Estudio de eficacia y seguridad de ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible (BAT) en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica refractaria a corticoesteroides.

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Menores de 18 , Mayores de 64 , Adultos (18-64 años) , Adolescentes (12-17 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	324
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia, farmacocinética	NO

Información

Identificador
2016-004432-38

Cod. Protocolo
CINC424D2301

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
enfermedad de injerto contra huésped crónica refractaria a corticoesteroides

Título Científico
Estudio de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico de ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica refractaria a corticosteroides tras trasplante alogénico de células

madre

Justificación

La enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) es una limitación importante para el éxito del trasplante de médula ósea y ocurre cuando las células inmunes del donante reconocen al receptor del trasplante como extraño, iniciando así una reacción inmune adversa que conduce daño en los tejidos resultando en insuficiencia orgánica o incluso muerte. El GvHD crónico (cGvHD) ocurre después de los primeros 100 días del trasplante. Sin embargo, la aparición media de cGvHD es de aproximadamente 6 meses después de del trasplante. Los factores de riesgo para cGvHD incluyen GvHD aguda previa (aGvHD), injerto con factores de crecimiento, el uso de mujeres donantes para receptores masculinos y donantes no relacionados Este estudio se realiza porque, según estudios realizados en el laboratorio, el ruxolitinib podría tener efectos beneficiosos en la enfermedad de injerto contra huésped crónica. Además, algunos datos publicados de pacientes de esta enfermedad parecen indicar también que el ruxolitinib puede ser eficaz en esta enfermedad cuando fallan los corticosteroides (que es el tratamiento que se suele usar al principio).

Objetivo Principal

Comparar la eficacia de ruxolitinib frente a la mejor terapia de disponible (BAT) en pacientes con SR-cGvHD moderada a grave evaluada mediante la Tasa de Respuesta Global (ORR) en la visita del Ciclo 7 Día 1.

Variables de Evaluación Primaria

La variable para este objetivo es ORR definida como la proporción de pacientes en cada brazo que demuestren una respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR) sin necesidad de terapias sistémicas adicionales por progresión prematura, respuesta mixta o sin respuesta. La puntuación de respuesta será en relación a la puntuación del órgano en el momento de la aleatorización.

Momentos temporales de evaluación primaria

Ciclo 7 día 1

Objetivo Secundario

-Mejor respuesta global (BOR) -ORR estimada al final del Ciclo 3 -Duración de respuesta -Supervivencia global -Mortalidad sin recaída (NRM) -Proporción de pacientes con reducción >= 50% en la dosis de esteroides diarios en el Ciclo 7 Día 1 -Proporción de pacientes que fueron disminuyendo hasta eliminar todos los esteroides con éxito en el Ciclo 7 Día1 -Incidencia acumulada de Recaída/Recurrencia de Neoplasia (MR) -Cambio en FACT-BMT y EQ-5D -Evaluar la farmacocinética de ruxolitinib y BAT -Seguridad y tolerabilidad de ruxolitinib y BAT -Utilización de recursos medicos

Variables de Evaluación Secundaria

Comparar la tasa de supervivencia libre de fallos (FFS) y el cambio en la puntuación de la Escala de Síntomas de cGvHD de Lee modificada entre grupos de tratamiento. SLF se utilizará como la primera variable secundaria clave para todas las regiones excepto en EEUU y el cambio en la puntuación de la Escala de Síntomas de cGvHD de Lee modificada se comparará posteriormente. En EEUU, el orden será al revés. Las variables de este objetivo son (1) la variable compuesta tiempo hasta acontecimiento incorporará los siguientes acontecimientos FFS: i) recaída o recurrencia de enfermedad subyacente o muerte debida a enfermedad subyacente, ii) mortalidad sin recaída, o iii) adición o inicio de otra terapia sistémica para cGvHD, y (2) tasa de pacientes con mejoría clínicamente significativa en el Ciclo 7 Día 1 de la Escala de Síntomas de cGvHD de Lee modificada respecto a la basal. -Mejor respuesta global (BOR) -ORR estimada al final del Ciclo 3 -Duración de respuesta -Supervivencia global -Mortalidad sin recaída (NRM) -Proporción de pacientes con reducción >= 50% en la dosis de esteroides diarios en el Ciclo 7 Día 1 -Proporción de pacientes que fueron disminuyendo hasta eliminar todos los esteroides con éxito en el Ciclo 7 Día1 -Incidencia acumulada de Recaída/Recurrencia de Neoplasia (MR) -Cambio en FACT-BMT y EQ-5D -Evaluar la farmacocinética de ruxolitinib y BAT -Seguridad y tolerabilidad de ruxolitinib y BAT -Utilización de recursos medicos

