

Een gerandomiseerd, open-label, fase 3-onderzoek om de doeltreffendheid en veiligheid te beoordelen van eflornithine met lomustine vergeleken met lomustine als monotherapie bij patiënten met anaplastisch astrocytoom waarbij progressie/recidief optreedt na bestraling en adjuvante chemotherapie met temozolomide

Gepubliceerd: 20-04-2017 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de superioriteit in algemene overleving (overall survival, OS) en vergelijkbare veiligheid aan te tonen wanneer eflornithine wordt toegevoegd aan lomustine, vergeleken met lomustine als monotherapie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50263

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STELLAR

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Anaplastisch astrocytoom - Zeldzame kwaadaardige hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Orbus Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anaplastisch astrocytoom, Hersentumor, Oncologie, progressie/recidief

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Doeltreffendheid:

De primaire uitkomstmaat van doeltreffendheid is de duur van OS die wordt gemeten vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden door om het even welke oorzaak.

Veiligheid:

De secundaire uitkomstmaten van doeltreffendheid zijn PFS en ORR.

Farmacokinetiek (PK): Geneesmiddelconcentraties in het plasma worden geanalyseerd om de PK van eflornithine in een subgroep te beoordelen van patiënten van enkel behandelingsgroep A (n = ongeveer 20)

De primaire doeltreffendheidsanalyse wordt uitgevoerd volgens het intent-to-treat-principe (ITT-principe). Alle gerandomiseerde patiënten worden

ingesloten in de primaire doeltreffendheidsanalyse volgens hun bij toeval toegewezen onderzoeksbehandeling, ongeacht of ze deze behandeling ook effectief hebben gekregen.

OS en PFS worden beschrijvend samengevat aan de hand van de methode volgens Kaplan-Meier. Voor beide uitkomstmaten wordt de primaire inferentiële vergelijking tussen behandelingsgroepen uitgevoerd aan de hand van een gestratificeerde logranktest volgens de randomisatiestratificatiefactoren voor leeftijd, regio, IDH-1-status en aantal eerdere ingrepen. De schatting van de risicoratio (HR) voor een behandelingsgroep wordt bepaald aan de hand van een gestratificeerd regressiemodel van Cox, zonder andere covariabelen. Voor PFS wordt de ziekteprogressie beoordeeld aan de hand van de criteria die beschreven staan in bijlage 5. De datum van ziekteprogressie en de datum van censurering omwille van PFS is gebaseerd op gepubliceerde conventies (FDA 2007). Er worden gevoeligheidsanalyses uitgevoerd om tussen de behandelingsgroepen de asymmetrie vast te stellen in het aantal gemiste ziektebeoordelingen, afwijkingen van het werkelijke moment van ziektebeoordelingen ten opzichte van de geplande beoordelingsmomenten en de alternatieve censureringsconventies.

ORR wordt geschat op basis van het aandeel patiënten in elke behandelingsgroep waarvan de beste algemene respons tijdens het verloop van de onderzoeksbehandeling CR of PR is. De tumorrespons wordt beoordeeld aan de hand van de criteria die beschreven staan in bijlage 5. Ongeveer 95% betrouwbaarheidsintervallen worden voor de werkelijke ORR berekend volgens behandelingsgroep. De inferentiële vergelijking van de waargenomen ORR's wordt gemaakt aan de hand van de chi-kwadraattoets volgens

Cochran-Mantel-Haenszel, gestratificeerd door de eerder vermelde stratificatiefactoren voor randomisatie.

