

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase III	184

Information

Identifier

2015-001360-19

Investigated Disease

Acute reaction to bone marrow transplant from a donor not responding to treatment with steroid drugs

Scientific Title

Prospective, phase II/III, randomized clinical study to compare BEGEDINA® versus conventional treatment for treating steroid resistant acute graft-versus host disease.

Summary

This study is being conducted to compare the safety and effectiveness of BEGEDINA® (referred to as the ?study drug?) with conventional treatment in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease (GvHD). Acute GvHD is a condition that can occur following a bone marrow or stem cell transplant. The transplanted cells (known as ?graft cells?) see the recipient?s cells as being ?foreign? and try to attack them. Acute GvHD affects the skin, liver, and gastrointestinal (stomach and intestines) tissues, and infrequently the eyes and mouth may also be affected. The study drug, BEGEDINA®, is a ?monoclonal antibody?. Monoclonal antibodies are molecules that attach to specific proteins in the body, which results in the reduction of a certain type of immune cell. This reduction in the body?s immune response can thereby help prevent transplanted cells from attacking recipient?s cells. It is thought that this action of the study drug might be beneficial in people with steroid-resistant GvHD. The study drug is an ?investigational medication?, which means that it is not currently approved for use and is still being investigated because there are not enough results available to know if it will improve the health of those with steroid-resistant GvHD.

The total length of the study is about 1 year. The number of visits that you will be required to attend will depend on which study treatment group you are assigned to (i.e. if you receive study drug or a conventional treatment).

Main Objective

To determine the efficacy of BEGEDINA® versus conventional therapy in steroid-resistant acute graft-versus-host

disease (GvHD) in terms of overall response at 28 days and transplant-related mortality (TRM) up to 180 days.

Primary Endpoints

- Two co-primary endpoints:
- The overall response at Study Day 28.
 - TRM up to Study Day 180

Temporary moments of secondary assessment

- Study Day 28 -Up to Study Day 180

Secondary Objective

- Compare BEGEDINA and conventional therapy with respect to Overall Survival up to 180 days.
Efficacy. Compare BEGEDINA and conventional therapy with respect to:
- Change from baseline in stages of GvHD by target organ -Incidence of chronic GvHD up to 180 days
 - Cumulative steroid dose -Incidence of Relapse and Relapse Related Mortality
 - Change from baseline in Karnofsky Performance Status
- Pharmacokinetic(PK).The PK objective for this study is to characterize the PK of BEGEDINA in subjects with Grades II-IV acute GvHD, who have failed to respond to steroid treatment.
- Safety:
- To compare the safety and tolerability of BEGEDINA and conventional therapy.
 - To gather additional information on the safety of BEGEDINA in subjects with Grades II-IV acute GvHD. -To evaluate the immunogenicity of BEGEDINA.
 - To evaluate the effect of BEGEDINA on glucose metabolism.
 - To compare the incidence of second malignancies at the end of the FU between BEGEDINA and conventional therapy.

Secondary Endpoints

- Overall survival up to Study Day 180

Temporary moments of secondary assessment

- Up to Study Day 180

Criteria of inclusion

1. Age ≥ 18 and ≤ 65 years of age.
2. Recipient of an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(HSCT).Note: Subjects with steroid resistant GvHD following donor lymphocyte infusion post HSCT are also eligible
3. Steroid-resistant acute GvHD, Grade II-IV, defined as:
 - progressive disease after 3 days of primary treatment with methylprednisolone 2 mg/kg, or equivalent.or
 - lack of at least a partial response after 7 days of primary treatment with methylprednisolone 2 mg/kg or equivalent.or
 - lack of a complete response after 14 days of primary treatment with methylprednisolone 2 mg/kg or equivalent.Note: Subjects who may have received an increase in their steroid dose treatment prior to randomization will be eligible for enrollment. An increase in steroid dose will not be considered as second-line therapy.
4. Evidence of myeloid engraftment (absolute neutrophil count $\geq 0.5 \times 10^9/L$) .

