

Een fase 3, gerandomiseerd, internationaal multicentrisch klinisch onderzoek naar DAY101 monotherapie versus standaardzorg chemotherapie bij patiënten met pediatriesch laaggradig glioom met een activerende RAF-wijziging waarvoor systemische eerstelijnstherapie nodig is

Gepubliceerd: 23-01-2023 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510742-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling is het vergelijken van het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) beoordeeld...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53920

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LOGGIC/FIREFLY-2

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

hersentumor, kwaadaardig glioom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Day One Biopharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: the sponsor; Day One Biopharmaceuticals; Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: activerende RAF-wijziging, DAY101, pediatrisch laaggradig glioom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling is het vergelijken van het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) beoordeeld volgens de criteria van de Response Assessment in Neuro-Oncology voor laaggradige gliomen (RANO-LGG) door de onafhankelijke toetsingscommissie (IRC) van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg (standard of care, SoC) chemotherapie bij patiënten met pediatrisch laaggradig glioom met een activerend snel versneld fibrosarcomen (RAF) wijziging waarvoor eerstelijns systemische behandeling nodig is.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire doelstellingen:

- Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) beoordeeld door de IRC van tovorafenib monotherapie versus standaardbehandeling chemotherapie volgens de RANO-LGG criteria.
- Het vergelijken van de duur van respons (duration of response, DOR) beoordeeld door IRC van tovorafenib monotherapie versus standaardbehandeling

chemotherapie volgens de RANO-LGG criteria.

- Het vergelijken van de totale overleving (overall survival, OS) van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg chemotherapie.

Secundaire doelstellingen:

- Het vergelijken van de veiligheid en verdraagbaarheid van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg chemotherapie.
- Het evalueren van veranderingen in neurologische functie en adaptief gedrag in de volgende domeinen tussen tovorafenib versus standaardzorg chemotherapie met behulp van de Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS).
- Het vergelijken van veranderingen in de resultaten van de visuele functie van tovorafenib als monotherapie versus standaardbehandeling met chemotherapie bij patiënten met glioom van het optische pad (OPG).
- Het vergelijken van de ORR van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg chemotherapie zoals beoordeeld door IRC volgens de responsbeoordeling in pediatrische neuro-oncologie voor hooggradig glioom (RANO-HGG) en responsbeoordeling in pediatrische neuro-oncologie voor laaggradig glioom (RAPNO-LGG) criteria.
- Het vergelijken van het klinisch voordeelpercentage (clinical benefit rate, CBR) van tovorafenib monotherapie versus standaardbehandeling chemotherapie zoals beoordeeld door IRC volgens de criteria van RANO-LGG, RANO-HGG en RAPNO-LGG.
- Het vergelijken van de tijd tot respons (TTR) van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg chemotherapie zoals beoordeeld door IRC volgens de criteria RANO-LGG, RANO-HGG en RAPNO-LGG.

- Het vergelijken van de PFS van monotherapie met tovorafenib versus standaardzorg chemotherapie zoals beoordeeld door de IRC volgens de RANO*HGG- en RAPNO-LGG-criteria.
- Het vergelijken van de DOR van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg chemotherapie zoals beoordeeld door IRC volgens de RANO-HGG- en RAPNO-LGG-criteria.
- Het beoordelen van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) bij tovorafenib versus standaardzorg chemotherapie met behulp van de testbatterij van het Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS®).

Verkennde doelstellingen:

- • Het vergelijken van de ORR van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg chemotherapie zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens de RANO-LGG-criteria.
- Het vergelijken van de CBR van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg chemotherapie zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens de RANO-LGG criteria.
- Het vergelijken van TTR van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg chemotherapie zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens de RANO-LGG-criteria.
- Het vergelijken van de PFS van monotherapie met tovorafenib versus standaardzorg chemotherapie zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens de RANO-LGG-criteria.
- Het vergelijken van de DOR van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg chemotherapie zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens de RANO-LGG criteria.
- Het vergelijken van veranderingen in groei en ontwikkeling tussen tovorafenib

monotherapie versus standaardzorg chemotherapie.

- Het vergelijken van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN)

resultaten van tovorafenib monotherapie versus standaardbehandeling

chemotherapie bij patiënten ≥ 5 jaar oud.

- Het vergelijken van de neuro-endocriene morbiditeit tussen tovorafenib

monotherapie versus standaardzorg chemotherapie.

- Het karakteriseren van veranderingen in totaal tumorvolume [inclusief cysten]

na behandeling met tovorafenib en SoC chemotherapie door middel van

volumetrische beeldanalyse met magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

- Het karakteriseren van veranderingen in schijnbare diffusiecoëfficiënten na

behandeling met tovorafenib en standaardzorg chemotherapie met behulp van

diffusiegewogen beeldvormingsanalyse.

