

Een internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met twee onderzoeksgroepen ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van vandetanib 150 en 300 mg/dag bij patiënten met inoperabel lokaal gevorderd of gemetastaseerd medullair schildkliercarcinoom met progressieve of symptomatische ziekte.

Gepubliceerd: 05-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bepalen van de objectieve responspercentages (ORR) voor twee startdoses vandetanib (150 mg en 300 mg) bij patiënten met niet-resecteerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd MTC en progressieve of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Schildklieraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37338

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D4200C00097 - MTC vandetanib studie

Aandoening

- Schildklieraandoeningen
- Endocriene neoplasma's maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Inoperabel of medullair schildcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 4, medullair schildkliercarcinoom, vandetanib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. ORR voor vandetanib 150 mg en 300 mg volgens RECIST 1.1-criteria zoals bepaald door de Onderzoekers.

Secundaire uitkomstmaten

1. Veiligheid en verdraagbaarheid: AE*s, vitale tekenen waaronder bloeddruk, hartslag, klinisch significant afwijkende laboratoriumuitslagen, afwijkingen op elektrocardiogram (ecg) (waaronder QTcF), echocardiogram, oogheelkundig onderzoek, lichamelijk onderzoek.
2. Werkzaamheid: Tijd tot objectieve respons, duur van objectieve respons en de beste procentuele verandering in grootte van het meetbare letsel tijdens deelname aan Deel A van het onderzoek.
3. PK van vandetanib op 150 mg en 300 mg in deze patiëntpopulatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op 6 april 2011 ontving vandetanib 300 mg een NDA (New Drug Application)-goedkeuring van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) met de indicatie voor behandeling van symptomatisch of progressief medullair schildkliercarcinoom (MTC) bij patiënten met niet-operabel lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Het gebruik van vandetanib bij patiënten met indolente, asymptomatische of langzaam progressieve ziekte dient zorgvuldig overwogen te worden vanwege de aan de behandeling met vandetanib gerelateerde risico's. Als onderdeel van het NDA-goedkeuringsproces zal AstraZeneca een gerandomiseerd onderzoek in het kader van de postmarketing-eisen (Post-Marketing Requirement, PMR) uitvoeren waarin patiënten met progressief of symptomatisch MTC gerandomiseerd zullen worden naar vandetanib 150 mg of 300 mg per dag.

Het resultaat van dit PMR-onderzoek zal gegevens verschaffen over 150 mg als startdosis en aanvullende informatie over de dosis van 300 mg met betrekking tot het waarschijnlijke bereik van responspercentages, verdraagbaarheid en farmacokinetiek (PK). Deze informatie kan nuttig zijn voor beslissingen over de startdosis bij bepaalde patiëntsubgroepen, wetende dat de dosis van 300 mg de enige dosis is met een aangetoond klinisch voordeel wat betreft PFS.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bepalen van de objectieve responspercentages (ORR) voor twee startdoses vandetanib (150 mg en 300 mg) bij patiënten met niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd MTC en progressieve of symptomatische ziekte. De ORR is gedefinieerd als het percentage patiënten met een beste respons van volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR) volgens de RECIST 1.1-criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) aan het einde van de 14 maanden durende geblindeerde fase (Deel A) of voor objectieve progressie, afhankelijk van wat zich het eerste voordoet.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

1. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van vandetanib 150 mg en 300 mg.
2. Het beoordelen van de tijd tot objectieve respons, de duur van objectieve respons en de beste procentuele verandering in grootte van het meetbare letsel tijdens deel A van het onderzoek.
3. Beoordeling van de farmacokinetiek (PK) van vandetanib op 150 mg en 300 mg in deze patiëntpopulatie.

4. Beoordeling van het verband tussen PK en QTcF (QT-interval met fridericia-correctie voor hartslag).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, internationaal onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van vandetanib 150 en 300 mg/dag bij patiënten met niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of gemetastaseerd medullair MTC met progressieve of symptomatische ziekte. Het onderzoek zal bestaan uit een dubbelblinde, gerandomiseerde fase (Deel A) en een ongeblindeerde, open-label fase (Deel B). De patiënten zullen alleen gecontroleerd worden op werkzaamheid tijdens de dubbelblinde, gerandomiseerde fase van het onderzoek (Deel A), die maximaal 14 maanden zal duren. Er zullen geen verdere gegevens over de werkzaamheid worden verzameld in Deel B, maar de beoordeling van de veiligheid zal wel worden voortgezet in Deel B totdat elke patiënt gedurende 2 jaar vandetanib heeft ontvangen, of gedurende 60 dagen nadat de behandeling met vandetanib permanent gestaakt is voordat de 2 jaar verstreken zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vandetanib 150 mg of 300 mg zal eenmaal daags toegediend worden. Vandetanib zal beschikbaar zijn in 3 tabletsterktes: 50 mg, 100 mg en 300 mg, en placebo in 3 tabletgroottes: 50 mg, 100 mg en 300 mg om de respectieve vandetanibtabletten te imiteren.

