

BGB-290-104: Een fase-1b/2-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en doeltreffendheid van BGB-290 in combinatie met bestraling en/of temozolomide bij deelnemers met eerstelijns- of recidief/resistent glioblastoom

Gepubliceerd: 05-09-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primaire doelstellingen: Fase 1b: Behandelgroep A (BGB-290 + radiotherapie [RT]): Deelnemers met eerstelijns glioblastoom (GB) met een ongemethyleerde MGMT-promotor (*ongemethyleerd GB*) • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BGB-290...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48745

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BGB-290-104

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

astrocytoma, primaire hersentumor

Aandoening

newly diagnosed and recurrent grade IV astrocytoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BeiGene USA, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BGB-290, Glioblastoom, veiligheid, verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1b, alle onderzoeksgroepen

- Incidentie en aard van DLT's
- Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen (AE, adverse event), waarbij de ernstigheidsgraad wordt bepaald aan de hand van de NCI-CTCAE, v4.03
- Aantal cycli (alleen Arm C) en de dosisintensiteit van elk onderdeel van de behandelregimes, en veranderingen in vitale functies en resultaten van klinische laboratoriumonderzoeken tijdens de onderzoeksbehandeling en daarna

Fase 2, behandelgroep A (BGB-290 + RT) en behandelgroep B (BGB-290 + RT + TMZ)

- Gemodificeerde mate van ziektebeheersing (DCR, disease control rate), bepaald aan de hand van de gemodificeerde 'respons Assessment in Neuro-Oncology' (mRANO), versie 1.1

Fase 2, behandelgroep C (BGB-290 + TMZ)

- Objectief responspercentage (ORR, objective response rate), bepaald aan de hand van mRANO

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1b, alle behandelgroepen:

- PK-parameter voor de steady-state-dalconcentratie van pamiparib
- Gemodificeerde DCR (behandelgroepen A en B), DCR (behandelgroep C), ORR en percentage klinisch voordeel (CBR, clinical benefit rate)
- Eindpunten betreffende tijd tot voorval: bijv. duur van de respons (DoR, duration of response), progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) en algehele overleving (OS, overall survival)

Fase 2, behandelgroep A (BGB-290 + RT) en behandelgroep B (BGB-290 + RT + TMZ)

- ORR en CBR, bepaald aan de hand van RANO criteria
- Eindpunten betreffende tijd tot voorval: bijv. DOR, PFS en OS Incidentie, aard en ernst van ongewenste voorvallen, waarbij de ernstigheidsgraad wordt beoordeeld aan de hand van NCI-CTCAE, v4.03
- Dosisintensiteit van elk onderdeel van de behandelregimes, en veranderingen in vitale functies en resultaten van klinische laboratoriumonderzoeken tijdens de onderzoeksbehandeling en daarna
- PK-parameter voor pamiparib

Fase 2, behandelgroep C (BGB-290 + TMZ)

- DCR en CBR, bepaald aan de hand van RANO criteria
- Eindpunten betreffende tijd tot voorval: bijv. DOR, PFS en OS

- Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen (AE's), waarbij de ernstigheidsgraad is bepaald aan de hand van NCI-CTCAE, v4.03
- Aantal cycli en de dosisintensiteit van elk onderdeel van de behandelregimes, en veranderingen in vitale functies en resultaten van klinische laboratoriumonderzoeken tijdens de onderzoeksbehandeling en daarna
- PK-parameter voor pamiparib

Verkenkend:

Fase 1b en 2, alle behandelgroepen

- Kandidaten voor voorspellende biomarkers, waaronder, maar niet beperkt tot, expressie en mutaties van genen in de DNA-schade-responsroute, en het verband met werkzaamheid en resistentie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glioblastomen (GB), het meest agressieve subtype gliomen, bevatten een scala aan oncogene mutaties. Deze mutaties gaan gepaard met resistentie tegen zowel chemotherapie als

radiotherapie (RT). Een aanzienlijk aantal van deze genetische afwijkingen zijn van invloed op stoffen en mechanismen die een belangrijke rol spelen in routes voor desoxyribonucleïnezuur (DNA)-herstel.