- Het evalueren van veranderingen in HRQoL met tovorafenib versus standaardzorg

chemotherapie met behulp van de Pediatrics Quality of Life**Core Module (PedsQL*

Core) en Pediatrics Quality of Life**Cancer (PedsQL-Cancer), gezamenlijk

aangeduid als PedsQL.

- Het bepalen van de ORR van patiënten die worden gestart met tovorafenib na

stopzetting van SoC-chemotherapie vanwege radiografische progressie zoals

beoordeeld door (1) IRC volgens de RANO-LGG-, RANO-HGG- en RAPNO-LGG-criteria,

en (2) onderzoeker volgens de RANO-LGG-criteria.

- Het beoordelen van de tijd tot aanvang van de volgende behandeling na

stopzetting van de primaire behandeling.

- Het bepalen van de CBR van patiënten die worden behandeld met tovorafenib na

stopzetting van SoC-chemotherapie vanwege radiografische progressie zoals

beoordeeld (1) IRC volgens de RANO-LGG-, RANO-HGG- en RAPNO-LGG-criteria, en
(2) onderzoeker volgens de RANO-LGG-criteria.

- Het vergelijken van cystische involutie tussen de onderzoeksgroepen.
- Het vergelijken van de werkzaamheid en veiligheid van individuele SoC-chemotherapieregimes versus tovorafenib.
- Het beoordelen van de concordantie van moleculaire profilering van eerder lokaal laboratorium met snel versneld fibrosarcoom (RAF) met een centrale RAF-wijzigingstest die door de sponsor wordt beoordeeld.
- Onderzoeken of vroege respons bij chiasmatisch-hypothalamisch glioom (CHG) bij zuigelingen na 6 en 12 weken correleert met respons na 24 weken behandeling.
- Het beoordelen van de farmacokinetiek van tovorafenib.
- Het beoordelen van voorlopige informatie over de smaak en aanvaardbaarheid van tovorafenibtabletten en -poeder voor orale suspensieformuleringen (PfOS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie protocol sectie 1 - introduction

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510742-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling is het vergelijken van het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) beoordeeld volgens de criteria van de Response Assessment in Neuro-Oncology voor laaggradige gliomen (RANO-LGG) door de onafhankelijke toetsingscommissie (IRC) van tovorafenib monotherapie versus standaardzorg (standard of care, SoC) chemotherapie bij patiënten met pediatrisch laaggradig glioom met een activerend snel versneld fibrosarcoomgen (RAF) wijziging waarvoor eerstelijns systemische behandeling

nodig is.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, wereldwijd fase 3-onderzoek met 2 groepen in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van monotherapie met tovorafenib versus chemotherapie met standaardzorg bij patiënten met pediatrisch laaggradig glioom met een activerende RAF-wijziging waarvoor eerstelijns systemische behandeling nodig is. Patiënten met RAF-wijzigingen worden geïdentificeerd door middel van moleculaire assays zoals routinematig uitgevoerd bij Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) van 1988 of andere vergelijkbaar gecertificeerde laboratoria. Ongeveer 400 behandelingsnaïeve patiënten met laaggradig glioom worden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel tovorafenib (groep 1) of een standaardbehandeling chemotherapie naar keuze van de onderzoeker (groep 2). Randomisatie wordt gestratificeerd naar primaire locatie van de tumor (supratentoriale middellijn vs. andere), type genomische verandering (fusie vs. mutatie), CDKN2A-status (verwijdering vs. wildtype/onbekend) en CHG-diagnose bij baby's (ja vs. nee).

Dit onderzoek bestaat uit een screeningsfase, een behandelingsfase, een bezoek voor einde van behandeling (EvB), een 30-Day veiligheidsopvolging (SFU) en een langetermijnopvolgingsperiode (LTFU). Na voltooiing van de onderzoeksbehandeling worden de voortdurende veiligheid, stabiliteit/progressie van de ziekte, overlevingsstatus en daaropvolgende antikankerbehandelingen beoordeeld in de LTFU-periode. Voor elke patiënt duurt de deelname aan het onderzoek maximaal 5 jaar, inclusief de behandelingsfase en een LTFU-periode. Groep 1 (tovorafenib): Behandelingscycli worden elke 28 dagen herhaald in afwezigheid van ziekteprogressie. Patiënten blijven tovorafenib gebruiken tot een van de volgende situaties zich voordoet: ziekteprogressie op basis van RANO-LGG-criteria, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van toestemming voor behandeling of einde van onderzoek.