Inschatting van belasting en risico

Het gebruiken van dit geneesmiddel kan bijwerkingen en/of risico's met zich meebrengen, waaronder mogelijk levensbedreigende reacties die nog niet zijn geïdentificeerd in de tot op heden uitgevoerde onderzoeken. Het gebruik van een geneesmiddel brengt altijd een risico met zich mee, maar elke voorzorgsmaatregel wordt genomen en patiënten worden aangemoedigd om alles te rapporteren waar ze last van hebben.

Het is mogelijk dat patiënten last krijgen van geen, enkele of alle van de onderstaande bijwerkingen:

Zeer vaak (ervaren door meer dan 10% van de patiënten die vandetanib gebruiken): Diarree, vermoeidheid, misselijkheid, braken, gebrek aan eetlust, indigestie, buikpijn, hoofdpijn, verhoogde bloeddruk, gewichtsverlies, huiduitslag, asymptomatische veranderingen in de elektrische activiteit van het hart, angsten en problemen met slapen.

Patiënten die het onderzoeksgeneesmiddel gebruiken, kunnen een huiduitslag ontwikkelen, die ernstig kan worden, maar met de juiste behandeling onder controle kan worden gehouden. Door vandetanib kan de huid ook gevoeliger

worden voor de zon. Er wordt aangeraden om tijdens gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel en gedurende 3 tot 4 weken na het stoppen met de behandeling preventieve stappen worden ondernomen om te voorkomen dat de uitslag ontstaat, door de volgende richtlijnen te volgen: vermijd direct zonlicht, bedek de aan zon blootgestelde huid met kleding (lange broek, shirt met lange mouwen, hoed/pet) en gebruik een zonnebrandcrème met een beschermingsfactor van 45 of hoger. Licht de onderzoeksarts in zodra de eerste tekenen van een huiduitslag optreden, zodat hij/zij de juiste actie kan ondernemen om te voorkomen dat de uitslag ernstig wordt.

AstraZeneca heeft veranderingen waargenomen in ECG's van sommige patiënten die met vandetanib werden behandeld. Deze veranderingen in de ECG kunnen verband houden met het geneesmiddel en treden meestal zonder symptomen op; daarom bevatten alle onderzoeken frequente nacontrolebezoeken voor de veiligheid. Soortgelijke veranderingen in de ECG van patiënten die andere geneesmiddelen ontvingen, hebben tot hartritmeveranderingen geleid, waarvan sommige levensbedreigend waren. Er wordt echter geschat dat 0,1% tot 1% van de patiënten die vandetanib 300 mg ontvingen, hartritmeveranderingen hebben ontwikkeld die samenhangen met levensbedreigende aritmie die *torsades de pointes* wordt genoemd. Torsades de pointes heeft geleid tot plotseling overlijden. Als dit soort veranderingen op uw ECG's worden ontdekt, moet de patient misschien op extra bezoeken komen voor verdere veiligheidsbeoordelingen.

Het risico op veranderingen in de ECG en ernstige hartritmeveranderingen is groter wanneer een patient last heeft van diarree, onevenwichtige bloeielektrolyten (onevenwichtigheid in de mineralen in uw bloed), braken, hoge koorts, flauwvallen of duizelingen of wanneer de patient geen normale eetwijze kan volhouden. Een patient dient deze symptomen meteen bij de onderzoeksarts te melden. Een patient moet zijn/haar geneesmiddelen en eetgewoonten bij elk bezoek met de onderzoeksarts bespreken zolang het onderzoeksgeneesmiddel wordt gebruikt.

Veranderingen in het hartritme kunnen leiden tot een snelle of onregelmatige hartslag, duizeligheid, flauw gevoel in het hoofd, ongemak op de borst, kortademigheid of verlies van bewustzijn. Deze of andere nieuwe symptomen of mogelijke bijwerkingen moeten meteen aan de onderzoeksarts worden gemeld.

Daarnaast zijn er bij sommige patiënten angsten, depressieve stemming en slaapproblemen waargenomen. Deze gebeurtenissen houden misschien niet direct verband met vandetanib, maar eerder met symptomen die gepaard gaan met kanker of andere bijwerkingen van vandetanib zoals huiduitslag.

Vaak (ervaren door 1% tot 10% van de patiënten die vandetanib gebruiken): Zwakte, uitdroging, afwijkingen in bloed- of urineonderzoeken (meestal mild), beroerte, hoesten, lichte bloedneus, depressieve gevoelens, abnormale smaak in de mond, droge mond, wazig zicht, droge of geïrriteerde ogen en nierstenen zijn vermeld.

