

Een fase II studie over de veiligheid en effectiviteit van nintedanib (BIBF1120) als tweedelijsbehandeling voor patiënten met ofwel gedifferentieerde ofwel medullaire schildklierkanker met progressie na de eerstelijsbehandeling.

Gepubliceerd: 13-02-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel is de verkenning van de effectiviteit van nintedanib (gemeten aan de progressievrije overleving) als tweedelijsbehandeling voor patiënten met ofwel gedifferentieerde ofwel medullaire schildklierkanker met progressie na de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47685

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EORTC protocol 1209-EnTF

Aandoening

- Schildklieraandoeningen

Synoniemen aandoening

schildkliercarcinoom, schildklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim, EORTC Belgium and Boehringer Ingelheim France

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: nintedanib, schildkliercarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Progressievrije overleving (RECIST 1.1)

Secundaire uitkomstmaten

- * Responscijfer (RECIST 1.1)

- * Toxiciteitsprofiel

- * Responsduur

- * Onderzoek van de moleculaire mechanismen van de werking van het geneesmiddel

- * PFS bij tweede recidief (PFS-2) bij patiënten bij cross over van placebo

naar nintedanib

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een fase II studie over de veiligheid en effectiviteit van nintedanib (BIBF1120) als tweedelijnsbehandeling voor patiënten met ofwel gedifferentieerde ofwel medullaire schildklierkanker met progressie na de eerstelijnsbehandeling.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is de verkenning van de effectiviteit van nintedanib (gemeten aan de progressievrije overleving) als tweedelijnsbehandeling voor patiënten met ofwel gedifferentieerde ofwel medullaire schildklierkanker met progressie

na de eerstelijnsbehandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde blinde fase II proef met placebocontrole.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandelingscyclussen worden gedefinieerd als een periode van 4 weken, om de planning van de bezoeken en de evaluaties te vergemakkelijken. De behandeling moet binnen de 2 dagen na de randomisatie beginnen. De patiënten ontvangen het geneesmiddel blind. Nintedanib moet oraal worden toegediend in een dosis van 200 mg tweemaal per dag. Het moet zonder kauwen worden ingenomen, bij voorkeur met een glas water van ongeveer 250 ml. De doses moeten met een dosisinterval van ongeveer 12 uren worden ingenomen. De behandeling moet worden toegediend tot gedocumenteerde progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of weigering van de patiënt. De vergelijkende behandeling in deze studie bestaat in placebocapsules, die op de capsules nintedanib lijken maar een actief middel bevatten. De behandeling in de placeboarm moet worden toegediend tot gedocumenteerde progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of weigering van de patiënt.

Inschatting van belasting en risico

Risico's:

De meest voorkomende bijwerkingen van nintedanib zijn diarree, misselijkheid en braken, verminderde eetlust en buikpijn. Deze bijwerkingen zijn meestal mild in ernst (CTCAE graad I of II), makkelijk symptomatisch te behandelen en reversibel.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounierlaan 83
Brussel 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounierlaan 83
Brussel 1200
BE

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)

