

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase III onderzoek naar AG-120 in combinatie met azacitidine bij proefpersonen * 18 jaar met eerder onbehandelde acute myeloïde leukemie met een IDH1-mutatie

Gepubliceerd: 30-06-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstelling:* Event-free survival (EFS) vergelijken tussen AG-120 + azacitidine en placebo + azacitidine. Belangrijkste secundaire doelstellingen:* Om de volledige remissie (CR) -snelheid tussen AG-120 + azacitidine en placebo + azacitidine...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53147

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Agios Studie voor IDH1 Mutatie in Acute Myeloïde Leukemie (AGILE)

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute Myeloïde Leukemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Institut de Recherches Internationales Servier

Overige ondersteuning: Agios Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AG120, AML, IDH1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is eindvrije overleving (EFS)

Secundaire uitkomstmaten

* CR-snelheid (CR gedefinieerd als beenmergontploffingen $<5\%$ en geen

Auer-staven, afwezigheid van extramedullaire ziekte, ANC $\geq 1,0 \times 10^9 / L$

$[1000 / \mu L]$, aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9 / L$ $[100.000 / \mu L]$ en

onafhankelijkheid van RBC-transfusies). Gevoeligheidsanalyses zullen worden

uitgevoerd om de robuustheid van de primaire analyseresultaten te onderzoeken

en zullen een analyse omvatten op basis van de gestratificeerde log-ranktest

volgens het Intent-to-Treat-principe, waarbij het tijdstip van terugval of

overlijden wordt bepaald aan de hand van de feitelijke datum van terugval of

overlijden zonder censuur voor ontbrekende ziektebeoordelingen of start van

daaropvolgende antikankertherapie.

* OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook.

* CR + CRh-snelheid (CRh wordt gedefinieerd als een CR met gedeeltelijk herstel

van perifere bloedtellingen waarbij ANC $> 0,5 \times 10^9 / L$ $[500 / \mu L]$ is en het

aantal bloedplaatjes $> 50 \times 10^9 / L$ [50.000 is $/ \mu L$]; CRh wordt afgeleid door de sponsor)

* ORR, gedefinieerd als de snelheid van CR, CRi (inclusief CRp), PR en MLFS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute myeloid leukemia is een agressieve hematologische maligniteit met een slechte prognose. Patiënten die niet beschouwd worden als kandidaten voor standaard intensieve chemotherapie (IC), omdat ze ouder zijn met comorbiditeit, slechte functioneringsstatus, of ziekte-gerelateerde negatieve prognostische risicofactoren, hebben vooral een slechte prognose met een overlevingsmediaan van 2 tot 10 maanden; deze patiënten worden vaak behandeld met BSC of laag intensieve therapiën zoals LDAC of hypomethylerende agentia, inclusief azacitidine. Azacitidine is een analoog van de pyrimidine nucleoside cytidine, een DNA methyltransferase inhibitor waarvan aangetoond is dat het geassocieerd is met een langdurende verlaging in promoter DNA methylatie en veranderde genexpressie in kritieke regulerende pathways. Daarnaast is azacitidine cytotoxisch. Behandeling met azacitidine heeft een aangetoonde klinische activiteit in AML en een bemoedigende mediaan Overall Survival (OS) van 9 tot 10 maanden bij patiënten die niet geschikt zijn voor standaard IC.

Mutaties in het IDH1 enzym zijn geïdentificeerd in verschillende tumoren, inclusief AML. Het resulterende mutant IDH eiwit zet alpha-ketoglutaaraat (*-KG) om naar de oncometaboliet 2-HG, waarvan aangetoond is dat het DNA hypermethylering veroorzaakt door het remmen van methylcytosinedioxygenase TET2 en histon hypermethylering door middel van competitieve inhibitie van *-KG-afhankelijke Jumonji-C histon demethylases, waardoor brede epigenetische veranderingen veroorzaakt worden en myeloïde differentiatie geblokkeerd wordt. AG-120 is een specifieke inhibitor van het IDH1 mutant eiwit; non-klinische studies hebben aangetoond dat AG-120 effectief de activiteit van het IDH mutant eiwit remt, waardoor 2-HG verminderd wordt in tumoren en de IDH mutatie-geïnduceerde histon- en DNA-hypermethylering terug gedraaid worden. Initiele klinische data van de lopende, open-label, fase I studie met alleen AG-120 bij proefpersonen met R/R AML (AG120-C-001) heeft aangetoond dat AG-120 over het algemeen goed wordt verdragen en de differentiatie van leukemische blastcellen in gang zet, wat uiteindelijk leidt tot een reductie in gemiddelde plasma 2-HG concentraties en bewijs van substantiele klinische activiteit.

