

Een fase II studie naar de effectiviteit van RAD001 ((Afinitor ®, everolimus) in patiënten met een irresectabel recidief of gemetastaseerd gedifferentieerd, ongedifferentieerd (anaplastisch) of medullair schildkliercarcinoom

Gepubliceerd: 15-02-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Primaire doel: Onderzoeken van de efficacy van RAD001 in patiënten met progressieve irresectabele recidief-ziekte of metastasen van gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Secondaire doelen:-Het bepalen van het maximale percentage tumor reductie (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35047

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

THYRRAD

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

schildklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: RAD001, Schildkliercarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt:

-Objectieve Respons Rate volgens RECIST versie 1.1. in patienten met progressieve metastasen of irresectable recidief-ziekte van gedifferentieerde schildklierkanker

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Maximale percentage tumor-reductie voor de target lesies (waterfall plot)
- Progressie-vrije overleving en overall survival (time to event eindpunten)
- Toxiciteit en serious adverse events volgens de NCI Common Terminology

Criteria for Adverse Events Versie 4.0

- Evolutie van serum thyreglobuline (Tg) waarden tijdens de behandeling
- Exploratieve pharmacogenomische, farmacokinetisch en translationele studies
- Het onderzoeken van de objectieve response rate volgens RECIST 1.1 van RAD001 in patienten met progressieve metastasen of irresectable recidief-ziekte van ongedifferentieerd (anaplastisch) of medullaire schildklierkanker

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recente studies hebben laten zien dat mTOR kinases zijn betrokken bij differentiatie en groei van schildkliertumorcellen. mTOR remmers hebben een andere mechanisme van remming dan VEGF-pathway remmers zoals de VEGFR tyrosine kinase inhibitors (sunitinib en sorafenib) en VEGF ligand antilichamen (bevacizumab). Dus, resistentie voor VEGF inhibitors betekent geen resistentie voor mTOR remmers en mTOR remmers kunnen een nieuwe behandelmogelijkheid zijn voor de behandeling van het gemetastaseerd schildkliercarcinoom. Deze studie onderzoekt de efficacy van RAD001 (Afinitor®, everolimus) in patienten met progressieve metastasen of irresectabele recidief-ziekte van gedifferentieerd schildklierkanker. Tevens zullen patienten met progressieve metastasen of irresectabele recidief-ziekte van ongedifferentieerd (anaplastisch) of medullair schildkliercarcinoom ook de mogelijkheid hebben om aan deze studie deel te nemen, aangezien er een tekort is aan therapeutische opties voor deze patienten.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Onderzoeken van de efficacy van RAD001 in patienten met progressieve irresectabele recidief-ziekte of metastasen van gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Secondaire doelen:

- Het bepalen van het maximale percentage tumor reductie (waterfall-plot)
- Het analyseren van time to event eindpunten (PFS, OS)
- Onderzoeken van toxiciteit van RAD001
- Het bepalen van de evolutie van serum thyreoglobuline (Tg) waarden
- Het uitvoeren van exploratieve farmacogenomische, farmacokinetische en translationele studies
- Het onderzoeken van de efficacy van RAD001 in patienten met progressieve metastasen of irresectabele recidief-ziekte van ongedifferentieerd (anaplastisch) of medullaire schildklierkanker

Onderzoeksopzet

Niet-gerandomiseerde, open-label, eenarmige, fase II studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

RAD001 wordt oraal gegeven in een dosering van 10 mg per dag met een continue dosering. Een behandelingscyclus beslaat 28 dagen. RAD001 is beschikbaar in tabletten van 5 mg of

10 mg.

Inschatting van belasting en risico

Patienten worden gescreend voor de inclusie- en exclusie criteria binnen 4 weken voor de eerste dosis RAD001 met uitgangs CT/MRI of botscan of X-rays. Tevens worden er standaard laboratorium-waarden bepaald. Patientten worden gevraagd 1x per 28 dagen te komen voor poli-klinische controle, met uitzondering van de eerste cyclus waarbij op dag 1 en 15 extra bloedafnames worden gedaan voor farmacokinetisch onderzoek (0, 1, 2 3 uur na inname van RAD001). Evaluatie-scans zullen 1x per 12 weken worden herhaald.

