

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in fase 3 van AG-881 bij proefpersonen met een residueel of herhaald graad 2 glioom met een IDH1- of IDH2-mutatie

Gepubliceerd: 27-05-2020 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512961-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: • De primaire doelstelling van het onderzoek is het aantonen van de werkzaamheid van AG-881 vergeleken met placebo, op...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54490

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AG881-C-004

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

hersentumor (Glioom)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

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

Overige ondersteuning: Agios Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Graad 2 Glioom, IDH1 mutatie, IDH2 mutatie, Vorasidenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van het eerste optreden van radiografische PD door gemodificeerde RANO-LGG beoordeeld door het BIRC of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich eerder voordoet. Progressievrije overleving voor proefpersonen zonder centraal bevestigd radiografische PD door RANO-LGG door het BIRC of overlijden wordt gecensureerd op de datum van de laatste ziektebeoordeling. Redenen voor censurering omvatten ook het starten van een volgende antikankertherapie, het intrekken van de toestemming voor de algehele deelname aan het onderzoek en het uitblijven van follow-up.

De primaire werkzaamheidsanalyse zal de PFS-tijd tussen de 2 behandelarmen vergelijken met behulp van een eenzijdige gestratificeerde log-ranktest. De test wordt gestratificeerd op basis van 1p19q-status en baseline tumorgrootte. Een Cox Proportional Hazards (PH) -model gestratificeerd naar randomisatie-stratificatiefactoren zal worden gebruikt om de hazard ratio van PFS te schatten, samen met zijn 95% BI.

Uitgaande van een mediane PFS van 18 maanden voor de placebo-arm en een mediane PFS van 30 maanden voor de vorasidenib-arm, zijn in totaal 164 PFS-voorvallen vereist om ten minste 90% vermogen te leveren om een **hazard ratio van 0,6 aan een 1-zijdige arm te detecteren. alfa van 0,025 significantieniveau met behulp van een log-rank-test gestratificeerd door de randomisatiestratificatiefactoren, en een sequentieel ontwerp met 3-look groepen met een Gamma-familie (-24) α -bestedingsfunctie om de werkzaamheidsgrenzen en een Gamma-familie te bepalen (- 5) β -bestedingsfunctie om de niet-bindende futiliteitsgrenzen te bepalen. Uitgaande van een rekruteringsperiode van ongeveer 42 maanden en een uitval van 10% in PFS na 12 maanden, zullen ongeveer 340 proefpersonen gerandomiseerd moeten worden naar de 2 behandelarmen in een verhouding van 1: 1.

Er zijn 3 geplande analyses voor PFS: een tussentijdse analyse voor futiliteit, een tussentijdse analyse voor superioriteit en een eindanalyse. Een kleine alfa wordt toegewezen aan de PFS-futiliteitsanalyse op basis van de geselecteerde α -bestedingsfunctie. De tussentijdse analyses voor PFS zullen worden uitgevoerd op basis van FAS en zullen plaatsvinden nadat het beoogde aantal events heeft plaatsgevonden zoals hieronder beschreven.

- Tussentijdse analyse 1 (IA1, alleen futiliteit): wordt uitgevoerd wanneer ongeveer 55 PFS-voorvallen (33,5% van de verwachte 164 voorvallen) hebben plaatsgevonden
- Tussentijdse analyse 2 (IA2, superioriteit en futiliteit): zal worden uitgevoerd wanneer alle proefpersonen zijn gerandomiseerd en er ongeveer 123

PFS-voorvallen (75% van de verwachte 164 voorvallen) hebben plaatsgevonden.

- Eindanalyse (FA): zal worden uitgevoerd wanneer alle proefpersonen zijn gerandomiseerd en 164 PFS-events hebben plaatsgevonden.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijk secundair eindpunt:

Het belangrijkste secundaire eindpunt is TTNI, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de start van de eerste volgende antikankertherapie (inclusief vorasidenib, voor proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar placebo en die vervolgens overstappen) of overlijden door welke oorzaak dan ook.