Deze data wijst er op dat een combinatie van een remmer van het IDH1 mutant eiwit met een DNA methyltransferase remmer zoals azacitidine uiteindelijk

mogelijk voor een bijkomstig of een synergistisch antitumoreffect kan leiden. Azacitidine vermindert DNA methylatie niveaus niet specifiek, omdat het DNA methyltransferase activiteit remt, terwijl AG-120 indirect DNA methylatie niveaus remt door 2-HG uit te putten en enzymfunctie van α -KG-afhankelijke enzymen te herstellen. Een synergistische interactie tussen azacitidine en AG-120 kan een gecombineerde impact hebben op DNA methylatie, door op dezelfde DNA loci of mogelijk op verschillende loci. Daarnaast is aangetoond dat de combinatie van AG-120 en azacitidine differentiatie en apoptose verbeteren in een leukemische cellijn (TF-1) die een IDH mutatie (R132) bevat.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

* Event-free survival (EFS) vergelijken tussen AG-120 + azacitidine en placebo + azacitidine.

Belangrijkste secundaire doelstellingen:

* Om de volledige remissie (CR) -snelheid tussen AG-120 + azacitidine en placebo + azacitidine te vergelijken. EFS wordt gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot het optreden van overlijden ongeacht de reden, recidief van de ziekte na remissie of MLFS, progressieve ziekte, of niet bereiken van complete remissie (CR) of CR met incompleet hematologisch (neutrofielen en/of bloedplaatjes) herstel (CRi) (omvat CR met incompleet herstel van bloedplaatjes (CRp)) na 24 weken, wat het eerste optreedt, uitgaande van de door de onderzoeker beoordeelde responsen. Remissie wordt gedefinieerd als CR of CRi (waaronder CRp) na 24 weken. Als een proefpersoon geen CR of CRi (waaronder CRp) bereikt na 24 weken, wordt een proefpersoon op dat moment als EFS beschouwd. EFS zal worden gecensureerd als een nieuwe antikankerbehandeling wordt ingesteld mocht dit gebeuren vóór een EFS.

* De algehele overleving (OS) vergelijken tussen AG-120 + azacitidine en placebo + azacitidine. CR wordt gedefinieerd als: blasten in het beenmerg $< 5\%$ en geen Auer-staven; afwezigheid van extramedullaire ziekte; absoluut aantal neutrofielen (ANC) $> 1,0 \times 10^9/l$ ($1000/\mu l$); aantal bloedplaatjes $> 100 \times 10^9/l$ ($100.000/\mu l$); en geen afhankelijkheid van transfusies van rode bloedcellen.

* De complete remissie (op basis van de door de onderzoeker beoordeelde IWG-responscriteria voor AML) met partieel hematologisch herstel (CRh) vergelijken tussen AG-120 + azacitidine en placebo + azacitidine. CRh wordt gedefinieerd als een CR met partieel herstel van perifeer bloedbeeld ($< 5\%$ blasten in het beenmerg, bloedplaatjes $> 50.000/\mu l$, ANC $> 500/\mu l$) en zal door de sponsor worden afgeleid.

* Het objectieve-responspercentage (ORR) vergelijken tussen AG-120 + azacitidine en placebo + azacitidine, beoordeeld door de onderzoeker. ORR wordt gedefinieerd als het percentage CR, complete remissie met incompleet hematologisch (neutrofielen en/of bloedplaatjes) herstel (CRi [omvat CR met incompleet herstel van bloedplaatjes (CRp)]), partiële remissie (PR) en morfologisch leukemievrije toestand (MLFS). De beste respons wordt berekend aan de hand van de volgende hiërarchie: 1) CR; 2) CRi (waaronder CRp); 3) PR; en 4)

MLFS.

Onderzoeksopzet

AG120-C-009 is een mondiaal, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase III klinisch onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van AG-120 + azacitidine vs. placebo + azacitidine bij volwassen proefpersonen met eerder onbehandelde IDH1m AML die worden beschouwd als geschikte kandidaten voor niet-intensieve therapie.

Het primaire eindpunt (te weten OS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot aan het overlijden, ongeacht de reden. De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten zijn EFS, CR-percentage, CR- + CRh-percentage (met CRh afgeleid door sponsor), en ORR.

