

Een open-label fase 2-onderzoek met één behandelgroep in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van pemigatinib bij deelnemers met eerder behandeld glioblastoom of andere primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel met activerende FGFR1-3-wijzigingen (FIGHT-209)

Gepubliceerd: 22-03-2022 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Hoofddoel: het bepalen van de werkzaamheid van pemigatinib bij deelnemers met recidiverende GBM met een activerende FGFR1-3-mutatie of fusie/herschikking. Secundaire doelstellingen: 1. Om de werkzaamheid van pemigatinib te bepalen bij deelnemers met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53632

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FIGHT-209

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Glioblastoom, hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Incyte Corporation

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2, FGFR, Glioblastoom, Tumoren van het centrale zenuwstelsel

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

ORR in cohort A, gedefinieerd als het percentage deelnemers in cohort A dat een BOR van CR of PR behaalt op basis van RANO zoals bepaald door een ICR.

Secundaire uitkomstmaten

- ORR in cohort B, gedefinieerd als het percentage deelnemers in cohort B dat een BOR van CR of PR behaalt op basis van RANO zoals bepaald door een ICR.
- ORR in cohort A en B gecombineerd, gedefinieerd als het percentage deelnemers in cohort A en B dat een BOR van CR of PR behaalt op basis van RANO zoals bepaald door een ICR.
- DOR in respectievelijk Cohort A en B, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste beoordeling van CR of PR tot progressieve ziekte (volgens RANO en beoordeeld door een ICR) of overlijden (wat zich het eerst voordoet).
- ORR in elk cohort zoals bepaald door de beoordeling door de onderzoeker.
- DCR in respectievelijk Cohort A en B, beschreven als het percentage deelnemers dat een CR, PR of SD behaalt zoals beoordeeld door ICR.

- PFS in respectievelijk cohort A en B, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot progressieve ziekte (volgens RANO en beoordeeld door een ICR) of overlijden (wat zich het eerst voordoet).
- OS in respectievelijk Cohort A en B, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel tot overlijden door welke oorzaak dan ook.
- Veiligheid en verdraagbaarheid in elk cohort, beoordeeld door controle van de frequentie en ernst van bijwerkingen door middel van lichamelijk onderzoek, evaluatie van veranderingen in vitale functies en ECG's, en evaluatie van klinische laboratoriumbloedmonsters volgens NCI CTCAE v5.0.
- Impact op de studiebehandeling, beoordeeld door het monitoren van de frequentie van onderbrekingen van de behandeling, dosisverlagingen en stopzetting van de studiebehandeling vanwege bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De recente vooruitgang in de oncologie heeft ons begrip van de rol van kankerbiomarkers verbeterd en heeft geleid tot de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen gericht op het moleculair profiel van de patiënt. Vele gerichte therapieën zijn nu opgenomen in behandelrichtlijnen en in de klinische praktijk wordt genomische informatie inmiddels als integraal onderdeel van klinische besluitvorming ingezet. Moleculaire afwijkingen in specifieke kinasen kunnen leiden tot constitutieve activiteit en stimuleren de start en progressie van kanker. Biomarkergestuurde behandelingen met gerichte therapieën zijn nu standaardzorg bij bepaalde vormen van kanker (NCCN 2021). Pemigatinib is een remmer van de FGFR1-3-familie van receptortyrosinekinasen die is voorgesteld voor de behandeling van GBM of andere primaire CZS-tumoren met een activerende FGFR1-3-mutatie of -fusie/herschikking. Bij meerdere vormen van kanker inclusief CZS-tumoren bij mensen is aangetoond dat er een afwijkende signaaltransductie via FGFR1-3 plaatsvindt als gevolg van genmutaties of

chromosomale fusies/herschikkingen. De signaaltransductie via fibroblastgroeifactorreceptoren draagt bij aan de ontwikkeling van maligniteiten, door bevordering van de proliferatie, overleving, migratie en angiogenese van tumorcellen. Incyte stelt voor om pemigatinib te onderzoeken voor de behandeling van GBM en andere primaire CZS-tumoren met een activerende FGFR1-3-mutatie of fusie/herschikking.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel: het bepalen van de werkzaamheid van pemigatinib bij deelnemers met recidiverende GBM met een activerende FGFR1-3-mutatie of fusie/herschikking.

