

Estudio experimental en adultos y adolescentes que se han sometido a un trasplante de células madre y han desarrollado rechazo agudo de injerto prolongado después de tratamiento con esteroides; para evaluar la seguridad, tolerabilidad y los efectos del tratamiento con células mesenquimales estromales MC0518

Estado No iniciado	Tipo de Participantes Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64) , Adolescentes
Género Ambos	Fases Fase III	Participantes esperados 210
Resultados Sin resultados	Bajo nivel intervención No	Enfermedad rara Si

Información

Identificador

2019-001462-15

Enfermedad investigada

Enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a esteroides

Título Científico

Ensayo de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y multicéntrico del tratamiento de primera línea con células mesenquimales estromales MC0518 en comparación con el mejor tratamiento disponible en sujetos adultos y adolescentes con enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a esteroides después del trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (ensayo IDUNN)

Justificación

La enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a esteroides (EICHa-RE) es una enfermedad en la que las células del donante recién trasplantadas atacan al organismo de la persona que recibe el trasplante, que empeora o no mejora después del tratamiento con esteroides. Esta enfermedad se puede dar después del trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (TCMH).

El medicamento en investigación (MI ó «tratamiento del ensayo») llamado MC0518 se está estudiando como posible tratamiento de la EICHa-RE después del TCMH. Actualmente, el MI, conocido comercialmente como Obnitix®, solo está disponible a través de un programa de permiso hospitalario especial en Alemania. Este MI es un medicamento de terapia avanzada (MTA) en investigación que contiene células mesenquimales estromales (CME; células que pueden transformarse en osteocitos, condrocitos, miocitos y adipocitos) humanas ampliadas ex vivo (desarrolladas en un laboratorio).

No existe un tratamiento estándar disponible para la EICHa-RE. El objetivo principal de este ensayo es conocer la eficacia y la seguridad del MI en comparación con el mejor tratamiento disponible en estos momentos. Los mejores tratamientos disponibles son tratamientos muy utilizados y recomendados por expertos médicos y sociedades científicas. En la lista de los mejores tratamientos disponibles que se pueden utilizar en este ensayo se incluyen: micofenolato mofetil (MFM), fotoaféresis extracorpórea (FEC), globulina antitimocítica (GAT), everolímús o ruxolitinib.

En este ensayo participarán unas 210 personas con EICHa-RE en aproximadamente 40 centros de investigación de hasta 7 países europeos.

Objetivo Principal

El objetivo principal de este ensayo es demostrar la superioridad de MC0518 en comparación con el mejor tratamiento disponible (MTD) de primera línea con respecto a la tasa de respuesta global (TRG) en sujetos adultos y adolescentes con enfermedad de injerto contra huésped aguda refractaria a esteroides (EICHa-RE) en la visita del día 28

Variables de Evaluación Primaria

Respuesta global (RG), definida como la respuesta completa (RC) o la respuesta parcial (RP) en la visita del día 28 con respecto al estado basal de la EICHa (visita del día 1 antes del primer tratamiento).

Momentos temporales de evaluación primaria

Día 28

Objetivo Secundario

- Demostrar la superioridad de MC0518 en comparación con el MTD de primera línea con respecto a la ausencia de fracaso del tratamiento (AFT), lo cual se define por la ausencia de fallecimiento, recidiva o progresión neoplásica, o la adición o modificación de cualquier otro tratamiento inmunodepresor sistémico para la EICHa en un plazo de 6 meses desde la intervención, desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del acontecimiento y antes del diagnóstico de la enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICHc)
 - Demostrar la superioridad de MC0518 en comparación con el MTD de primera línea con respecto a la supervivencia global (SG) hasta la visita del mes 24
 - Comparar la eficacia de MC0518 y el MTD con respecto a criterios secundarios de valoración de la eficacia a largo plazo adicionales y la respuesta al tratamiento
 - Investigar la seguridad de MC0518
 - Comparar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) cuando los sujetos reciben MC0518 en comparación con el MTD
-