- * Door de lokale patholoog histologisch bevestigde gedifferentieerde of medullaire schildklierkanker.
- * Tumorweefsel beschikbaar op het ogenblik van de initiële diagnose voor histologische evaluatie. Elke site moet verplicht tumorweefsel voor histologische evaluatie leveren.
- * Lokale gevorderde of metastatische ziekte die ongeneeslijk wordt beschouwd door chirurgie, radiotherapie en/of RAI.
- * Geen huidige symptomatische hersenmetastasen; indien ze in het verleden aanwezig waren, moeten ze ten minste twee maanden voor de randomisatie behandeld zijn. CT of MRI-scan van de hersenen is verplicht (binnen de 4 weken voor de randomisatie) om de eventuele aanwezigheid van hersenmetastasen te beoordelen..
- * De patiënten moeten een meetbare laesie hebben met een gedocumenteerde progressie in de 12 maanden voor de randomisatie, volgens RECIST V.1.1. Patiënten die uit de eerstelijnsbehandeling werden teruggetrokken wegens toxiciteit zonder gedocumenteerde progressie van de ziekte, of die (in de context van een klinische proef) als voorafgaande behandeling placebo hebben ontvangen, komen niet in aanmerking.
- * De patiënten moeten één of twee (maar niet meer dan twee) voorafgaande behandelingen hebben gekregen; de behandeling moet ten minste vier weken voor de randomisatie gestopt zijn. De patiënten met een medullair schildkliercarcinoom moeten één of twee (maar niet meer dan twee) voorafgaande behandelingen hebben gekregen; de behandeling moet ten minste vier weken voor de randomisatie gestopt zijn. Als het beschikbaar en vergoed wordt in het betreffende land dan moet één voorafgaande behandeling met Vandetanib zijn indien er geen contra-indicatie was of de patiënt de behandeling met Vandetanib had geweigerd.
- * Leeftijd *18 jaar

- * Prestatiestatus (PS) 0-1 (WHO, Bijlage C)
- * Levensverwachting van meer dan 12 weken; * Geen geschiedenis van andere maligne tumoren in de jongste 5 jaar, met uitzondering van gepast behandeld carcinoom in situ van de cervix of basaal celcarcinoom of spinocellulair carcinoom van de huid.
- * Geen aan de behandeling gerelateerde toxiciteit als gevolg van een voorafgaande behandeling > graad I (met uitzondering van alopecia).
- * Adequate orgaanfunctie, aangetoond door de volgende laboratoriumresultaten binnen de 3 weken voor de randomisatie: (patiënten met een bufferbereik van de normale waarden van +/- 5% voor hematologie en +/- 10% voor biochemie [met UITZONDERING van glomerulaire filtratiesnelheid] zijn aanvaardbaar)
- * Absolute neutrofielentelling > 1500 cellen/mm³
- * Bloedplaatjestelling > 100,000/mm³
- * Hemoglobine > 8,5 g/dL
- * Totaal bilirubine binnen normaal bereik
- * SGOT (AST), SGPT (ALT) en alkalische fosfatase * 1,5× ULN (of * 2,5× ULN bij aanwezigheid van levermetastasen)
- * Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) * 45 ml/min volgens de formule van Cockcroft en Gault (zie Bijlage E).
- * Proteinuria CTC-AE < 2
- * Coagulatieparameters: Internationaal genormaliseerde ratio (INR) * 2, prothrombinetijd (PT) en partiële thromboplastinetijd (PTT) * 2 1,5 institutionele ULN
- * Geen geschiedenis van significante hartziekte, gedefinieerd als:
 - * Symptomatisch CHF (NYHA klassen II-IV, zie Bijlage D)
 - * Niet-gecontroleerde aritmie met hoog risico, bv. atriale tachycardie met hartslag > 100/min in rust, significante ventriculaire aritmie (ventriculaire tachycardie) of hogere graad AV-blok (AV-blok tweede graad Type 2 [Mobitz 2] of AV-blok derde graad)
 - * Geen verlenging van gecorrigeerd QT interval (QTc) > 480 msec.
- * Geschiedenis van myocardiaal infarct in de 12 maanden voor de randomisatie
- * Klinisch significante valvulaire hartziekte
- * Geen angina pectoris die anti-anginabehandeling vereist
- * Geen huidige niet-gecontroleerde hypertensie (persistente systolische > 180 mm Hg en/of diastolische > 100 mm Hg) (met of zonder medicatie). Initiatief of aanpassing van antihypertensieve medicatie(s) voor de toetreding tot de studie is toegelaten.
- * Geen aanwijzingen van actief bloeden of bloedende diathese.; * Geen cerebrovasculair accident op enig ogenblik in het verleden, geen voorbijgaande ischemische toeval, diepe adertrombose (DVT) of longembolisme in de voorbije 6 maanden
- * Therapeutische anticoagulatie (met uitzondering van heparine in lage dosis en/of heparinespoeling indien nodig voor het onderhoud van een langdurig ingebracht intraveneus apparaat) of antiplateletbehandeling (met uitzondering van behandeling in lage dosis met acetylsalicylzuur < 325 g per dag) is niet toegelaten.
- * Geen overgevoeligheid voor nintedanib, pinda's of soja, of een van de hulpstoffen van nintedanib.
- * Geen geschiedenis van klinisch significante gastro-intestinale aandoeningen, met inbegrip van: malabsorptiesyndroom, ingrijpende resectie van de maag of dunne darm met mogelijke invloed op de absorptie van het studiegeneesmiddel, actieve maagzweer, gekende intraluminale metastatische laesies met gevaar op bloeden, ontstekingsziekte van de darmen, colitis ulcerosa of andere gastro-intestinale aandoeningen met verhoogd risico van

