

Een multicenter, open-label fase 1-veiligheidsonderzoek naar AG-120 of AG-221 in combinatie met inductietherapie en consolidatietherapie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie met een IDH1- en/of IDH2-mutatie

Gepubliceerd: 24-03-2016 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is: • Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AG-120 en AG-221 wanneer toegediend met inductie- en consolidatietherapie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53153

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AG120-221-C-001

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute myeloïde leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S)

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AG120/AG221, IDH1/2 mutation, Nieuw gediagnostiseerd AML

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Veiligheidsuitkomstmaten

Veiligheid zal worden geëvalueerd aan de hand van:

- Dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's)
- Bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's) en AE's die leiden tot stopzetting van de behandeling
- Resultaten van laboratoriumonderzoek naar de veiligheid, lichamelijk onderzoek, lichaamsfuncties, 12-afleidingen-elektrocardiogrammen (ecg's), linkerventriculaire ejectiefractie (LVEF) en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancesstatus (PS)
- Blootstelling aan het geneesmiddel, inclusief dosisintensiteiten en dosisaanpassingen

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische en farmacodynamische uitkomstmaten

Het PK en PD profiel van AG-120 en AG-221 zal worden geëvalueerd aan de hand

van:

- Plasmaconcentraties en PK parameters van AG-120 of AG-221 en de belangrijkste metaboliet hiervan, AGI-16903;
- 2-HG concentraties in plasma en beenmerg;
- PK/PD relatie van AG-120 of AG-221 en 2-HG in plasma.

Uitkomstmaten ten aanzien van klinische activiteit

De klinische activiteit van AG-120 en AG-221 in combinatie met AML-

inductie- en -consolidatietherapie zal worden geëvalueerd aan de hand van:

- Percentage complete remissie (CRR)
- Objectief responspercentage (ORR) vastgesteld door de onderzoeker, waaronder complete remissie (CR), CR met incompleet hematologisch herstel - neutrofielen en/of bloedplaatjes (CRi [omvat CR met incompleet herstel van bloedplaatjes (CRp)]), partiële remissie (PR) en morfologisch leukemievrije toestand (MLFS)
- Door studiesponsor bepaalde CR + morfologisch complete remissie met percentage partieel hematologisch herstel (CRh), gedefinieerd als perifere bloedtelling (<5% beenmergblasten, bloedplaatjes >50.000/ μ L, ANC>500/ μ L)
- Duur van de respons (DOR) en duur van CR (DOCR)
- Duur van CR + CRh
- Tijd tot de respons (TTR) en tijd tot CR (TTCR)
- Tijd tot CR + CRh
- Voorvalvrije overleving (EFS)
- Totale overleving (OS)

Exploratieve uitkomstmaten

- Moleculaire MRD door IDH1- of IDH2-VAF
- MRD door multiparameter flow cytometrie
- Evaluatie van een verscheidenheid aan gevestigde en exploratieve biomarkers voor morfologische, functionele, metabolische en biologische veranderingen in de loop van de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AG-120 en AG-221 zijn nieuwe middelen en zijn krachtige remmers van IDH mutante eiwitten (IDH1 en IDH2, respectievelijk). Remming door kleine moleculen van het mutant IDH eiwit vertegenwoordigt een gerichte aanpak van de behandeling van kanker. Directe remming van de gain-of-function activiteit van het IDH gemuteerde eiwit is bedoeld om de productie van de oncogene metaboliet 2-HG remmen. AG-120 en AG-221 zijn uitgebreid geëvalueerd in niet-klinische studies en is aangetoond dat ze de gain-of-function activiteit effectief remmen van het gemuteerde eiwit dat leidt tot > 90% vermindering van de potentiële oncometabolite 2-HG in de tumor.