Variables de Evaluación Secundaria

- AFT hasta los 6 meses, definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de progresión. Un acontecimiento se define como el fallecimiento, la recidiva o la progresión de la enfermedad subyacente o la adición o modificación de cualquier otro tratamiento inmunodepresor sistémico para la EICHa. El diagnóstico de la EICHe se considera un acontecimiento competitivo.
- La SG hasta la visita del mes 24, definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa.
- Respuesta de la EICHa en la visita del día 28, determinada por la RC, la RP y la AR y en la visita del día 60, la visita del día 100 y la visita del día 180, mediante la determinación de la RG, la RC, la RP y la AR con respecto al valor basal.
- Cambio de grado de la EICHa en la visita del día 8, la visita del día 15, la visita del día 22, la visita del día 28, la visita del día 60, la visita del día 100 y la visita del día 180 con respecto al valor basal.
- El tiempo hasta la respuesta, definido como el tiempo desde la fecha de la primera administración de tratamiento hasta la fecha de la primera respuesta (RC o RP).
- Duración de la respuesta hasta la visita del mes 24, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera RG (RC o RP) hasta la fecha en que la EICHa se evalúe como AR en comparación con el valor basal, o la fecha de la adición o modificación de cualquier otro tratamiento sistémico para la EICHa en aquellos sujetos que presenten una respuesta.
- Mejor RG hasta la visita el día 28, definida como el logro de una RG en cualquier momento hasta la visita del día 28, inclusive.
- Dosis acumulada de esteroides para el tratamiento de la EICHa-RE desde el momento basal hasta la visita del día 60 y hasta la visita del mes 24
- Incidencia y tiempo transcurrido hasta la EICHe desde la visita del día 60 hasta la visita del mes 24.
- Incidencia del fracaso del injerto (FI) desde el momento basal hasta el mes 24.
- Incidencia y tiempo hasta la recidiva o la progresión en sujetos con neoplasia subyacente desde la aleatorización hasta la visita del mes 24.
- Supervivencia libre de acontecimientos hasta la visita del mes 24, definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del acontecimiento. Un acontecimiento se define como un FI, la recidiva o la progresión de la enfermedad subyacente o la muerte por cualquier causa.
- Mortalidad libre de recidiva (MLR) hasta la visita del mes 24, definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del acontecimiento. Un acontecimiento se define como la muerte sin recidiva o progresión de la enfermedad subyacente previas. La recidiva y la progresión se consideran acontecimientos competitivos.
- Incidencia e intensidad de todos los acontecimientos adversos (AA), hasta la visita del día 60 o hasta 30 días después de la última administración del tratamiento del ensayo, lo que sea posterior. A partir de entonces, la incidencia de reacciones adversas (RA) se documentará hasta la visita del mes 24.
- Puntuación de rendimiento (escala de Karnofsky/Lansky) en la visita del día 8, la visita del día 15, la visita del día 22, la visita del día 28, la visita del día 60 y la visita del día 100 con respecto al valor basal.
- Determinaciones relativas a la CVRS: EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L) y Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation (FACT-BMT) en la visita del día 28, la visita del día 60, la visita del día 100 y la visita del día 180 con respecto al valor basal.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Los criterios de valoración secundarios son evaluados en diferentes momentos determinados a lo largo del ensayo.

Criterios de Inclusión

- El sujeto se ha sometido a un TCMH alogénico previo según lo indicado para neoplasias hematológicas o enfermedades hematológicas no neoplásicas, independientemente de la coincidencia del antígeno leucocitario
-

humano. - El sujeto ha sido diagnosticado clínicamente con EICHa de grado II a IV en la visita de selección. -El sujeto ha experimentado fracaso del tratamiento previo de primera línea para la EICHa (es decir, EICHa-RE), definido como: a. progresión de la EICHa en un plazo de 3 a 5 días desde el inicio del tratamiento con ≥ 2 mg/kg/día de equivalente a la prednisona o b. ausencia de mejora en un plazo de 5 a 7 días desde el inicio del tratamiento con ≥ 2 mg/kg/día de equivalente a la prednisona o c. respuesta incompleta después de >28 días de tratamiento inmunodepresor, lo que incluye al menos 5 días con ≥ 2 mg/kg/día de equivalente a la prednisona. - Sujeto hombre o mujer ≥ 12 años en la visita de selección. - El sujeto tiene una esperanza de vida estimada >28 días en la visita de selección.