perforatie. Geen geschiedenis van abdominale fistels, gastro-intestinale perforatie of intra-abdominale abcessen in 28 dagen voor het begin van de studiebehandeling.

- * Geen huidige ernstige, niet-gecontroleerde systemische ziekte (bv. klinisch significante cardiovasculaire, pulmonaire of metabolische ziekte; wondhelingsziekten; zweren of botbreuken, gekende besmetting met HIV, actief hepatitis B en/of hepatitis C-virus) of enige andere systemische ziekten/symptoom die volgens de mening van de arts de naleving van het protocol kan belemmeren.

- * Geen belangrijke chirurgische procedure of significant traumatisch letsel binnen de 28 dagen voor de randomisatie, geen verwachting van de noodzaak van belangrijke chirurgie in de loop van de studiebehandeling en/of aanwezigheid van een niet-genezende wonde, breuk of zweer;

- * Geen geschiedenis van onderzoeksbehandelingen binnen 28 dagen voor de randomisatie

- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben binnen de 72 uren voor de eerste dosis van het studiegeneesmiddel.

- * Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten een passende contraceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen, zoals door de onderzoeker bepaald, gedurende de behandelingsperiode van de studie en ten minste 3 maanden na de laatste dosis studiebehandeling. Een zeer effectieve contraceptiemethode wordt gedefinieerd als een methode met een laag faalcijfer (nl. minder dan 1% per jaar) bij consistent en correct gebruik.

- * Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven, moeten de borstvoeding stopzetten voor de eerste dosis van de studiebehandeling en tot 3 maanden na de laatste dosis studiebehandeling.

- * Afwezigheid van elke psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema zou kunnen belemmeren, deze omstandigheden moeten voor de registratie in de proef met de patiënt worden besproken.

- * Voor de registratie/randomisatie van de patiënt moet schriftelijk geïnformeerde toestemming worden gegeven volgens de IHC/GCP en nationale/lokale reglementeringen.

- * Beschikbaarheid van weefsel voor centrale bevestiging van de histologische diagnose is verplicht. Alle andere projecten voor translationeel onderzoek zijn optioneel voor de patiënt, die voor elk project een afzonderlijk toestemmingsformulier zal ontvangen.

Belangrijke opmerking: Alle criteria om in aanmerking te komen moeten voldaan zijn; eventuele afwijkingen moeten verplicht worden besproken met het hoofdkwartier en met de studiecoördinator.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Geen huidige symptomatische hersenmetastasen; indien ze in het verleden aanwezig waren, moeten ze ten minste twee maanden voor de randomisatie behandeld zijn. CT of MRI-scan van de hersenen is verplicht (binnen de 4 weken voor de randomisatie) om de eventuele aanwezigheid van hersenmetastasen te beoordelen..

- * Geen geschiedenis van andere maligne tumoren in de jongste 5 jaar, met uitzondering van

gepast behandeld carcinoom in situ van de cervix of basaal celcarcinoom of spinocellulair carcinoom van de huid.