5. Karnofsky Performance Status Scale $\geq 50\%$. 6. Adequate renal function as defined by serum creatinine $\leq 2 \times$ upper limit of normal or calculated creatinine clearance (CrCl) of ≥ 30 mL/min using the Cockcroft-Gault equation: Calculated CrCl= $([140 - \text{age in years}] \times [\text{ideal body mass \{IBM\} in kg}]) / 72 \times (\text{serum creatinine value in mg/dL})$, where $IBM = \text{IBM (kg)} = ([\text{height in cm}^2 / 154] \times 0.9) + (50 \text{ if male, } 45.5 \text{ if female})$.
7. Subject must be willing and able to comply with the study requirements, remain at the clinic and return to the clinic for the follow up evaluation, as specified in this protocol during the study period. 8. Able and willing to provide signed informed consent.

Criteria of exclusion

1. Prior second-line systemic treatment for GvHD. 2. Received agents other than steroids for primary treatment of acute GvHD.
3. Acute steroid resistant GvHD beyond 28 days from first-line therapy (primary treatment).
4. Stage 1-2 skin acute GvHD alone (with no other organ involvement).
5. Evidence of severe hepatic veno-occlusive disease or sinusoidal obstruction.
6. Evidence of encephalopathy. 7. Life expectancy < 3 weeks.
8. Presence of chronic GvHD
9. Second or subsequent allogeneic transplant.
10. Previous solid organ transplant (with the exception of a corneal transplant > 3 months prior to screening).
11. Relapsed disease after last transplant. 12. Human immunodeficiency virus positive. 13. Evidence of lung disease that is likely to require more than 2LPM of O₂ via face mask or an estimated FiO₂ of 28% via other delivery methods in order to sustain an O₂ saturation of 92% within the next 3 days.
14. Any underlying or current medical or psychiatric condition that, in the opinion of the Investigator, would interfere with the evaluation of the subject including uncontrolled infection, heart failure, pulmonary hypertension. Any other serious medical condition, as judged by the investigator, which places the subject at an unacceptable risk if he or she were to participate in the study or confounds the ability to interpret data from the study.
15. Administration of any other investigational agents (not approved by the United States Food and Drug Agency/European Medicines Agency [FDA/EMA] for any indication) within 30 days of randomization. Participated in any interventional clinical trial for an acute GvHD therapeutic agent or for an immunomodulatory drug, within the past 30 days or within 5 half-lives of the study treatment, whichever is the greater. Participated or is currently participating in any bone marrow derived autologous and allogeneic stem cell or gene therapy study. 16. Known allergy to murine proteins.
17. Women who are pregnant, breastfeeding or at risk to become pregnant during study participation; female subjects of childbearing potential who have not been started on an anti-ovulatory regimen prior to initiation of chemo-inductive regimen must test negative for pregnancy (serum) at the time of enrollment.
18. Male and female subjects who do not agree to take adequate measures to avoid pregnancy (including abstinence) prior to study entry and for the duration of participation in the study (or for at least 3 months following the last dose of study drug, whichever is longer). See section 6.2.1.6 for acceptable methods of birth control.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
19/10/2015	19/02/2016	No aportado	16/06/2016

Sponsor

ADIENNE SA Suiza

Via Zurigo, 46 6900 Lugano

Contact Person

ADIENNE S.A - Clinical director

+34 91 3913443

margareth.hoyle@adienne.ch

Monetary support: ADIENNE SA|

Centers

Active

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
BARCELONA
BARCELONA

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA
FE
VALENCIA
VALENCIA

Active

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON
BARCELONA
BARCELONA

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
SALAMANCA
SALAMANCA

Medication

BEGEDINA 5.4mg concentrate for solution for infusion

Concentrado para solución para perfusión

Active Principles: -|

Orphan

Experimental

NA

Not indicated

Active Principles:

Comparator

NA

Not indicated

Active Principles:

Comparator

NA

Not indicated

Active Principles:

Comparator

Estado	Tipo Participantes	Rangos de Edad
Reclutando	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes
	Fase III	184

Información

Identificador

2015-001360-19

Enfermedad investigada

Reacción aguda al trasplante de médula ósea de un donante que no responde al tratamiento con esteroides

Título Científico

Estudio clínico de fase II/III, aleatorizado y prospectivo, comparativo de BEGEDINA® frente al tratamiento convencional en la enfermedad injerto contra huésped aguda resistente a los esteroides.