Het algehele type I-foutpercentage voor het onderzoek is vastgelegd op 0,05 (tweezijdig). Met uitzondering van OS worden alle hypothesetoetsen beoordeeld met een tweezijdig significantieniveau van 0,05. De O'Brien-Fleming groepssequentiële procedure wordt gebruikt om de algemene type I-fout te controleren voor meerdere analyses van de OS (zie hieronder). Als de superioriteit van OS wordt aangetoond bij ofwel de tussentijdse, ofwel bij de primaire analyse, worden formele interferentiële vergelijkingen tussen de behandelingsgroepen gepland voor de secundaire uitkomstmaten PFS en ORR. De testen worden uitgevoerd volgens een sequentiële hiërarchische manier op basis van een gesloten toetsingsprocedure (closed testing procedure, CTP). De CTP wordt gebruikt om de controle te behouden op de algemene type I-fout om de hypothesetoets te verklaren van meerdere secundaire uitkomstmaten. De sequentiële hiërarchische volgorde waarin de secundaire uitkomstmaten van doeltreffendheid worden getoetst, worden beschreven in rubriek 8.6.1.

De steekproefgrootte werd berekend door uit te gaan van een werkelijke OS-mediaan van 12 maanden voor de behandelingsgroep die lomustine in monotherapie krijgt (controlegroep). De werkelijke OS-mediaan wordt verondersteld 18 maanden of langer te zijn voor de behandelingsgroep die eflornithine samen met lomustine krijgt (onderzoeksgroep). Wanneer wordt aangenomen dat OS een exponentiële waarschijnlijkheidsverdeling volgt voor elke behandelingsgroep, wil dat zeggen dat een dergelijke verbetering een risicoratio van 0,667 (onderzoeksgroep/controlegroep) vertegenwoordigt.

Interferentiële vergelijkingen van OS worden uitgevoerd met een gestratificeerde longranktest, gestratificeerd volgens de stratificatiefactoren voor randomisatie. Het totale aantal van ongeveer 340 patiënten (170 per behandelingsgroep) en volledige informatie van 261 overlijdens bezorgt naar schatting 90% onderscheidingsvermogen om een vermindering van 33% aan te tonen in de risicoratio waarbij OS niet werd behaald, gebaseerd op een tweezijdige algemene type I-fout van 5% met aanpassing voor 1 tussentijdse analyse voor superioriteit bij 67% van de totale overlijdens (SEQDESIGN-procedure, SAS-versie 9.2). De primaire analyse voor de vergelijking van OS gebeurt naar verwachting ongeveer 36 maanden (18 maanden accumulatie plus 18 maanden follow-up) nadat de eerste patiënt werd gerandomiseerd. Naar verwachting zou een waargenomen risicoratio van 0,78 of minder, wat overeenkomt met een waargenomen verbetering in de OS-mediaan van 3.44 maanden of langer (12 vs. 15.4 maanden), zorgen voor een statistisch significante verbetering van de primaire analyse van OS in het voordeel van de groep die de onderzoeksbehandeling krijgt.

Eén formele tussentijdse analyse van OS voor futiliteit gebeurt nadat 130 overlijdens (50% van het totaal aantal overlijdens) wordt waargenomen, waarvan verwacht wordt dat dit gebeurt na ongeveer 18 maanden nadat de eerste patiënt werd gerandomiseerd. Het doel van de futiliteitsanalyse is om het onderzoek eerder stop te zetten als er bewijs is dat de onderzoeksbehandeling geen verbetering biedt ten opzichte van de controlebehandeling. Het onderzoek kan vroegtijdig gestopt worden als de geschatte risicoratio voor behandeling (onderzoeksgroep/controlegroep) groter dan of gelijk is aan 1, op basis van een

niet-bindende versie van de stopregels voor futiliteit die voor het eerst werden beschreven door Ellenberg en Eisenberger. Wanneer een dergelijke stopregel gebaseerd is op 50% van de geplande gebeurtenissen, leidt dit tot niet meer dan 2-3% verlies in onderscheidingsvermogen.

Eén formele tussentijdse analyse van OS voor superioriteit gebeurt nadat 174 overlijdens (67% van het totaal aantal overlijdens) wordt waargenomen, waarvan verwacht wordt dat dit gebeurt na ongeveer 24 maanden nadat de eerste patiënt werd gerandomiseerd. Deze formele vergelijking van OS laat toe om het onderzoek vroegtijdig stop te zetten omwille van superioriteit. De grenzen waarbij superioriteit kan ingeroepen worden, worden afgeleid op basis van het huidige aantal overlijdens, gebruikmakend van de Lan-DeMets α -verbruiksfunctie met de O'Brien-Fleming-grenswaarde.

Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) zal de resultaten van de tussentijdse doeltreffendheidsanalyse controleren. De IDMC zal ook de veiligheidsgegevens periodiek controleren, maar niet minder frequent dan ongeveer elke 6 maanden. De IDMC kan op elk moment ongeplande vergaderingen plannen om de veiligheidsgegevens te controleren. De eerste vergadering voor veiligheidscontrole vindt plaats nadat de eerste 20 patiënten werden gerandomiseerd (ongeveer 10 patiënten per behandelingsgroep) en minstens 4 weken follow-up hebben gehad na de start van de onderzoeksbehandeling, of de therapie eerder hebben stopgezet omwille van toxiciteit. De tweede vergadering voor veiligheidscontrole vindt plaats nadat er 20 bijkomende patiënten gerandomiseerd zijn (ongeveer 10 bijkomende patiënten per behandelingsgroep; samen goed voor 40 patiënten) die minstens 4

weken follow-up hebben gehad na de start van de onderzoeksbehandeling of die eerder gestopt zijn met de therapie omwille van toxiciteit. De derde vergadering voor veiligheidscontrole vindt plaats nadat er 20 bijkomende patiënten gerandomiseerd zijn (ongeveer 10 bijkomende patiënten per behandelingsgroep; samen goed voor 60 patiënten).

Secundaire uitkomstmaten

Doeltreffendheid: De secundaire uitkomstmaten van doeltreffendheid zijn PFS, ORR, OS voor de IDH-1 mutante patiënten en OS voor de IDH-1 wild type patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is meten hoe goed en hoe veilig eflornithine is in combinatie met lomustine, vergeleken met lomustine alleen ingenomen, voor het behandelen van patiënten bij wie het anaplastisch astrocytoma is teruggekeerd na bestraling en chemotherapie. De veiligheid en hoe goed u het geneesmiddel verdraagt, zullen worden bepaald op basis van lichamelijke onderzoeken, laboratoriumtests en vragen over problemen die u mogelijk kunt ervaren tijdens het onderzoek.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de superioriteit in algemene overleving (overall survival, OS) en vergelijkbare veiligheid aan te tonen wanneer eflornithine wordt toegevoegd aan lomustine, vergeleken met lomustine als monotherapie bij patiënten met anaplastisch astrocytoma (AA) waarbij progressie/recidief optreedt na bestraling en adjuvante chemotherapie met temozolomide.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn om het volgende vast te stellen:

- * Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS)
- * De objectieve respons (objective response rate, ORR)
- OS voor de IDH-1 mutante patiënten
- OS voor de IDH-1 wild type patiënten

De verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn om het volgende vast te stellen:

- * Mate van klinisch voordeel (clinical benefit response, CBR) op basis van criteria voor magnetische resonantiebeeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI)
- * OS-score op 18 maanden (OS-18)
- * Relevantie van OS, PFS, ORR en CBR op algemeen gebruikte moleculaire/genetische biomarkers die werden verkregen uit de meest recente voor het onderzoek afgenomen tumorstalen (dit zijn: p53-mutatie, deletie van chromosomen 1p en 19q, IDH1-mutaties, ATRX-mutatie, Mib-1 labeling index, methylering van MGMT-promotor)
- * Stabiele toestand van plasma-farmacokinetiek (PK) van eflornithine bij patiënten binnen de 2 weken na initiële dosis

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch met referentiegeneesmiddel-gecontroleerd onderzoek om de doeltreffendheid en veiligheid te beoordelen van eflornithine met lomustine vergeleken met lomustine als monotherapie bij patiënten met AA waarbij progressie/recidief optreedt na bestraling en adjuvante chemotherapie met temozolomide. Patiënten die schriftelijk hebben toegestemd en die aan alle geschiktheidscriteria voldoen, worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar één van de volgende twee behandelingsgroepen:

Behandelingsgroep A: Eflornithine toegediend volgens een schema van 2 weken wel, 1 week niet + lomustine toegediend elke 6 weken (n = 170)

Behandelingsgroep B: Lomustine toegediend elke 6 weken (n = 170)

Opmerking: Zie rubriek 3.2 van het protocol voor bijkomende informatie over dosering.