Na verstrekking van ondertekende geïnformeerde toestemming zullen alle proefpersonen screeningsprocedures ondergaan binnen 4 weken (28 dagen) voorafgaand aan randomisatie om geschiktheid te bepalen. Voor alle proefpersonen wordt genmutatieanalyse ter bevestiging van IDH1m op een monster van beenmerg en/of perifere bloed en kiembaanmutatieanalyse van een uitstrijkje van het wangslijmvlies uitgevoerd, en dit kan plaatsvinden voorafgaand aan het 28-daagse tijds kader voor screening. Bevestiging door het centrale laboratorium van IDH1m-status is vereist voor opname in het onderzoek. Bijkomende screeningsprocedures zijn onder andere: medische voorgeschiedenis en medicatiegeschiedenis; beenmergaspiratie/-biopsie voor morfologische analyses en cytogenetica; volledig lichamelijk onderzoek; lichaamsfuncties; elektrocardiogram (ecg) met 12 afleidingen; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) functionele status; echocardiografie (ECHO) of multi-gated acquisition (MUGA; niet toegestaan voor proefpersonen in Duitsland) scan voor linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF); klinisch laboratoriumonderzoek (hematologie, chemie, coagulatie, en zwangerschapstest op serum); beoordelingen inzake kwaliteit van leven (QoL); en verkennende biomarkertests.

Proefpersonen die in aanmerking komen voor onderzoeksbehandeling op grond van de screeningstests, zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor ontvangst van oraal AG-120 of bijpassend placebo, beide toegediend in combinatie met subcutaan (SC) of intraveneus (IV) azacitidine. Stratificatie van de randomisatie vindt plaats naar de novo status (de novo AML en secundair AML) en geografische regio (Verenigde Staten/Canada; West-Europa, Israël, en Australië; en rest van de wereld [ROW]).

De proefpersonen moeten minimaal 6 cycli met combinatietherapie ondergaan tenzij er sprake is van recidief na het behalen van een CR, CRi (waaronder CRp) of MLFS, ziekteprogressie nadat een proefpersoon eerder PR of stabiele ziekte had bereikt, onaanvaardbare toxiciteit (bijwerking), een bevestigde zwangerschap, terugtrekken door proefpersoon, beslissing van arts om behandeling te beëindigen, overtreding van protocol, overlijden of einde van het onderzoek.

De behandeling wordt als volgt toegediend:

- * Alle proefpersonen ontvangen azacitidine 75 mg/m²/dag SC of IV gedurende de eerste 1 week (7 dagen) (of op een schema van 5-2-2) van elke 4-weekse (28-daagse) cyclus in combinatie met AG 120 of placebo eenmaal daags (QD) op elke dag van de 4-weekse cyclus.

- * Proefpersonen moeten de behandeling met AG-120 of placebo + azacitidine blijven krijgen tot overlijden, recidief van de ziekte, ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit (bijwerking), bevestigde zwangerschap, terugtrekken door proefpersoon, beslissing van arts om behandeling te beëindigen, overtreding van protocol of einde van het onderzoek.

- o Ziekteprogressie (alleen gedefinieerd voor proefpersonen die eerder PR of stabiele ziekte hebben bereikt) wordt gedefinieerd als bewijs van een stijging van het percentage blasten in het beenmerg en/of stijging van het absolute aantal blasten in het bloed: 1) > 50% toename van beenmergblasten ten opzichte van de uitgangswaarden (er is een toename van minimaal 15 procentpunten vereist in gevallen met < 30% blasten in de uitgangssituatie); of aanhoudend percentage blasten in het beenmerg van > 70% gedurende minimaal 3 maanden; zonder ten minste een verbetering van 100% in ANC tot een absoluut niveau (> 500/μl, en/of bloedplaatjes tot > 50.000/μl niet getransfuseerd); 2) > 50% toename van perifere blasten (WBC × % blasten) tot > 25.000/μl bij afwezigheid van behandelingsgerelateerd differentiatiesyndroom; of 3) nieuwe extramedullaire ziekte. Alle bepalingen ten aanzien van blasten in het beenmerg, blasten in het perifere bloed en extramedullaire ziekte dienen te worden bevestigd door 2 opeenvolgende tests met een interval van 4 weken.

