

PNOC022: een combinatietherapie-onderzoek met een adaptief platformontwerp voor kinderen en jongvolwassenen met diffuus midline gliomen (DMG's) inclusief diffuus intrinsiek ponsgliomen (DIPG's) bij initiële diagnose, na radiotherapie en op het moment van progressie

Gepubliceerd: 12-07-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507598-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelen: Cohorten 1 en 2 Onderhoudsarm(en) Combinaties:- Om de werkzaamheid te beoordelen van combinatietherapie met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53539

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PNOC022, DMG-ACT

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Diffuus midline gliomen; Hooggradige hersentumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: Sponsor the Regents of the University of California; on behalf of its San Francisco campus; a corporation of the State of California ("UCSF")

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diffuus intrinsiek pongsliomen, Diffuus midline gliomen, Pediatrische neuro-oncologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Cohort 1 en 2: progressievrije overleving na 6 maanden

Cohort 3: algehele overleving na 7 maanden

Secundaire uitkomstmaten

Exploratory uitkomsten:

-Cohort 1_bestralingstherapie: toxiciteit van wekelijks ONC201 gegeven op dag 1; ONC201 gegeven op dag 1, 2; of een nieuw middel in combinatie met up-front bestralingstherapie. Deelnemers die ten minste 1 dosis van de protocoltherapie ontvangen, zullen evalueerbaar zijn voor toxiciteit. De veiligheid van de protocoltherapie zal worden beoordeeld door controle op ongewenste voorvallen, geplande laboratoriumbepalingen, metingen van vitale functies en lichamelijk onderzoek bij deelnemers die ten minste 1 dosis van de protocoltherapie ontvangen.

-Cohorten 1, 2 en 3_validatiestudie: Penetratie van het geneesmiddel in de

tumor zal worden gemeten en gerapporteerd als een continue variabele op basis van de absolute waarde van de totale intra-tumor geneesmiddelconcentratie.

-Cohorten 1 en 2_Onderhoud: totale overleving op 12 maanden (OS12) van de combinatie van de backbone, ONC201, met een nieuw middel, gegeven in de onderhoudsfase van de therapie. Toxiciteit van elke combinatietherapie in de onderhoudsfase van de studie. Deelnemers die ten minste 1 dosis van de protocoltherapie krijgen, zullen evalueerbaar zijn voor toxiciteit. De veiligheid van elke protocoltherapie zal worden beoordeeld door controle op ongewenste voorvallen, geplande laboratoriumbepalingen, metingen van vitale functies en lichamelijk onderzoek bij deelnemers die ten minste 1 dosis van de protocoltherapie ontvangen.

-Cohort 3: toxiciteit van wekelijkse ONC201 gegeven op dag 1 of een nieuw middel in combinatie met herbestraling. Deelnemers die ten minste 1 dosis van de protocoltherapie ontvangen, zullen op toxiciteit worden beoordeeld. De veiligheid van de protocoltherapie zal worden beoordeeld door controle op ongewenste voorvallen, geplande laboratoriumbepalingen, metingen van vitale functies en lichamelijk onderzoek bij deelnemers die ten minste 1 dosis van de protocoltherapie ontvangen.

Alle cohorten:

-Intratumorale geneesmiddelconcentratie van studiegeneesmiddelen in de context van klinisch resultaat - Mate van intratumorale geneesmiddelconcentratie zal

worden gecorreleerd met klinisch resultaat in elke arm/cohort met behulp van beschrijvende statistieken.

-Intratumorale geneesmiddelconcentraties in bestraald versus niet-bestraald tumorweefsel - Vergelijking van intratumorale geneesmiddelconcentraties tussen bestraald en niet-bestraald tumorweefsel zal worden beoordeeld tussen cohort 1 en 2 met behulp van beschrijvende statistieken.

-Biomarkers in tumorweefsel in de context van klinische resultaten - Analyse van biomarkers in tumorweefsel zal worden uitgevoerd voor elke arm/cohort met gebruikmaking van beschrijvende statistische gegevens.

- CSF biomarkers in the context of clinical outcomes - CSF biomarker analyse zal worden gedaan voor elke arm/cohort met gebruikmaking van beschrijvende statistieken.