Criterios de Exclusión

- El sujeto manifiesta una recidiva, una progresión o la persistencia de la enfermedad subyacente en la visita de selección.
- El sujeto ha recibido el último TCMH por una enfermedad tumoral sólida.
- El sujeto tiene síndrome mixto de EICH en la visita de selección.
- El sujeto ha recibido un tratamiento sistémico de primera línea para la EICHa distinto de los esteroides y una profilaxis con fármacos distintos de los inhibidores de la calcineurina, globulinas antitímocíticas (GAT), micofenolato de mofetilo (MMF), MTX y ciclofosfamida antes de la visita de selección.
- Mujer embarazada (confirmado por una prueba de embarazo positiva en la visita de selección) o en periodo de lactancia en la visita de selección.
- El sujeto ha recibido tratamiento con cualquier otro fármaco experimental en un plazo de 30 días o 5 semividas (el plazo que sea mayor) antes de la visita de selección (el cumplimiento deberá confirmarse en la visita basal para el periodo comprendido entre la visita de selección y la visita basal).

Calendario

(Última actualización: 24/08/2020)

Autorización 24/07/2020	Inicio de Ensayo No aportado	Inclusión Primer Paciente No aportado	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	---	--	---	---

Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
---	---	---	---	--

Promotor

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Alemania

Theaterstrasse 6 22880 Wedel

Contact Person

Syneos Health - Ghalia Hachem

31 20 7528717

ghalia.hachem@syneoshealth.com

Monetary support: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH|

Centros

No iniciado (24/07/2020)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

Barcelona

BARCELONA

Haematology Service

No iniciado (24/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Hematología

No iniciado (24/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

Hematología

No iniciado (24/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL

Madrid

MADRID

Hematología

No iniciado (24/07/2020)

INSTITUT CATALA D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Clinical Haematology Service

No iniciado (24/07/2020)

INSTITUT CATALA D'ONCOLOGIA - HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL

Badalona

BARCELONA

Medicamentos

MC0518 30 Mio cells/ 30ml

Dispersion for infusion

-

Principios Activos: Human allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cells, ex-vivo expanded|

Huérfano

Experimental

MC0518 90 Mio cells/ 45ml

Dispersion for infusion

-

Principios Activos: Human allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cells, ex-vivo expanded|

Huérfano

Experimental

MC0518 60 Mio cells/ 30ml

Dispersion for infusion

-

Principios Activos: Human allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cells, ex-vivo expanded|

Huérfano

Experimental

Sin resultados

An experimental study in adults and adolescents who underwent stem cell transplantation and developed a sustained acute graft rejection after steroid treatment; to test the safety, tolerability and the effects of treatment with mesenchymal stromal cells MC0518

State Not initiated	Type of participants Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64) , Teens
Gender Both	Phases Phase III	Expected Participants 210
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease Yes

Information

Identifier

2019-001462-15

Investigated Disease

Steroid refractory Acute Graft versus host Disease

Scientific Title

A Randomised, Open-label, Multicentre, Phase 3 Trial of First-line Treatment with Mesenchymal Stromal Cells MC0518 Versus Best Available Therapy in Adult and Adolescent Subjects with Steroid-refractory Acute Graft-versus-host Disease After Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (IDUNN Trial)

Rationale

Steroid refractory acute graft versus host disease (SR aGvHD) is a condition in which the newly transplanted donor cells attack the transplant recipient's body and either worsens or fails to improve after treatment with steroids. This disease may happen after an allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The investigational medicinal product (IMP or "trial treatment") called MC0518 is being studied as a possible treatment for SR-aGvHD after HSCT. Currently, the IMP, commercially known as Obnitix®, is available only through a special hospital exemption program in Germany. This IMP is an investigational advanced therapy medicinal product (ATMP), which

contains ex vivo expanded (grown in a laboratory) human mesenchymal stromal cells (MSCs; cells that can develop into bone cells, cartilage cells, muscle cells, and fat cells).