De secundaire werkzaamheidsanalyse zal de TTNI tussen de 2 behandelingsarmen vergelijken met behulp van een eenzijdige gestratificeerde log-ranktest. De test wordt gestratificeerd op basis van 1p19q-status en baseline tumorgrootte.

Een Cox PH-model gestratificeerd naar randomisatiestratificatiefactoren zal worden gebruikt om de hazard ratio van TTNI te schatten, samen met zijn 95% BI.

De steekproefomvang van 340 proefpersonen zal ook een beoordeling voor TTNI mogelijk maken, uitgaande van een uitvalpercentage van 10% voor TTNI na 12 maanden. Met een veronderstelde mediane TTNI van 21 maanden voor de placebogroep zijn in totaal 152 TTNI-events nodig om ongeveer 80% vermogen te leveren om een **hazard ratio van 0,636 te detecteren bij een 1-zijdige alfa van 0,025 significantieniveau met behulp van een log-rank test gestratificeerd door de randomisatie stratificatiefactoren, en een 2-look groep sequentieel ontwerp met een Gamma-familie (-22) α -bestedingsfunctie om de werkzaamheidsgrenzen te bepalen. Om het algehele type I-foutenpercentage op het eenzijdige 2,5% -niveau te regelen, zal de testprocedure met vaste sequentie

worden gebruikt om te corrigeren voor meervoudige statistische tests van het primaire eindpunt en het belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt TTNI.

Deze eindpunten worden in de volgende volgorde getest:

- PFS per BIRC
- TTNI.

Andere secundaire eindpunten:

Andere secundaire werkzaamheidseindpunten zijn TGR, objectieve respons, CR + PR, tijd tot respons, tijd tot CR + PR, responsduur, duur van CR + PR, OS, FACT-Br-scores en PFS door de onderzoeker.

Veiligheid:

De veiligheid zal worden beoordeeld op basis van de incidentie, ernst en soort bijwerkingen, en door evaluatie van vitale functies, KPS / LPPS, klinische laboratoriumresultaten, elektrocardiogrammen en LVEF-gegevens (zoals klinisch geïndiceerd). Alle gegevens worden per onderwerp vermeld. Alle veiligheidsgegevens worden op onderwerp gerangschikt en samengevat per behandelarm op basis van de veiligheidsanalyse.

Farmacokinetiek:

Beschrijvende statistieken van plasmaconcentraties (rekenkundige en geometrische gemiddelden, standaarddeviatie, variatiecoëfficiënt [CV%], CV% geometrisch gemiddelde, minimum, mediaan en maximum) van vorasidenib en zijn

metaboliet AGI-69460 zullen worden samengevat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een eiwit in de cellen dat IDH (isocitraat dehydrogenase) heet. Er zijn twee hoofdtypes IDH in het lichaam, IDH1 en IDH2 genaamd. Bij bepaalde kankertypes, waaronder glioom, kunnen er abnormale veranderingen in het eiwit (mutaties) voorkomen.

Wanneer mutatie optreedt bij IDH1 en/of IDH2, produceren ze een overvloedige te grote hoeveelheid van een bepaalde stof (2-HG). Wanneer 2-HG in overvloedige grote hoeveelheden aanwezig is, leidt dit tot veranderingen binnen de cellen, met een glioom als mogelijk resultaat. Als onderdeel van de pre-screening werd het tumorweefsel getest om te zien of het positief was voor IDH1- of IDH2-mutaties. De patient wordt alleen in dit onderzoek ingeschreven en krijgt alleen AG-881 of placebo als het tumorweefsel positief is voor mutatie in IDH1 of IDH2 en de proefpersoon aan de andere vereiste inclusiecriteria voldoet.