-Niveaus van circulerend tumor-DNA in de context van criteria voor beeldvormingsrespons en klinische uitkomsten - Niveaus van ctDNA zullen worden gecorreleerd met beeldvormingsrespons en klinische uitkomsten met behulp van beschrijvende statistieken, gemengde modellen, regressiemodellen en categorische tabellen.

-Single cell RNA sequencing in de context van klinische uitkomsten - Single cell RNA sequencing in elke arm/cohort zal gedetailleerd worden beschreven met behulp van beschrijvende statistieken.

-Microbioom- en flowcytometrie-onderzoeken in de context van beeldvorming en klinische uitkomsten met behulp van beschrijvende statistieken.

-HRQOL (Health-Related Quality of Life) en cognitieve metingen - HRQOL beoordelingen en cognitieve metingen zullen worden verzameld voor beschrijvende

doeleinden. Er zal geen formele hypothese worden uitgevoerd op de HRQOL testen. Resultaten zullen mogelijk gebruikt worden als referentie voor toekomstige klinische studies.

-DMG-ACT Patient-Reported Outcome (PRO) Questionnaire - Deze vragenlijst zal verzameld worden voor beschrijvende doeleinden. Er zal geen formele hypothesetest worden uitgevoerd. De resultaten zullen mogelijk worden gebruikt als referentiegegevens voor toekomstige klinische studies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks jarenlang onderzoek en veel kennis die is opgedaan over de onderliggende biologie van diffuse middenlijngliomen (DMG's) - vooral die met H3K27M-mutaties - is er weinig tot geen vooruitgang geboekt om de outcome voor deze patiënten te verbeteren. De redenen voor de aanhoudende mislukkingen zijn multifactorieel, maar omvatten (a) beperkte preklinische gegevens van verschillende modelsystemen en validatie in meerdere laboratoria, (b) beperkte kennis over de bloed-hersenbarrière (BBB) **penetratie en (c) gebrek aan multi-agent therapieplannen. Binnen deze klinische studie willen we deze belangrijke problemen aanpakken door met verschillende laboratoria over de hele wereld samen te werken om de meest veelbelovende combinatietherapiestrategieën te selecteren, gebruik te maken van een target validatieontwerp om BBB-penetratie te bevestigen en door elke deelnemer een combinatietherapieaanpak aan te bieden. Gezien de beperkte behandelingsopties voor deelnemers met DMG's, streven we er ook naar om studie-deelname aan te bieden in verschillende ziektestadia - nieuw gediagnosticeerd, na voltooiing van bestralingstherapie en op het moment van progressie.

Rationale voor geselecteerde ONC201-backbone:

ONC201 zal als backbone worden gebruikt en zal worden gecombineerd met nieuwe middelen waarvan in preklinische studies is aangetoond dat ze in combinatie additief of synergetisch zijn. ONC201 is een imipridone, een nieuwe therapeutische klasse die dopaminereceptor D2 (DRD2) antagoniseert en waarvan ook is aangetoond dat het de mitochondriale protease ClpP activeert, de afbraak van mitochondriale eiwitten stimuleert, de mitochondriale energieproductie schaadt en een intrinsiek celdoodprogramma oproept. ONC201 wordt momenteel getest in een fase 1-studie voor pediatrische deelnemers met histon H3 K27M-gemuteerd glioom (NCT03416530), en deze studie nadert zijn voltooiing. Het

medicijn heeft BBB-penetratie aangetoond en eerste onderzoeken rapporteren veelbelovende responspercentages bij zowel volwassen als pediatrische deelnemers met H3K27M-gemuteerde tumoren. Biomarkers van respons blijven echter onbekend, aangezien wildtype H3 DMG's ook reageren op ONC201 in preklinische modellen.

Reden voor het algehele onderzoeksontwerp:

Deze studie zal gebruik maken van een adaptief platformontwerp in die zin dat de verschillende behandelarmen voor elk cohort zullen worden geopend en gesloten op basis van lopend preklinisch onderzoek en evoluerende resultaatgegevens van de proef, zoals BBB-penetratie en/of werkzaamheidssignalen. De bedoeling van dit ontwerp is om enkele van de belangrijkste uitdagingen te overwinnen waarmee we worden geconfronteerd bij het uitvoeren van klinische onderzoeken voor patiënten met DMG's. We streven ernaar om de effecten in DMG-tumorweefsel (tumorgeneesmiddelconcentratie en PD-beoordeling) voor elke opgenomen therapie te begrijpen en combinatietherapieën aan te bieden in verschillende stadia van de ziekte. Verder zal een dergelijk eenvoudig onderzoeksontwerp de snelle opname van nieuwe middelen mogelijk maken op basis van preklinisch onderzoek van onszelf en van anderen.