Voorlopige klinische gegevens hebben aangetoond dat de middelen veilig zijn en goed zijn te verdragen bij doses die zijn geëvalueerd. Aanzienlijke verlaging van de gemiddelde plasma 2-HG-concentraties zijn waargenomen in patiënten behandeld met AG-120 en AG-221, en tekenen van klinische activiteit.

Deze fase 1 studie is ontworpen om te bepalen of AG-120 en AG-221 veilig is en of ze klinische activiteit tonen bij patiënten met AML inductie en consolidatie therapie, en om de aanbevolen fase 2 dosis (RP2D) voor de combinatiebehandeling te bepalen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

- Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AG-120 en AG-221 wanneer toegediend met inductie- en consolidatietherapie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML) met een isocitraatdehydrogenase-1 (IDH1)- en/of isocitraatdehydrogenase-2 (IDH2)-mutatie

Secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Het karakteriseren van de farmacokinetiek van AG-120 en AG-221 in plasmamonsters wanneer toegediend met AML-inductietherapie en -consolidatietherapie;
- Het vaststellen van de aanbevolen fase 2-dosering (RP2D) van AG-120 en AG-221 wanneer toegediend met AML-inductie- en -consolidatietherapie;
- Het evalueren van 2-hydroxyglutaraat (2-HG)-gehalten in plasma;
- Het evalueren van de klinische activiteit van AG-120 en AG-221 in combinatie met AML-inductie- en -consolidatietherapie;

Exploratieve doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Het evalueren van de farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) relatie tussen AG-120 of AG-221 en 2-HG-remming in plasma;
- Het evalueren van PK van de anthracyclines en diens metabolieten in plasma wanneer toegediend met AG-120 of AG-221;
- Het karakteriseren van de effecten van AG-120 en AG-221 (wanneer toegediend met inductie- en consolidatietherapie) op AML aan de hand van de bepaling van veranderingen in cellulaire differentiatie en veranderingen in histon- en desoxyribonucleïnezuur (DNA)-methylatieprofielen van cellen met IDH1- en/of IDH2-mutaties en wildtype leukemie cellen;
- Het evalueren van de genmutatiestatus, algemene genexpressieprofielen en andere mogelijke prognostische markers (bv. cytogenetica) in cellen met IDH1- en/of IDH2-gemuteerde leukemie cellen en plasma, alsook in populaties van IDH-wildtype-cellen, ter bestudering van voorspellers van antileukemieactiviteit en/of resistentie;
- Het evalueren van 'minimal-residual disease' (MRD)/leukemische stamcellen (LSCs) met gebruikmaking van multiparameter-flowcytometrie (MFC) en moleculaire technieken.
- Het evalueren van IDH1 of IDH2 variant allel fractie (VAF) in bloed- of beenmergmonsters voor en na inductie, behandeling en consolidatiecycli.