Justificación

Este estudio se lleva a cabo para comparar la seguridad y la eficacia de BEGEDINA® (al que se denomina ?fármaco del estudio?) con las del tratamiento convencional en pacientes con enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda resistente a los corticoides. La EICH aguda es un trastorno que se produce después de un trasplante de médula ósea o de células madre. Las células trasplantadas (denominadas "células del injerto") ven las células del receptor como células "extrañas" y las atacan. La EICH aguda afecta a la piel, el hígado y los tejidos gastrointestinales (estómago e intestinos), y de manera infrecuente puede afectar también a los ojos y la boca. El fármaco del estudio, BEGEDINA®, es un ?anticuerpo monoclonal?. Los anticuerpos monoclonales son unas moléculas que se unen a determinadas proteínas del organismo, lo que resulta en la reducción de un cierto tipo de células inmunitarias. Esta reducción de la respuesta inmunitaria del organismo puede ser útil para impedir que las células trasplantadas ataquen a las células del receptor. Se cree que esta acción del fármaco del estudio podría ser beneficiosa en las personas con una EICH resistente a los corticoides. El fármaco del estudio es un ?medicamento en investigación?, lo cual significa que su uso no está autorizado en la actualidad y que se encuentra aún en fase de investigación, ya que no se dispone de resultados suficientes para saber si mejorará la salud de las personas con una EICH resistente a los corticoides.

La duración total del estudio es de alrededor de 1 año. El número de visitas a las que tendrá que acudir dependerá de cuál sea el grupo de tratamiento del estudio al que sea asignado (es decir, de si recibe el fármaco del estudio o un tratamiento convencional).

Objetivo Principal

Determinar la eficacia de BEGEDINA® frente al tratamiento convencional en la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda resistente a los corticosteroides según la respuesta global a los 28 días y la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) hasta los 180 días.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Hay dos criterios co-principales de valoración:

- La respuesta global el Día 28 del Estudio
- La incidencia acumulada de MRT hasta el Día 180

MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Día 28 del estudio
Hasta el Día 180 del estudio

Objetivo Secundario

-Comparar BEGEDINA y tratamiento convencional en cuanto a supervivencia global hasta los 180 días.

Eficacia: Comparar BEGEDINA y tratamiento convencional en cuanto a: Cambio respecto al basal en el estadio de la EICH por órgano afectado.

- Incidencia de EICH crónica hasta los 180 días
- Dosis acumulada de corticosteroides
- Incidencia de recaída y mortalidad por recaída
- Cambio respecto al basal en estado funcional de Karnofsky

Farmacocinética: Objetivo caracterizar la farmacocinética de BEGEDINA en sujetos con EICH aguda de grado II-IV que no han respondido al tratamiento con corticosteroides.

Seguridad: Comparar seguridad y tolerabilidad de BEGEDINA y del tratamiento convencional.

- Recabar información de seguridad en sujetos con EICH aguda de grados II-IV.
- Evaluar inmunogenia de BEGEDINA.
- Evaluar efecto de BEGEDINA sobre metabolismo de glucosa.
- Comparar incidencia de segundas neoplasias malignas al final del seguimiento entre BEGEDINA y el tratamiento convencional.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Supervivencia global hasta el Día 180 del estudio

MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Hasta el Día 180 del estudio

Criterios de Inclusión

1. Edad ≥ 18 y ≤ 65 años.
2. Receptor de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).
Nota: también son elegibles los sujetos con EICH resistente a los corticosteroides después de infusión de linfocitos del donante tras el TCMH.
3. EICH aguda resistente a los corticosteroides, de grado II-IV, definida como:
 - enfermedad progresiva después de 3 días de tratamiento primario con 2 mg/kg de metilprednisolona o equivalente.

o bien

-ausencia de como mínimo una respuesta parcial después de 7 días de tratamiento primario con 2 mg/kg de metilprednisolona o equivalente.

o bien

- ausencia de una respuesta completa después de 14 días de tratamiento primario con 2 mg/kg de metilprednisolona o equivalente. Nota: Serán elegibles para la inclusión en el estudio los sujetos en los que se haya aumentado la dosis de corticosteroides antes de la aleatorización. El aumento de la dosis de corticosteroides no se considera tratamiento de segunda línea.

4. Signos de prendimiento mielóide (recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/L$).

5. Estado funcional en la escala de Karnofsky $\geq 50\%$. 6. Función renal adecuada, caracterizada por creatinina sérica $\leq 2 \times$ límite superior de la normalidad o aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 30 ml/min calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault: $CrCl \text{ calculado} = \frac{[140 - \text{edad en años}] \times [\text{índice de masa corporal ideal (IMC) en kg}]}{72} \times (\text{valor de creatinina sérica en mg/dl})$, donde $IMC \text{ (kg)} = ([\text{altura en cm}^2 \times 154] \times 0,9) + (50 \text{ los varones; } 45,5 \text{ las mujeres})$.