Paxalisib (GDC-0084) is een nieuwe CNS-penetrerend kleine-molecuul inhibitor van het klasse I PI3K/mTOR-kinase. Activerende mutaties in de PI3K/mTOR-route zijn eerder beschreven in verschillende kankers, waaronder pediatrie DMG's. Meer specifiek vertoont meer dan de helft van de DMG-tumoren veranderingen in de PI3K/mTOR-route, waaronder AKT-winst/-mutaties, PIK3CA-mutaties en PTEN-verlies. De PI3K/mTOR-route wordt ook geactiveerd als reactie op geaccumuleerde mitochondriale reactieve zuurstofspecies (ROS), zoals aangetoond door onze eiwitprofieling in CSF-monsters verzameld van deelnemers met DMG en vergelijkbaar met wat is gezien met ONC201. Onze gegevens hebben ook aangetoond dat paxalisib combinatorische werkzaamheid vertoont met ONC201 in DMG's en een eerste fase 1-onderzoek bij mensen bij terugkerende, volwassen glioblastoom (GBM) deelnemers die ontdekten dat paxalisib die bloed-hersenbarrière doordringt en tekenen van klinische activiteit vertoont op basis van FDG-PET-beeldvorming. Een recent voltooide fase 1-studie in het St. Jude Children's Research Hospital beoordeelde paxalisib na voltooiing van bestralingstherapie bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde DIPG. Deze studie identificeerde de RP2D voor de agent. Onze gegevens ter ondersteuning van de potentiële klinische impact van paxalisib in combinatie met ervaringen bij mensen vormen een reden voor het combineren van paxalisib met ONC201 in de voorgestelde klinische proef.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507598-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelen:

Cohorten 1 en 2

Onderhoudsarm(en) Combinaties:

- Om de werkzaamheid te beoordelen van combinatietherapie met ONC201 en nieuw middel bij deelnemers met DMG op basis van mediane progressievrije overleving na 6 maanden (PFS6)

Cohort 3

- Om de werkzaamheid van combinatietherapie met ONC201 en nieuw middel te beoordelen bij deelnemers met terugkerende DMG op basis van algehele overleving na 7 maanden (OS7)

Secundaire doelstellingen

Alle cohorten

Target validatiefase:

- Om BBB-penetratie van ONC201 in DMG's te bevestigen door de concentratie van ONC201 in tumorweefsel te meten
- Om BBB-penetratie van nieuwe middelen in DMG's te bevestigen door de concentratie van geneesmiddel (of metaboliet) in tumorweefsel te meten
- Om veranderingen in de infiltratie van immuuncellen in DMG-tumorweefsel te beoordelen na 1 of 2 doses ONC201
- Om de correlatie van intratumorale concentratie van ONC201 met klinische uitkomst te beoordelen
- Om de correlatie van intratumorale geneesmiddelconcentratie van nieuwe middelen met klinische uitkomst te beoordelen
- Om te beoordelen of intratumorale ONC201-concentraties verschillen in bestraald versus niet-bestraald tumorweefsel
- Om te beoordelen of intratumorale concentraties van nieuwe middelen verschillen in bestraald versus niet-bestraald tumorweefsel
- Om biomarkers van tumorweefsel te beoordelen in de context van klinische uitkomst, zoals PFS6 en/of OS12

Onderhoud Combinaties:

- Om de werkzaamheid van combinatietherapie ONC201 en nieuw middel te beoordelen op basis van algehele overleving na 12 maanden (OS12)
- Om de toxiciteit van combinatietherapie ONC201 en nieuwe middelen te beoordelen

Cohort 1

Radiotherapie Fase:

- Om de toxiciteit van wekelijkse ONC201 te beoordelen in combinatie met voorafgaande bestralingstherapie
- Om de toxiciteit van tweemaal per week ONC201 te beoordelen in combinatie met voorafgaande bestralingstherapie
- Om de toxiciteit van nieuwe middelen te beoordelen in combinatie met voorafgaande bestralingstherapie