AG-881 is een nieuw onderzoeksmiddel dat in ontwikkeling is bij de opdrachtgever om mogelijk patiënten met glioom te behandelen. AG-881 is een medicijn dat is ontworpen om het abnormale IDH1- en IDH2-eiwit in kankercellen te blokkeren. Onderzoeksmiddel houdt in dat AG-881 door geen enkele overheidsdienst voor gezondheidszorg is goedgekeurd voor gebruik alleen of in combinatie met welk geneesmiddel dan ook. AG-881 kan mogelijk het abnormale IDH1- en/of IDH2-eiwit stoppen en het niveau van 2-HG verlagen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512961-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

- De primaire doelstelling van het onderzoek is het aantonen van de werkzaamheid van AG-881 vergeleken met placebo, op basis van radiografische progressievrije overleving (progression free survival, PFS) volgens een geblindeerde onafhankelijke oordelende toetsingscommissie (blinded independent review committee, BIRC), bij proefpersonen met residueel of terugkerend graad 2 oligodendroglioom en astrocytoom met een IDH1- of IDH2-mutatie die een operatie hebben ondergaan als hun enige behandeling.

Secundair:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AG-881 vergeleken

met placebo.

- Het beoordelen van de werkzaamheid van AG-881 op grond van de groeisnelheid van de tumor (tumor growth rate, TGR), zoals beoordeeld door de omvang volgens de BIRC, vergeleken met placebo.
- Het beoordelen van de tijd tot de volgende interventie.
- Het vergelijken van de werkzaamheid tussen AG-881 en placebo op basis van objectief responspercentage (objective response rate, ORR), tijd tot respons en duur van respons, met de respons beoordeeld door de BIRC en de onderzoeker.
- Het beoordelen van de totale overleving (overall survival, OS).
- Het beoordelen van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life, HRQoL) met AG-881 vergeleken met placebo, zoals beoordeeld met de Functional Assessment of Cancer Therapy - Brain vragenlijst.
- Het onderzoeken van de PFS volgens de beoordeling van de onderzoeker.
- Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van AG-881 in plasma.

Verkenkend:

- Het beoordelen van de tijd tot de eerste dosis AG-881 tot de eerste gedocumenteerde progressie op AG-881 of overlijden, wat zich het eerste voordoet, voor de subgroep van placebopatiënten die zijn overgestapt naar de AG-881-groep.
- Het beoordelen van de TGR vóór en na de behandeling met AG-881, voor de subgroep van placebopatiënten die zijn overgestapt naar de AG-881-groep.
- Het beoordelen van de HRQoL met AG-881 vergeleken met placebo, zoals beoordeeld met de EuroQol 5-dimensies 5-niveaus (EQ-5D-5L) vragenlijst en de Patient Global Impression of Change (PGI-C).
- Het beoordelen van de neurocognitieve functie bij proefpersonen die AG-881 krijgen vergeleken met placebo, zoals beoordeeld met een gevalideerde set van cognitieve prestatie-instrumenten.
- Het beoordelen van het aantal epileptische aanvallen bij proefpersonen die AG-881 krijgen, vergeleken met placebo.
- Het beoordelen van de cellulaire en moleculaire markers die voorspellend kunnen zijn voor de respons en/of resistentie in bloed- en gearcheerd tumorweefsel, waar mogelijk.
- Het beoordelen van de tijd tot maligne transformatie en radiografische veranderingen die verband houden met histopathologisch bewezen maligne transformatie bij proefpersonen die een operatie of biopsie als interventie hebben ondergaan.

Onderzoeksopzet

Proefpersonen die aan alle geschiktheidscriteria voldoen, zullen willekeurig worden toegewezen, in een 1:1 verhouding, voor het krijgen van AG 881 oraal toegediend in een dosis van 40 mg eenmaal daags (q.d.) of AG-881-overeenkomstig oraal placebo q.d. De randomisatie wordt gestratificeerd volgens lokale 1p19q-status (co-verwijderd of niet co-verwijderd) en baseline tumoromvang volgens lokale beoordeling (grootste diameter van ≥ 2 cm of < 2 cm). Vanaf

cyclus 1 dag 1 (C1D1) is de dosering continu; er zijn geen geplande intercyclus-rustperiodes.