Secundaire doelstellingen:

1. Om de werkzaamheid van pemigatinib te bepalen bij deelnemers met terugkerende GBM of andere terugkerende gliomen, omschreven astrocytische gliomen en glioneuronale en neuronale tumoren met een activerende FGFR1-3-mutatie of fusie/herschikking.
2. Om de veiligheid en verdraagbaarheid van pemigatinib te bepalen bij deelnemers met recidiverende GBM of andere recidiverende gliomen, afgebakende astrocytische gliomen en glioneuronale en neuronale tumoren, met een activerende FGFR1-3-mutatie of fusie/herschikking.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, monotherapieonderzoek naar pemigatinib bij deelnemers met terugkerende GBM of andere primaire CZS-tumoren met een activerende FGFR1-3-mutatie of fusie/herschikking. Dit onderzoek bestaat uit 3 cohorten. Cohorten A, B en C, en zullen respectievelijk ongeveer 82, 82 en 25 deelnemers inschrijven voor elk cohort. Deelnemers krijgen 13,5 mg pemigatinib QD toegediend volgens een schema met 2 weken met en 1 week zonder behandeling, zolang ze voordeel hebben en niet aan criteria voor terugtrekking uit het onderzoek voldoen. Deelnemers met testresultaten van het lokale laboratorium met een activerende FGFR1-, FGFR2- of FGFR3-mutatie of genfusie/herschikking komen in aanmerking voor deelname zolang de resultaten voldoen aan de cohortcriteria. Voor alle deelnemers worden bevestigende testen uitgevoerd in het door de opdrachtgever aangewezen centraal genomisch laboratorium; resultaten van het centraal genomisch laboratorium zijn echter niet vereist voorafgaand aan insluiting.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ORR in cohort A, gedefinieerd als het percentage deelnemers in cohort A dat een BOR van CR of PR behaalt op basis van RANO zoals bepaald door een ICR.

Inschatting van belasting en risico

Meedoen aan het onderzoek kan de volgende nadelen hebben:

- Deelnemers kunnen bijwerkingen of ongewenste neveneffecten ervaren, zoals:
- verhoogd fosfor in het bloed,
- diarree,
- haaruitval en/of dunner wordend haar,
- vermoeidheid,
- droge mond, roodheid en/of zweren in de mond en/of keel,
- obstipatie,
- smaakverandering,
- misselijkheid,
- verminderde eetlust,
- bloedarmoede
- Deelnemers kunnen last krijgen van de metingen tijdens het onderzoek.

Bijvoorbeeld: bloedafname kan wat pijn doen. Of deelnemers kunnen daardoor een bloeding krijgen.

- Deelnemers aan het onderzoek kost extra tijd.
- Deelnemers dienen zich te houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.
- De vragenlijsten kunnen confronterend zijn.
- Deelnemers moeten zich houden aan de strikte regels voor het gebruik van geneesmiddelen.
- Er kunnen nadelen zijn voor de partner of huisgenoot van de deelnemer.

Contactpersonen

Publiek

Incyte Corporation

1801 Augustine Cut-Off 1801 Augustine Cut-Off
Wilmington DE 19803
US

Wetenschappelijk

Incyte Corporation

1801 Augustine Cut-Off 1801 Augustine Cut-Off
Wilmington DE 19803
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)

1. Begrijpend vermogen en bereidheid om een **schriftelijke ICF voor het onderzoek te ondertekenen. Voor Duitsland: Alleen deelnemers die hun eigen toestemming kunnen geven, kunnen deelnemen aan deze klinische studie.
2. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers van 18 jaar of ouder op het moment van ondertekening van de ICF.
3. Histologische, cytologische of moleculaire bevestiging van terugkerende GBM of andere gliomen, omschreven astrocytische gliomen en terugkerende glioneuronale of neuronale tumoren.
 - a. Voor Cohort A: Eerder, histopathologisch bewezen, WHO Graad 4, IDH-wildtype GBM OF moleculaire diagnose van IDH-wildtype, diffuus astrocytisch glioom met moleculaire kenmerken van Graad 4 GBM volgens WHO 2021 (astrocytisch glioom vereist aanwezigheid van een van beide amplificaties van EGFR, volledige chromosoom 7-winst en volledige chromosoom 10-verlies, of TERT-promotermutatie) die is teruggekeerd of gevorderd tijdens of na behandeling met ten minste 1 lijn van standaardbehandeling.
 - b. Voor Cohort B: Eerder, histopathologisch bewezen, volgens criteria van de WHO, andere gliomen dan GBM (bijv. IDH-mutant astrocytoom, IDH-mutant en 1p/19q codeleted oligodendroglioom), omschreven astrocytische gliomen, en glioneuronale en neuronale tumoren die terugkeren of hebben gevorderd op of na ten minste 1 lijn van standaardbehandeling (bijv. radiotherapie en/of behandeling met een alkyliserende chemotherapie zoals TMZ, CCNU of BCNU-bevattende chemotherapie).
4. Radiografisch meetbare ziekte (volgens RANO). Tumorlaesies die zich bevinden in een eerder bestraald gebied of in een gebied dat is onderworpen aan andere locoregionale therapie, worden als meetbaar beschouwd als progressie duidelijk is aangetoond in de laesie.
5. Karnofsky-prestatiestatus ≥ 60 .
6. Levensverwachting ≥ 12 weken.
7. Documentatie van een bruikbare FGFR1-3-genverandering (gedefinieerde mutaties, genfusie/herschikkingen of in-frame deleties) uit weefsel of cfDNA van een gekwalificeerd laboratorium zoals FMI of Guardant Health kan acceptabel

zijn na beoordeling door een medische monitor. Deelnemers met bekende FGFR-resistentiemutaties komen niet in aanmerking.