Cohort 3

- Om de toxiciteit van wekelijkse ONC201 te beoordelen in combinatie met herbestraling na progressie
- Om de toxiciteit van tweemaal per week ONC201 te beoordelen in combinatie met herbestralingstherapie na progressie
- Om de toxiciteit van nieuwe middelen te beoordelen in combinatie met herbestraling na progressie

- Om de toxiciteit van ONC201 in combinatie met nieuwe middelen bij deelnemers te beoordelen na herbestraling na progressie
- Alle cohorten/fasen
- Om CSF-biomarkers te beoordelen in de context van klinische uitkomst, zoals PFS6 en/of OS12
- Om niveaus van circulerend tumor-DNA (ctDNA) te beoordelen in de context van responscriteria voor beeldvorming en klinische uitkomst, zoals PFS6 en/of OS12
- Om single cell RNA-sequencing te beoordelen in de context van klinische uitkomst, zoals PFS6 en/of OS12
- Het beoordelen van microbiom- en flowcytometriestudies in de context van beeldvorming en klinische resultaten met behulp van beschrijvende statistieken.
- Om gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQOL) en cognitieve metingen te beoordelen
- Om de tevredenheid van patiënten en/of proxy's met studiedeelname te beoordelen via door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PRO)

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-arm/cohort, multi-institutionele, open-label studie voor kinderen en jonge volwassenen met DMG's. De studie is verdeeld in drie cohorten op basis van het stadium van de ziekte (nieuw gediagnosticeerd, postradiatietherapie zonder ziekteprogressie en bij ziekteprogressie). Deelnemers worden bij inclusie in het onderzoek binnen elk cohort gerandomiseerd naar verschillende combinatietherapiearmen in de onderhoudsfase van de therapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ONC201 zal als backbone/basis worden gebruikt en zal worden gecombineerd met nieuwe middelen waarvan in preklinische studies is aangetoond dat ze in combinatie additief of synergetisch zijn. Op dit moment wordt alleen paxalisib gebruikt als een tweede nieuw middel. ONC201 wordt wekelijks ingenomen (gebaseerd op gewicht, equivalent van de dosis voor volwassenen van 625 mg) en paxalisib dagelijks (27 mg/m²). Alle patiënten krijgen deze combinatietherapie.

Inschatting van belasting en risico

De patiënt hoeft niet vaker naar de onderzoekslocatie te komen. Wel worden er extra testen gedaan, en wordt er extra bloed of CSF afgenomen (zie sectie E). De patiënt kan last krijgen van de onderzoeksgeneesmiddelen.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Cohort 1A en 1B (deelnemers met nieuw gediagnosticeerde DMG voorafgaand aan radiotherapie)
-Nieuwe diagnose van DMG met beeldvorming en/of pathologie consistent met een DMG, inclusief ruggenmergtumoren. In cohort 1B is eerdere tumorweefselbevestiging van DMG verplicht en moet de pathologie consistent zijn met een DMG inclusief diffuse middenlijnglioom H3K27M-mutant; WHO Graad 3 en 4 H3 wildtype gliomen.

Cohort 2A en 2B (deelnemers met DMG die radiotherapie hebben afgerond)

- Diagnose van DMG met beeldvorming en/of pathologie die overeenkomt met een DMG, inclusief ruggenmergtumoren, die standaard bestralingstherapie hebben ondergaan. In cohort 2B is eerdere tumorweefselbevestiging van DMG verplicht en moet de pathologie consistent zijn met een DMG inclusief diffuse middenlijnglioom H3K27M-mutant; WHO Graad 3 en 4 H3 wildtype gliomen.
- Deelnemers moeten binnen 4-14 weken na voltooiing van de bestraling zijn.

Cohort 3A en 3B (deelnemers met DMG bij progressie)

- Diagnose van terugkerende DMG met beeldvorming en/of pathologie die overeenkomt met een DMG, inclusief ruggenmergtumoren, die standaard bestralingstherapie hebben ondergaan. In cohort 3B is eerdere tumorweefselbevestiging van DMG verplicht en moet de pathologie consistent zijn met een DMG inclusief diffuse middenlijnglioom H3K27M-mutant; WHO Graad 3 en 4 H3 wildtype gliomen.
- Deelnemers moeten bewijs van progressie hebben en geen behandeling voor deze progressie hebben ondergaan en niet eerder opnieuw bestraald zijn.

