

INCA 34176-357: Ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de axatilimab y corticosteroides en enfermedad crónica de injerto contra huésped

Criterios de Inclusión

Los participantes son elegibles para ser incluidos en el estudio solo si se cumplen todos los siguientes criterios:

1. Tener ≥ 12 años de edad al momento del consentimiento informado.
Nota: Los participantes de 12 a < 18 años no serán inscritos en el EEE (Espacio Económico Europeo).
2. Capacidad para comprender y voluntad de firmar un formulario de consentimiento informado (FCI) escrito para el estudio. Un padre/tutor debe proporcionar el consentimiento para los participantes pediátricos que no puedan dar su consentimiento por sí mismos; además, cuando corresponda, los participantes pediátricos deben firmar su propio formulario de asentimiento.
3. Diagnóstico reciente de cGVHD moderado o severo, según lo definido por los Criterios del Proyecto de Desarrollo de Consenso NIH 2014 para Ensayos Clínicos en cGVHD, que requiera terapia sistémica (Jagasia et al 2015).
 - a. cGVHD moderado: Al menos 1 órgano (excepto pulmón) con puntuación 2, ≥ 3 órganos involucrados con puntuación 1 en cada órgano, o puntuación pulmonar de 1.
 - b. cGVHD severo: Al menos 1 órgano con puntuación 3, o puntuación pulmonar de 2 o 3.

Nota 1: El diagnóstico de cGVHD requiere al menos 1 característica diagnóstica de cGVHD o al menos 1 característica distintiva más una prueba adicional como biopsia, pruebas de función pulmonar (PFTs), test de Schirmer o imágenes radiográficas que muestren cGVHD en el mismo u otro órgano (ver Apéndice C). No son elegibles los participantes con afectación de un solo órgano, genitourinaria o hepática como única manifestación de cGVHD.

Nota 2: Son elegibles los candidatos que transicionan de aGVHD activa a cGVHD sin reducción de corticosteroides (< 0.25 mg/kg por día de metilprednisolona o equivalente) y/o inhibidores de calcineurina (CNIs).
4. Antecedente de allo-HCT de cualquier tipo de donante HLA (donante relacionado o no relacionado con cualquier grado de compatibilidad HLA) utilizando cualquier fuente de injerto (médula ósea, células madre periféricas o sangre de cordón). Son elegibles los receptores de condicionamiento mieloablativo, no mieloablativo o de intensidad reducida.
5. Puntuación KPS $\geq 60\%$ si tiene 16 años o más; puntuación LPS $\geq 60\%$ si es menor de 16 años.
6. Función hematológica adecuada con ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ independiente de factores de crecimiento durante al menos 7 días antes del ingreso al estudio.
7. Disposición para evitar el embarazo o la paternidad según los criterios siguientes:
 - a. Los participantes masculinos con potencial reproductivo deben aceptar tomar precauciones adecuadas para evitar ser padres (con al menos 99% de certeza) desde la evaluación inicial hasta 90 días después de la última dosis del

tratamiento del estudio y deben abstenerse de donar espermatozoides durante este período. Los métodos permitidos que son al menos 99% efectivos para prevenir el embarazo (ver Apéndice A) deben ser comunicados a los participantes y se debe confirmar su comprensión.

b. Las participantes femeninas en edad fértil (WOCBP, por sus siglas en inglés) deben tener una prueba de embarazo sérica negativa en la evaluación inicial y una prueba de embarazo sérica o urinaria negativa antes de la primera dosis en el Día 1, y deben aceptar tomar precauciones adecuadas para evitar el embarazo (con al menos 99% de certeza) desde la evaluación inicial hasta el seguimiento de seguridad. Los métodos permitidos que son al menos 99% efectivos para prevenir el embarazo (ver Apéndice A) deben ser comunicados a las participantes y se debe confirmar su comprensión.

c. Las participantes femeninas que no se consideren en edad fértil, según lo definido en el Apéndice A, son elegibles.

5.2. Criterios de Exclusión

Los participantes serán excluidos del estudio si cumplen con alguno de los siguientes criterios:

1. Haber recibido más de 1 TCH alogénico previo (allo-HCT). Se permite TCH autólogo previo.
2. Presentar cGVHD superpuesto, definido como la presencia de características o rasgos de aGVHD junto con características diagnósticas y/o distintivas de cGVHD. En particular, no son elegibles los participantes con afectación gastrointestinal baja (diarrea) y/o colestasis (bilirrubina total $> 2 \times$ LSN).
Nota: Se permite antecedente de aGVHD con resolución de los síntomas.
3. Haber recibido más de 7 días de tratamiento con corticosteroides sistémicos para cGVHD o ser incapaz de iniciar una dosis de prednisona $\geq 1,0$ mg/kg por día (o equivalente de metilprednisolona) para cGVHD.
4. Haber recibido tratamiento sistémico previo para cGVHD, incluida fotoaféresis extracorpórea.
 - *Nota 1:* Se permiten terapias tópicas/específicas de órgano (especificadas en la Sección 6.6.1) iniciadas antes de C1D1 y pueden continuarse de forma concomitante con el tratamiento del estudio.
 - *Nota 2:* No se permite terapia PUVA ni fototerapia ultravioleta B de banda estrecha para cGVHD.
5. Tratamiento sistémico con inhibidores de CNIs o mTOR iniciado dentro de las 2 semanas previas a C1D1.
Nota: Se permite tratamiento concomitante en curso con CNI (p. ej., tacrolimus o ciclosporina) o inhibidores mTOR (p. ej., sirolimus o everolimus) bajo las siguientes condiciones:
 - El CNI o inhibidor mTOR se administró como profilaxis de GVHD, o
 - El CNI o inhibidor mTOR se reinició para el manejo de aGVHD en un participante con antecedentes de aGVHD cuyos síntomas se resolvieron antes de la selección.*Nota: Las dosis de CNI e inhibidores mTOR pueden ajustarse para niveles*

valle, sin aumento en el rango objetivo de valle en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio.