Groep 2 (Keuze van de onderzoeker voor standaardbehandeling): Patiënten krijgen 1 van de 3 SoC-chemotherapieopties geselecteerd door de behandelend onderzoeker: Oncologiegroep voor kinderen - regime met vincristine/carboplatine (COG-V/C), regime met de International Society for Paediatric Oncology - laaggradig glioom vincristine/carboplatine (SIOPe-LGG-V/C), of regime met vinblastine (VBL). De keuze van het standaardbehandeling chemotherapieregime wordt voorafgaand aan randomisatie van de patiënt geselecteerd. De behandeling gaat door tot voltooiing van de behandeling of tot een van de volgende situaties zich voordoet: ziekteprogressie op basis van RANO-LGG-criteria, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van toestemming voor behandeling of einde van onderzoek.

Patiënten die stoppen met de behandeling vanwege ziekteprogressie hebben (1) radiografisch bewijs van progressieve ziekte op basis van RANO-LGG, zoals bepaald door de onderzoeker en bevestigd door de IRC, of (2) klinische progressie op basis van RANO-LGG-criteria bepaald door de onderzoeker.

Onderzoekers worden aangemoedigd om gevallen van klinische progressie en vroege

radiografische progressie zonder klinisch symptoom te bespreken met de medische monitor van de sponsor voorafgaand aan stopzetting van de behandeling of start van een andere vorm van behandeling voor de maligniteit. Patiënten kunnen de behandeling voortzetten na progressieve ziekte volgens rubriek 5.3 (van het protocol).

Onderzoeksproduct en/of interventie

DAY101 wordt geleverd als zowel orale tablet of poeder voor reconstitutie. Vincristine wordt verstrekt als een oplossing voor injectie, carboplatine wordt verstrekt als een concentraat voor oplossing voor infusie, en VBL wordt verstrekt als een oplossing voor injectie. Patiënten zullen na randomisatie beginnen met de onderzoeksbehandeling van DAY101 of standaardzorg chemotherapie. De keuze van het standaardzorg chemotherapieschema dat de patiënt in dit onderzoek zou krijgen (COG-V/C, SIOPe-LGG-V/C of VBL) wordt geselecteerd vóór randomisatie van de patiënt. Groep 1 (DAY101): Patiënten die in groep 1 zijn ingeschreven, worden gestart met een wekelijkse dosering van DAY101 aan 420 mg/m² (niet hoger dan 600 mg) vanaf C1D1 volgens de baseline lichaamsoppervlakte (BSA) van de patiënt. Behandelingscycli worden om de 28 dagen herhaald en DAY101 wordt toegediend op dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus van 28 dagen (cyclus van 4 weken). Groep 2 (COG-V/C): Tijdens de inductie (eerste 12 weken) wordt vincristine wekelijks toegediend tijdens week 1 tot week 10. Carboplatine wordt gegeven in week 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 en 10. De patiënt krijgt geen behandeling gedurende de laatste 2 weken van inductie. Tijdens de onderhoudsbehandeling worden vincristine en carboplatine in herhaalde cycli gegeven tot voltooiing van 60 weken behandeling (8 onderhoudscycli): vincristine in week 1, 2 en 3 en carboplatine in week 1, 2, 3 en 4. Opmerking: Elke cyclus tijdens de onderhoudsbehandeling duurt 6 weken (42 dagen). Groep 2 (SIOPe-LGG-V/C): Tijdens de inductie (eerste 24 weken, eerste 7 cycli) wordt vincristine wekelijks gegeven tijdens week 1 tot week 10 en in week 13, 17 en 21. Carboplatine wordt gegeven in week 1, 4, 7, 10, 13, 17 en 21. Tijdens de consolidatiebehandeling worden vincristine en carboplatine in herhaalde cycli gegeven tot voltooiing van 81 weken behandeling: vincristine in week 1, 2, 3, 8 en 15 en carboplatine in week 1. Opmerking: Elke cyclus tijdens de consolidatie duurt 6 weken (42 dagen). Groep 2 (VBL): Vinblastine wordt wekelijks toegediend en de behandeling zal doorgaan tot voltooiing van 70 weken behandeling, radiografische progressie of onaanvaardbare toxiciteit. Eén cyclus duurt 28 dagen (4 weken). Tumoren worden beoordeeld door radiografische tumormetingen met behulp van MRI van de hersenen en/of ruggengraat. Adaptief gedrag wordt beoordeeld met behulp van de Vineland>III Adaptive Behavior Scale (VABS). Standaard controle voor veiligheid wordt beschreven in het protocol en omvat lichamelijk onderzoek, neurologisch onderzoek, dermatologisch onderzoek, botbeoordeling (Tannerstadium < 4-5), Karnofsky/Lansky-score, hartfunctie, klinische bijwerkingen (AE's), laboratoriumvariabelen (bijv. hematologie en serumchemie) en vitale functies. Patiënten met een onderliggende verminderd gezichtsvermogen in verband met de primaire maligniteit of OPG ondergaan een onderzoek van het gezichtsvermogen bij de screening, bij elke radiografische responsbeoordeling, EOT-bezoek en vervolgens om de 6 maanden tijdens LTFU (groep 1 en groep 2). Bij patiënten van 2 jaar of ouder wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven beoordeeld aan de hand van de beoordeling van Pediatrics Quality of Life>>Core (PedsQL-Core), Pediatrics Quality of Life>>Cancer (PedsQL-Cancer) en PROMIS® voor de patiënt of ouder/verzorger.