- o Proefpersonen met een respons van minder dan CR of CRi (waaronder CRp) na 24 weken of later kunnen de behandeling blijven gebruiken als het behandelingsvoordeel is aangetoond, gedefinieerd als één of meerdere van de volgende situaties: 1) Transfusie-onafhankelijkheid tijdens onderzoeksbehandeling; 2) ANC > 500/μl; of 3) bloedplaatjes > 50.000/μl.

Bij alle proefpersonen wordt de omvang van hun ziekte beoordeeld aan de hand van een beenmergaspiraats (en biopsie indien zorgstandaard) en monsters van perifere bloed bij screening en dag 1 (± 7 dagen) van week 9 en elke achtste week daarna (week 17, 25, enz.); aan het einde van de behandeling (EOT); elke achtste week gedurende de opvolging van de voorvalvrije overleving (EFS); volgens klinische indicatie; en/of op elk moment wanneer ziekteprogressie wordt vermoed. Het schema van ziektebeoordelingen mag niet worden gewijzigd vanwege veranderingen in de start van de behandelingscycli (bv. in geval van onderbreking van de behandeling die resulteert in een uitgestelde start van de daaropvolgende cycli).

Gedurende de behandeling zal de respons worden geëvalueerd door de onderzoeker op grond van de gewijzigde IWG-responscriteria voor AML en de richtlijnen van het European LeukemiaNet (ELN) om de status van de proefpersoon en voortzetting van de onderzoeksbehandeling te beoordelen. De responsbeoordelingen van de onderzoeker zullen worden gebruikt voor de analyse van alle relevante werkzaamheidseindpunten, tenzij anders gedefinieerd.

Alle proefpersonen zullen veiligheidsbeoordelingen ondergaan gedurende de behandelperiode. Deze omvatten lichamelijk onderzoek, lichaamsfuncties, ECOG PS, ecg, ECHO of MUGA voor LVEF volgens klinische indicatie (methode volgens de zorgstandaard van de instelling, waarbij dezelfde methode wordt gebruikt voor een individuele proefpersoon gedurende het gehele onderzoek; locaties in Duitsland mogen alleen ECHO gebruiken), klinisch laboratoriumonderzoek (hematologie, chemie en coagulatie), en beoordeling van bijwerkingen (AE's), bijwerkingen die speciale aandacht behoeven (AESI's), ernstige bijwerkingen (SAE's), AE's die leiden tot stopzetting of overlijden, en gelijktijdig medicatiegebruik. De ernst van de toxiciteit zal worden geclassificeerd volgens de Common Terminology Criteria voor bijwerkingen versie 4.03 van het National Cancer Institute.

De veiligheidsgegevens zullen regelmatig worden beoordeeld door een onafhankelijke gegevensbewakingscommissie (IDMC) om de veiligheid van de combinatietherapie te waarborgen. Deze beoordelingen zullen plaatsvinden nadat de eerste 6, 12, 24 en 36 proefpersonen 1 behandelcyclus hebben volbracht of zijn gestopt, wat het eerste optreedt. Daarna zullen er ongeveer elke 6 maanden veiligheidsbeoordelingen worden uitgevoerd tot het onderzoek wordt gedeblindeerd voor de definitieve werkzaamheidsanalyse.

Er zijn 2 geplande tussentijdse analyses voor OS. De eerste is een futiliteitsanalyse die zal worden uitgevoerd wanneer ongeveer 93 OS-gebeurtenissen hebben plaatsgevonden (ongeveer 26 maanden nadat de eerste proefpersoon is gerandomiseerd). De overweging om het onderzoek te stoppen zal zijn gebaseerd op evaluatie door de IDMC van de totale veiligheids- en werkzaamheidsgegevens die beschikbaar zijn op dat moment, inclusief een geobserveerd hazard ratio (HR) van OS $> 1,05$ (ten gunste van de arm met placebo + azacitidine arm), op grond van de gamma (-2) error spending functie. De tweede tussentijdse analyse, voor superioriteit, zal worden uitgevoerd wanneer er ongeveer 185 OS-gebeurtenissen hebben plaatsgevonden (ongeveer 39 maanden nadat de eerste proefpersoon is gerandomiseerd). Bij deze tussentijdse analyse zou het onderzoek kunnen worden stopgezet om werkzaamheidsredenen als de geobserveerde HR van OS is $\leq 0,691$ (eenzijdige p waarde $\leq 0,006$) ten gunste van de arm met AG-120 + azacitidine, op grond van de alfa spending function (O'Brien-Fleming) met behulp van de Lan-DeMets methode. De totale inclusieperiode zal naar verwachting 44 maanden bedragen en de duur van het onderzoek zal naar verwachting 54 maanden zijn. De uiteindelijke analyse van OS zal worden uitgevoerd nadat er 278 OS-gebeurtenissen hebben plaatsgevonden (ongeveer 54 maanden nadat de eerste proefpersoon is gerandomiseerd).

