

Zusammenfassung des Prüfplans

der klinischen Studie



Der Prüfplan einer klinischen Studie ist ein Dokument, das erklärt, warum und wie eine Studie durchgeführt wird.

Ivosidenib plus Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin als Erstlinientherapie bei Teilnehmern mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-Mutation

Vollständiger wissenschaftlicher Titel: *Eine offene, multizentrische Phase-1b/2, Safety Lead-in und Dosiserweiterungs-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufigen Aktivität von Ivosidenib in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin als Erstlinientherapie bei Teilnehmern mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-Mutation (EU-Studiennummer: 2024-514261-19-00)*

1 Warum ist diese Studie notwendig?

Diese Studie wird durchgeführt, um ein Medikament namens Ivosidenib in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin bei Teilnehmern mit einer schweren Form von Gallengangskarzinom (Cholangiokarzinom) zu testen, das nicht operativ behandelt werden kann. Gallengänge sind winzige Röhren, die Galle von der Leber zum Darm transportieren. Galle hilft bei der Verdauung von Fetten in der Nahrung. Bei verschiedenen Krebsarten, wie beispielsweise dem Cholangiokarzinom, ist aufgrund von Genveränderungen, die als Mutationen bezeichnet werden, eine abnorme (mutierte) Form eines Eiweißes (Proteins) namens IDH1 in den Tumorzellen vorhanden. Dies führt zu einer Überproduktion von 2-Hydroxyglutarat (2-HG), einer Substanz, die in Zellen normalerweise in geringen Mengen vorhanden ist. Zu viel 2-HG beeinträchtigt die normale Zellfunktion und kann dazu führen, dass sich die Zellen zu Tumorzellen entwickeln.

Ivosidenib ist ein Medikament, das die Aktivität abnormaler IDH1-Proteine blockiert, wodurch die 2-HG-Spiegel in Tumorzellen auf normale Werte gesenkt werden.

Forscher glauben, dass die Kombination von Ivosidenib mit anderen zugelassenen Behandlungen wie Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin dazu beitragen könnte, diese Krebsarten besser zu behandeln und das Leben der Betroffenen zu verbessern.

2 Was wollen wir vorrangig

Was ist das Hauptziel der Studie?

Die Hauptziele dieser Studie sind:

Teil 1:

- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivosidenib in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin sowie Ermittlung der besten (empfohlenen) Dosis für diese Kombination.

Teil 2:

- Beurteilung, wie gut Ivosidenib in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin bei der Behandlung des Tumors wirkt.

Was ist der Hauptstudienendpunkt bzw. was sind die Hauptstudienendpunkte?

Ein Studienendpunkt ist die Messgröße, die verwendet wird, um zu entscheiden, ob ein Studienziel erreicht wurde oder nicht. Die Hauptstudienendpunkte sind:

Teil 1:

- Ermittlung der Anzahl und der Art der dosislimitierenden Toxizitäten (DLT) während der ersten 21 Tage der Behandlung. Eine DLT ist eine Nebenwirkung, die so schwerwiegend ist, dass die Behandlung mit dem/den Prüfpräparat(en) nicht fortgesetzt werden kann. Nebenwirkungen sind unerwünschte medizinische Ereignisse, von denen die Ärzte annehmen, dass sie durch die Studienbehandlung(en) verursacht werden.

- Ermittlung der Anzahl und des Schweregrads unerwünschter medizinischer Ereignisse während Teil 1.
- Änderungen der Dosis und des Dosierungsplans der Prüfpräparate anhand der Beobachtung, wie oft die Dosis reduziert, verzögert, unterbrochen oder vollständig abgesetzt werden muss.

Teil 2:

- Ermittlung des Prozentsatzes der Patienten, deren Krebs nach der Behandlung schrumpft oder verschwindet, was als objektives Ansprechen (objective response – OR) bezeichnet wird.

3 Gibt es weitere Studienziele?

Was sind die anderen Ziele dieser Studie?

Andere Ziele dieser Studie sind:

- Ein Verständnis darüber gewinnen, wie der Körper Ivosidenib verarbeitet (absorbiert, verteilt und ausscheidet), wenn es in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin verabreicht wird. Wissenschaftler nennen dies Pharmakokinetik (PK).
- Untersuchung, wie Ivosidenib in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin auf den Körper wirkt, was als Pharmakodynamik (PD) bezeichnet wird.
- Untersuchung, wie das Immunsystem (Abwehrsystem) des Körpers auf Durvalumab reagiert.
- Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der empfohlenen Dosis von Ivosidenib (in Teil 1 ausgewählte Dosis) in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin in Teil 2.

Welche Studienendpunkte gibt es außerdem?

Die anderen Studienendpunkte sind:

- PK-Beurteilungen, einschließlich der Konzentrationen von Ivosidenib im Blut zu verschiedenen Zeitpunkten, der höchsten Konzentration von Ivosidenib im Blut und der Zeit, die benötigt wird, um diese zu erreichen, sowie der Gesamtkonzentration von Ivosidenib im Blut über einen bestimmten Zeitraum.
- PD-Beurteilung, einschließlich der Messung der 2-HG-Konzentration im Blut der Teilnehmer zu verschiedenen Zeitpunkten.
- Messung des Spiegels eines Proteins (Antikörpers), das vom Immunsystem gegen Durvalumab produziert wird.