7. Capacidad y voluntad de cumplir los requisitos del estudio, permanecer en el centro y acudir al centro para la evaluación de seguimiento durante el periodo de estudio del modo especificado en este protocolo.

8. Capacidad y voluntad de otorgar el consentimiento informado firmado.

Criterios de Exclusión

1. Tratamiento sistémico de segunda línea previo para la EICH. 2. Tratamiento primario para la EICH aguda con agentes distintos de los corticosteroides.

3. EICH aguda resistente a corticosteroides más allá de 28 días respecto al tratamiento de primera línea (tratamiento primario). 4. EICH cutánea aguda en estadio 1-2 exclusivamente (sin afectación de otros órganos).

5. Evidencia de enfermedad venooclusiva u obstrucción sinusoidal hepática severa.

6. Evidencia de encefalopatía.

7. Esperanza de vida < 3 semanas.

8. Presencia de EICH crónica.

9. Segundo o sucesivo trasplante alogénico.

10. Trasplante previo de órgano sólido (con excepción del trasplante corneal > 3 meses antes de la selección).

11. Recaída de la enfermedad después del trasplante. 12. Seropositividad para el virus de la inmunodeficiencia humana. 13. Evidencia de enfermedad pulmonar que probablemente vaya a precisar más de 2 lpm de O₂ con mascarilla facial o FiO₂ estimada del 28% por otros métodos de administración para mantener una saturación de O₂ del 92% en los 3 días siguientes.

14. Todo proceso médico o psiquiátrico subyacente o actual que, en opinión del investigador, pudiera interferir en la evaluación del sujeto, como infección no controlada, insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar. Cualquier otro proceso médico grave que, a juicio del investigador, hiciera que el riesgo para el sujeto fuera inaceptable en caso de participar en el estudio o que pudiera confundir la interpretación de los datos del estudio.

15. Administración de otros productos en investigación (no aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos o por la Food and Drug Agency de Estados Unidos [EMA/FDA] para ninguna indicación) en un plazo de 30 días respecto a la aleatorización. Participación en un ensayo clínico de intervención con un agente terapéutico para la EICH aguda o con un inmunomodulador, en el plazo de los últimos 30 días o 5 semividas del tratamiento del estudio, eligiéndose el plazo que sea mayor. Participación pasada o actual en un estudio de células madre autólogas o alogénicas derivadas de médula ósea o de tratamiento génico.

16. Alergia conocida a las proteínas murinas.

17. Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o con probabilidad de gestación durante su participación en el estudio; las mujeres potencialmente fértiles que no hayan iniciado un régimen anovulatorio antes de comenzar el tratamiento de quimioinducción deben dar un resultado negativo en una prueba de embarazo (suero) en el momento de la inclusión.

18. Hombres o mujeres que no se comprometan a adoptar medidas adecuadas para evitar el embarazo (incluida la abstinencia) antes de la entrada en el estudio y durante su participación (o como mínimo hasta 3 meses después de la última dosis del fármaco del estudio, eligiéndose el plazo que sea mayor). Consulten la sección 6.2.1.6 para métodos aceptables del control de natalidad.

Calendario

Autorización
19/10/2015

Inicio de Ensayo
19/02/2016

Fin de ensayo
No aportado

Última actualización
16/06/2016

Promotor

ADIENNE SA Suiza

Via Zurigo, 46 6900 Lugano

Contact Person

ADIENNE S.A - Clinical director

+34 91 3913443

margareth.hoyle@adienne.ch

Monetary support: ADIENNE SA|

Centros

Activo

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
BARCELONA
BARCELONA

Activo

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA
FE
VALENCIA
VALENCIA

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Activo BARCELONA
BARCELONA

Activo SALAMANCA
SALAMANCA

Medicamentos

BEGEDINA 5.4mg concentrate for solution for infusion
Concentrado para solución para perfusión
Principios Activos: -]
Huérfano **Experimental**

NA
Not indicated
Principios Activos:
Comparador

NA
Not indicated
Principios Activos:
Comparador

NA
Not indicated
Principios Activos:
Comparador