- Methylering van de genpromotor van O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) en

mutaties in de 'Mismatch Repair (MMR)'-genen:

- Down-regulering van de p53-signaalroute: Bij ongeveer 70% van de patiënten met glioblastoom zijn somatische mutaties gerapporteerd die van invloed zijn op de p53-signaalroute
- Down-regulering van de retinoblastoom (RB)-signaalroute: RB1 en de paralogen daarvan, p107 en p130, die een centrale rol spelen bij het herstel van dubbelstrengs DNA-breuken via zogenaamde 'non-homologous end joining'

(verbinding van niet-homologe uiteinden)

- Up-regulering van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR)/Ras/fosfatidylinositol-3-OH-kinase- (PI3K-)signaalroute via veranderingen in PTEN:

De hoge frequentie van genetische afwijkingen bij glioblastoom die van invloed zijn op DNA-herstelroutes doet vermoeden dat DNA-beschadigende agentia of agentia die het DNA-herstel verstoren mogelijk klinisch voordeel kunnen bieden voor patiënten met glioblastoom. Deze hypothese wordt onderbouwd door de huidige standaardbehandeling voor patiënten met glioblastoom, maar is niet voldoende onderzocht voor andere geneesmiddelenklassen, zoals remmers van poly (ADP-ribose)-polymerase (PARP).

Vanwege het infiltratieve karakter van GB is de operatie alleen nooit genezend. Daarom worden de meeste patiënten vervolgens met RT behandeld, met of zonder chemotherapie. In 2005 publiceerde Stupp en collega's een studie die een overleving (OS) van 2,5 maanden vertoont met de toevoeging van het alkylerende middel temozolomide (TMZ) naar operatie en RT. De resultaten van dit grote onderzoek hebben de rol van TMZ, samen met maximale veilige resectie en RT, vastgesteld voor de behandeling van pas gediagnosticeerde GB patiënten <65 jaar oud. Voorlopig bewijs dat de inactivatie van het MGMT-eiwit gevoeligheid geeft voor de werkzaamheid van TMZ en TMZ bij terugkerend glioma, diende als ondersteunende gegevens voor deze grote, gerandomiseerde, fase 3-trial. Subset analyses bevestigde verbeterde overleving en gevoeligheid voor TMZ voor tumoren die onvoldoende zijn in MGMT (gedefinieerd door MGMT promotor methylering) in vergelijking met die met een adequate MGMT expressie (gedefinieerd door een niet-methylated MGMT promotor).

Ioniserende straling die wordt gebruikt bij de klinische behandeling van GB, veroorzaakt meestal enkelstrengige breuken (SSB's) en in mindere mate DSB's. Enkelvoudige breuken worden gerepareerd via het BER-mechanisme, die via de korte of de lange reparatie-submechanisme worden gerepareerd, die verschillende enzymen zijn betrokken bij de verschillende mechanisme. De PARP-1 rol in het korte mechanisme is goed bekend, maar de bijdrage ervan in het lange mechanisme is nog steeds onduidelijk. In niet-replicerende cellen vertraagt **PARP alleen de reparatie van SSB's die door straling worden geïnduceerd, met een minimale impact op celoverleving als gevolg. In prolifererende cellen verhoogt PARP inhibitie de radiosensitiviteit van aanzienlijk, aangezien de ongeprepareerde SSB's botsen met de DNA replicatie machine, met DSB's tot gevolg. Zo hebben PARP-remmers het potentieel om het anti-tumor effect van RT te verhogen door DNA-schadeherstel te verhinderen en de cytotoxische DNA-schade te verhogen.

PARP-1 en PARP-2 hebben een sleutelrol in de base reparatie (BER) van N-methylpurinen (N7-methylguanine en N3-methyladenine) die door TMZ worden gegenereerd. In aanwezigheid van een functioneel BER-systeem worden deze beschadigde basen snel hersteld en de TMZ-cytotoxiciteit beperkt. De eerste

stap van het BER proces is het weghalen van de gemodificeerde base door N-methylpurine glycosylase (MPG), resulterend in een apurinische / apyrimidinische (AP) die vervolgens door apurine / apyrimidinische endonuclease wordt gesplitst. De resulterende DNA-insnijdingen worden uiteindelijk gerepareerd door de coördinaire interventie van PARP-1, DNA-polymerase, XRCC1 en ligase III. Inhibitie van PARP-activiteit belemmert PARylatie van PARP-1 en PARP-2, en onderbreekt de voltooiing van het reparatieproces gemedieerd door BER. Het combineren van PARP remming met DNA-schadelijk TMZ leidt tot verhoogde DNA schade die resulteert in apoptose en / of groei arrestatie. Herhaalde behandelingen met TMZ- en PARP-remmers regelen ook het transcriptie en vertragingsherstel van BER componenten in tumorcellen. Dit mechanisme kan de cytotoxische effecten van TMZ gecombineerd met een PARP-inhibitor verder verbeteren,

In gliomacellen zorgt verhoogde farmacologische verandering van de PARP-activiteit voor groei remming door TMZ in zowel p53-wild-type als p53-mutante glioblastomacellen en verlaagde de TMZ IC50 duidelijk tot niveaus onder de concentratie van TMZ die gedetecteerd kan worden in het plasma of de hersenen van patiënten. Het meest uitgesproken effect werd waargenomen in tumorcellen die resistent zijn tegen TMZ door hoge MGMT-niveaus of bij MMR-deficiëntie. Korte termijn primaire culturen van gliomacellen afkomstig van chirurgische samples, lieten een duidelijk verbetering van chemosensitiviteit voor TMZ geïnduceerd door een PARP-remmer zien. Dit was bijzonder zichtbaar in MGMT cellen. Daarnaast was in een MMR-deficiënte glioma-cel lijn, waarin een MGMT-remmer niet doeltreffend zou zijn, de combinatie van TMZ met de PARP-remmer de weerstand tegen de methyleringsverbinding teruggenomen. Deze gegevens suggereren dat GB-patiënten die minder voordeel hebben van de huidige standaard zorg door gebrek aan MGMT-promotor methylering, kunnen profiteren van een combinatie behandeling met een PARP remmer .

Uit niet-klinische gegevens komt naar voren dat BGB-290 een zeer sterke, selectieve remmer is van PARP1 en PARP2. BGB-290 heeft een sterke werking waardoor het PARP-eiwit op het DNA vast blijft zitten; tegelijkertijd onderscheidt het zich van andere PARP-remmers doordat het goed doordringt tot de hersenen.

Behalve chirurgische verwijdering en radiotherapie als belangrijkste standaardbehandelingen is TMZ het enige systemische middel dat is goedgekeurd als eerstelijnsbehandeling voor patiënten; alleen patiënten met een gemethyleerde MGMT-promotor hebben echter baat bij TMZ. Bij glioblastomen is er een hoge prevalentie van veranderingen die van invloed zijn op het DNA-herstel. Er zijn sterke wetenschappelijke gronden om aan te nemen dat PARP-remmers mogelijk antitumoractiviteit vertonen bij glioblastoom, met name als ze worden gebruikt in combinatie met DNA-beschadigende RT en/of TMZ als onderdeel van de standaardbehandeling. Bovendien kan met deze nieuwe combinaties mogelijk resistentie in glioblastomen met een ongemethyleerde MGMT-promotor worden

tegengegaan.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Fase 1b:

Behandelgroep A (BGB-290 + radiotherapie [RT]): Deelnemers met eerstelijns glioblastoom (GB) met een ongemethyleerde MGMT-promotor (*ongemethyleerd GB*)

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BGB-290 bij gebruik in combinatie met RT
 - Identificeren van dosis-beperkende toxiciteit (DLT, dose-limiting toxicity) en bepalen van de maximale verdragen dosis (MTD, maximum tolerated dose) of de maximale toegediende dosis (MAD, maximum administered dose) voor BGB-290 bij gebruik in combinatie met RT
 - Selecteren van het aanbevolen schema voor fase 2 voor de volledige dosis BGB 290 bij gebruik in combinatie met RT
- Behandelgroep B (BGB-290 + RT + temozolomide (TMZ)): Deelnemers met eerstelijns ongemethyleerd GB
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BGB-290 in combinatie met RT en TMZ
 - Identificeren van DLT's en bepalen van de MTD of MAD voor TMZ in combinatie met RT en de MTD/MAD voor BGB-290 van behandelgroep A
 - Selecteren van de aanbevolen dosis voor fase 2 (RP2D, recommended phase 2 dose) voor TMZ bij gebruik in combinatie met RT en de MTD/MAD voor BGB-290 van behandelgroep A
- Behandelgroep C (BGB-290 + TMZ): Deelnemers met recidief/refractair GB
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BGB-290 bij gebruik in combinatie met TMZ
 - Identificeren van DLT's en bepalen van de MTD of MAD voor TMZ bij gebruik in combinatie met de volledige dosis BGB-290
 - Selecteren van de aanbevolen dosis voor fase 2 voor TMZ bij gebruik in combinatie met de volledige dosis BGB 290

Fase 2:

Behandelgroep A, expansie 1 (BGB-290 + RT): Deelnemers met eerstelijns ongemethyleerd GB

- Beoordelen van de werkzaamheid van BGB-290 bij gebruik in combinatie met RT
- Behandelgroep B, expansie 1 (BGB-290 + RT + TMZ): Deelnemers met eerstelijns ongemethyleerd GB
- Beoordelen van de werkzaamheid van BGB-290 bij gebruik in combinatie met RT en TMZ
- Behandelgroep C, expansie 1 (BGB-290 + TMZ): Deelnemers met recidiverend/refractair ongemethyleerd GB
- Beoordelen van de werkzaamheid van BGB-290 bij gebruik in combinatie met TMZ
- Behandelgroep C, expansie 2 (BGB-290 + TMZ): Deelnemers met recidief/refractair gemethyleerd GB
- Beoordelen van de werkzaamheid van BGB-290 bij gebruik in combinatie met TMZ

Secundaire doelstellingen:

Fase 1b, alle behandelgroepen

- Karakteriseren van de PK van BGB-290 in combinatie met RT en/of TMZ
 - Uitvoeren van een voorlopige beoordeling van de werkzaamheid van BGB-290 in combinatie met RT en/of TMZ
- Fase 2, alle behandelgroepen

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter, fase 1b/2- dosisescalatieonderzoek met meerdere doses ter bepaling van de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek van BGB-290 in combinatie met RT en/of TMZ, met aanvankelijk twee behandelgroepen en mogelijk een derde behandelgroep. In behandelgroep A zal BGB-290 worden toegediend in combinatie met RT aan deelnemers met eerstelijns glioblastoom (GB) met een ongemethyleerde MGMT-promotor (*ongemethyleerd GB*). In behandelgroep B zal, afhankelijk van de veiligheid van de combinatie in behandelgroep A, BGB-290 worden toegediend in combinatie met zowel TMZ als RT aan deelnemers met eerstelijns ongemethyleerd GB. In behandelgroep C zal BGB-290 worden toegediend in combinatie met TMZ aan deelnemers met recidief/refractair GB met een gemethyleerde of ongemethyleerde MGMT-promotor.

De dosis escalatie fase bestaat uit het volgende:

Arm A: BGB-290 (60 mg BID) met oplopende duur in blootstelling van 2, 4 en 6 weken in combinatie met RT gedurende 6 tot 7 weken. Nadat de RT is voltooid, krijgen de patiënten geen verdere studiebehandeling.

Arm B: Afhankelijk van de veiligheid van de Arm A combinatie, kan de volgende combinatie worden onderzocht: BGB-290 (zoals bepaald in Arm A) in combinatie met RT gedurende 6 tot 7 weken en toenemende doses TMZ. Nadat de RT is voltooid, krijgen de patiënten geen verdere studiebehandeling.

Arm C: BGB-290 (60 mg BID) in combinatie met toenemende doses TMZ toegediend op dag 1 tot 21 van elke 28-daagse cyclus. De dosis escalatie bestaat uit het volgende:

Zodra de veiligheid, de tolerantie, de PK, de farmacodynamische en de voorlopige antitumoractiviteit zijn getoetst voor de dosis escalatie cohorten van elk van de armen, kunnen tot ongeveer 60 proefpersonen worden ingeschreven in expansie cohorten voor elk van de drie armen met een dosis Niveau lager dan of gelijk aan de MTD of MAD voor die arm. In Arm C kunnen twee expansiecohorten worden geopend, een voor niet-gemethyleerde GB en een voor gemethyleerde GB. Ongeveer 60 personen kunnen ingeschreven worden tijdens de dosis escalatie fase, en in de vier dosis expansie cohorten kunnen 240 personen voor een potentieel omvatten geschat totaal van 300 proefpersonen die meedoen aan deze studie.

Bijwerkingen tijdens en na de behandelingsperiode met studiemedicatie(s) zullen

gevolgd en gedocumenteerd worden zoals beschreven in protocol secties 7.4 en 9. AE's worden ingedeeld volgens NCI-CTCAE v4.03. Om de PK eigenschappen van BGB-290 te bepalen worden bloedmonsters op verschillende tijdstippen genomen zoals beschreven in Protocol Sectie 7.8 en Protocol Appendix 1.

Ziekte progressie wordt beoordeeld met behulp van mRANO criteria, v1.1. Patienten zullen tumorevaluaties ondergaan bij screening en vervolgens om de 8 weken of als klinisch aangegeven. Bij afwezigheid van onacceptabele toxiciteiten of ziekteprogressie kunnen proefpersonen voortgezette studiebehandeling worden aangeboden. Ongeacht het stoppen van één of meer studiebehandelingen, dienen de patiënten door te gaan met de studie met regelmatige follow-up (protocol secties 6.3 en 6.4). Patienten die alle studiebehandelingen hebben stopgezet, dienen binnen 7 dagen na het stoppen van alle studiebehandelingen terug te keren naar de kliniek voor een EOT-bezoek. Patienten in de armen A en B die alle studiebehandelingen volgens protocol hebben afgerond, hebben hun EOT-bezoek aan het einde van de rustfase, 28 dagen na het voltooiën van RT. Na het EOT bezoek zullen de patienten regelmatig follow up krijgen over de veiligheid, werkzaamheid en overleving zoals beschreven in Protocol 6.4. Patienten zal door middel van een telefoon visite (12 wekelijks) gevraagd worden naar informatie over de anti-kankertherapie volgens protocol aanhangsel 1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten dienen de hun voorgeschreven dosis TMZ en BGB-290 in te nemen. BGB-290: Behandelgroep A, behandelgroep B en behandelgroep C: 60 mg zal oraal tweemaal daags (b.i.d.) worden toegediend, eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds met een tussenpoze van 12 uur, continu. Radiotherapie: Behandelgroep A en behandelgroep B: RT zal eenmaal daags (q.d.) worden gegeven, 5 dagen/week gedurende 6 tot 7 weken, met 1,8 tot 2 Gy/fractie tot een totale dosis van maximaal 60 Gy. Temozolomide: Behandelgroep B en behandelgroep C: er zal gewerkt worden met een vaste dosis voor TMZ. Het eerste dosisniveau van 40 mg q.d. komt overeen met 23 mg/m² uitgaande van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,73 m². De daaropvolgende dosisniveaus van 80 mg en 120 mg komen overeen met respectievelijk 46 mg/m² en 69 mg/m², en zullen oraal q.d. worden toegediend. Ook zullen gegevens met betrekking tot hun medische voorgeschiedenis en demografische gegevens worden verzameld. Ze moeten lichamelijke onderzoeken en onderzoeken van hun vitale functies ondergaan. Er zullen een electrocardiogram en MRI-scans worden gemaakt. Er zal bloed en urine worden

Inschatting van belasting en risico

BGB-290 is onderzocht in niet-klinische toxiciteitsonderzoeken en in klinische fase 1-onderzoeken. De toxiciteitseigenschappen van BGB-290 komen grotendeels overeen met het veiligheidsprofiel dat het middel deelt met andere PARP-remmers, met het belangrijke verschil dat BGB-290 mogelijk minder myelosuppressie veroorzaakt. PARP-remmers, waaronder BGB-290, hebben een

veiligheidsprofiel dat ten minste gedeeltelijk overlap vertoont met het veiligheidsprofiel van RT en/of TMZ. Deelnemers aan dit onderzoek kunnen te maken krijgen met een hogere frequentie en/of een ernstiger vorm van de bijwerkingen (AE's) die kenmerkend zijn voor deze onderzoeksbehandelingen. Bovendien kunnen zich bij de deelnemers ook bijwerkingen (AE's) voordoen die specifiek door de nieuwe combinatie(s) worden veroorzaakt. Met het oog op de uiterst ongunstige prognose van patiënten met glioblastoom en de beperkte behandelopties, lijkt het risico van het combineren van BGB-290 met RT en/of TMZ aanvaardbaar als dit plaatsvindt binnen een fase 1-onderzoek met nauwlettend toezicht door middel van het melden van bijwerkingen (AE's), het registreren van vitale functies en ECG's, klinisch laboratoriumonderzoek en tumorbeoordelingen. Zoals aangegeven in sectie 0 en 1.4 zijn er sterke wetenschappelijke gronden en onderbouwende gegevens voor het combineren van PARP-remmers met RT en/of TMZ bij glioblastoom. Dit vormt een rechtvaardiging voor het onderzoeken van deze combinaties bij patiënten met glioblastoom, aangezien over het geheel genomen de afweging van de risico's en de voordelen positief lijkt uit te vallen.

Contactpersonen

Publiek

BeiGene USA, Inc.

Campus Drive 2929
San Mateo CA 94403
US

Wetenschappelijk

BeiGene USA, Inc.

Campus Drive 2929
San Mateo CA 94403
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Alle deelnemers

- 1) Leeftijd ≥ 18 jaar oud
 - 2) Bevestigde diagnose van glioblastoom (WHO-graad IV).
 - 3) Mogelijkheid om een reeks MRI's te ondergaan.
 - 4) ECOG-status ≤ 1 .
 - 5) Adequate beenmergfunctie.
 - 6) Adequate nier- en leverfunctie.
 - 7) Mogelijkheid om hele capsules in te slikken.; Deelnemers in armen A en B (niet arm C) moeten ook voldoen aan inclusiecriteria:
 - 8) Geen eerdere behandeling voor GB behalve chirurgie.
 - 9) Kan bestralingstherapie starten ≤ 49 dagen na de operatie, maar ≥ 14 dagen na een biopsie of ≥ 28 dagen na een open biopsie of craniotomie met adequate wondgenezing.
 - 10) Gedocumenteerde niet-gemethyleerde MGMT-promotorstatus.; Deelnemers in arm C ESCALATION alleen moet ook voldoen aan inclusiecriteria:
 - 11) Documentatie van MGMT-promoterstatus
 - Het heeft de voorkeur de MGMT-status te bepalen met behulp van MS-PCR. Andere acceptabele platforms omvatten pyrosequentiebepalingsmethoden en MSHRM-testen met vergelijkbare gevoeligheid, toegepast op gearriveerd of vers tumorweefsel.
 - 12) Geen eerdere systemische chemotherapie anders dan TMZ voor GB en geen eerdere anti-angiogene therapie
 - 13) Histologisch bevestigd secundair glioblastoma
 - 14) Progressieve ziekte > 2 maanden na voltooiing van de eerstelijnsbehandeling.
 - 15) Ziekte die evalueerbaar of meetbaar is door mRANO; Deelnemers in Arm C EXPANSION alleen moeten ook voldoen aan inclusiecriteria:
 - 16) Histologisch bevestigd de novo (primaire) glioblastoom met ondubbelzinnige eerste progressieve ziekte (PD) na RT met gelijktijdige / adjuvante TMZ-chemotherapie zoals gedefinieerd door een of meer van de volgende:
 - PD ≥ 3 maanden na het einde van de radiotherapie
 - PD die duidelijk buiten het stralingsveld valt
 - PD die ondubbelzinnig is bewezen door chirurgie / biopsie
 - 17) Ziekte die meetbaar is zoals gedefinieerd door RANO-criteria
 - 18) Documentatie van MGMT-promoterstatus.
- Raadpleeg het studieprotocol voor een volledige lijst met inclusiecriteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle Patiënten