- Ermittlung der Anzahl und des Schweregrads unerwünschter medizinischer Ereignisse in Teil 2.
- Ermittlung, wie sich die Tumorgöße verändert, wie schnell der Tumor schrumpft oder verschwindet und wie lange der Tumor klein bleibt oder nicht mehr auftritt.
- Ermittlung, wie lange die Teilnehmer nach Beginn der Behandlung leben und wie lange sie leben, ohne dass sich ihre Krebserkrankung verschlechtert.
- Änderungen der Dosis und des Dosierungsplans der Prüfpräparate in Teil 2 anhand der Beobachtung, wie oft die Dosis reduziert, verzögert, unterbrochen oder vollständig abgesetzt werden muss.

4 Wer nimmt an dieser Studie teil?

Insgesamt sind etwa 52 Teilnehmer für die Studie vorgesehen.

Um teilnehmen zu können, müssen die Personen:

- erwachsen, d. h. mindestens 18 Jahre alt, sein.
- eine dokumentierte IDH1-Mutation in ihrem Tumor haben.
- ein Cholangiokarzinom haben, das sich auf benachbarte Bereiche (lokal fortgeschritten) oder andere Organe (metastasiert) im Körper ausgebreitet hat und nicht operativ entfernt werden kann.
- eine ausreichende Funktion des Knochenmarks (das schwammartige Gewebe im Inneren der Knochen, in dem die Blutzellen gebildet werden), der Leber und der Nieren haben.

5 Wie wird die Studie durchgeführt?

Diese Studie wird als „offene“ Studie bezeichnet. Das bedeutet, dass sowohl die Prüfarzte als auch die Teilnehmer wissen, welche Behandlung verabreicht wird.

Die Studie besteht aus zwei Teilen. In Teil 1 erhält eine kleine Anzahl Teilnehmer Ivosidenib in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin, um die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination zu beurteilen und die empfohlene Dosis von Ivosidenib bei kombinierter Verabreichung zu bestimmen. Dieser Teil wird als Safety-Lead-in-Abschnitt bezeichnet. Nach Abschluss von Teil 1 wird in Teil 2 der Studie die in Teil 1 ermittelte empfohlene Dosis von Ivosidenib in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin bei anderen Teilnehmern

bewertet, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination besser bestimmen zu können. Dieser Teil wird als Erweiterungsphase bezeichnet.

6 Welche Behandlungen und Tests beinhaltet die Studie?

In Teil 1 nehmen die Teilnehmer einmal täglich Ivosidenib-Tabletten in einer Dosis von 500 mg oder 250 mg oral ein. Außerdem erhalten die Teilnehmer 1500 mg Durvalumab alle drei Wochen und Gemcitabin (1000 mg/m^2)/Cisplatin (25 mg/m^2) an Tag 1 und Tag 8 über eine Tropfinfusion in eine Vene. Die Medikamente werden in sogenannten „Zyklen“ verabreicht. Die ersten 8 Zyklen dauern jeweils 21 Tage. Ab Zyklus 9 nehmen die Teilnehmer Ivosidenib einmal täglich ein und Durvalumab wird während eines 28-tägigen Zyklus einmal alle vier Wochen verabreicht. Diese Zyklen werden so lange wiederholt, bis der Krebs fortschreitet oder der Teilnehmer unter zu starken Nebenwirkungen leidet. Die Teilnehmer können auch jederzeit entscheiden, die Behandlung abzubrechen.

In Teil 2 erhalten die Teilnehmer Ivosidenib in der empfohlenen Dosis als Tabletten zum Einnehmen. Außerdem erhalten die Teilnehmer Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin über eine Tropfinfusion in eine Vene, wie in Teil 1.

7 Was sind die möglichen Vorteile und Risiken?

Die Erkrankung des Teilnehmers kann sich mit der Studienbehandlung verbessern oder auch nicht. Die Teilnehmer werden engmaschig medizinisch nachbeobachtet.

Die Ergebnisse dieser Studie werden den Forschern helfen, mehr über die Prüfpräparate zu erfahren. Mit Hilfe von Studien wie dieser könnten künftig bessere Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit ähnlichen Erkrankungen zur Verfügung gestellt werden.

Die Forscher haben die Studie so angelegt, dass sie sicher und nur mit minimalen Risiken oder Beschwerden für die Teilnehmer verbunden ist. Die Studie hat strenge Sicherheitsregeln und wird regelmäßig überprüft. Wie bei allen Arzneimitteln können bei der Behandlung mit Ivosidenib in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin/Cisplatin Nebenwirkungen auftreten. Es wird sorgfältig darauf geachtet, Nebenwirkungen zu vermeiden und diese zu behandeln, wenn sie auftreten.

Die Prüfarzte informieren die Teilnehmer über die bekannten und möglichen Risiken und Nebenwirkungen von Ivosidenib, Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin.

Vor der Aufnahme in die Studie erhalten die Teilnehmer eine Einwilligungserklärung und haben die Möglichkeit, Fragen zu stellen und etwaige Bedenken mit ihrem Gesundheitsdienstleister zu besprechen. Die Einwilligungserklärung enthält genaue Informationen zu Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen. Dieses Dokument liefert die Informationen, die ein Patient benötigt, um eine Entscheidung über die Studienteilnahme treffen zu können.