de la inclusión: sólo se permite la inclusión de pacientes si la EICH aguda se encuentra en remisión completa y está recibiendo una dosis de esteroides inferior a 0.25 mg/kg. 15.Enfermedad hematológica activa en el momento de la inclusión. 16.Microangiopatía activa en el momento de la inclusión (de acuerdo a los criterios IWG o International Working Group). 17. Enfermedad GI conocida o procedimiento GI que pueda interferir con la absorción oral o tolerancia del ixazomib, incluyendo dificultad para tragar.

Calendario

(Última actualización: 04/12/2025)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
14/03/2017	24/05/2017	16/05/2017	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
31/03/2022	No aportado	No aportado	11/01/2024	No aportado

Promotor

Fundación Pública Andaluza para la Gestión en Salud de Sevilla (FISEVI) España

AVENIDA MANUEL SIUROT S/N 41013 SEVILLA

Contact Person

Unidad de Investigación Clínica y ensayos Clínicos - UICEC-HUVR

0034 955 013414

0034 954 232992

claram.rosso.sspa@juntadeandalucia.es

Monetary support: Own funding|

Tipo de promotor: No comercial

Ceim

CEIm Provincial de Sevilla

Avenida Doctor Fedriani 3 41009 Sevilla

administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

955043127

Centros

Cerrado (15/05/2024)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

HEMATOLOGY

Cerrado (24/09/2024)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Departamento de Hematología

Cerrado (17/06/2021)

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

HEMATOLOGY

Cerrado (18/05/2021)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

HEMATOLOGY

Cerrado (30/03/2023)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

HEMATOLOGY

Cerrado (28/01/2022)

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

HEMATOLOGY

Cerrado (25/05/2023)

ICO-HOSPITAL UNIVERSITARIO GERMANS TRIAS I PUJOL

BADALONA

BARCELONA

HEMATOLOGY

Medicamentos

RAPAMUNE
Comprimido recubierto

Código ATC: L04AA10 - SIROLIMUS
Principios Activos: SIROLIMUS|

Experimental

PROGRAF
Solución para perfusión

Código ATC: L04AD02 - TACROLIMUS
Principios Activos: TACROLIMUS|

Experimental

Ninlaro
Cápsula*

Código ATC: L01XX50 - IXAZOMIB
Principios Activos: IXAZOMIB|

Huérfano **Experimental**

Tiene resultados

Ensayo para evaluar la seguridad y eficacia de un fármaco en investigación para prevenir el rechazo que puede ocurrir tras un trasplante.

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase I , Phase II	142
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	No
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter	prophylaxis, treatment, safety, effectiveness, dose	NO

Information

Identifier
2016-002503-26

Protocol Code
X16082

Therapeutic area
Diseases [C] - Hemic and Lymphatic Diseases [C15]|

Investigated Disease
Adult patients who receive bone marrow transplantation from a donor

Scientific Title
Phase Ib/II trial to evaluate safety and efficacy of oral ixazomib in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease

Rationale

Allogeneic transplantation of hematopoietic stem Cells (TPH) represents the only curative option for some patients with hematologic neoplasms but a high percentage will develop graft versus chronic host disease (EICHC). Instead of exploring new strategies for GVHD prophylaxis based solely on early intensification of immunosuppression, leading to reduction of the graft-versus-leukemia effect, we rely on the pathophysiology different from acute and chronic gvhd. , and therefore, we must explore new approaches to reduce the risk of EICHc without increasing immunosuppressive treatment, favoring instead long-term immunotolerance, so we choose Ixazomib, because it is a molecule bioavailable orally And it binds and inhibits the site of junction of the Chymotrypsin of proteasome 20s, and at high concentrations, to the sites of Union of Caspase and Trypsin, in combination with Sirólimus and Tacrólimus.
The study design was conducted by developing a phase IB/II study to confirm the safety and efficacy of an initial patient safety cohort. Subsequently, a second cohort of efficacy of patients allowing to evaluate the efficacy of the drug and confirm whether or not a phase II randomized, thus obtaining results in a short time with fewer patients compared to a phase III and avoiding the need for Get approval for 2 studies of safety and efficacy assessment.

Main Objective

Phase I:
To confirm the optimal dose and safety profile of ixazomib in combination with sirolimus and tacrolimus in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation.
Phase II:
To evaluate the efficacy of ixazomib to reduce the risk of moderate or severe chronic graft-versus-host disease after 1 year postransplant.

Primary Endpoints

Phase I:
-To identify the optimal dose and evaluate the safety of ixazomib used after transplantation.
Phase II.
-To evaluate the reduction of risk of moderate or severe GVHD according to NIH scale

Temporary moments of secondary assessment

Nine - twelve months after transplantation.

Secondary Objective

Phase I:
-To evaluate the effect of ixazomib on immune response as compared to a control group of patients receiving sirolimus and tacrolimus.
Phase II:
-To evaluate the effect of ixazomib on the incidence of moderate or severe GVHD after 2 years postransplant.
-To evaluate the effect of ixazomib on GVHD free survival and relapse-free GVHD-free survival as compared to a control group after 1 and 2 years postransplant.
-To evaluate the effect of ixazomib on the immune response after transplantation.
- To evaluate the safety of ixazomib by collecting and evaluating the adverse events that occurred during the follow-up.

-To describe the exposure to immunosuppressive treatment at 1 and 2 years postransplant. -Overall and disease free survival at 2 years postransplant.

Secondary Endpoints

Phase I study:
-To evaluate the immune recovery of the 9-12 patients included in the safety expansion cohort and compare it with a cohort of 9-12 patients receiving sirolimus and tacrolimus out of the trial.
Phase II study:
- To evaluate the risk of moderate or revere cGVHD according to NIH scale at 2 years postrasplantation,this is, 6 months after ixazomib discontinuation.
- To evaluate differences in terms of chronic GVHD and tolerability to treatment between patients receiving reduced intensity conditioning and myeloablative conditioning treatment.
- To evaluate the effect of ixazomib on cGVHD free survival - To evaluate the immune recovery after transplantation among patients exposed or not to ixazomib.
- To describe exposure to immunosuppressive treatment at 1 and 2 years postransplant. - Describe the SAE notices during the study.
- To describe the overall and disease free survival at 2 years postransplant among patients exposed or not to ixazomib.

Temporary moments of secondary assessment

1 and 2 years postransplant.

Inclusion criteria

1. Male or female patients 18 years or older. 2. Patients on day +100 +/- 20 having received myeloablative or reduced intensity conditioning peripheral blood allogeneic stem cell transplantation 3. Patients who have received a hematopoietic bone marrow transplant from peripheral blood progenitors of a histocompatible donor or with a disparity, HLA, from a related donor or not.
4. Patients receiving any GVHD prophylaxis except anti-thymocyte globulin (ATG), cyclophosphamide or any T depletion protocol in vitro or in vivo. 5. Voluntary written consent must be given before performance of any study related procedure.
6. Female patients who accomplish with requisitions for not possibility of pregnancy (menopausia, effective methods of contraception), as detailed by protocol. 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status and/or other performance status 0, 1, or 2. 8. Patients must meet the following clinical laboratory criteria:
¿ Absolute neutrophil count (ANC) 1,000/mm3 and platelet count 75,000/mm3. Platelet transfusions to help patients meet eligibility criteria are not allowed within 3 days before study enrollment.
¿ Total bilirubin 1.5 the upper limit of the normal range (ULN).
¿ Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) 3 ULN.
¿ Calculated creatinine clearance 30 mL/min (see Section 11.2).
9. Ability to swallow and tolerate oral medication.
10. Absence of gastrointestinal symptoms that precludes oral intake and absorption.
11. Off antibiotics and amphotericin B formulations, voriconazole or other anti-fungal therapy for the treatment of active proven, probable or possible infections.