Alle patiënten moeten binnen 1 week na hun laatste dosis onderzoeksbehandeling (AG-120/placebo + azacitidine) een beoordeling voor het einde van de behandeling (EOT-beoordeling) ondergaan. Als een proefpersoon bij een regulier bezoek met de onderzoeksbehandeling stopt, kunnen tijdens dat bezoek EOT-beoordelingen worden uitgevoerd. Een veiligheidsbeoordeling na de behandeling zal worden ingepland 4 weken (± 3 dagen) na de laatste dosis

onderzoeksbehandeling. Alle proefpersonen die stoppen met de onderzoeksbehandeling zonder een van de volgende zaken * overlijden, recidief van de ziekte, ziekteprogressie, niet bereiken van CR of CRi (waaronder CRp) na 24 weken, intrekken van toestemming, of start van volgende antikankerbehandeling * zullen elke 8 weken worden gevolgd voor EFS totdat er 278 OS-gebeurtenissen hebben plaatsgevonden.

Er zal elke 8 weken contact worden opgenomen met alle proefpersonen die nog in leven zijn na een EFS voor overlevingsfollow-up tot aan overlijden, terugtrekken door proefpersoon, afronding van onderzoek door proefpersoon, beslissing van arts om behandeling te beëindigen of uit beeld raken voor follow-up, of tot er 278 OS-gebeurtenissen hebben plaatsgevonden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AG-120 (500 mg) of bijpassend placebo zal oraal QD (ongeveer elke 24 uur) gedurende week 1 t/m 4 in continue 4-weekse (28-daagse) cycli worden toegediend. Proefpersonen mogen de tabletten AG-120 of placebo met of zonder voedsel innemen. Proefpersonen moet worden verteld dat als ze de AG-120/placebo tabletten met voedsel innemen, ze dan een vetrijke maaltijd dienen te vermijden. Alle proefpersonen zal ook worden geadviseerd om grapefruit en grapefruitproducten te vermijden. Azacitidine zal SC of IV worden toegediend in een dosis van 75 mg/m²/dag gedurende 1 week elke 4 weken tot het einde van het onderzoek (tenzij de behandeling van de proefpersoon wordt gestopt), startend op dag 1 ($\pm$ 3 dagen). In het geval dat er 2 of minder doses worden gemist tijdens de toedieningsperiode van 7 dagen, moet de toediening worden voortgezet, zodat de proefpersoon de volledige 7 dagen therapie krijgt. Als er 3 of meer doses worden gemist tijdens de toedieningsperiode van 7 dagen, moet de onderzoeker contact opnemen met de medische monitor en zal er op individuele basis een besluit worden genomen over de toediening. Er zijn 7 volledige dagen azacitidine vereist, maar afhankelijk van de praktijk van de instelling is een schema toegestaan van 5 dagen met dagelijkse dosering, gevolgd door geen dosering in het weekend en 2 dagelijkse doseringen aan het begin van de volgende week. Op dagen waarop zowel AG-120/placebo als azacitidine wordt gegeven, wordt AG 120/placebo vóór azacitidine gegeven.

Inschatting van belasting en risico

De voorgeschreven onderzoeksmiddelen kunnen bijwerkingen geven.

- mogelijke bijwerkingen (adverse events) gerelateerd aan Vidaza (Azacitidine) zijn beschreven in de SmPC Vidaza
- mogelijke bijwerkingen (adverse events) gerelateerd aan AG-120 zijn beschreven in de investigator Brochure sectie 6.5 Potential risks.

Risico*s van bloedafname

Tijdens dit onderzoek worden kleine hoeveelheden bloed afgenomen uit een ader. Met dit bloed worden tests uitgevoerd zodat uw artsen kunnen zien hoe het met u gaat en om de hoeveelheden van bepaalde stoffen in bloed te meten. Bloedafname kan pijn veroorzaken op de plaats waar de naald wordt ingebracht, en er bestaat

een kleine kans op blauwe plekken en/of infectie op de prikplaats. Sommige mensen worden duizelig, krijgen maagklachten of vallen flauw wanneer hun bloed wordt afgenomen.