Momentos temporales de evaluación secundaria

Para todos: Ciclo 7 día 1.

Criterios de Inclusión

Para una lista completa de criterios de inclusión, ver el apartado 5.2. Los criterios de inclusión clave incluyen: -Pacientes hombres o mujeres >= 12 años en el momento de la firma del HIP+CI -A quienes se haya realizado trasplante alogénico de células madre (alloSCT) de cualquier donante (donante no familiar compatible, hermano, donante haploidéntico) utilizando médula ósea, células madre de sangre periférica, o sangre de cordón umbilical. Son elegibles los receptores de acondicionamiento no mieloablativos, mieloablativos, y de intensidad reducida. -Evidencia de injerto mieloide y plaquetario: Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) > 1.000/mm3 y recuento de plaquetas > 25.000/mm3 -Pacientes con cGvHD moderada a grave clínicamente diagnosticada según los Criterios de Consenso NIH (Jagasia 2015) antes de la aleatorización: -cGvHD moderada: Al menos un órgano (excepto pulmón) con una puntuación de 2, 3 o más órganos afectados con una puntuación de 1 en cada órgano, o puntuación pulmonar de 1 -cGvHD grave: al menos 1 órgano con una puntuación de 3, o puntuación pulmonar de 2 o 3 -Pacientes actualmente recibiendo corticosteroides sistémicos o tópicos para el tratamiento de cGvHD con una duración < 12 meses antes del Ciclo 1 Día 1 (si procede), y que tengan un diagnóstico confirmado de cGvHD refractaria a esteroides definida según los criterios de consenso NIH 2014 (Martin 2015) independientemente del uso concomitante de un inhibidor de calcineurina, como sigue: - Una falta de respuesta o progresión de la enfermedad tras administración mínima de prednisona 1 mg/kg/día durante al menos 1 semana (o equivalente), O - Persistencia de la enfermedad sin mejoría a pesar de tratamiento continuado con prednisona > 0,5 mg/kg/día o 1 mg/kg/cada dos días durante al menos 4 semanas (o equivalente), O - Aumento de la dosis de prednisona a > 0,25 mg/kg/día tras dos intentos sin éxito de disminuir la dosis (o equivalente) - El paciente debe aceptar recibir tratamiento con solo una de las siguientes opciones de BAT en el Ciclo 1 Día 1. (Se permiten adiciones y cambios durante el transcurso del estudio, pero solo con BAT de las siguientes opciones de BAT): fotoféresis extracorpórea (ECP), metotrexato (MTX) a dosis bajas, micofenolato mofetil (MMF), inhibidores mTOR (everolimus o sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatina, imatinib, ibrutinib