Randomisatie wordt gestratificeerd door:

- * Leeftijd van ≤ 45 jaar of > 45 jaar bij randomisatie in het onderzoek
- * Regio (VS vs. buiten VS) van randomisatie in het onderzoek
- * IDH-1-status (wild-type vs. gemuteerd) bij randomisatie in het onderzoek
- * Aantal eerdere operaties (enkel biopsie vs. (1 of 2 chirurgische resecties [bijvoorbeeld chirurgische resectie bij de eerste diagnose en tweede chirurgische resectie na eerste progressie/recidief])) bij randomisatie in het onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eflornithine 2,8 g/m², oraal elke 8 uur toegediend volgens een schema van 2 weken wel, 1 week niet, ongeacht met of zonder voeding Lomustine 90 or 110 mg/m², oraal elke 6 weken toegediend, ongeacht met of zonder voeding

Inschatting van belasting en risico

Eflornithine

De mogelijke ongemakken, bijwerkingen en risico's, verwant met de behandeling met eflornithine, zijn niet allemaal bekend. De meeste bijwerkingen zijn niet ernstig. Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en kunnen behandeling of extra tests vereisen. In dit deel wordt beschreven hoe vaak bijwerkingen zijn opgetreden bij patiënten die een behandeling met eflornithine hebben gekregen.

Zeer vaak voorkomend (bij 10% of meer van de patiënten):

- veranderingen in witte bloedceltellingen
- diarree

Vaak voorkomend (bij $\geq 1\%$ en $< 10\%$ van de patiënten):

- veranderingen in rode bloedceltelling
- veranderingen in bloedplaatjes (bloedcellen die helpen bij de bloedstolling)
- gehoorverlies of andere problemen gerelateerd aan de oren
- misselijkheid/braken
- flatulentie (winderigheid)
- gevoel van algeheel onwelbehagen
- moe gevoel
- hoofdpijn
- duizeligheid
- insult of convulsie
- huiduitslag
- aanwezigheid van eiwit in de urine
- gewijzigde smaakzin

Lomustine

De volgende ongewenste reacties op de behandeling met lomustine zijn geïdentificeerd:

Zeer vaak voorkomend (bij 10% of meer van de patiënten):

- veranderingen in uw witte bloedceltelling
- veranderingen in uw rode bloedceltelling
- veranderingen in bloedplaatjes (bloedcellen die helpen bij de bloedstolling)
- veranderingen in uw lever
- verward en moe gevoel
- verminderde eetlust
- verlies van vermogen om zwanger te worden of een kind te verwekken

Vaak voorkomend (bij 1% of meer en minder dan 10% van de patiënten):

- misselijkheid en braken
- mondzweren
- diarree
- haaruitval

Soms voorkomend (bij 0,1% of meer en minder dan 1% van de patiënten):

- wazig zien

- spraakproblemen
- verlies van controle over uw lichaamsbeweging
- ontwikkelen van een tweede kanker of leukemie enkele jaren na de behandeling met lomustine
- veranderingen in uw long- of nierfunctie

ONBEKENDE/ONVERWACHTE RISICO'S EN ONGEMAKKEN

Naast de hierboven vermelde risico's zijn er nog risico's die niet bekend zijn of die niet vaak optreden wanneer patiënten deze onderzoeksgeneesmiddelen innemen, waaronder ernstige of levensbedreigende allergische reacties, interacties tussen onderzoeksgeneesmiddelen of interacties met andere medicatie. We zullen u tijdig inlichten, zowel mondeling als schriftelijk, over alle nieuwe informatie, bevindingen of veranderingen aan de manier waarop het onderzoek wordt uitgevoerd die uw bereidheid tot verdere deelname aan dit onderzoek zouden kunnen beïnvloeden.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