Risico's van beenmergaspiratie en/of -biopsie

De risico's van een beenmergaspiratie en/of -biopsie bestaan onder andere uit: pijn, roodheid, zwelling, overmatig bloeden, blauwe plekken of infectie op de plaats waar de naald wordt ingebracht. Er kan een allergische reactie optreden op het lokale verdovingsmiddel dat wordt gebruikt om de huid boven de biopsieplaats gevoelloos te maken.

Voor meer informatie over bijwerkingen en risico's kunt u terecht bij uw onderzoeksarts.

Stralingsbelasting

Bij de Multigated Acquisition (MUGA)-scan tijdens de screeningsbeoordelingen wordt gebruikgemaakt van radioactieve stoffen. De totale stralingsbelasting in dit onderzoek is ongeveer 10 mSv. Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ongeveer 2,5 mSv per jaar.

Als u vaker meedoet aan wetenschappelijk onderzoek met stralingsbelasting, bespreekt u dan met de onderzoeker of deelname nu verstandig is.

De straling die tijdens het onderzoek wordt gebruikt kan leiden tot schade aan uw gezondheid. Dit risico is echter klein. Wel adviseren we u de komende tijd niet nogmaals aan een wetenschappelijk onderzoek met stralingsbelasting mee te doen. Onderzoek of behandeling met straling om een medische reden is geen bezwaar.

Benefit

Isocitraatdehydrogenase 1 (IDH1) is een eiwit dat is betrokken bij de normale celstofwisseling, het proces waardoor uw lichaamscellen energie krijgen. Bij bepaalde soorten ziekten (zoals AML) is een afwijkende vorm van het IDH1-eiwit aanwezig in de kankercellen. Wanneer IDH1 in deze vorm aanwezig is, zorgt dit voor te veel 2-hydroxyglutaraat (2-HG), een stof die in lage concentraties in normale cellen aanwezig is. Wanneer te veel 2-HG aanwezig is, kan dit belemmeren dat onrijpe cellen uitgroeien tot normaal functionerende cellen, wat kan resulteren in leukemie.

AG-120 kan het afwijkende IDH1-eiwit blokkeren en kan de concentratie 2-HG in zieke cellen tot een normale concentratie verlagen.

Per 16 januari 2020 zijn, cumulatief gezien, ongeveer 2187 proefpersonen/patiënten blootgesteld aan 1 of meer doses ivosidenib (AG-120), waarbij de meeste proefpersonen/patiënten werden blootgesteld in klinische onderzoeken en in de postmarketing setting. Ivosidenib (AG-120) is gegeven aan ongeveer 171 gezonde vrijwilligers en er zijn geen ernstige bijwerkingen vastgesteld die verband houden met ivosidenib (AG-120). In de klinische setting, hebben 897 proefpersonen ivosidenib (AG-120) gekregen, samen met 189 proefpersonen die ivosidenib hebben gekregen in uitgebreide/compassionate use programma's, investigator-sponsored studies en partner studies. Bovendien

ontvingen 1101 patiënten ivosidenib (AG-120) in de postmarketing setting.

Contactpersonen

Publiek

Institut de Recherches Internationales Servier

rue Carnot 50
Suresnes Cedex 92284
FR

Wetenschappelijk

Institut de Recherches Internationales Servier

rue Carnot 50
Suresnes Cedex 92284
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om voor inclusie in het onderzoek in aanmerking te komen moeten proefpersonen voldoen aan elk van de volgende criteria:

1. *18 jaar oud zijn en voldoen aan minstens een van de volgende criteria voor het definiëren van niet-geschiktheid voor intensieve inductiechemotherapie (IC): a. * 75 jaar oud b. ECOG PS = 2 c. Ernstige hartaandoening (bijv.