Criterios de Exclusión

Para una lista completa de criterios de exclusión, ver el apartado 5.3. Los criterios de exclusión clave incluyen: -Pacientes que hayan recibido dos o más tratamientos sistémico para cGVHD además de corticosteroides ± CNI para cGvHD -Pacientes que hayan pasado de aGvHD activo a cGvHD -Pacientes con síndrome solapado definido como presencia de rasgos simultáneos de GvHD crónica y aguda, o pacientes en que hay una transición de aGvHD

a cGvHD sin disminución paulatina hasta eliminación de corticosteroides ± CNI y cualquier tratamiento sistémico -Pacientes que recibieron tratamiento previo con inhibidores JAK para aGvHD; excepto cuando el paciente alcanzó respuesta completa o parcial y haya estado sin tratamiento con inhibidores JAK durante al menos 8 semanas antes del Ciclo 1 Día 1 -Fallo de alloSCT previo durante los 6 meses anteriores al Ciclo 1 Día 1 -Pacientes con neoplasia primaria recidivante, o que hayan recibido tratamiento para recidiva tras la realización del alloSCT -Presencia de SR-cGvHD tras administración no programada de infusión de linfocitos de donante (DLI) para tratamiento preventivo de recurrencia de neoplasia. Son elegibles los pacientes que han recibido una DLI programada como parte del procedimiento de su trasplante y no para el control de recaída de la neoplasia -Cualquier terapia con corticosteroides para otras indicaciones distintas de cGvHD a dosis > 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente en los 7 días previos al Ciclo 1 Día1

Calendario

(Última actualización: 27/09/2023)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
07/07/2017	14/11/2017	29/11/2017	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
06/11/2019	No aportado	No aportado	29/07/2022	15/12/2022

Promotor

Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Javier Malpesa

+34 93 3064464

+34 93 3064615

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre

Glorieta de Málaga, S/N 28041 Madrid

ceic@h12o.es

917792613

Centros

Cerrado (29/07/2022)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL REINA SOFÍA

Córdoba

CÓRDOBA

Servicio de hematologia

Cerrado (29/07/2022)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Servicio de Oncología Médica

Cerrado (29/07/2022)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Servicio de Hematología

Cerrado (29/07/2022)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

Santiago de Compostela

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Cerrado (29/07/2022)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

Cerrado (29/07/2022)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

Murcia

MURCIA

Cerrado (29/07/2022)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Servei d'Hematologia Clinica

Cerrado (29/07/2022)

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Hematología

Cerrado (29/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Madrid

MADRID

Oncología Médica.

Cerrado (29/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Oncología

Cerrado (29/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

Servicio de Hematología

Cerrado (29/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Oncología

Cerrado (29/07/2022)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Medicamentos

Jakavi
Comprimido*

Código ATC: L01XE18 - RUXOLITINIB
Principios Activos: ruxolitinib|

Experimental

Tiene resultados

Study of efficacy and safety of ruxolitinib vs. best available therapy (BAT) in patients with corticosteroid refractory chronic graft versus host disease after bone marrow transplantation

State	**Type of participants**	**Age Ranges**
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Less than 18 , Older than 64 , Adults (18-64 years) , Teens (12-17 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	324
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	No
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, effectiveness, pharmacokinetics	NO

Information

Identifier
2016-004432-38

Protocol Code
CINC424D2301

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
chronic Graft vs Host Disease

Scientific Title
A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs. best available therapy in patients with corticosteroid-refractory chronic graft versus host disease after allogenic stem cell transplantation

Rationale

Graft-versus-host disease (GvHD) is an important limitation for the success of bone marrow transplantation and occurs when donor immune cells recognize the recipient of the transplant as foreign, thus initiating an adverse immune reaction that leads to tissue damage resulting in organ failure or even death. Chronic GvHD (cGvHD) occurs after the first 100 days of the transplant. However, the average occurrence of cGvHD is approximately 6 months after transplantation. Risk factors for cGvHD include previous acute GvHD (aGvHD), grafting with growth factors, the use of female donors for male recipients and unrelated donors.
This study is being done because, according to laboratory studies, ruxolitinib may have positive effects in chronic graft versus host disease. In addition, some data from patients who suffer this disease show a potential effect in this disease where corticosteroids, the standard initial treatment, fail.