Alle cohorten

- Leeftijd 2 tot 39 jaar.
- Deelnemers moeten hersteld zijn van alle acute bijwerkingen van eerdere therapie.
- Het lichaamsgewicht van de deelnemer moet hoger zijn dan het minimum dat nodig is om ONC201 te ontvangen (minimaal 10 kg).
- Vanaf de geplande start van de geplande onderzoeksbehandeling moeten de volgende tijdsperioden zijn verstreken: ten minste 7 dagen na de laatste dosis van een biologisch middel of na de tijd waarin bekend is dat bijwerkingen optreden voor een biologisch middel, 5 halfwaardetijden vanaf elk onderzoeksmiddel, 4 weken vanaf cytotoxische therapie (behalve 23 dagen voor temozolomide en 6 weken vanaf nitrosourea's), 6 weken vanaf antilichamen (21 dagen voor bevacizumab bij gebruik voor tumorgerichte therapie, richtlijnen voor gebruik voor pseudoprogressie staan **hieronder), of 4 weken (of 5 halfwaardetijden, welke van beide korter is) van andere antitumortherapieën.
- o Voor deelnemers die radiotherapie hebben gekregen, moeten deelnemers aan Cohort 2 tussen de 4 en 14 weken zijn vanaf de voltooiing van de lokale voorafgaande radiotherapie en geen aanvullende therapie hebben gekregen na voltooiing van de radiotherapie.
- o Het gebruik van bevacizumab om door radiotherapie geïnduceerd oedeem onder controle te houden is toegestaan *(indien gebruikt voor tumorgerichte therapie, zie hiervoor de vereiste periode hierboven).
- * De doseringsbeperkingen zijn als volgt: Bevacizumab (of equivalent) voor maximaal 5 doses, dosering volgens institutionele standaard. Er is geen vereiste wash-out periode.
- * Voorafgaand gebruik van temozolomide tijdens bestraling met een maximum van de standaard pediatrische dosering (gedefinieerd als 90 mg/m²/dosis continu tijdens bestralingstherapie gedurende 42 dagen) of dexamethason is toegestaan.
- Corticosteroïden: deelnemers die dexamethason krijgen, moeten gedurende ten minste 3 dagen voorafgaand aan de baseline MRI-scan een stabiele of afnemende

dosis gebruiken.

-De deelnemer moet een adequate orgaanfunctie hebben (zie protocol voor details; protocol v3.0 dd 26JAN2023)

-De effecten van de onderzoeksgeneesmiddelen op de zich ontwikkelende menselijke foetus zijn niet bekend. Om deze reden moeten vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen adequate anticonceptie gebruiken. Adequate methoden zijn onder meer: **hormonale of barrièremethode voor anticonceptie; of onthouding voorafgaand aan deelname aan het onderzoek en voor de duur van deelname aan het onderzoek. Indien een vrouw zwanger wordt of vermoedt dat ze zwanger is terwijl zij of haar partner deelneemt aan dit onderzoek, dient zij haar behandelend arts onmiddellijk te informeren. Mannen die volgens dit protocol worden behandeld, moeten ook akkoord gaan met het gebruik van adequate anticonceptie voorafgaand aan het onderzoek en voor de duur van de deelname aan het onderzoek.

-Karnofsky ≥ 50 voor deelnemers ≥ 16 jaar en Lansky ≥ 50 voor deelnemers ≤ 16 jaar (zie bijlage A). Deelnemers die door verlamming niet kunnen lopen, maar wel in een rolstoel zitten, worden voor de beoordeling van de prestatiescore als ambulant beschouwd.

-Deelnemers dienen bereid te zijn voldoende weefsel aan te leveren. Er zijn minimaal 10-20 in paraffine ingebedde ongekleurde objectglasjes OF 1 blok met een tumorgehalte van 40% of meer vereist. Deelnemers die niet aan deze criteria voldoen, moeten worden besproken met de study chair(s).

-Een wettige ouder/voogd of deelnemer moet een schriftelijke geïnformeerde toestemming en instemmingsdocument kunnen begrijpen en, indien van toepassing, willen ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Cohort 1A en 1B (deelnemers met nieuw gediagnosticeerde DMG voorafgaand aan radiotherapie)

- Voorafgaande blootstelling aan radiotherapie.

-Thalamisch H3K27M DMG*

Cohort 2A en 2B

-Voor tumoren zonder een epicentrum in de pontine of het ruggenmerg gelden de volgende specifieke exclusiecriteria:

--Thalamische H3K27M DMG die standaard bestraling heeft ondergaan zonder gelijktijdige therapie (anders dan temozolomide)*

Cohort 1A en 2A (deelnemers met nieuw gediagnosticeerde DMG voorafgaand aan bestralingstherapie en die niet eerder tumorweefsel hebben verzameld voorafgaand aan deelname aan het onderzoek)

-Niet geschikt geacht voor weefselresectie/biopsie.

Cohort 3A en 3B (deelnemers met DMG bij progressie)

- Voorafgaande blootstelling aan herbestraling voor tumorprogressie.
- Patiënten die hebben deelgenomen aan studies waarbij ONC201 in de upfront setting werd onderzocht, komen niet in aanmerking. Eerdere blootstelling aan ONC201 als onderdeel van PNOC022 of programma's voor uitgebreide toegang is toegestaan.*

Alle cohorten

- Diagnose van een histon H3 wildtype graad 2 diffuus astrocytoma
- Onderzoeksmedicijnen
 - o Deelnemers die momenteel een ander onderzoeksgeneesmiddel krijgen.
- Beeldvormende middelen voor onderzoek of middelen die worden gebruikt om de zichtbaarheid van tumoren op beeldvorming of tijdens tumorbiopsie/resectie te verbeteren, moeten worden besproken met de onderzoeksstoelen.
- Anti-kankermiddelen
 - o Deelnemers die momenteel andere middelen tegen kanker krijgen.
- Deelnemers met een bekende aandoening die hun immuunsysteem aantast, zoals HIV of Hepatitis B of C, of **een auto-immuunziekte die systemische cytotoxische of immunosuppressieve therapie vereist. Opmerking: deelnemers die momenteel inhalatie-, intranasale, oculaire, actuele of andere niet-orale of niet-IV-steroiden gebruiken, worden niet noodzakelijkerwijs uitgesloten van het onderzoek, maar moeten worden besproken met de study chair.
- Deelnemers met een ongecontroleerde infectie of andere ongecontroleerde systemische ziekte.
- Vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden, mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben vóór aanvang van de therapie (zoals klinisch geïndiceerd).
- Actief gebruik van illegale drugs of diagnose van alcoholisme.
- Geschiedenis van allergische reacties toegeschreven aan middelen met een vergelijkbare chemische of biologische samenstelling als de middelen die in het onderzoek zijn gebruikt.
- Bewijs van gedissemineerde ziekte, waaronder multifocale ziekte, diffuse leptomeningeale ziekte of bewijs van CSF-verspreiding.
- Bekende aanvullende maligniteit die progressief is of waarvoor actieve behandeling vereist is binnen 3 jaar na start van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4/5-remmers tijdens de behandelingsfase van het onderzoek en binnen 72 uur voorafgaand aan de start van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4/5-inductoren, waaronder enzyminducerende anti-epileptica (EIAED's; zie bijlage I), tijdens de behandelingsfase van het onderzoek en binnen 2 weken voorafgaand aan het starten van de behandeling. Gelijktijdige corticosteroïden zijn toegestaan.

*Exclusiecriteria zijn niet van toepassing op patiënten van ≤ 18 jaar die thalamische ziekte hebben; deze patiënten kunnen nog steeds worden geïnccludeerd

in de PNOC022 in het Prinses Máxima Centrum. Exclusiecriteria zijn wel van toepassing op patiënten ouder dan 18 jaar met een thalamische ziekte. Deze patiënten kunnen worden ingeschreven in de ACTION-studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-12-2022
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ONC201
Generieke naam:	ONC201
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Paxalisib
Generieke naam:	Paxalisib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2024
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	CTIS2023-507598-16-00
EudraCT	EUCTR2022-000636-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05009992
CCMO	NL81136.041.22