Onderzoeksopzet

AG120-221-C-001 is een open-label, multicenter, klinisch fase 1-onderzoek voor het evalueren van de veiligheid van AG-120 en AG-221 in combinatie met AML-inductie- en -consolidatietherapie. In het onderzoek zullen maximaal 2 doseringsniveaus van AG-120 bij proefpersonen met een IDH1-mutatie en maximaal 2 doseringsniveaus van AG-221 bij proefpersonen met een IDH2-mutatie worden geëvalueerd. AG-120 of AG-221 zullen worden toegediend met 2 soorten AML-inductietherapie (cytarabine met ofwel daunorubicine, ofwel idarubicine) en 2 soorten AML-consolidatietherapie (mitoxantron met etoposide [ME] of cytarabine). Voor proefpersonen die een tweevoudige (IDH1- en IDH2-) mutatie hebben, zal de toekenning aan AG-120 of AG-221 gebaseerd zijn op de beslissing van de onderzoeker en de onderzoekssponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een enkelvoudige dosis AG-120 of AG-221 zal oraal worden toegediend, te beginnen op dag 1 van de inductie voorafgaand aan daunorubicine/idarubicine en cytarabine, en vervolgens dagelijks tot en met de beëindiging van de behandeling of het einde van het onderzoek. Alternatieve doseringschema's voor AG-120 of AG-221 gedurende de inductie- en consolidatiecycli mogen verkend worden met goedkeuring van de onderzoekssponsor (bv. beginnen met AG-120 of AG-221 nadat in de inductietherapie de anthracycline toediening voltooid is). De doses AG-120 of AG-221 moeten binnen ± 4 uur voor of na het geplande tijdstip worden ingenomen iedere dag op ongeveer dezelfde tijd. Iedere dagelijkse AG-221-dosis dient 2 uur na het vasten te worden ingenomen (water is toegestaan), en de inname van voedsel dient tot ten minste 1 uur na toediening van AG-221 te worden vermeden. Proefpersonen mogen AG-120 tabletten met of zonder voedsel innemen. Als proefpersonen AG-120 met voedsel innemen, dienen ze een maaltijd met veel vet te vermijden. Proefpersonen moeten worden geïnstrueerd om de tabletten in zijn geheel in te slikken en niet op de tabletten te kauwen. Alle patiënten wordt geadviseerd om grapefruit en grapefruitproducten te vermijden. De dosis AG-120 die aan proefpersonen met een IDH1-mutatie zal worden toegediend, is 500 mg (tenzij er vanwege DLT's een dosisverlaging naar 250 mg is, zoals boven beschreven). De dosis AG-221 die aan proefpersonen met een IDH2-mutatie zal worden toegediend is 100 mg, tenzij er een dosisreductie naar 50 mg is door dosisbeperkende toxiciteiten. Er is voor AG-120 of AG-221 geen dosisescalatie binnen patiënten toegestaan tijdens inductie- of consolidatietherapie. Proefpersonen die na consolidatie verder gaan met de onderhoudstherapie kunnen gedurende maximaal 2 jaar vanaf dag 1 van de eerste inductiecyclus of tot relaps, ziekteprogressie of een onacceptabele toxiciteit of hematopoietische stamceltransplantatie, dagelijks AG-120 of AG-221 krijgen. Proefpersonen zullen verder gaan met de behandeling bij hun huidige dosis. Alternatieve doseringsschema's voor AG-120 of AG-221, inclusief toediening van verschillende doseringschema's in gelijktijdige cohorten, kunnen worden onderzocht indien goedgekeurd door het klinische onderzoeksteam.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De deelnemer zal extra bezoeken aan het ziekenhuis afleggen, de instructies moeten opvolgen voor deelname aan het onderzoek en extra procedures/testen ondergaan die vanwege het onderzoek worden uitgevoerd.

Risico:

Bijwerkingen van AG-120

AG-120 is aan proefdieren toegediend om erachter te komen welke mogelijke bijwerkingen kunnen worden verwacht als het aan mensen wordt gegeven. AG-120 is ook aan in totaal 66 gezonde vrijwilligers gegeven en er werden geen ernstige bijwerkingen gezien. AG-120 is ook bestudeerd bij ongeveer 412 patiënten met kanker.

AG-120 kan veranderingen veroorzaken in de elektrische activiteit van het hart, QT-verlenging genaamd. QT-verlenging kan leiden tot een onregelmatige hartslag die levensbedreigend kan zijn.

AG-120 alleen is in een klinisch onderzoek gegeven aan patiënten met een

vergevoerd stadium van bloedkanker. Een opmerkelijke bijwerking van AG-120 is het *differentiatiesyndroom*, dat is beschreven bij andere middelen gericht tegen leukemie. Het differentiatiesyndroom is een aandoening die een of meer van de volgende symptomen kan omvatten: onverklaarde koorts, kortademigheid, hoog aantal witte bloedcellen (bloedcellen die infecties bestrijden), hoog aantal bloedplaatjes (bloedcellen die bij de stolling helpen) en/of vocht in of rond de longen of het hart. Er kan dan verdere medische behandeling nodig zijn.