Main Objective

To compare the efficacy of ruxolitinib versus Investigator's choice Best Available Therapy (BAT) in patients with moderate or severe SR-cGvHD assessed by Overall Response Rate (ORR) at the Cycle 7 Day 1 visit.

Primary Endpoints

overall response rate (ORR) on Cycle 7 Day 1 after randomization, defined as the proportion of patients in each arm demonstrating a complete response (CR) or partial response (PR) without the requirement of additional systemic therapies for an earlier progression, mixed response or non-response.
Scoring of response will be relative to the organ score at randomization.

Temporary moments of secondary assessment

Cycle 7 Day 1

Secondary Objective

Key Secondary: To compare the rate of failure free survival (FFS) and the change in the modified Lee cGvHD Symptom Scale score between treatment groups Other secondary: -Best overall response (BOR) -Estimate ORR at the end of Cycle 3 -Duration of response -Overall survival -Non-relapse mortality (NRM) -Proportion of patients with >=50% reduction in the daily steroid dose at Cycle 7 Day 1 -Proportion of patients who successfully tapered off all steroids at Cycle 7 Day 1 -Cumulative incidence of Malignancy Relapse/Recurrence (MR) -Change in FACT-BMT and EQ-5D -To assess pharmacokinetics of ruxolitinib -Safety and tolerability of ruxolitinib and BAT -Medical resource utilization

Secondary Endpoints

Key secondary:
Composite time to event endpoint incorporating the following FFS events: i) relapse or recurrence of underlying disease or death due to underlying disease, ii) non-relapse mortality, or iii) addition or initiation of another systemic therapy for cGvHD

Rate of patients with clinically relevant improvement of
the modified Lee symptoms score at Cycle 7 Day 1.
FFS will be used as the first key secondary endpoint for all regions except the US (ROW). The modified Lee symptom score will be used as the first key secondary
endpoint for the US
Other secondary:
- Proportion of patients who achieved OR (CR+PR) at any time point (up Cycle 7 day 1 or the start of additional systemic therapy for cGvHD)
- To estimate ORR at end of Cycle 3 Proportion of patients who achieved OR (CR+PR) at Cycle 4 Day 1.
- Duration of Response Duration of response (DOR) is assessed for responders only
- Overall survival, defined as the time from the date of randomization to the date of death due to any cause
- Non-relapse mortality (NRM), defined as the time from date of randomization to date of death not preceded by underlying disease relapse/recurrence
- Malignancy Relapse/Recurrence (MR) is defined as the time from date of randomization to hematologic malignancy relapse/recurrence
- Change in FACT-BMT from baseline to each visit where measured.
- Change in EQ-5D from baseline to each visit where measured
- Pharmacokinetic parameters of ruxolitinib after a single dose and at steady state. Cmax, AUClast, and AUCinf. Other PK parameters are CL/F, Vz/F, Tmax and T1/2
- Safety and tolerability including myelosuppression, infections, and bleeding will be assessed by monitoring the frequency, duration, and severity of Adverse Events including occurrence of any second primary malignancies, infections, by performing physical exams, and evaluating changes in vital signs from baseline, routine serum chemistry, hematology results and coagulation profile
- Resources including duration and frequency of hospitalization, emergency room visits, additional outpatient office visits to general practitioner, specialist, and urgent care visits

Temporary moments of secondary assessment

for all: Cycle 7 Day 1

Inclusion criteria

For the complete list of the inclusion criteria please refer to protocol apart 5.2. Inclusion criteria include: -Male or female patients >=12 years old at the time of signing the ICF -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: Absolute neutrophil count (ANC) > 1000/mm3 and platelet count > 25,000/ mm3 -Patients with clinically diagnosed moderate to severe cGvHD according to NIH Consensus Criteria (Jagasia 2015) prior to randomization: -Moderate cGvHD: At least one organ (not lung) with a score of 2, 3 or more organs involved with a score of 1 in each organ, or lung score of 1 -Severe cGvHD: at least 1 organ with a score of 3, or lung score of 2 or 3 -Patients currently receiving systemic or topical corticosteroids for the treatment of cGvHD for a duration of < 12 months prior to Cycle 1 Day 1 (if applicable), and have a confirmed diagnosis of steroid refractory cGvHD defined per 2014 NIH consensus criteria (Martin 2015) irrespective of the concomitant use of a calcineurin inhibitor, as follows: -A lack of response or disease progression after administration of minimum prednisone 1 mg/kg/day for at least 1 week (or equivalent), OR -Disease persistence without improvement despite continued treatment with prednisone at >0.5 mg/kg/day or 1 mg/kg/every other day for at least 4 weeks (or equivalent), OR -Increase to prednisone dose to >0.25 mg/kg/day after two unsuccessful attempts to taper the dose (or equivalent) -Patient must accept to be treated with only one of the following BAT options on Cycle 1 Day 1. (Additions and changes are allowed during the course of the study, but only with BAT from the following BAT options): extracorporeal photopheresis (ECP), low-dose methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF), mTOR inhibitors (everolimus or sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib, ibrutinib

Exclusion criteria

For the complete list of the exclusion criteria please refer to protocol apart 5.3. Exclusion criteria include: -Patients who have received two or more systemic treatments for cGvHD in addition to corticosteroids ± CNI for cGvHD -Patients that transition from active aGvHD to cGvHD -Patients with overlap syndrome defined as presence of simultaneous features of both chronic and acute GvHD, or patients that transition from aGvHD to cGvHD without tapering off corticosteroids ± CNI and any systemic treatment -Patients who were treated with prior JAK inhibitors for aGvHD; except when the patient achieved complete or partial response and has been off JAK inhibitor treatment for at least 8 weeks prior to Cycle 1 Day 1 -Failed prior alloSCT within the past 6 months from Cycle 1 Day 1 -Patients with relapsed primary malignancy, or who have been treated for relapse after the alloSCT was performed -SR-cGvHD occurring after a non-scheduled donor lymphocyte infusion (DLI) administered for pre-emptive treatment of malignancy recurrence. Patients who have received a scheduled DLI as part of their transplant procedure and not for management of malignancy relapse are eligible -Any corticosteroid therapy for indications other than cGvHD at doses >1 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent within 7 days of Cycle 1 Day 1

Calendar

(Last Update: 27/09/2023)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
07/07/2017	14/11/2017	29/11/2017	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
06/11/2019	Not aported	Not aported	29/07/2022	15/12/2022

Sponsor

Novartis Farmacéutica, S.A. España

Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona

Contact Person

Novartis Farmacéutica, S.A. - Javier Malpesa

+34 93 3064464

+34 93 3064615

eecc.novartis@novartis.com

Monetary support: Novartis Pharma AG|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre

Glorieta de Málaga, S/N 28041 Madrid

ceic@h12o.es

917792613

Sites

Closed (29/07/2022)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL REINA SOFÍA

Córdoba

CÓRDOBA

Servicio de hematologia

Closed (29/07/2022)

COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Servicio de Oncología Médica

Closed (29/07/2022)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Servicio de Hematología

Closed (29/07/2022)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

Santiago de Compostela

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Closed (29/07/2022)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

Closed (29/07/2022)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

Murcia

MURCIA

Closed (29/07/2022)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona

BARCELONA

Servei d'Hematologia Clinica

Closed (29/07/2022)

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Hematología

Closed (29/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Madrid

MADRID

Oncología Médica.

Closed (29/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Oncología

Closed (29/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

Servicio de Hematología

Closed (29/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Oncología

Closed (29/07/2022)

Institut Catala D'oncologia

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Medication

Jakavi
Comprimido*

ATC code: L01XE18 - RUXOLITINIB
Active Principles: ruxolitinib|

Experimental

Has results