Een BIRC beoordeelt de radiografische geschiktheid voor deelname aan het onderzoek, het primaire werkzaamheidseindpunt van radiografische PFS volgens de criteria van de gemodificeerde responsbeoordeling voor neuro-oncologie voor laaggradig gliomen (response assessment for neuro-oncology for low-grade gliomas, RANO-LGG), en het secundaire werkzaamheidseindpunt van TGR, zoals beoordeeld aan de hand van de tumoromvang. De BIRC wordt ook gebruikt ter bevestiging van radiografische ziekteprogressie (progression of disease, PD) door de onderzoeker, om te kunnen deblinderen en over te stappen. De radiografische ziektebeoordeling (met magnetische resonantiebeeldvorming [MRI]) voor de beoordeling van de ziekterespons wordt op gespecificeerde tijdstippen tijdens het onderzoek uitgevoerd, of op enig moment waarop PD wordt vermoed. De doellaesieselectie en tumorrespons volgens de RANO LGG criteria worden uitgevoerd door de radioloog/onderzoeker van de instelling. De volgens het protocol vereiste scanacquisitieparameters worden in een apart centrumspecifieke beeldkernhandleiding beschreven. Alle MRI-scans worden naar de BIRC gestuurd, zoals beschreven in de centrumspecifieke beeldkernhandleiding.

Proefpersonen die stoppen met het onderzoek, om andere redenen dan centraal door de BIRC bevestigde radiografische-PD of intrekking van de toestemming voor de behandeling en totale deelname aan het onderzoek (en niet alleen de onderzoeksbehandeling), zullen worden gevolgd in de PFS follow-up tot door de BIRC gedocumenteerde radiografische-PD of de start van een nieuwe behandeling tegen kanker. Follow-upbeoordelingen voor totale overleving vinden ongeveer 6 maanden (± 4 weken) na het einde van de behandeling (end of treatment, EOT) plaats. Voor proefpersonen in de PFS follow-up, start de OS follow-up zodra de PFS follow-up is beëindigd. Follow-up voor totale overleving gaat door tot ongeveer 5 jaar nadat de laatste proefpersoon is gerandomiseerd of totdat alle proefpersonen zijn overleden, hun toestemming voor totale deelname aan het onderzoek hebben ingetrokken of onbereikbaar zijn voor follow-up of de sponsor het onderzoek beëindigt, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksmiddel, dosis en wijze van toediening: AG-881 40 mg q.d. wordt oraal ingenomen door de proefpersoon op dag 1 tot 28 in cycli van 28 dagen. De dosering is continu; er zijn geen geplande intercyclus-rustperiodes. Referentiebehandeling, dosering en wijze van toediening: AG-881-overeenkomstige placebo 40 mg q.d. wordt oraal ingenomen door de proefpersoon op dag 1 tot 28 in cycli van 28 dagen. De dosering is continu; er zijn geen geplande intercyclus-rustperiodes. Gepland is om ongeveer 340 proefpersonen 1:1 te randomiseren voor het ontvangen van AG-881 of AG-881-overeenkomstig placebo.

Inschatting van belasting en risico

Welke bijwerkingen of risico's kan ik verwachten bij deelname aan het

onderzoek?

U kunt tijdens uw deelname aan het onderzoek bijwerkingen krijgen. Iedereen die aan het onderzoek deelneemt, wordt nauwgezet gecontroleerd op bijwerkingen. Aangezien het onderzoeksmiddel experimenteel is, kunnen er andere risico's bestaan die nog onbekend zijn. Als u tijdens het onderzoek bijwerkingen krijgt of als u meer informatie over de bijwerkingen wilt, kunt u hiervoor terecht bij uw onderzoeksarts.