- 1) Chemotherapie, biologische therapie, immunotherapie of behandeling met een experimenteel middel ≤ 21 dagen (of ≤ 5 halfwaardetijden, als dat korter is) voorafgaand aan dag 1
 - 2) Onopgeloste, acute effecten van eventuele eerdere behandeling met een ernstigheidsgraad ≥ 2 , met uitzondering van bijwerkingen (AE, adverse event) die naar het oordeel van de onderzoeker geen veiligheidsrisico vormen
 - 3) Grote chirurgische ingreep, open biopsie of aanzienlijk traumatisch letsel ≤ 28 dagen voorafgaand aan dag 1, of verwachte noodzaak van een grote chirurgische ingreep gedurende de loop van het onderzoek
 - Het plaatsen van een hulpmiddel voor vasculaire toegang wordt niet beschouwd als een grote chirurgische ingreep.
 - 4) Andere diagnose van een maligniteit
 - Met uitzondering van chirurgisch verwijderde niet-melanoom huidkanker, afdoende behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals, gelokaliseerde prostaatkanker behandeld met curatieve intentie, afdoende behandelde blaaskanker in een laag stadium, ductaal carcinoom in situ dat chirurgisch behandeld is met curatieve intentie, of een maligniteit die > 2 jaar geleden is gediagnosticeerd zonder huidige aanwijzingen voor ziekte en zonder therapie ≤ 2 jaar voorafgaand aan dag 1
 - 5) Actieve infectie waarvoor systematische behandeling nodig is
 - 6) Actieve hartziekte, inflammatoire gastro-intestinale aandoening, bloedingstoornis (voor details zie protocol)
 - 7) Antistolling met heparine, warfarine of andere anticoagulantia (voor details zie protocol)
 - 8) Gebruik ≤ 10 dagen (of ≤ 5 halfwaardetijden, als dat korter is) voorafgaand aan dag 1, of verwachte noodzaak tot inname van voedingsmiddelen of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een sterke stimulerende of remmende werking hebben op CYP3A inclusief bekende enzym inducerende anti-epilepsie medicatie.
- * Voor deelnemers in behandelgroep B en C (NIET van toepassing op behandelgroep A)
- 9) Bekende overgevoeligheid voor een of meer bestanddelen van temozolomide of voor dacarbazine (DTIC)
 - 10) Erfelijke galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie problemen hebben
- Zie protocol voor de volledige lijst met exclusie criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	31-01-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BGB-290
Generieke naam:	pamiparib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Temozolomide Accord
Generieke naam:	Temozolomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-001554-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03150862
CCMO	NL62708.056.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 24-11-2020

Datum resultaten gemeld: 02-09-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

22-01-2022