Alle patientten worden behandeld met RAD001 tot:

- * Tumor progressie zoals vastgesteld volgens RECIST criteria versie 1.1
- * Onacceptabele toxiciteit
- * Dood
- * Terugtrekking uit de studie vanwege elke andere reden

Adverse event monitoring zal worden verricht tot tenminste 4 weken na de laatste inname van RAD001. Alle patientten zullen gevolgd worden tot 28 dagen na stoppen van RAD001.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2332 BA Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2332 BA Leiden
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusie Criteria:

- * Leeftijd > 18 jaar
- * Karnofsky performance score > 70%
- * Patienten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom (papillaire en folliculaire carcinomen)
- * Patienten moeten een totale thyroïdectomie hebben ondergaan (en nadien thyroïd-suppressieve therapie hebben gekregen)
- * Patienten zijn refractair voor radio-actief jodium of hebben de maximale cumulatieve dosis gehad
- * Er is progressieve ziekte (PD) op CT of MRI, botscan of X-rays, volgens RECIST v1.1 bij screening vergeleken met een eerder onderzoek verricht binnen 14 maanden vooraf aan screening
- * De patient heeft geen andere maligniteit (uitgezonderd non-melanoma huidkanker, carcinoma in situ van de cervix, of een maligniteit gediagnosticeerd * 2 years geleden en curatief behandeld)
- * Patienten met een voorgeschiedenis van hersenmetastasen die neurologisch stabiel zijn na radiotherapie en/of chirurgie en die niet corticosteroid-afhankelijk zijn, mogen geïnccludeerd worden.;Laboratorium voorwaarden - binnen 14 dagen voor inclusie:
- * Adequate beenmerg-functie gedefinieerd als: neutrofielen * $1.5 \times 10^9/L$, trombocyten * $100 \times 10^9/L$, Hb * 5.6 mmol/L
- * Adequate lever functie gedefinieerd als: bilirubine * $1.5 \times ULN$, ALAT en ASAT * $2.5 \times$ van de normaalwaarde. Patienten met bekende lever metastasen mogen een ASAT en ALAT van * $5 \times$ van de normaalwaarde hebben.
- * Adequate nierfunctie gedefinieerd als Kreatinine * $2 \times$ van de normaalwaarde.
- * Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest binnen 14 dagen hebben voor de eerste studie-inname.;Additionele inclusie-groepen

Patienten met progressieve metastasen of irresectabele recidief ziekte van ongedifferentieerde (anaplastische) of medullaire schildklierkanker hebben ook de mogelijkheid om aan deze studie deel te nemen, aangezien er een gebrek is aan therapeutische opties voor deze patienten. We zullen deze groepen apart analyseren. Minimaal 7 patienten met ongedifferentieerd schildklierkanker en 7 patienten met medullair

schilddriescarcinoom zullen geanalyseerd worden voor response rate; als er geen responses worden gezien in deze patient-groepen, zal er geen verder onderzoek van RAD001 in deze groepen gebeuren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie Criteria:

- * Patienten met chemotherapie, immunotherapie, radiotherapie of elke andere onderzoeksmedicatie binnen 4 weken voor de eerste dosis van RAD001, of sunitinib en/of sorafenib binnen 2 weken voor de eerste dosis van RAD001. Patienten moeten zijn hersteld van eventuele bijwerkingen van eerdere therapie.
- * Patienten die eerder RAD001 of andere mTOR-remmers hebben ontvangen.
- * Patienten met bekende hypersensitiviteit voor RAD001 of andere rapamycine analogen (sirolimus, temsirolimus), of voor afgeleide produkten.
- * Patienten met chronische, systemische behandeling met corticosteroiden of andere immunosuppressieve agenten (uitgezonderd corticosteroiden met een dagelijkse dosis equivalent aan prednisolon * 20 mg voor bijnierinsufficiënte. Patienten met corticosteroiden moeten op een stabiele dosis zitten * 4 weeks voor de eerste dosis van RAD001. Topicale of inhalatie-corticosteroiden zijn toegestaan.
- * Patienten met actieve bloedingsneiging.
- * Patienten die grote chirurgie (b.v. thoraxchirurgie, intra-abdominale of bekkenchirurgie) hebben ondergaan binnen 4 weken voor de eerste dosis RAD001, of die een open biopsie hebben ondergaan of patienten met een significant trauma, of patienten die nog niet hersteld zijn van eerdergenoemde ingrepen/trauma.
- * Patienten met: instabiele angina pectoris, symptomatisch hartfalen, myocardiinfarct * 6 months, ongecontroleerde hartritme-stoornissen, ongecontroleerde hyperlipidemie, actieve of ongecontroleerde actieve, ernstige infectie, cirrose, chronische of persisterende actieve hepatitis of ernstig verlaagde longfunctie.
- * Ungecontroleerde diabetes
- * Vrouwelijke patienten die zwanger zijn of borstvoeding geven of patienten die niet bereid zijn voorzorgsmaatregelen te treffen om niet zwanger te worden of een zwangerschap te bewerkstelligen.

Onderzoeksoepzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-04-2010
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afinitor
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

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
EudraCT	EUCTR2009-016669-27-NL
CCMO	NL31245.058.10
Ander register	Zal nog worden aangemeld voor www.clintrials.gov