Inschatting van belasting en risico

Risico's verbonden aan de study drugs zoals boven beschreven in Sectie E9. What risks does participation involve for human subjects?

Risico's en ongemakken verbonden aan de studieprocedures zijn als volgt:
Veel van de tests in dit onderzoek, zoals een MRI, worden regelmatig gedaan als onderdeel van de standaardbehandeling voor dit type tumor. Deze tests kunnen echter vaker worden gedaan tijdens dit onderzoek.

- Biopsie: Enkel bij patiënten waarvoor geen bewaard tumorweefsel beschikbaar is. Bij een biopsie wordt een kleine hoeveelheid weefsel van de tumor verwijderd, zodat deze kan worden onderzocht. Het monster kan uit de tumor worden genomen door middel van een naaldbiopsie, waarbij een naald in het precieze gebied van de tumor wordt gestoken, meestal met behulp van röntgenstraling. Hoewel zowel een chirurgische biopsie als een naaldbiopsie meestal veilig zijn, zijn er enkele potentiële risico's: zwelling of bloeding, infectie, bloedstolsels, reactie op verdoving.
- MRI: MRI-scans maken gebruik van krachtige magneten, en sommige MRI-scanners zijn erg smal. Bij een bepaald type kleurstof dat voor MRI-scans wordt gebruikt, kunnen sommige patiënten met een nierziekte een ernstige reactie krijgen van huidverdikking, gewrichtspijn en/of zwelling, en in zeldzame gevallen long- en hartproblemen en zelfs overlijden. Verdoving of anesthesie kan nodig zijn voor een MRI, die hun eigen bijwerkingen hebben.
- Röntgenfoto: Deze test maakt gebruik van een machine die licht door het lichaam laat gaan om een beeld binnenin te creëren dat de onderzoeker kan zien. Deze test wordt gedaan om de botten van de patiënt in de pols/hand te controleren. De patiënt moet heel stil blijven liggen terwijl de test wordt uitgevoerd, wat ongemakkelijk kan aanvoelen.
- Bloedmonsters: Bijwerkingen van bloedafname zijn pijn, roodheid, zwelling en/of blauwe plekken waar de naald het lichaam binnenkomt. In zeldzame gevallen zijn flauwvallen, overmatig bloeden, bloedstolling of infectie voorgekomen.
- Elektrocardiogrammen: Om de test uit te voeren, worden plakkers (elektroden) op de huid geplaatst om de hartactiviteit van de patiënt te registreren. De patiënt kan enig ongemak voelen wanneer de technicus de plakkers na de procedure verwijdert, vergelijkbaar met het lostrekken van een pleister. De pleisters kunnen bij sommige patiënten ook huidirritatie of huiduitslag veroorzaken.
- Echocardiogram (ECHO): Er worden geen risico's verwacht van ECHO.

Contactpersonen

Publiek

Day One Biopharmaceuticals, Inc.

2000 Sierra Point Parkway Suite 501
Brisbane CA 94005
US

Wetenschappelijk

Day One Biopharmaceuticals, Inc.

2000 Sierra Point Parkway Suite 501
Brisbane CA 94005
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Jonger dan 25 jaar met een laaggradig glioom met gedocumenteerde bekende activerende RAF-wijziging
- Histopathologische diagnose van glioom of glioneuronale tumor
- Ten minste één meetbare laesie zoals gedefinieerd door RANO (Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology)
- Tegemoetkomen aan de indicatie voor systemische eerstelijnsbehandeling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënt heeft een van de volgende tumorhistologische bevindingen:
 - a) Schwannoom
 - b) Subependymaal reuscelastrocytoma (tubereuze sclerose)
 - c) Diffuus intrinsiek pontineglioma, zelfs als histologisch gediagnosticeerd als WHO-graad I-II
- De tumor van de patiënt heeft aanvullende pathogene moleculaire veranderingen
- Bekende of vermoede diagnose van neurofibromatose type 1 of 2 (NF-1/NF-2)
- Eerdere of lopende niet-chirurgische antikankertherapie voor deze indicatie (bijv. chemotherapie, orale/IV-gerichte therapie) inclusief bestraling.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-02-2023
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cellcrstin

Generieke naam:	Vincristine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a
Generieke naam:	DAY101 (tovorafenib)
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ribocarbo-L
Generieke naam:	Carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vinblastine STADA
Generieke naam:	Vinblastine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2024-510742-13-00
EudraCT	EUCTR2022-001363-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05566795
CCMO	NL82554.041.22