Van bepaalde bijwerkingen is bekend dat ze veroorzaakt worden door het gebruik van vorasidenib

Afwijkende uitslagen van levertesten (komen zeer vaak voor, traden op bij 10% of meer)

Vorasidenib kan uw leverfunctie aantasten. Uw onderzoeksarts zal uw leverfunctie controleren via bloedtesten voordat u vorasidenib gaat nemen en tijdens de onderzoeksbehandeling. Het is belangrijk dat u uw onderzoeksarts of andere leden van het studieteam inlicht als u een leverziekte heeft.

Bepaalde risico's die kunnen worden veroorzaakt door vorasidenib

Abnormale hartslag (een abnormale elektrische toestand van het hart (QT-verlenging)) (komt vaak voor, trad op bij 1% tot minder dan 10%):

Vorasidenib alleen of in combinatie met bepaalde andere geneesmiddelen kan veranderingen in de elektrische activiteit van uw hart veroorzaken. Deze verandering kan leiden tot een onregelmatige hartslag, wat levensbedreigend kan zijn. Uw onderzoeksarts zal testen doen voordat u vorasidenib gaat gebruiken en tijdens uw onderzoeksbehandeling met vorasidenib om de elektrische activiteit van uw hart te controleren. Het nemen van andere geneesmiddelen naast vorasidenib kan uw risico op een abnormale hartslag verhogen, dus zorg ervoor dat uw onderzoeksarts altijd op de hoogte is van alle geneesmiddelen die u neemt, ook vrij verkrijgbare geneesmiddelen en voedingssupplementen. Vertel het uw onderzoeksarts meteen als u nieuwe pijn of ongemak op de borst, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd voelt of als u zich slap voelt.

Maagdarmstelselaandoeningen

Sommige dieren die zeer hoge doses vorasidenib ontvingen, ontwikkelden maag- en darmzweren. Soortgelijke voorvallen zijn niet waargenomen bij mensen die vorasidenib namen. Informeer uw onderzoeksarts als u last krijgt van buikpijn, brandend maagzuur, misselijkheid of braken, want dit kunnen symptomen zijn van een zweer in de maag of darm.

Zenuwaandoeningen

Dieren die hoge doses vorasidenib ontvingen, kregen last van neurologische stoornissen, waaronder schokkende bewegingen (vergelijkbaar met tremoren), verstoord evenwicht, verstoorde coördinatie en scheef hoofd (het hoofd in een gedraaide of anderszins abnormale positie houden). Informeer uw onderzoeksarts als u last krijgt van vergelijkbare symptomen van neurologische stoornissen.

Huidaandoeningen

Bij dieren die hoge doses vorasidenib ontvingen, ging de huid vervellen. Voorvallen van huidverveling zijn niet waargenomen bij mensen die vorasidenib namen. Informeer uw onderzoeksarts als u last krijgt van veranderingen in uw huid.

IDH-differentiatiesyndroom

IDH-differentiatiesyndroom is een aandoening die een of meerdere van de volgende symptomen kan omvatten: onverklaarbare koorts, kortademigheid, hoog aantal witte bloedcellen (bloedcellen die infecties bestrijden), hoog aantal bloedplaatjes (bloedcellen die helpen bij de stolling) en/of vloeistof in of rondom de longen of het hart. Hiervoor kan verdere medische interventie vereist zijn. Tot nu toe werd deze bijwerking alleen gezien bij patiënten met gevorderde bloedkanker. Het optreden van IDH-differentiatiesyndroom als bijwerking komt zeer vaak voor bij proefpersonen met gevorderde bloedkanker (trad op bij 10% of meer), maar dit trad niet op bij proefpersonen met solide tumoren.

Vorasidenib met andere geneesmiddelen

U krijgt een dagboekje overhandigd, zodat u gegevens over het innemen van uw onderzoeksmiddel thuis kunt noteren. Het is belangrijk om het dagboekje in te vullen en bij elk bezoek mee te brengen.