There is no standard treatment for SR-aGvHD available. The main purpose of this trial is to learn about the efficacy and the safety of the IMP compared to the currently best available therapy (BAT). BATs are treatments that are widely used and recommended by medical experts and scientific societies. The list of BATs that are allowed in this trial include: mycophenolate mofetil (MMF), extracorporeal photopheresis (ECP), antithymocyte globulin (ATG), everolimus, or ruxolitinib.

About 210 people with SR-aGvHD will participate in this trial from approximately 40 investigational sites in up to 7 European countries.

Main Objective

The primary objective of this trial is to demonstrate the superiority of MC0518 compared to the first used Best Available Therapy (BAT) with respect to ORR in adult and adolescent subjects with SR aGvHD at Visit Day 28.

Primary Endpoints

Overall response (OR) as defined by complete response (CR) or partial response (PR) at Visit Day 28 relative to aGvHD status at baseline (Visit Day 1 before the first treatment).

Temporary moments of secondary assessment

Day 28

Secondary Objective

- Demonstrate the superiority of MC0518 compared with the first used BAT with respect to freedom from treatment failure (FFTF) as defined by the absence of death, malignancy relapse or progression, or addition or change to any further systemic aGvHD immunosuppressive therapy within 6 months of the intervention from the date of randomisation up to the date of the event and before the diagnosis of chronic graft versus host disease (cGvHD)
- Demonstrate the superiority of MC0518 compared with the first used BAT with respect to overall survival (OS) until Visit Month 24
- Compare the efficacy of MC0518 and BAT in further secondary long-term efficacy endpoints and response to treatment
- Investigate the safety of MC0518
- Compare health related quality of life (HRQoL) when treated with MC0518 compared with BAT

Secondary Endpoints

- FFTF until 6 months, defined as the time from the date of randomisation to the date of the event. An event is defined as death, relapse or progression of the underlying disease, or addition or change to any further systemic immunosuppressive aGvHD therapy. The diagnosis of cGvHD is considered to be a competing event.
 - OS until Visit Month 24, defined as the time from the date of randomisation to the date of death due to any cause
 - aGvHD response at Visit Day 28 assessed by CR, PR, and NR and at Visit Day 60, Visit Day 100, and Visit Day 180 assessed by OR, CR, PR, and NR relative to baseline.
-

- Change of aGvHD grade at Visit Day 8, Visit Day 15, Visit Day 22, Visit Day 28, Visit Day 60, Visit Day 100, and Visit Day 180 relative to baseline
- Time to response, defined as the time from the date of the first treatment administration to the date of the first response (CR or PR)
- Duration of the response until Visit Month 24, defined as the time from the date of the first OR (CR or PR) to the date of aGvHD assessed as NR compared with the baseline assessment, or the date of addition or change to any further systemic aGvHD therapy, in responders.
- Best OR until Visit Day 28 defined as the achievement of an OR at any time point up to and including Visit Day 28
- Cumulative dose of steroids given for SR-aGvHD from baseline until Visit Day 60 and until Visit Month 24
- Incidence of and time to cGvHD from Visit Day 60 until Visit Month 24
- Incidence of graft failure (GF) from baseline until Visit Month 24
- Incidence of and time to relapse or progression in subjects with underlying malignant disease from randomisation until Visit Month 24
- Event free survival until Visit Month 24, defined as the time from the date of randomisation to the date of the event. An event is defined as GF, relapse or progression of the underlying disease, or death due to any cause.
- Non-relapse mortality (NRM) until Visit Month 24, defined as the time from the date of randomisation to the date of the event. An event is defined as death without previous relapse or progression of the underlying disease. Relapse or progression is considered as a competing event.
- The incidence and severity of all adverse events (AEs) until Visit Day 60 or until 30 days after last administration of trial treatment, whichever is later. Thereafter, the incidence of adverse reactions (ARs) will be documented until Visit Month 24.
- Performance score (Karnofsky / Lansky scale) at Visit Day 8, Visit Day 15, Visit Day 22, Visit Day 28, Visit Day 60, and Visit Day 100 in comparison to the baseline.
- HRQoL measures: EuroQoL 5D 5L (EQ 5D 5L) and the Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplantation (FACT-BMT) at Visit Day 28, Visit Day 60, Visit Day 100, and Visit Day 180 in comparison to the baseline.