Congestief hartfalen waarvoor behandeling nodig is, LVEF $\leq$ 50% of chronische stabiele angina pectoris) d. Ernstige longaandoening (bijv. Diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide $\leq$ 65% of forced expiratory volume in 1 second $\leq$ 65%) e. Creatinine clearance $<$ 45 mL/minute f. Bilirubin $>$ 1.5 times upper limit of normal ($\times$ ULN) g. Any other comorbidity that the Investigator judges to be incompatible with intensive IC must be reviewed and approved by the Medical Monitor before study enrollment. of geforceerd expiratoir volume in 1 seconde $\leq$ 65%) e. Creatinineklaring $<$ 45 ml / minuut f. Bilirubine $>$ 1,5 keer de bovengrens van normaal ($\times$ ULN) g. Elke andere comorbiditeit die volgens de onderzoeker onverenigbaar is met intensieve IC, moet worden beoordeeld en goedgekeurd door de medische monitor voor inclusie. , 2. Eerder onbehandelde AML hebben, gedefinieerd volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), met $\leq$ 20% leukemische blasten in het beenmerg. Proefpersonen met alleen extramedullaire ziekte (d.w.z. geen AML detecteerbaar in beenmerg en geen AML detecteerbaar in perifeer bloed) komen niet in aanmerking voor het onderzoek., 3. Een IDH1-mutatie hebben die resulteert in een R132C, R132G, R132H, R132L, of R132S substitutie, vastgesteld door een centraal laboratorium, in een monster van hun beenmerg (of perifeer bloed monster indien beenmerg monster niet beschikbaar is). (NB. Lokaal testen voor geschiktheid en randomisatie is toegestaan met goedkeuring van de medische monitor; de resultaten moeten echter wel tonen dat een IDH1 mutatie resulteert in een R132C, R132G, R132H, R132L, of R132S substitutie. Beenmerg monster (of perifeer bloedmonsters indien beenmerg aspiraats monster is niet beschikbaar met goedkeuring van medische monitor) moeten ontvangen zijn door het centrale laboratorium voor centrale tests met bewijs van verzending, voor randomisatie.), 4. Een ECOG-PS score van 0 t/m 2 hebben., 5. Toereikende leverfunctie hebben, wat blijkt uit:

- a. Serumgehalte van totale bilirubine $\leq$ 2 maal de bovengrens van normaal ($\times$ ULN), tenzij dit wordt toegeschreven aan de ziekte van Gilbert of onderliggende leukemie, waarbij het $<$ 3 $\times$ ULN moet zijn
- b. Aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) en alkalische fosfatase (ALP) $\leq$ 3,0 $\times$ ULN, tenzij die worden toegeschreven aan onderliggende leukemie, 6. Toereikende nierfunctie hebben, wat blijkt uit serumcreatininegehalte $\leq$ 2,0 $\times$ ULN of creatinineklaring $>$ 30 ml/min op basis van de glomerulaire filtratiesnelheid volgens Cockcroft-Gault., 7. Instemmen met de periodieke verzameling van bloed- en beenmergmonsters., 8. In staat zijn om een informatie- en toestemmingsformulier (ICF) te begrijpen en bereid zijn dit te ondertekenen. Een wettelijke vertegenwoordiger kan toestemming geven namens een proefpersoon die anders niet in staat is om geïnformeerde toestemming te geven, indien dit aanvaardbaar is voor en wordt goedgekeurd door het institutionele toezichtsorgaan (IRB)/de onafhankelijke ethische commissie (IEC) van het centrum., 9. Bereid zijn vragenlijsten inzake kwaliteit van leven in te vullen gedurende de onderzoeksbehandeling en op vastgestelde tijdpunten na stopzetting van de behandeling., 10. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten vóór de start van de onderzoekstherapie een negatieve zwangerschapstest op serum hebben. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, worden gedefinieerd als geslachtsrijpe vrouwen die geen hysterectomie,

bilaterale oöforectomie of tubaocclusie hebben ondergaan of die gedurende ten minste 24 opeenvolgende maanden niet van nature postmenopauzaal zijn geweest. Vrouwen die zwanger kunnen worden, alsook vruchtbare mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten instemmen met het gebruik van 2 effectieve anticonceptiemethoden (waaronder minimaal 1 barrièremethode) gedurende het onderzoek vanaf het moment van het geven van de geïnformeerde toestemming tot en met 90 dagen (vrouwen en mannen) na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Effectieve anticonceptiemethoden worden gedefinieerd als hormonale orale voorbehoedsmiddelen, prikpil, anticonceptiepleisters, spiraaltjes, hormoonspiraaltjes, bilaterale tubaligatie, condooms met zaaddodend middel, of sterilisatie van de mannelijke partner.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan de onderstaande criteria voldoen, mogen niet meedoen aan het onderzoek.