Als er in de loop van het onderzoek nieuwe risico*s worden opgemerkt met vorasidenib, krijgt u deze te horen van de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel en kunt u worden gevraagd om een nieuw formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen.

De effecten van vorasidenib in combinatie met geneesmiddelen, voedsel of alcohol zijn niet allemaal gekend. Door vorasidenib kan de hoeveelheid geneesmiddel in uw lichaam veranderen of de geneesmiddelen die u gebruikt kunnen de hoeveelheid vorasidenib in uw lichaam veranderen. Bespreek met uw onderzoeksarts het gebruik van alcohol of geneesmiddelen (zonder recept verkrijgbaar, op voorschrift, illegale drugs) voordat u vorasidenib gaat gebruiken.

Andere mogelijke risico's die geen verband houden met het onderzoeksmiddel Genetisch onderzoek

Dit onderzoek omvat genetisch onderzoek. Om uw privacy te beschermen, worden uw genetische monsters gecodeerd. Maar ook zonder uw naam of andere identificerende gegevens is uw genetische informatie uniek voor u. De onderzoekers denken dat de kans dat iemand u zal identificeren heel klein is, maar het risico kan in de toekomst veranderen wanneer mensen nieuwe manieren vinden om informatie te volgen.

Het kennen van genetische informatie kan een risico inhouden. Een wetenschappelijk onderzoek zou nieuwe gezondheidsinformatie over erfelijke trekken kunnen opleveren die van invloed zou kunnen zijn op u of uw bloedverwanten. Hoewel uw genen uniek zijn, komen sommige van uw genen overeen

met genen van uw bloedverwanten. Gezondheids- of genetische informatie kan worden misbruikt door werkgevers, verzekeringsmaatschappijen en anderen. Hierdoor zou u bijvoorbeeld moeilijker een baan of een verzekering kunnen vinden of behouden, of levensverzekeringsbedrijven passen misschien op basis van deze informatie een hoger tarief toe.

Bloedafname

Tijdens dit onderzoek worden er kleine hoeveelheden bloed afgenomen om testen uit te voeren die uw onderzoeksartsen in staat stellen te controleren hoe het met u gaat en de hoeveelheden van bepaalde stoffen in uw bloed te meten. De bloedafname kan pijn veroorzaken op de plek waar de naald wordt ingebracht en er bestaat een klein risico op een blauwe plek en/of infectie op de plek waar de naald wordt ingebracht. Sommige personen worden duizelig, krijgen problemen met hun maag of vallen flauw wanneer er bloed bij hen wordt afgenomen.

MRI

Als u metaal of elektronische apparaten in uw lichaam heeft, zoals pacemakers, implanteerbare defibrillatoren, kunstmatige ledematen of metalen implantaten, dient u dit vóór de MRI-scans tegen uw onderzoeksarts te zeggen. De magneet van de MRI kan schade toebrengen aan de apparaten en de apparaten/implantaten zullen de beelden vertekenen. U kunt last hebben van het lawaai van de MRI-machine en van het gevoel ingesloten te zijn (claustrofobie).

Op een bepaald moment tijdens de MRI-scan wordt de scanprocedure onderbroken, zodat u een contrastmiddel via een naald in uw arm toegediend kunt krijgen. Er is een zeer minimale kans op ongemak, een tintelend of warm gevoel in de lippen, een metaalsmaak in de mond, tintelingen in de armen, misselijkheid en/of hoofdpijn. Als deze symptomen optreden, zijn ze snel weer verdwenen. Er is ook een klein risico op een allergische reactie, braken, jeuk en/of uitslag. De contrastmiddelen kunnen ook problemen veroorzaken bij proefpersonen met nierziekte.

Afname van biopsie

Voor een biopsie moet u in het ziekenhuis worden opgenomen. De procedure wordt onder verdoving uitgevoerd. Risico's in verband met een tumorbiopsie zijn pijn, zwelling, bloeding of de vorming van bloedstolsels, epileptische aanvallen, een blauwe plek, infectie of een reactie op de verdoving. Uw onderzoeksarts of andere leden van het studieteam voeren een gedetailleerde beoordeling uit van de risico's die verbonden zijn aan een tumorbiopsie met verdoving, en kan u vragen om voor deze procedure een apart toestem

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

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Minstens 12 jaar oud zijn en ten minste 40 kg wegen.
3. Graad 2 oligodendroglioom of astrocytoom hebben volgens de WHO-criteria van 2016.
4. Ten minste 1 eerdere glioomoperatie (biopsie, subtotale resectie, totale resectie) hebben gehad, met de meest recente operatie ten minste 1 jaar (-1 maand) en niet meer dan 5 jaar (+3 maanden) vóór de datum van randomisatie en geen andere eerdere behandeling tegen kanker hebben gehad, waaronder chemotherapie of radiotherapie en niet genoodzaakt zijn om direct chemotherapie of radiotherapie te ontvangen in de ogen van de onderzoeker.

5. Een bevestigde IDH1- (IDH1 R132H-/C-/G-/S-/L-mutatievarianten getest) of IDH2- (IDH2 R172K-/M-/W-/S-/G-mutatievarianten getest) genmutatiestatusziekte hebben volgens het centraal laboratoriumonderzoek tijdens de pre-screeningsperiode en beschikbare 1p19q-status volgens lokale testen hebben (bijv. in situ fluorescentiehybridisatie, vergelijkende genomische hybridisatie array, sequencing), bij een geaccrediteerd laboratorium.
6. Een MRI-beoordeelbare, meetbare, niet-verbeterende ziekte, zoals bevestigd door de BIRC, beoordeeld bij de screening op 2D T2 gewogen of 2D T2-gewogen vloeistof-verzwakte inversieherstel MRI met ≤ 4 mm plakdikte en geen tussenschijfopening. Meetbare niet-verbeterende ziekte wordt gedefinieerd als ten minste 1 doellaesie van ≥ 1 cm $\times$ ≥ 1 cm (bi-dimensionaal). Centraal bevestigde, minimale, niet-nodulaire, niet-meetbare verbetering die niet is veranderd tussen de 2 meest recente scans in (inclusief screeningscan), is toegestaan.
7. Een Karnofsky Performance Scale (KPS) score (voor proefpersonen ≥ 16 jaar) of Lansky Play Performance Scale (LPPS) score (voor proefpersonen < 16 jaar) van $\geq 80\%$.
8. Een verwachte levensduur van ≥ 12 maanden hebben.
9. Adequate beenmergfunctie hebben
10. Adequate leverfunctie hebben
11. Adequate nierfunctie hebben
12. Hersteld zijn van klinisch relevante toxiciteiten die samenhangen met eerdere operaties voor de behandeling van glioom, tenzij stabiel met medicijnen.

Voor de volledige en uitgebreide lijst, zie protocol sectie 4.2 Inclusion Criteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hebben een eerdere behandelingen tegen kanker gehad dan een operatie (biopsie, subtotale resectie, totale resectie) voor de behandeling van glioom, waaronder systemische chemotherapie, radiotherapie, vaccins, kleine moleculen, IDH-remmers, experimentele middelen, laser ablatie enz.
2. Hebben kenmerken die door de onderzoeker worden beoordeeld als hoog-risico, waaronder hersenstam betrokkenheid als primaire locatie of door uitbreiding van de tumor, klinisch relevante functionele of neurocognitieve stoornissen als gevolg van de tumor, naar het oordeel van de onderzoeker, (stoornissen als gevolg van de operatie zijn toegestaan) of ongecontroleerde epileptische aanvallen (gedefinieerd als aanhoudende epileptische aanvallen die de dagelijkse activiteiten verstoren EN geen respons op 3 lijnen van anti-epileptica, waaronder ten minste 1 combinatiekuur).
3. Gelijktijdige actieve maligniteit hebben, met uitzondering van a) curatief verwijderde andere soorten huidkanker dan melanoom of b) curatief behandeld in-situ cervixcarcinoom. Proefpersonen met eerder behandelde maligniteiten

komen in aanmerking, mits zij 3 jaar ziektevrij zijn bij de screening.

4. Zwanger zijn of borstvoeding geven.

5. Een actieve infectie hebben waarvoor systemische anti-ontstekingsbehandeling nodig is of met een onverklaarbare koorts van $> 38,5^{\circ}\text{C}$ binnen 7 dagen na C1D1.

6. Een bekende overgevoeligheid hebben voor een van de bestanddelen van AG-881.

7. Een belangrijke actieve hartaandoeningen hebben in de 6 maanden vóór de start van de onderzoeksbehandeling, waaronder New York Heart Association klasse III of IV congestief hartfalen, myocardinfarct, onstabiele angina en/of beroerte.

8. Linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) van $< 40\%$ op een echocardiogram (of met andere methoden overeenkomstig de praktijk van de instelling) verkregen binnen 28 dagen vóór de start van de onderzoeksbehandeling.

9. Een voor hartslag gecorrigeerd QT-interval met de Fridericia-formule (QTcF) hebben van ≥ 450 msec of andere factoren die het risico op QT-verlenging vergroten of aritmische voorvallen (bijv. hartfalen, hypokaliëmie, familiale voorgeschiedenis van lang QT-syndroom). Proefpersonen met bundeltakblok en verlengde QTcF zijn toegestaan met goedkeuring van de medische monitor.

10. Een therapeutische doses steroïden gebruiken voor tekenen/symptomen van glioof. Proefpersonen die fysiologische doses (gedefinieerd als equivalent van ≤ 10 mg prednison per dag) gebruiken voor medische aandoeningen die niet gerelateerd zijn aan glioof zijn toegestaan.

11. Exclusie criterium 11 verwijderd in protocol amendement 1 (v2.0).

12. Medicijnen gebruiken die cytochroom P450 (CYP) 3A of CYP2C9-substraten zijn met een smalle therapeutische index. (Proefpersonen moeten worden overgezet naar andere medicatie voorafgaand aan het ontvangen de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.)

13. Bekend actief hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) infectie, bekende positieve humaan immunodeficiëntievirus antilichaamonderzoek of een aids-gerelateerde aandoening hebben. Proefpersonen met een aanhoudende virale respons op HCV-behandeling of immuniteit voor eerdere HBV-infectie zijn toegestaan. Proefpersonen met chronische HBV die adequaat wordt onderdrukt door de praktijk van de instelling zijn toegestaan.

14. Hebben bekende actieve gastro-intestinale ontstekingsaandoening, chronische diarree, een eerdere maagresectie of lap-band dysfagie, kortedarmsyndroom, gastroparese of andere aandoening die de opname of gastro-intestinale absorptie van oraal toegediende geneesmiddelen beperkt. Oesofagale reflux onder medische behandeling is toegestaan (ervan uitgaande dat er geen geneesmiddelinteracties zijn).

15. Andere acute of chronische medische of psychiatrische aandoening hebben, waaronder recente (binnen 12 maanden voor C1D1) of actieve suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag, of afwijkende laboratoriumwaarde die het risico dat met deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksproduct gepaard gaat, kan vergroten of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan verstoren en die de proefpersoon naar het oordeel van de onderzoeker ongeschikt maakt voor opname in dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-03-2021
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vorasidenib (10 mg)
Generieke naam:	AG-881 (10 mg)
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vorasidenib (40 mg)
Generieke naam:	AG-881 (40 mg)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021
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:	28-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2023
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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2024-512961-15-00

EUCTR2019-002481-13-NL

NCT04164901

NL73641.056.20