Andere ernstige, mogelijk levensbedreigende bijwerkingen kunnen onder meer bestaan uit zwakheid, verlies van spierfunctie, doof gevoel, tintelend of branderig gevoel dat wordt veroorzaakt door schade aan zenuwen en het zenuwstelsel.

Het tumorlyssyndroom (TLS) is opgetreden bij patiënten die AG-120 ontvingen. TLS wordt veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen in reactie op een behandeling. Dit kan leiden tot problemen met normale lichaamsfuncties en tot zwakte, lage bloeddruk, spierkrampen, nierschade, onregelmatige hartslag en/of schade aan andere organen. TLS kan levensbedreigend zijn.

Bij sommige patiënten kwamen verhoogde uitslagen van leverfunctietests voor. Dit kan in verband worden gebracht met vermoeidheid en geelzucht (gele huid en ogen).

De bijwerkingen die zeer vaak (dat wil zeggen bij 10% of meer van de patiënten) zijn gemeld in klinisch onderzoek naar voortgeschreden bloedkankers, worden hieronder opgesomd:

- vermoeidheid (heel moe zijn)
- diarree
- misselijkheid
- toename van het aantal witte bloedcellen (bloedcellen die infecties helpen bestrijden)
- koorts en koorts met een zeer laag aantal witte bloedcellen
- zwelling van armen en benen
- een afname van het aantal rode bloedcellen in het bloed, waardoor u zich zwak of moe kunt voelen (anemie)
- kortademigheid
- obstipatie
- pijn in gewrichten
- braken
- hoesten
- verminderde eetlust
- uitslag
- zwakte
- longontsteking
- lage bloeddruk
- mondzweertjes
- een verlaging van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die helpen bij de

stolling)

Vaak voorkomende ernstige bijwerkingen (bijwerkingen waarvoor opname in het ziekenhuis nodig kan zijn) die werden gezien bij meer dan 5% van de patiënten die AG-120 kregen in onderzoek naar bloedkankers in een vergevorderd stadium:

- toename van het aantal witte bloedcellen (bloedcellen die infecties helpen bestrijden)
- koorts en koorts met een zeer laag aantal witte bloedcellen
- longontsteking
- een ernstige infectie door het hele lichaam (sepsis)

Andere ernstige bijwerkingen waren respiratoir falen (ernstige problemen met de ademhaling) (2,5%) en lage bloeddruk (3,4%).

AG-120 alleen is gegeven aan patiënten met vaste tumoren, met inbegrip van glioom (een soort kanker van de hersenen). Bijwerkingen die in dit klinisch onderzoek zeer vaak werden gemeld (dat wil zeggen bij 10% of meer van de patiënten) worden hieronder opgesomd:

- misselijkheid
- vermoeidheid
- diarree

Andere bijwerkingen die werden gezien bij minder dan 10% van de patiënten in het onderzoek naar vaste tumoren, met inbegrip van glioom, zijn:

- braken
- een afname van het aantal rode bloedcellen waardoor u zich zwak of moe kunt voelen (anemie)
- hoofdpijn
- buikpijn
- ophoping van vocht in de buik

• lage natriumspiegel (natrium is een soort zout of chemische stof in het lichaam die de bloeddruk en de functie van spieren en zenuwen helpt reguleren)

Bij twee niet-menselijke soorten is langdurig (28 dagen) veiligheidsonderzoek uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in mogelijke bijwerkingen die relevant kunnen zijn voor mensen. Bij dit onderzoek is een gedegen plan opgesteld om de verwachte en/of onverwachte bijwerkingen die zich kunnen voordoen vast te stellen en te behandelen. Op basis van de uitgevoerde 28-daagse veiligheidsonderzoeken zullen onder andere de volgende belangrijke functies in de gaten worden gehouden:

- hartritme en -functie
- leverfunctie
- nierfunctie
- beenmergfunctie: witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes

De effecten van AG-120 in combinatie met geneesmiddelen, voedsel of alcohol zijn niet bekend. Praat met uw arts over het gebruik van alcohol, geneesmiddelen (vrij verkrijgbaar, op recept verkrijgbaar) of drugs, voordat u AG-120 gaat gebruiken. U mag geen grapefruit eten of grapefruitsap drinken zolang u AG-120 gebruikt.

