

Onderzoek naar TG02 bij oudere patiënten met een nieuw gediagnostiseerde glioblastoom of bij volwassenen met een recidief IDHwt anaplastisch stroomcytoma of glioblastoom: een fase Ib studie. .

Gepubliceerd: 27-02-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

- vaststellen van de aanbevolen fase 2 dosering van TGO2 in combinatie met radiotherapie bij oudere patiënten (leeftijd > 65 jaar) met IDHwt glioblastomen en anaplastisch astrocytomen zonder MGMT promotor methylatie- vaststellen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50615

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TG02 bij gliomen

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

anaplastisch astrocytoma IDHwt, glioblastoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: Adastral Pharmaceuticals, EORTC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anaplastisch astrocytoma, fase 1b, glioblastoma, TG02

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

groep A: bepaling MTD dosis TG02 in combinatie met radiotherapie

groep B: bepaling MTD dosis TG02 in combinatie met temozolomide

Groep C: progressie vrije overleving op 6 maanden

Secundaire uitkomstmaten

voor alle groepen: landmark en mediane totale en progressievrije overleving;

voor groep A en B kwaliteit van leven, voor groep C overleving zonder

neurologische en klinische achteruitgang, response rate en duur, het

bijwerkingen profiel; farmacokinetiek van TG02 op verschillende tijdstippen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prognose van patiënten met IDHwt glioblastomen en anaplastisch astrocytomen is slecht. De huidige behandeling bestaat uit gecombineerde chemoradiotherapie met temozolomide, maar is maar beperkt effectief. Bovendien is de prognose bij oudere patiënten slechter, en zijn bijwerkingen vaak meer uitgesproken. De effectiviteit van de toevoeging van temozolomide aan radiotherapie is in hoge mate afhankelijk van de MGMT promotor methyleringsstatus. Daarom wordt vaak bij ouderen en met een tumor met ongemethyleerde MGMT promotor temozolomide uit het behandelingsschema gelaten, en wordt bij patiënten met grotere tumoren en met MGMT promotor methylering gekozen voor behandeling met alleen chemotherapie. Indien glioblastomen recidiveren zijn de behandelingsopties vaak beperkt tot opnieuw chemotherapie, met beperkte respons kans en duur. Deze ziekte vormt

daarom onveranderd een 'clinically unmet need' waarvoor dringend nieuwe behandelingsopties nodig zijn.

Afwijkingen in Cyclin Dependent Kinases (CDK's) spelen een rol bij het ontstaan van veel maligniteiten. CDK inhibitors zijn inmiddels geregistreerd voor oa het mamma carcinoom. CDK's spelen ook een rol bij glioblastomen. TGO2 is een oraal in te nemen CDK9, 1, 2 5 en 7 remmer. CDK5 is betrokken bij het PI3K signaal systeem, en bij de migratie van glioblastoom cellen.

Doel van het onderzoek

- vaststellen van de aanbevolen fase 2 dosering van TGO2 in combinatie met radiotherapie bij oudere patienten (leeftijd > 65 jaar) met IDHwt glioblastomen en anaplastisch astrocytomen zonder MGMT promoter methylatie
- vaststellen van de aanbevolen fase 2 dosering van TGO2 in combinatie met temozolomide bij oudere patienten (leeftijd > 65 jaar) met IDHwt glioblastomen en anaplastisch astrocytomen zonder MGMT promoter methylatie
- vaststellen of single agent TGO2 voldoende activiteit heeft bij patienten met een recidief IDHwt glioblastomen of anaplastisch astrocytoom om verdere studies met TGO2 in die groep te rechtvaardigen

Onderzoeksopzet

Het onderzoek vindt plaats in drie groepen:

groep A: nieuw gediagnosticeerd glioblastoom of anaplastisch astrocytoom patiënt, IDHwt, MGMT ongemethyleerd, en leeftijd > 65 jaar: behandeling met TGO2 en radiotherapie 40 gy in 15 fracties; met TGO2 100 mg twee keer per week en dosis verhoging naar 150 mg twee keer per week of dosis reductie afhankelijk van de toxiciteit

groep B; nieuw gediagnosticeerd glioblastoom, of anaplastisch astrocytoom patiënt, IDHwt, MGMT gemethyleerd, en leeftijd > 65 jaar: behandeling met TGO2 en temozolomide standaard dag 1-5 elke 4 weken schema; met TGO2 100 mg twee keer per week en dosis verhoging naar 150 mg twee keer per week of dosis reductie afhankelijk van de toxiciteit

Groep C: glioblastoom, of anaplastisch astrocytoom patiënt, IDHwt 1e recidief na radiotherapie in combinatie met temozolomide, behandeling met TGO2 monotherapie 150 mg twee keer per week.