De effecten van eflornithine en lomustine op een groeiende menselijke foetus zijn nog niet beoordeeld. Op basis van dierproeven (bv. bij ratten en honden) worden eflornithine en lomustine echter verwacht om embryotoxisch te zijn: dat wil zeggen dat ze schadelijk kunnen zijn voor een foetus in ontwikkeling. Het is heel belangrijk dat u tijdens uw deelname aan dit onderzoek niet zwanger raakt als u een vrouw bent of dat u niemand zwanger maakt als u een man bent.

Als u een seksueel actieve vrouw bent, is het vereist om een aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken vanaf het screeningbezoek, tijdens het hele onderzoek en tot 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Volledige onthouding van seksuele betrekkingen is de enige zekere manier om zwangerschap te voorkomen. In andere gevallen worden de volgende anticonceptiemethoden aanvaard: anticonceptiepillen, spiraaltjes, intra-uterien systeem (IUS, een klein, plastic stukje dat in de baarmoeder wordt geplaatst), sterilisatie van de eileiders, Essure micro-insteekssysteem of vasectomie van de mannelijke partner. Praat met uw onderzoeksarts om de beste anticonceptiemethode te bepalen voor u tijdens dit onderzoek.

Zelfs als u een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruikt, kunt u nog steeds zwanger worden. Er is een kleine kans dat een zwangerschapstest fout is. Als de zwangerschapstest fout is en u krijgt het onderzoeksgeneesmiddel terwijl u zwanger bent, kan het een ongeborn baby schade toebrengen.

Als u een vrouw bent en zwanger wordt of vermoedt dat u zwanger bent geworden tijdens uw deelname aan het onderzoek en binnen 30 dagen na uw laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, dan dient u onmiddellijk te stoppen met het

innemen van alle onderzoeksgeneesmiddelen en uw onderzoeksarts te verwittigen. Uw deelname aan het onderzoek zal worden stopgezet. De onderzoeksarts zal vragen om het verloop van de zwangerschap te volgen en hij/zij zal de zwangerschap en de uitkomst ervan melden aan de sponsor.

Er kunnen ook andere, nog niet geïdentificeerde bijwerkingen optreden bij u, uw embryo of foetus in het geval u zwanger wordt tijdens uw deelname aan het onderzoek of nadat u het onderzoek hebt afgewerkt.

RISICO'S VAN ALLERGISCHE REACTIES

Hoewel er nog geen allergische reacties zijn waargenomen bij patiënten die eflornithine via de mond toegediend kregen in voorgaande oncologische onderzoeken, is er, zoals bij elk geneesmiddel, een potentieel risico op allergische reacties. Symptomen van allergische reacties kunnen gaan van lichte (bijvoorbeeld lichte jeuk) tot heel ernstige reacties. Als u een heel ernstige allergische reactie hebt, kunt u risico lopen op overlijden. Sommige symptomen van allergische reacties zijn:

- Huiduitslag
- Jeuk
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Piepende ademhaling
- Plotse bloeddrukdaling
- Zwelling rond de mond, keel of ogen
- Een snelle hartslag
- Zweeten

Zoek behandeling en waarschuw de onderzoeksarts en het onderzoekspersoneel onmiddellijk als u een van deze symptomen of andere bijwerkingen hebt tijdens het onderzoek.

RISICO'S VAN BIJKOMENDE ONDERZOEKSPROCEDURES:

Bloedafnames

Het afnemen van bloed uit een ader kan lokale pijn, kneuzing, occasioneel een ijl gevoel, flauwvallen en, in zeer zeldzame gevallen, infectie op de plaats van de bloedafname veroorzaken.

Elektrocardiogram (ecg)

Nadat u een ecg hebt ondergaan, kunt u kleine irritatie, wat roodheid en jeuk ervaren op de plaatsen op uw huid waar de pads bevestigd waren. Het is mogelijk dat u uw borstkas zult moeten scheren voor deze procedure.