- a. Cohort A: Deelnemers met histopathologisch bewezen, WHO Graad 4, IDH-wild-type GBM OF moleculaire diagnose van IDH-wild-type, diffuus astrocytair glioom met moleculaire kenmerken van Graad 4 GBM volgens WHO 2021 (astrocytisch glioom vereist de aanwezigheid van ofwel amplificatie van EGFR, volledige chromosoom 7-winst en volledige chromosoom 10-verlies, of TERT-promotermutatie) die terugkerend zijn, FGFR1-3-fusies/of andere herschikkingen herbergen (FGFR1-3 in-frame fusies, elke FGFR2-herschikking of FGFR1/3-herschikking met bekende partner) of met een gedefinieerde FGFR1-3-activerende mutatie of in-frame deletie. Alleen deelnemers met FGFR-fusies of herschikkingen met een intact kinasedomein komen in aanmerking.
- b. Cohort B: deelnemers met andere histopathologisch bewezen, volgens WHO-criteria, andere gliomen dan GBM (bijv. IDH-mutant astrocytoma, IDH-mutant en 1p/19q codeleted oligodendroglioom), begrensd astrocytische gliomen, en glioneuronale en neuronale tumoren die terugkerend zijn en FGFR1-3-fusies/of andere herschikkingen herbergen (FGFR1-3 in-frame fusies, elke FGFR2-herschikking, FGFR1/3-herschikking met bekende partner) of met een gedefinieerde FGFR1-3-activerende mutatie of in-frame deletie. Alleen FGFR-fusies of herschikkingen met een intact kinasedomein komen in aanmerking.

8. MRI-gedocumenteerde objectieve progressie na eerdere therapie en er mag geen therapie beschikbaar zijn die waarschijnlijk klinisch voordeel zal opleveren. Een interval van ten minste 12 weken na eerdere radiotherapie is vereist, tenzij er histopathologische bevestiging is van een terugkerende tumor of nieuwe aankleuring op MRI buiten het radiotherapieveld. Deelnemers die intolerant zijn voor of ongeschikt zijn voor de goedgekeurde therapie, komen volgens de onderzoeker alleen in aanmerking als ze geen therapie beschikbaar hebben die waarschijnlijk klinisch voordeel zal opleveren.

9. Het meest recente gearcheveerde tumorspecimen moet een tumorblok zijn of minimaal 15 ongekleurde objectglaasjes van biopsie of resectie van primaire tumor of metastase.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorafgaande ontvangst van een selectieve FGFR-remmer.
2. Ontvangst van geneesmiddelen tegen kanker of geneesmiddelen voor onderzoek voor welke indicatie of reden dan ook binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Deelnemers moeten hersteld zijn ($\leq$ Graad 1) van bijwerkingen van eerder toegediende therapieën.
3. Deelnemers mogen een behandeling hebben gehad voor een onbeperkt aantal eerdere recidieven, maar mogen niet eerder bevacizumab of andere VEGF/VEGFR-remmers hebben gehad.
4. Gelijktijdige antikankertherapie.
5. Kandidaat voor mogelijk curatieve chirurgie.

6. Dexamethason (of equivalent) > 4 mg per dag op het moment van studieregistratie (hogere dosis steroïden voor symptoomcontrole is toegestaan ** tijdens de studie).
7. Actueel bewijs van een klinisch significante aandoening van het hoornvlies of het netvlies zoals bevestigd door oogheelkundig onderzoek.
8. Diffuse leptomeningeale ziekte.
9. Bestralingstherapie toegediend binnen 12 weken ervoor inschrijving/eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Een interval van ten minste 12 weken na eerdere radiotherapie is vereist, tenzij er histopathologische bevestiging is van een terugkerende tumor of nieuwe aankleuring op MRI buiten het radiotherapieveld.
10. Bekende bijkomende maligniteit die voortschrijdt of actieve systemische behandeling vereist. Uitzonderingen zijn basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of in situ baarmoederhalskanker die een potentieel curatieve therapie heeft ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	16-05-2023
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pemazyre
Generieke naam:	Pemigatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2023

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	EUCTR2021-004740-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05267106
CCMO	NL80185.056.22

Resultaten

Einddatum onderzoek: 09-12-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely