



Het protocol van een klinisch onderzoek is een document dat uitlegt waarom en hoe een onderzoek zal worden uitgevoerd.

Monotherapie met ivosidenib (IVO) en monotherapie met azacitidine (AZA) bij patiënten met myelodysplastische syndromen (MDS) met een IDH1-mutatie die voorheen geen hypomethylerende geneesmiddelen (HMA) kregen

Volledige wetenschappelijke titel: Een fase 3, multicentrisch, open-label, gerandomiseerd, niet-vergelijkend onderzoek met twee armen: monotherapie met ivosidenib (IVO) en monotherapie met azacitidine (AZA) bij volwassen patiënten met myelodysplastische syndromen (MDS) met een isocitraatdehydrogenase-1 (IDH1)-mutatie die voorheen geen hypomethylerende geneesmiddelen kregen (PyramIDH-onderzoek) (2023-510155-37-00)

1 **Waarom is dit onderzoek nodig?**

Dit onderzoek wordt uitgevoerd om een geneesmiddel met de naam ivosidenib te testen bij volwassenen met myelodysplastische syndromen (MDS) die nooit zijn behandeld met een klasse geneesmiddelen die hypomethylerende geneesmiddelen (hypomethylating agents, HMA) worden genoemd en die een isocitraatdehydrogenase-1 (IDH1)-mutatie hebben. MDS is een groep aandoeningen waarbij het beenmerg (het sponsachtige weefsel in de botten) niet genoeg gezonde bloedcellen of bloedplaatjes aanmaakt. MDS leidt tot een laag aantal bloedcellen, wat het risico op infecties, bloedtransfusies en progressie naar acute myeloïde leukemie (AML) kan verhogen. AML is een agressieve vorm van kanker van de witte bloedcellen.

Bij verschillende soorten kanker is een abnormale vorm van een eiwit genaamd IDH1 aanwezig in de kankercellen vanwege veranderingen die mutaties worden genoemd. Wanneer IDH1 in abnormale vorm aanwezig is, produceert het te veel 2-hydroxyglutaraat (2-HG). Dit verstoort de normale werking van de cellen en kan ertoe leiden dat cellen kankercellen worden.

De deelnemers worden behandeld met ivosidenib of met azacitidine. Azacitidine behoort tot HMA, wat de standaardbehandeling voor MDS is. Ivosidenib is een geneesmiddel dat de activiteit van abnormale IDH1-eiwitten blokkeert en daardoor de 2-HG-spiegels in kankercellen kan verlagen tot normale spiegels.

2 **Waar zijn we voornamelijk naar op zoek?**

Wat is het hoofddoel van het onderzoek?

Het hoofddoel van dit onderzoek is beoordelen of ivosidenib doeltreffend is bij deelnemers met MDS die nooit zijn behandeld met HMA en die een IDH1-mutatie hebben.

Wat is (zijn) het/de belangrijkste eindpunt(en) van het onderzoek?

Een eindpunt van een onderzoek is het criterium dat gebruikt wordt om te beslissen of een onderzoeksdoel al dan niet bereikt is. Het belangrijkste eindpunt van dit onderzoek is om te zien of er een afname of verdwijnen van tekenen en symptomen van MDS (volledige remissie) is, of dat sommige (maar niet alle) tekenen en symptomen van kanker verdwijnen (gedeeltelijke remissie) na **CCI**. De arts beoordeelt de tekenen en symptomen van MDS aan de hand van de criteria van de International Working Group 2006 (responscriteria voor MDS).

3 **Hoe zit het met de andere doelen van het onderzoek?**

Wat zijn de andere doelen van dit onderzoek?

De andere doelen van dit onderzoek zijn het verder onderzoeken van de werkzaamheid en veiligheid van ivosidenib.

Wat zijn de andere eindpunten van het onderzoek?

De andere eindpunten van het onderzoek zijn:

- duur van remissie tot terugkeer van kanker of overlijden
- tijd vanaf toewijzing van geneesmiddel tot de datum van eerste remissie

- aantal deelnemers zonder bloedtransfusie gedurende 56 opeenvolgende dagen tijdens de behandeling
- aantal deelnemers bij wie de ziekte progressie vertoont naar AML
- aantal deelnemers dat een beenmergtransplantatie kan ondergaan
- aantal medische voorvallen, laboratoriummetingen, vitale functies (zoals hartslag) en andere observaties met betrekking tot de veiligheid

- Azacitidine: 1 injectie onder de huid (75 mg/m²) of in een ader, elke dag gedurende 7 dagen van elke cyclus van 28 dagen.

Deze cycli van 28 dagen worden herhaald zolang de kanker geen progressie vertoont en als de deelnemer geen al te ernstige bijwerkingen heeft. De behandeling kan worden gestopt als de deelnemer een stamceltransplantatie ondergaat, zwanger wordt of besluit om de behandeling stop te zetten.

De deelnemers bezoeken de artsen regelmatig. Tijdens de bezoeken verzamelen de artsen informatie over de gezondheid van de deelnemers. Om de werkzaamheid en veiligheid van de onderzoeksbehandeling nauwlettend te kunnen controleren, worden bij de meeste bezoeken aan het ziekenhuis bloedmonsters afgenomen. Bij sommige bezoeken wordt een beenmergmonster afgenomen. Elektrocardiogrammen (ecg's: tests die de elektrische activiteit van het hart registreren) of een echocardiogram (echo: test waarmee foto's van het hart worden gemaakt) worden uitgevoerd naast de standaardzorg.

4 Wie neemt deel aan het onderzoek?

Verwacht wordt dat in totaal 48 deelnemers aan dit onderzoek zullen meedoen.

Om te kunnen deelnemen, moeten de deelnemers:

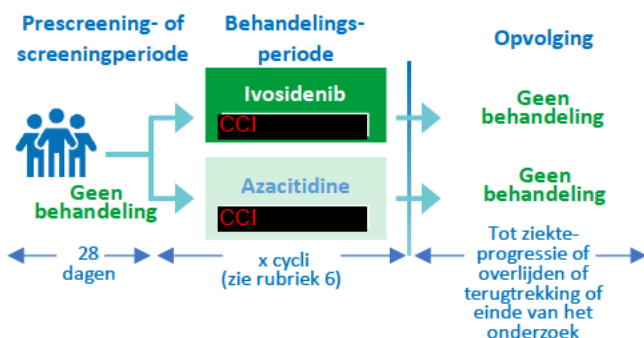
- minstens 18 jaar oud zijn;
- MDS met IDH1-mutatie hebben en geen behandeling met HMA hebben gekregen;
- Een adequate nier-, lever- en hartfunctie hebben.

5 Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Het onderzoek wordt een "open-label" onderzoek genoemd. Dit betekent dat zowel de deelnemers als de onderzoeksartsen weten welke behandeling wordt gebruikt.

Het onderzoek wordt een "gerandomiseerd" onderzoek genoemd. Dit betekent dat de deelnemers willekeurig in 1 van de 2 behandelingsgroepen worden geplaatst. **CCI**

De opzet van het onderzoek wordt weergegeven in de onderstaande afbeelding:



6 Wat is/zijn de behandeling(en) en tests die in het onderzoek worden gebruikt?

De deelnemers ontvangen ofwel:

- Ivosidenib: 2 tabletten van 250 mg eenmaal daags, elke dag in tijdsperioden die "cycli" worden genoemd. Elke cyclus duurt 28 dagen.

7 Wat zijn de mogelijke voordelen en risico's?

Het onderzoeksmiddel kan MDS al dan niet verbeteren. Aangezien er een grote kans bestaat dat deelnemers met MDS met een IDH1-mutatie AML ontwikkelen, kan de behandeling met ivosidenib voordeel opleveren voor deze deelnemers omdat er geen specifiek gericht geneesmiddel is voor deze aandoening.

Zoals bij alle geneesmiddelen kan het onderzoeksmiddel ongewenste voorvallen veroorzaken, die bijwerkingen worden genoemd. Er wordt alles aan gedaan om bijwerkingen te voorkomen en ze te behandelen als ze zich voordoen.

Net als elk geneesmiddel kunnen de onderzoeksmiddelen allergische reacties veroorzaken. Het is bekend dat het gebruik van ivosidenib bij bloedkankers drie risico's met zich meebrengt: verandering in de elektrische activiteit van het hart, abnormale hoeveelheid immuunewitten (cytokine) in het bloed wat levensbedreigend kan zijn en verhoging van het aantal witte bloedcellen. De risico's worden als laag en beheersbaar beschouwd op basis van de beschikbare veiligheidsgegevens voor ivosidenib.

De geïdentificeerde risico's in verband met azacitidine zijn beheersbaar en omvatten: een laag aantal bloedcellen, nier- en leverschade, tumorlysisyndroom (een aandoening die optreedt wanneer veel kankercellen afsterven; dit veroorzaakt veranderingen in het bloed die

schade aan de organen kunnen veroorzaken) en schadelijke effecten voor ongeboren baby's.

De risico's in verband met de onderzoeksprocedures zijn beheersbaar en omvatten risico's in verband met de anticonceptiemethoden, beenmergmonsterafname (aspiraats) en bloedafname.

De beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsgegevens ondersteunen een gunstige baten-risicobalans voor het gebruik van ivosidenib bij MDS-deelnemers.