Temporary moments of secondary assessment

Secondary endpoints are evaluated in the various given timepoints during the study.

Inclusion criteria

- Subject had a previous allogeneic HSCT as indicated for malignant or non-malignant haematological disease, irrespective of human leukocyte antigen match. - Subject has been clinically diagnosed with Grade II to IV aGvHD at the Screening Visit. - Subject has experienced failure of previous first line aGvHD treatment (ie, SR aGvHD), defined as: a. aGvHD progression within 3 to 5 days of therapy onset with \geq 2 mg/kg/day of prednisone equivalent or b. failure to improve within 5 to 7 days of treatment initiation with \geq 2 mg/kg/day of prednisone equivalent or c. incomplete response after > 28 days of immunosuppressive treatment including at least 5 days with \geq 2 mg/kg/day of prednisone equivalent. - Male or female subject who is \geq 12 years of age at the Screening Visit. - Subject has an estimated life expectancy > 28 days at the Screening Visit.

Exclusion criteria

- Subject has overt relapse or progression or persistence of the underlying disease at the Screening Visit.
- Subject has received the last HSCT for a solid tumour disease.
- Subject has GvHD overlap syndrome at the Screening Visit.
- Subject has received systemic first-line treatment for aGvHD other than steroids and a prophylaxis with other than calcineurin inhibitors, ATG, MMF, MTX, and or cyclophosphamide before the Screening Visit.

- Subject has a known pregnancy (as confirmed by a positive pregnancy test at the Screening Visit) and or is breastfeeding at the Screening Visit.
- Subject has received treatment with any other investigational agent within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) before the Screening Visit (compliance to be confirmed for the period between the Screening Visit and the Baseline Visit at the Baseline Visit).

Calendar

(Last Update: 24/08/2020)

Authorization 24/07/2020	Start of Trial Not aported	First patient inclusion Not aported	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Alemania
Theaterstrasse 6 22880 Wedel

Contact Person

Syneos Health - Ghalia Hachem
31 20 7528717
ghalia.hachem@syneoshealth.com

Monetary support: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH|

Sites

not initialized (24/07/2020)

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

Barcelona

BARCELONA

Haematology Service

not initialized (24/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Hematología

not initialized (24/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

Hematología

not initialized (24/07/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL

Madrid

MADRID

Hematología

not initialized (24/07/2020)

INSTITUT CATALA D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Clinical Haematology Service

not initialized (24/07/2020)

INSTITUT CATALA D'ONCOLOGIA - HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL

Badalona

BARCELONA

Medication

MC0518 30 Mio cells/ 30ml

Dispersion for infusion

-

Active Principles: Human allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cells, ex-vivo expanded|

Orphan

Experimental

MC0518 90 Mio cells/ 45ml

Dispersion for infusion

-

Active Principles: Human allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cells, ex-vivo expanded|

Orphan

Experimental

MC0518 60 Mio cells/ 30ml

Dispersion for infusion

-

Active Principles: Human allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cells, ex-vivo expanded|

Orphan

Experimental

No results