Soms voorkomende risico*s (ervaren door minder dan 1% van de patiënten die vandetanib gebruiken):

Soms komen kleine blauw/paarse plekjes op de huid voor.

Hartfalen, het zwakker worden van het vermogen van het hart om bloed rond te pompen, is ook vermeld en kan verband houden met vandetanib. De hartfunctie wordt d.m.v. een echocardiogram regelmatig gemonitord. Als zich belangrijke veranderingen voordoen, moet de behandeling misschien worden gestopt.

Sommige patiënten kregen toevallen terwijl ze vandetanib gebruikten en in één geval had een patiënt met toevallen ook een zwelling in de hersenen, die op een MRI-scan werd opgespoord en die beter werd nadat vandetanib werd stopgezet.

Als een patient last krijgt van toevallen, duizeligheid, hoofdpijn, veranderingen in het gezichtsvermogen of verwardheid, moet de onderzoeksarts dit zo snel mogelijk van de patient horen. Dit kunnen symptomen zijn van reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS).

Een zeer klein aantal patiënten met longkanker die vandetanib gebruiken, heeft last gekregen van kortademigheid en hoesten als gevolg van een ontsteking van littekenweefselvorming in de longen, hoewel dit symptoom ook het gevolg kan zijn van de onderliggende longkanker.

Een paar patiënten kregen een ontsteking van de alvleesklier.

Aanvullend risico (niet gerelateerd aan vandetanib, maar gepaard gaand met deelname aan het onderzoek):

Bloed afnemen - Het afnemen van een bloedmonster kan een beetje ongemak geven.

Risico*s in verband met het afnemen van bloed omvatten pijn, blauwe plekken, een licht gevoel in het hoofd en in zeldzame gevallen infectie.

Beeldvorming - CT-scan - Bij een CT-onderzoek wordt er een kleurstof in een ader ingespoten. Daardoor kan een patient last krijgen van een licht brandend gevoel op de injectieplaats, een metaalsmaak in de mond en opvliegers. In zeldzame gevallen kan zich een allergische reactie voordoen als gevolg van de ingespoten contrastkleurstof tijdens de scan. Die allergische reactie kan bestaan uit jeuk, huiduitslag of, in ernstige gevallen, ademhalingsproblemen en verlaging van de bloeddruk. Daarnaast gaan deze CT-scans gepaard met blootstelling aan een zeer kleine hoeveelheid straling.

Beeldvorming - MRI-scan - Mensen die last hebben van claustrofobie (angst voor kleine ruimtes), vinden een MRI-scan waarschijnlijk onprettig. De MRI-scanner maakt veel lawaai. Bij een MRI-scan wordt geen straling gebruikt. Indien nodig wordt er een speciaal soort contrastkleurstof in een ader ingespoten om de kwaliteit van de beelden te verbeteren. Reacties op MRI-contrastkleurstoffen vinden zelden plaats en zijn meestal niet erger dan hoofdpijn.

Vruchtbare vrouwen en mannen met een vruchtbare partner:

Er kan sprake zijn van onbekende risico*s voor de ongeboren vrucht als een patient tijdens het onderzoek zwanger is of zwanger raakt; of als de patient een man is met een partner die tijdens het onderzoek zwanger raakt. Met het oog op deze risico*s mag een patient niet aan dit onderzoek deelnemen als zij zwanger is, van plan is om zwanger te raken of borstvoeding geeft tijdens de onderzoeksperiode; of als zijn partner van plan is om zwanger te raken tijdens

de onderzoeksperiode.

Er wordt gehoopt dat de onderzoeksbehandelingen deelnemende patienten zullen helpen. Maar dat kan niet worden gegarandeerd. Met de informatie die dit onderzoek oplevert, kunnen toekomstige patiënten met medullaire schildkliercarcinoom mogelijk beter worden geholpen.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Forskargatan 18
Södertälje SE 15185
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Forskargatan 18
Södertälje SE 15185
SE

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)