1. Kandidaat zijn voor intensieve inductiechemotherapie (IC) voor hun AML., 2. Eerdere behandeling hebben ondergaan voor AML met uitzondering van niet-oncolytische behandelingen om de ziekte te stabiliseren, zoals hydroxyureum of leukaferese. , 3. Een hypomethylerend middel voor myelodysplastisch syndroom (MDS) hebben gekregen., 4. Proefpersonen die eerder een behandeling voor een antecedent hematologische stoornis, inclusief onderzoeksmiddelen, mogen niet worden gerandomiseerd tot een uitwasperiode van minimaal 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel is verstreken sinds de laatste dosis van dat middel. , 5. Een eerdere behandeling met een IDH1-remmer hebben gevolgd. , 6. Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van AG-120, bijpassend placebo of azacitidine hebben., 7. Een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft., 8. Bekende sterke cytochroom P450 (CYP) 3A4-inductoren of gevoelige CYP3A4-substraatgeneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster gebruiken, tenzij ze kunnen worden overgezet op andere medicatie binnen * 5 halfwaardetijden vóór dosering. , Uitsluitingscriterium # 9 is verwijderd in protocolwijziging 5, versie 6.0. 10. Een actieve, ongecontroleerde systemische infectie met een schimmel, bacterie of virus zonder verbetering hebben, ondanks geschikte antibiotica, antivirale therapie, en/of een andere behandeling., 11. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van maligniteit, anders dan MDS of myeloproliferatieve stoornis, tenzij zij gedurende *1 jaar vóór de start van de onderzoeksbehandeling vrij van de ziekte zijn geweest. Proefpersonen met de volgende voorgeschiedenis/gelijktijdig voorkomende aandoeningen of vergelijkbare indolente kankervorm mogen echter wel deelnemen aan het onderzoek:
 - a. Basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid
 - b. Carcinoma in situ van de baarmoederhals
 - c. Carcinoma in situ van de borst
 - d. Incidentele histologische bevinding van prostaatkanker, 12. Significante actieve hartziekte binnen de 6 maanden voorafgaand aan de start van de

onderzoeksbehandeling, waaronder congestief hartfalen van New York Heart Association (NYHA)-klasse III of IV; myocardinfarct, instabiele angina en/of beroerte. , 13. QT-interval gecorrigeerd voor de hartfrequentie met gebruikmaking van de methode van Fridericia (QTcF) * 450 ms of andere factoren die het risico op QT-verlenging of aritmische voorvallen (bv. NYHA klasse III of IV congestief hartfalen, hypokaliëmie, familiegeschiedenis van lang-QT-intervalsyndroom) verhogen. Proefpersonen met een verlengde QTcF-interval in de situatie van bundeltakblok mogen deelnemen aan het onderzoek., 14. Een bekende infectie die wordt veroorzaakt door humaan immunodeficiëntievirus of actieve hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus die niet met behandeling onder controle kan worden gebracht., 15. Dysfagie, kortedarmsyndroom, gastroparese of andere aandoeningen die de inname of gastro-intestinale absorptie van oraal toegediende geneesmiddelen beperken. , 16. Ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk > 180 mmHg of diastolische bloeddruk > 100 mmHg). , 17. Klinische symptomen die wijzen op actieve leukemie van het centraal zenuwstelsel (CZS) of bekende CZS-leukemie. Evaluatie van cerebrospinaal vocht tijdens de screening is alleen vereist als er een klinisch vermoeden is van betrokkenheid van het CZS bij leukemie tijdens de screening., 18. Onmiddellijk levensbedreigende, ernstige complicaties van leukemie, zoals ongecontroleerde bloedingen, pneumonie met hypoxie of sepsis, en/of gedissemineerde intravasculaire coagulatie. , 19. Elke andere medische of psychologische aandoening die volgens de onderzoeker waarschijnlijk het vermogen van de proefpersoon om geïnformeerde toestemming te geven of aan het onderzoek deel te nemen, zal verstoren., 20. Medicatie nemen waarvan bekend is dat het de QT interval verlengt, tenzij ze over kunnen gaan op andere medicatie binnen *5 halfwaardetijd voor dosering, of tenzij de medicatie goed gemonitord kan worden gedurende de studie. (Als gelijkwaardige medicatie niet beschikbaar is, zal op hartslag gecorrigeerde QT interval (QTc) nauw gemonitord worden). 21. Personen met een bekende medische geschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 19-02-2018

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Ivosidenib

Generieke naam: Ivosidenib

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Vidaza

Generieke naam: Azacitidine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	15-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-08-2022
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	EUCTR2016-004907-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03173248
CCMO	NL61316.056.17