Exclusion criteria

1. Female patients who are lactating or have a positive serum pregnancy test during the screening period. 2. Major surgery within 14 days before enrollment. 3. Central nervous system involvement with malignant cells. 4. Uncontrolled infection within 14 days before study enrollment. 5. Evidence of current uncontrolled cardiovascular conditions, including uncontrolled hypertension, uncontrolled cardiac arrhythmias, symptomatic congestive heart failure, unstable angina, or myocardial infarction within the past 6 months. 6. Systemic treatment, within 14 days before the first dose of ixazomib, with strong CYP3A inducers (rifampin, rifapentine, rifabutin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital), or use of Ginkgo biloba or St. John¿s wort. 7. Ongoing or active systemic infection, active hepatitis B or C virus infection, or known human immunodeficiency virus (HIV) positive. 8. Any serious medical or psychiatric illness that could, in the investigator¿s opinion, potentially interfere with the completion of treatment according to this protocol. 9. Known allergy to any of the study medications, their analogues, or excipients in the various formulations of any agent. 10. Diagnosed or treated for another malignancy within 2 years before study enrollment or previously diagnosed with another malignancy and have any evidence of residual disease. Patients with nonmelanoma skin cancer or carcinoma in situ of any type are not excluded if they have undergone complete resection. 11. Patient with peripheral neuropathy Grade 1 with pain or ¿ grade 2 with or without pain. 12. Participation in other clinical trials, including those with other investigational agents not included in this trial, within 30 days of the start of this trial and throughout the duration of this trial. 13. Patients that have previously been treated with ixazomib, or participated in a study with ixazomib whether treated with ixazomib or not. 14. Active Graft versus host disease at the time of inclusion: patients are allowed to be included if acute GVHD is in complete remission and are receiving systemic steroids at < 0.25 mg / kg. 15. Active hematologic malignancy at the time of inclusion. 16. Active microangiopathy at the time of inclusion (according to IWG criteria) 17. Gastrointestinal disease or procedure than can interfere with oral absortion , intolerance to the ixazomib or difficulty to swallow.

Calendar

(Last Update: 04/12/2025)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
14/03/2017	24/05/2017	16/05/2017	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
31/03/2022	Not aported	Not aported	11/01/2024	Not aported

Sponsor

Fundación Pública Andaluza para la Gestión en Salud de Sevilla (FISEVI) España

AVENIDA MANUEL SIUROT S/N 41013 SEVILLA

Contact Person

Unidad de Investigación Clínica y ensayos Clínicos - UICEC-HUVR

0034 955 013414

0034 954 232992

claram.rosso.sspa@juntadeandalucia.es

Monetary support: Own funding|

Sponsor type: No commercial

Ceim

CEIm Provincial de Sevilla

Avenida Doctor Fedriani 3 41009 Sevilla

administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

955043127

Sites

Closed (15/05/2024)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

HEMATOLOGY

Closed (24/09/2024)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Departamento de Hematología

Closed (17/06/2021)

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

HEMATOLOGY

Closed (18/05/2021)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

HEMATOLOGY

Closed (30/03/2023)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

HEMATOLOGY

Closed (28/01/2022)

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

HEMATOLOGY

Closed (25/05/2023)

ICO-HOSPITAL UNIVERSITARIO GERMANS TRIAS I PUJOL

BADALONA

BARCELONA

HEMATOLOGY

Medication

RAPAMUNE
Comprimido recubierto

ATC code: L04AA10 - SIROLIMUS
Active Principles: SIROLIMUS|

Experimental

PROGRAF
Solución para perfusión

ATC code: L04AD02 - TACROLIMUS
Active Principles: TACROLIMUS|

Experimental

Ninlaro
Cápsula*

ATC code: L01XX50 - IXAZOMIB
Active Principles: IXAZOMIB|

Orphan

Experimental

Has results