6. Tratamiento previo con terapias dirigidas a CSF-1R.
7. Infección bacteriana, fúngica, parasitaria o viral activa y no controlada. Se consideran controladas aquellas infecciones en las que se ha iniciado la terapia adecuada y, al momento de la selección, no hay evidencia de empeoramiento, como inestabilidad hemodinámica atribuible a sepsis, nuevos síntomas, empeoramiento de signos físicos o hallazgos radiográficos atribuibles a infección.
8. Infección activa por HBV o HCV que requiera tratamiento o riesgo de reactivación por HBV (p. ej., HBsAg positivo). Los participantes con HBsAg negativo y anticuerpo total anti-HBc positivo pueden incluirse si el ADN del HBV es indetectable en la selección. Los participantes con anticuerpo anti-HCV positivo son elegibles solo si la PCR para ARN del HCV es negativa. Los participantes con estatus inmunológico desconocido o incierto deben contar con resultados confirmatorios antes de la inclusión. Resultados serológicos previos son aceptables para determinar elegibilidad.
9. Estado seropositivo conocido para VIH.
Nota: Para participantes con estatus VIH desconocido, se realizará prueba de VIH en la selección.
10. Sospecha de tuberculosis activa o latente (confirmada por prueba QuantiFERON® positiva u otra prueba sanguínea de tuberculosis).
11. Evidencia de recaída de la enfermedad hematológica primaria o tratamiento de recaída después del allo-HCT, incluidas DLIs para el tratamiento de recaída molecular.
Nota: Son elegibles los participantes que hayan recibido una DLI programada como parte del procedimiento de trasplante y no para el manejo de recaída de malignidad.
12. Terapia de mantenimiento para la enfermedad hematológica primaria iniciada dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio (Día 1) o planes de iniciar terapia de mantenimiento después del Día 1.
13. Terapia con corticosteroides a dosis $> 0,25$ mg/kg por día de metilprednisolona o equivalente, para cualquier indicación distinta al diagnóstico de cGVHD, dentro de los 14 días previos a la aleatorización.
14. Antecedentes de pancreatitis aguda o crónica.
15. Miositis sintomática activa.
16. Antecedentes o diagnóstico actual de enfermedad cardíaca que indique riesgo significativo para la seguridad en la participación en el estudio, tales como enfermedad cardíaca no controlada o significativa, incluyendo cualquiera de los siguientes:
 - a. Infarto de miocardio reciente (dentro de los 6 meses previos a la aleatorización).
 - b. Insuficiencia cardíaca congestiva Clase III o IV de la NYHA.
 - c. Angina inestable (dentro de los 6 meses previos a la aleatorización).
 - d. Arritmias cardíacas clínicamente significativas (p. ej., taquicardia ventricular sostenida o bloqueo AV de segundo o tercer grado clínicamente significativo sin marcapasos).
 - e. Hipertensión no controlada.

17. Insuficiencia renal grave, es decir, CrCl estimado < 30 mL/min medido o calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault en adultos o fórmula de Schwartz en pediátricos, o enfermedad renal terminal en diálisis.
18. Alteración de la función hepática, definida como bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ y/o ALT y AST $> 3 \times \text{LSN}$ en participantes sin evidencia de cGVHD hepática.
Nota: Bilirrubina total $\leq 2,0 \times \text{LSN}$ y/o AST/ALT $\leq 5,0 \times \text{LSN}$ son aceptables si están asociadas con cGVHD.
19. Embarazo o lactancia.
20. Administración de vacunas vivas atenuadas dentro de las 4 semanas previas a la primera dosis del tratamiento en estudio o necesidad anticipada de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento.
Nota: No hay exclusión para otras vacunas que puedan ser requeridas.
21. Tratamiento con un fármaco, procedimiento o dispositivo en investigación dentro de los 30 días previos a la aleatorización, o dentro de 5 semividas del producto en investigación, lo que sea más largo.
22. Alergias, hipersensibilidad o intolerancia conocidas a alguno de los medicamentos del estudio, excipientes o compuestos similares.
23. Imposibilidad o improbabilidad de que el participante cumpla con el esquema de dosis y las evaluaciones del estudio, según la opinión del investigador.
24. Cualquier condición que, a juicio del investigador, interfiera con la participación completa en el estudio, incluida la administración del tratamiento en investigación y la asistencia a visitas requeridas; represente un riesgo significativo para el participante; o interfiera con la interpretación de los datos del estudio. Anormalidades de laboratorio clínicamente significativas que requieran tratamiento urgente deben resolverse antes del inicio del tratamiento en investigación.