Bijwerkingen van AG-221

Differentiatiesyndroom (komt zeer vaak voor, de kans hierop is meer dan 10%): Differentiatiesyndroom is alleen gemeld bij proefpersonen met bloedkanker en werd niet gezien bij proefpersonen met andere vormen van kanker of bij gezonde vrijwilligers.

Symptomen van het differentiatiesyndroom zijn onder andere kortademigheid (dyspneu) of moeilijk ademen waarvoor mogelijk aanvullende zuurstof nodig is (ademnood); koorts (pyrexie); huiduitslag; zwelling van de benen (oedeem perifeer); een ophoping van vocht in de longen (longinfiltraten), rond de longen (pleurale effusie) en rond het hart (pericardiale effusie) en een toename van creatinine in het bloed (toename bloedcreatinine). Dit syndroom wordt behandeld door aanvullende medicatie (steroïden) te geven.

Leukocytose niet veroorzaakt door infecties (zeer vaak voorkomend, komt voor bij ten minste 1 op de 10 mensen):

Leukocytose is gemeld bij proefpersonen met bloedkanker die werden behandeld met enasidenib (AG-221) en werd niet gezien bij proefpersonen met andere vormen van kanker of bij gezonde vrijwilligers. Leukocytose houdt in dat u een grotere hoeveelheid witte bloedcellen (cellen die infectie bestrijden) in uw bloed hebt dan normaal. Dit treedt normaal gesproken op in geval van infecties. Met dit onderzoeksgeneesmiddel trad leukocytose soms op zonder dat er sprake was van een infectie.

Tumorlyssyndroom (komt vaak voor, bij ten minste 1 op de 100 mensen):

Het tumorlyssyndroom (TLS) is gemeld bij patiënten met bloedkanker die werden behandeld met AG-221 en veroorzaakt chemische afwijkingen in uw bloed zoals hogere kalium- en fosforniveaus dan normaal of lage calciumniveaus met een verhoging van de urinezuurconcentraties (hyperurikemie). Het tumorlyssyndroom kan optreden na het differentiatiesyndroom. Het tumorlyssyndroom kan de nierfunctie aantasten en wordt behandeld door toediening van extra vocht (hydratatie) of andere geneesmiddelen.

Diarree, misselijkheid, overgeven, verminderde eetlust en smaakveranderingen (zeer vaak, treedt op bij ten minste 1 op de 10 mensen):

Diarree, misselijkheid, overgeven, verminderde eetlust en smaakveranderingen (dysgeusie) werden doorgaans gemeld aan het begin van de behandeling.

Toegenomen bilirubine in het bloed (zeer vaak voorkomend, treedt op bij ten minste 1 op de 10 mensen):

Het onderzoeksgeneesmiddel vertraagt de afbraak van bilirubine (een labwaarde voor de leverfunctie) in het bloed, waardoor h

Contactpersonen

Publiek

Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S)

route 128 22
Gif sur Yvette 91190
FR

Wetenschappelijk

Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S)

route 128 22
Gif sur Yvette 91190
FR

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)

1. ≥ 18 jaar oud
2. In het verleden onbehandelde AML (de novo of secundair), gedefinieerd volgens criteria van de WHO, exclusief APL [AML met t(15;17)], met plaatselijk gedocumenteerde IDH1- en/of IDH2-genmutatie en gepland voor inductietherapie, gevolgd door consolidatietherapie. Secundaire AML wordt gedefinieerd als AML die ontstaat na myelodysplastische syndromen (MDS) of een andere antecedente hematologische stoornis (AHD), of AML die ontstaat na blootstelling aan genotoxische factoren waaronder bestralings- en/of chemotherapie. Patiënten

kunnen eerdere behandeling met hypomethylerende middelen (HMA's) voor MDS hebben gehad, mits de laatste toegediende dosis meer dan 14 dagen voor de start van de studiemedicatie heeft plaatsgevonden.