Onderzoeksproduct en/of interventie

groep A: behandeling met TGO2 en radiotherapie 40 gy in 15 fracties groep B: behandeling met TGO2 en temozolomide standaard dag 1-5 elke 4 weken schema Groep C: behandeling met TGO2 monotherapie

Inschatting van belasting en risico

de patiënten lopen het risico op bijwerkingen van TGO2, en ondergaan

additionele studie handelingen zoals 'kwaliteit van leven'-lijsten, wat frequentere poli controles en wat uitgebreidere bloedafnames.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av E Mounier 83/11
Brussel 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av E Mounier 83/11
Brussel 1200
BE

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)

Groep A, B

- nieuw gediagnosticeerd glioblastoom of anaplastisch astrocytoom,
IDHR-132H-niet mutant vastgesteld met immunohistochemie, en FFPE weefsel

beschikbaar voor centraal MGMT onderzoek,

- status na tenminste gedeeltelijk verwijdering van de tumor
- leeftijd > 65 jaar, en volgens de lokale onderzoeker niet eligible voor behandeling met gecombineerde chemoradiotherapie
- MRI hersenen binnen de 14 dagen voor start behandeling met TG02
- centrale bepaling van de MGMT promoter methylerings status, Group C
- 1e recidief glioblastoom of anaplastisch astrocytoma IDH-R132H niet gemuteerd, met beschikbaar tumorweefsel van de eerste resectie
- MRI hersenen verkregen op het moment van progressie of binnen de 14 dagen van de eerste dosis TG02, en aanwezigheid van een MRI van de hersenen voor vaststelling progressie middels centrale revisie
- recidief opgetreden meer dan 3 maanden na het eind van de 1e lijns behandeling met radiotherapie
- voor niet geopereerde patiënten: aanwezigheid van meetbare ziekte
- in geval van patiënten die zijn geopereerd voor het recidief: operatie verricht tenminste 2 weken voor de start van TG02, patiënten moeten hersteld zijn van de operatie en aanwezigheid van een direct post-operatieve MRI scan gemaakt binnen 72 uur van de operatie
- voor niet geopereerde patiënten: meetbare ziekte met minimale afmetingen van 10 x 10 mm volgens RANO criteria, gebaseerd op een scan gemaakt binnen de 2 weken voor registratie in de studie
- * 18 jaar oud
- Voor de 1e lijn behandeling de intentie tot behandeling met standaard RT/TMZ-->TMZ, minstens 1 dosis temozolomide toegediend gekregen; radiotherapie alleen of chemotherapie alleen als initiële behandeling zijn niet toegestaan, All groepen
- Karnofsky performance status 60 of hoger
- Hersteld van de effecten van eventuele reresectie, en van eventuele infecties en andere complicaties van de operatie
- adequate beenmerg reserve, lever en nier functie
- * WBC * 3 x10⁹/L
- * ANC * 1.5x10⁹/L
- * trombocyten * 100 x10⁹/L
- * Hemoglobine * 6.2 mmol/L
- * Bilirubine * 1.5 x ULN
- * ALT en AST * 2.5 x ULN
- * Cockcroft*Gault berekende of gemeten creatinine clearance van * 30 mL/min
- levensverwachting > 8 weken , - voor patiënten in de geslachtsrijpe leeftijd: adequate anticonceptie
- schriftelijke informed consent
- in staat orale medicatie in te nemen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Groep A, B

- niet eerder bestraald op het hoofd met bestralingsvelden die overlappen met de bestralingsvelden die nu nodig zijn
- behandeling van de tumor voor de resectie, Groep C:
- 1e lijns temozolomide gestaakt ivm toxiciteit
- niet eerder behandeld voor het recidief anders dan door operatie, All groepen:
- gebruik van enzym inducerende anti-epileptica in de 7 dagen voor de start van de behandeling met TG02
- ventriculaire ritmestoornissen of symptomatische geleidingsstoornissen in de 12 maanden voorafgaande aan de registratie in de studie
- geen decompensatio cordis (New York heart Association klasse III tot IV), symptomatische coronair ischemie, of in de afgelopen 6 maanden een myocardinfact doorgemaakt
- geen verlengd QTc interval (mannen: > 450 msec, vrouwen: > 470 msec)
- geen andere ernstige en ongecontroleerde ziektes
- contra indicaties voor MRI of MRI contrast middelen
- bekende HIV infecties of verkregen immuun deficiëntie syndroom
- andere maligniteiten behalve a) eerdere maligniteiten die met curatieve intentie meer dan drie jaar voor inclusie zijn behandeld; en b) goed controleerde basaal cel carcinomen, plaveisel cel carcinoom van de huid en carcinoma in situ van de cervix
- een negatieve serum of urine zwangerschapstest verricht binnen de 72 uur voor de 1e behandeling bij die vrouwen die kinderen kunnen krijgen, borstvoeding
- andere psychologische, familiale, sociologische en geografische factoren die kunnen interfereren met de behandeling of follow-up
- Geen overgevoeligheid voor bestanddelen van TG02, dacarbazine of temozolomide

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-09-2018

Aantal proefpersonen: 22

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: temozolomide
Generieke naam: temozolomide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: TG02
Generieke naam: TG02

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-12-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2018
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2019
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:	24-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2021
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	EUCTR2017-001029-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03224104
CCMO	NL64274.078.18