Magnetische resonantiebeeldvorming (MRI-scan)

Een MRI-scan is een type scan die gebruik maakt van een magnetisch veld en impulsen van radiogolven om zo gedetailleerde afbeeldingen van uw hersenen te

produceren. Het risico dat gepaard gaat met het afnemen van een MRI is zeer klein.

Gehoortest en longfunctietest

Deze tests zijn niet invasief en de risico's zijn minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Orbus Therapeutics, Inc.

E. Bayshore Road, Suite 105 2479

Palo Alto, CA 94303

US

Wetenschappelijk

Orbus Therapeutics, Inc.

E. Bayshore Road, Suite 105 2479

Palo Alto, CA 94303

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)

Patiënten moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek:

1. In staat zijn om een formulier voor geïnformeerde toestemming te begrijpen en schriftelijk te ondertekenen. Dit formulier moet worden verkregen voordat met de onderzoeksprocedures wordt gestart.
2. Leeftijd ≥ 18 jaar.
3. WHO graad 3 diagnose van AA, bevestigd door biopsie of chirurgie.
4. Uitwendige bestralingstherapie en temozolomide-chemotherapie ontvangen voorafgaand aan de eerste tumorprogressie of herval van WH-graad 3 AA.
5. Progressie van tumor van eerste AA of recidief ≤ 6 maanden voor randomisatie, op basis van MRI met T2-hyperintensiteit, gadolinium (Gd)-contrastverbetering, of beide. Om inclusie van patiënten met glioblastoma te voorkomen, zijn patiënten met tumoren via Gd-contrastverbetering geschikt als er geen necrose werd waargenomen op MRI en aan een van de volgende criteria voldoet:
 - a. Gd-contrast laesie marges zijn niet duidelijk gedefinieerd,
 - b. Gd-contrast laesies zijn alleen meetbaar in één dimensie,
 - c. Gd-contrast laesie heeft twee loodrechte diameters van minder dan 10 mm [1],
 - d. Gd-contrast laesie heeft twee loodrechte diameters groter dan 10 mm maar kleiner dan 20 mm en laesie vertoont geen centrale necrose,
 - e. Recente histopathologische bevestiging van WHO-graad 3 AA
6. Beëindiging van EBRT ≥ 6 maanden vóór randomisatie.
7. Beschikbare gekleurde, ongekleurde coupes of tumorweefselblok(ken) van de meeste recente tumoringreep, voor centrale histologische bevestiging.
8. Patiënten wiens AA-tumor progressie of recidief vertoonde en die een andere chirurgische resectie hebben ondergaan vóór randomisatie zijn geschikt als a) AA wordt bevestigd door nazicht van pathologie en b) een MRI na de chirurgie een meetbare tumor op T2 FLAIR aantoonst.
9. Indien corticosteroïden worden genomen, moet dit aan een stabiele of verminderde dosis zijn voor minstens 5 dagen vóór de MRI bij screening.
10. Karnofsky prestatiestatus score van > 70 .
11. Gestopt zijn met antikankerbehandeling voor minstens 4 weken en hersteld zijn van significante toxiciteiten van $\leq$ graad 1 die gerelateerd zijn aan de behandeling vóór randomisatie.
12. Het is vereist voldoende hersteld te zijn van grote ingrepen; vóór randomisatie moet er minstens 4 weken zitten tussen de grote ingreep, en de patiënt moet hersteld zijn van alle toxiciteiten tot een graad ≤ 1 die gerelateerd zijn aan de ingreep.
13. Voldoende hematologische functie (ANC $\geq 1.500/\mu\text{l}$, bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{l}$, en hemoglobine $\geq 10,5$ mg/dl) binnen 14 dagen vóór randomisatie.
14. Totale bilirubine $\leq 1,5$ x de bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) binnen 14 dagen vóór randomisatie.
15. Levertransaminasen (ASAT en ALAT) ≤ 2 x ULN binnen 14 dagen vóór randomisatie.
16. Voldoende nierfunctie (creatinine op serum $\leq 1,5$ x ULN) binnen 14 dagen vóór randomisatie.
17. Levensverwachting van ≥ 6 maanden.

18. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om aanvaarde anticonceptiemethoden te gebruiken vanaf screening, gedurende de hele periode van het onderzoek en gedurende 30 dagen volgend op de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Onthouding is een aanvaardbare methode van anticonceptie. Daarnaast is het consistent en correct gebruik van 1 van de volgende anticonceptiemethoden aanvaard: orale contraceptie, spiraaltje, hormoonspiraaltje (intrauterine hormone-releasing system, IUS), sterilisatie van de eierstokken, behandeling met Essure-microveertjes of vasectomie van de mannelijke partner. Vrouwelijke patiënten mogen ook geen eicellen doneren en in-vitrofertilisatie ondergaan tijdens de behandeling en gedurende minstens 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

19. Mannelijke patiënten moeten ermee instemmen om geen geslachtsgemeenschap te hebben of om een aanvaarde anticonceptiemethode (bijvoorbeeld een condoom) te gebruiken vanaf screening, gedurende de hele periode van het onderzoek en gedurende 90 dagen volgend op de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Mannelijke patiënten mogen ook geen sperma doneren tijdens de behandeling en gedurende minstens 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Personen die voldoen aan één van de volgende exclusiecriteria komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek:

1. De op MRI vertoonde progressie bevestigt de diagnose van glioblastoom of necrose door bestraling.
2. Patiënten die als refractair worden beschouwd voor EBRT en temozolomide, maar die geen progressie vertonen.
3. Eerdere systemische therapie voor recidief van AA.
4. Aanwezigheid van een extracraniale of leptomeningeale ziekte.
5. Eerder gebruik van lomustine.
6. Voorgeschiedenis van een andere invasieve maligniteit, tenzij deze voldoende behandeld werd met een curatieve bedoeling en met geen andere gekende actieve ziekte die aanwezig was binnen de 2 jaar die voorafging aan randomisatie. Patiënten met niet-melanome huidkanker, carcinoom in situ (waaronder ook oppervlakkige blaaskanker), baarmoederhals intra-epitheliale neoplasie en lokaal begrensde prostaatkanker die volgens de onderzoeker een laag risico op recidief hebben, worden niet uitgesloten.
7. Een actieve infectie of ernstige intercurrente medische ziekte.
8. Gekende HIV-infectie of een ziekte gerelateerd aan AIDS, actief hepatitis B-virus (HBV) of actief hepatitis C-virus (HCV).
9. Slecht gecontroleerde aanvallen.
10. Niet in staat zijn om een contrast-MRI te ondergaan.
11. Ongecontroleerde of ernstige cardiovasculaire ziekte, inclusief myocardiinfarct of onstabiele angina binnen zes maanden vóór randomisatie, congestief hartfalen van graad III of IV zoals geclassificeerd door de New York

Heart Association (NYHA), ernstige hartritmestoornissen die met medicatie behandeld moeten worden, klinisch significante pericardaandoening of hartamyloidose.

12. Malabsorptiesyndroom, voorgeschiedenis van resectie van de maag of dunne darm, actieve colitis ulcerosa of ziekte van Crohn, partiële of complete darmobstructie of andere aandoeningen waarvan wordt verwacht dat ze de absorptie of farmacokinetiek van het onderzoeksgeneesmiddel veranderen.

13. Het krijgen van een andere antikankerbehandeling tijdens het krijgen van de in dit protocol bepaalde behandeling.

14. Gelijktijdig gebruik van een ander onderzoeksproduct tijdens het onderzoek of binnen de 30 dagen vóór randomisatie.

15. Elke andere klinische aandoening of voorgaande therapie die, volgens de opinie van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zouden maken voor het onderzoek.

16. Zwanger zijn of borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	03-01-2018
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Eflornithine
Generieke naam:	na
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lomustine
Generieke naam:	na
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2016-000089-45-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02796261
CCMO	NL61119.078.17