3. ECOG-PS score van 0 tot 2

4. Toereikende leverfunctie, zoals blijkt uit:

a. Serumgehalte van totale bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, tenzij geacht te wijten te zijn aan de ziekte van Gilbert, een genmutatie in UGT1A1 (alleen voor proefpersonen die AG-221 zullen krijgen) of leukemische betrokkenheid, na goedkeuring door de onderzoekssponsor

b. Aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) en alkalische fosfatase (ALP) $\leq 3,0 \times \text{ULN}$, tenzij die geacht te wijten te zijn aan leukemische betrokkenheid, na goedkeuring door de onderzoekssponsor

5. Toereikende nierfunctie, zoals blijkt uit serumcreatininegehalte $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ of creatinineklaring $>40 \text{ ml/min}$ op basis van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) volgens Cockcroft-Gault

6. Instemmen met de periodieke verzameling van bloed- en beenmergmonsters

7. Voldoen aan alle criteria die nodig zijn voor het veilige en juiste gebruik van de bij dit onderzoek betrokken inductie- en consolidatiemiddelen

8. In staat zijn om een informatie- en toestemmingsformulier 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 toezichtorgaan (IRB)/onafhankelijke ethische commissie (IEC) van het centrum.

9. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten voorafgaand aan het beginnen met het onderzoeksgeneesmiddel instemmen met het ondergaan van een onder medisch toezicht uitgevoerde zwangerschapstest. De eerste zwangerschapstest zal worden uitgevoerd tijdens de screening (binnen 7 dagen vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel). Een zwangerschapstest dient ook te worden uitgevoerd op de dag van de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel; bevestigd moet zijn dat het resultaat negatief is alvorens te doseren alsook vóór de dosering op dag 1 van alle eropvolgende cycli.

10. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten binnen 7 dagen vóór de start van de therapie een negatieve zwangerschapstest op serum hebben. 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 en hun partners die vrouwen zijn die zwanger kunnen worden, moeten instemmen met het toepassen van seksuele onthouding of moeten een zeer effectief anticonceptiemethode gebruiken (voor proefpersonen die AG-221 krijgen) of twee zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken (voor proefpersonen die AG-120 krijgen) vanaf het moment van het geven van de geïnformeerde toestemming tot en met 2 maanden (voor proefpersonen die AG-221 krijgen) en voor vier maanden (voor proefpersonen die AG-120 krijgen) na de laatste dosis van AG-120 of AG-221 (vrouwen en mannen). Een zeer effectieve

anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als hormonale orale voorbehoedsmiddelen, prikpil, anticonceptiepleisters, spiraaltjes, dubbele barrièremethoden (bv. synthetische condooms, pessarium of baarmoederhalskapje met zaaddodend(e) schuim, crème of gel) of sterilisatie van de mannelijke partner.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden uitgesloten van het onderzoek als ze voldoen aan een van de volgende criteria:

1. Eerdere chemotherapie hebben gehad voor AML. Hydroxyureum is toegestaan voor de controle van perifere leukemische blasten bij proefpersonen met leukocytose; hydroxyurea kan worden toegestaan met toestemming van de onderzoekssponsor.
2. Het gebruiken van geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster zoals vermeld in bijlage 15.6 (voor proefpersonen die AG-221 innemen) of bijlage 15.7 (voor proefpersonen die AG-120 innemen) tenzij ze voorafgaand aan de inschrijving kunnen worden overgezet op andere geneesmiddelen of tenzij de geneesmiddelen tijdens het onderzoek goed kunnen worden gecontroleerd.
3. Het gebruiken van bekende sterke cytochroom P450 (CYP)-3A4-inductoren of -remmers, tenzij ze over kunnen gaan op andere medicatie voor inclusie in de studie. Voor proefpersonen die AG-120 innemen, zal systemische toediening van een middelmatige of sterke CYP3A4 remmer een oplettende controle van het hartslag gecorrigeerde QT-interval (QTc) en interval die Fridericia's formule gebruikt (QTcF) vereisen.
4. Het gebruiken van P-glycoproteïne (P-gp)- of borstkankerresistentieproteïne (BCRP)-transportergevoelige geneesmiddelen, tenzij ze binnen ≥ 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de toediening van AG-120 of AG-221 kunnen worden overgezet op alternatieve geneesmiddelen van AG-221, of tenzij de geneesmiddelen tijdens het onderzoek goed kunnen worden gecontroleerd. Er zijn geen restricties met betrekking tot de co-medicatie van zulke medicatie met AG-120.
5. Is zwanger of geeft borstvoeding
6. Ongecontroleerde actieve infectie of ongecontroleerde invasieve schimmelinfectie (positieve bloed- of weefselkweek). Een infectie die onder controle wordt gebracht met een goedgekeurde of nauwkeurig gecontroleerde antibiotische/antifungale behandeling is toegestaan.
7. Voorgeschiedenis van maligniteit, anders dan MDS of AML, tenzij de proefpersoon gedurende ≥ 1 jaar vóór de start van de onderzoeksbehandeling vrij van de ziekte is geweest. Proefpersonen met de volgende voorgeschiedenis/gelijktijdig voorkomende aandoeningen zijn echter toegestaan:
 - 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

8. 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; of LVEF <40% aan de hand van een echocardiogram (echo) of 'multi-gated acquisition' (MUGA)-scan, verkregen binnen 28 dagen vóór de start van de onderzoeksbehandeling
9. QTc-interval >450 ms of andere factoren die het risico op QT-verlenging of aritmische voorvallen (bv. hartfalen, hypokaliëmie, familiegeschiedenis van lang-QT-intervalsyndroom) verhogen. Bundeltakblok en verlengd QTc-interval zijn met de goedkeuring van de onderzoekssponsor toegestaan.
10. Het gebruiken van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (Bijlage 15.8), tenzij ze binnen ≥ 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de dosering kunnen worden overgezet op andere geneesmiddelen (als gelijkwaardige medicatie niet beschikbaar is, zal QTc nauwkeurig worden gecontroleerd)
11. Bekende infectie veroorzaakt door humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of actieve hepatitis B of C
12. Dysfagie, kortedarmsyndroom, gastroparese of andere aandoeningen die de inname of gastro-intestinale absorptie van oraal toegediende geneesmiddelen beperken
13. Klinische symptomen die wijzen op actieve leukemie van het centraal zenuwstelsel (CZS) of bekende CZS-leukemie. Evaluatie van cerebrospinaal vocht (CSF) tijdens de screening is alleen vereist als er een klinisch vermoeden is van betrokkenheid van het CZS bij leukemie tijdens de screening.
14. Onmiddellijk levensbedreigende, ernstige complicaties van leukemie zoals ongecontroleerde bloedingen, pneumonie met hypoxie of shock, en/of gedissemineerde intravasculaire coagulatie
15. Elke andere medische of psychologische aandoening die volgens de onderzoeker waarschijnlijk het vermogen van een proefpersoon om geïnformeerde toestemming te geven of aan het onderzoek deel te nemen, zal verstoren

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-02-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AG-120
Generieke naam:	Ivosidenib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AG-221
Generieke naam:	Enasidenib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2024
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	EUCTR2015-004290-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02632708
CCMO	NL56481.078.16