1. Verlening van geïnformeerde toestemming voordat enige onderzoeksspecifieke procedure wordt uitgevoerd.
2. Man of vrouw van 18 jaar of ouder.
3. Eerder bevestigde histologische diagnose van niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd, erfelijk of sporadisch MTC. Documentatie moet opgenomen zijn in het medisch dossier van de patiënt.
4. Objectieve ziekteprogressie binnen de 14 maanden voorafgaand aan selectie en/of een of meer symptomen waarvan de Onderzoeker denkt dat deze gerelateerd is of zijn aan het MTC van de patiënt.
5. Prestatiestatus 0-2 op de World Health Organisation (WHO) of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-schaal.
6. Negatieve zwangerschapstest (urine of serum) voor vruchtbare vrouwelijke patiënten.
7. Meetbare ziekte, gedefinieerd als ten minste één niet-bestraalde laesie binnen 12 weken voor de dag van randomisatie die accuraat gemeten kan worden op baseline als ≥ 10 mm op de langste diameter (behalve lymfeknopen, die een korte as-diameter moeten hebben van ≥ 15 mm) met een CT-scan of MRI en die geschikt is voor accurate herhaalde metingen. Meetbare laesies met verkalkingen moeten niet beoordeeld worden als meetbare laesies, tenzij er geen andere meetbare laesie aanwezig is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Instabiele metastasen in de hersenen of compressie van het ruggenmerg waarvoor behandeling nodig is, tenzij de behandeling ten minste 4 weken voor randomisatie beëindigd is en de aandoening gedurende ten minste 10 dagen voor randomisatie stabiel is geweest zonder behandeling met steroïden.
2. Zware operatie (waaronder operaties die een significant risico met zich meebrengen op bloedverlies, langdurige algehele anesthesie of ten minste één overnachting in het ziekenhuis noodzakelijk maken) binnen 28 dagen voor randomisatie.
3. Laatste dosis van eerdere chemotherapie ontvangen op minder dan 28 dagen voor randomisatie.
4. Radiotherapie, indien niet voltooid op 28 dagen voor randomisatie.
5. Onopgeloste chronische toxiciteit CTCAE graad > 2 door eerdere anti-kankerbehandeling (dit criterium heeft geen betrekking op alopecia).
6. Serumbilirubine $> 1,5 \times$ de bovengrens van het referentiebereik (ULRR); dit criterium heeft geen betrekking op patiënten met het syndroom van Gilbert.
7. Alanine-aminotransferase (ALT), aspartaat-aminotransferase (AST) of alkaline-fosfatase (ALP) $> 2,5 \times$ ULRR, of $> 5 \times$ ULRR indien door de Onderzoeker beoordeeld als verband houdend met levermetastasen.
8. Creatinineklaring < 50 ml/min
9. Kalium $< 4,0$ mmol/l ondanks aanvulling, of boven de bovengrens voor CTCAE graad 1. Magnesium onder het normale bereik ondanks aanvulling, of boven de bovengrens voor

CTCAE graad 1.

10. Significante cardiale gebeurtenis (bijv. myocardinfarct), vena cava superiorsyndroom, New York Heart Association (NYHA)-classificatie ≥ 2 binnen 12 weken voor randomisatie, of aanwezigheid van hartaandoeningen die het risico op ventriculaire aritmie naar mening van de Onderzoeker verhogen.

11. Cardiale ejectiefractie $< 40\%$ zoals gemeten met een echocardiogram.

12. Voorgeschiedenis van aritmie (multifocale premature ventriculaire contracties, bigeminie, trigeminie, ventriculaire tachycardie) die symptomatisch is of behandeling vereist (CTCAE graad 3), symptomatische of ongecontroleerde atriumfibrillatie ondanks behandeling, of asymptomatische aanhoudende ventriculaire tachycardie. Patiënten met atriumfibrillatie die onder controle is gebracht met medicatie worden toegelaten.

13. Congenitale lange QT-syndroom.

14. Comedicatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geassocieerd worden met torsades de pointes of met krachtige inductors van de cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) functie en/of met verboden medicatie.

15. Voorgeschiedenis van verlengde QY geassocieerd met andere medicatie waarvoor discontinuatie van die medicatie nodig was.

16. GTcF-correctie onmeetbaar of > 450 ms op een screenings-ecg

17. Deelname aan een ander klinisch onderzoek en/of het ontvangen van een onderzoeksgeneesmiddel binnen 28 dagen voor randomisatie (deelname aan de overlevingsfollow-upperiode van een onderzoek is geen exclusie criterium).

18. Eerdere blootstelling aan vandetanib.

19. Eerdere randomisatie in het huidige onderzoek.

20. Uitsluitend voor vrouwen: vrouwen die momenteel zwanger zijn of borstvoeding geven.

21. Betrokkenheid bij de planning en/of de uitvoering van het onderzoek (heeft betrekking op zowel de medewerkers en agenten van AstraZeneca als op de medewerkers op de onderzoekslocaties).

22. Eerdere of momenteel aanwezige maligniteiten of andere histologieën in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van tumoren geassocieerd met M.E.N.2A en M.E.N.2B, in situ cervixcarcinoom en afdoende behandeld basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 03-08-2012
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: caprelsa
Generieke naam: vandetanib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-08-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-11-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum:	16-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2011-004701-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01496313
CCMO	NL39592.058.12