- * Geen aan de behandeling gerelateerde toxiciteit als gevolg van een voorafgaande behandeling > graad I (met uitzondering van alopecia).
- * Geen geschiedenis van significante hartziekte, gedefinieerd als:
 - * Symptomatisch CHF (NYHA klassen II-IV, zie Bijlage D)
 - * Niet-gecontroleerde aritmie met hoog risico, bv. atriale tachycardie met hartslag > 100/min in rust, significante ventriculaire aritmie (ventriculaire tachycardie) of hogere graad AV-blok (AV-blok tweede graad Type 2 [Mobitz 2] of AV-blok derde graad)
 - * Geen verlenging van gecorrigeerd QT interval (QTc) > 480 msec.
- * Geschiedenis van myocardiaal infarct in de 12 maanden voor de randomisatie
- * Klinisch significante valvulaire hartziekte
- * Geen angina pectoris die anti-anginabehandeling vereist
- * Geen huidige niet-gecontroleerde hypertensie (persistente systolische > 180 mm Hg en/of diastolische > 100 mm Hg) (met of zonder medicatie). Initiatief of aanpassing van antihypertensieve medicatie(s) voor de toetreding tot de studie is toegelaten.
- * Geen aanwijzingen van actief bloeden of bloedende diathese.* Geen cerebrovasculair accident op enig ogenblik in het verleden, geen voorbijgaande ischemische toeval, diepe adertrombose (DVT) of longembolie in de voorbije 6 maanden
- * Therapeutische anticoagulatie (met uitzondering van heparine in lage dosis en/of heparinespoeling indien nodig voor het onderhoud van een langdurig ingebracht intraveneus apparaat) of antiplateletbehandeling (met uitzondering van behandeling in lage dosis met acetylsalicylzuur < 325 g per dag) is niet toegelaten.
- * Geen overgevoeligheid voor nintedanib, pinda's of soja, of een van de hulpstoffen van nintedanib.
- * Geen geschiedenis van klinisch significante gastro-intestinale aandoeningen, met inbegrip van: malabsorptiesyndroom, ingrijpende resectie van de maag of dunne darm met mogelijke invloed op de absorptie van het studiegeneesmiddel, actieve maagzweer, gekende intraluminale metastatische laesies met gevaar op bloeden, ontstekingsziekte van de darmen, colitis ulcerosa of andere gastro-intestinale aandoeningen met verhoogd risico van perforatie. Geen geschiedenis van abdominale fistels, gastro-intestinale perforatie of intra-abdominale abcessen in 28 dagen voor het begin van de studiebehandeling.
- * Geen huidige ernstige, niet-gecontroleerde systemische ziekte (bv. klinisch significante cardiovasculaire, pulmonaire of metabolische ziekte; wondhelingsziekten; zweren of botbreuken, gekende besmetting met HIV, actief hepatitis B en/of hepatitis C-virus) of enige andere systemische ziekten/symptoom die volgens de mening van de arts de naleving van het protocol kan belemmeren.
- * Geen belangrijke chirurgische procedure of significant traumatisch letsel binnen de 28 dagen voor de randomisatie, geen verwachting van de noodzaak van belangrijke chirurgie in de loop van de studiebehandeling en/of aanwezigheid van een niet-genezende wonde, breuk of zweer;
- * Geen geschiedenis van onderzoeksbehandelingen binnen 28 dagen voor de randomisatie
- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben binnen de 72 uren voor de eerste dosis van het studiegeneesmiddel.
- * Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten een passende contraceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen, zoals door de onderzoeker bepaald, gedurende de

behandelingsperiode van de studie en ten minste 3 maanden na de laatste dosis studiebehandeling. Een zeer effectieve contraceptiemethode wordt gedefinieerd als een methode met een laag faalcijfer (nl. minder dan 1% per jaar) bij consistent en correct gebruik.

* Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven, moeten de borstvoeding stopzetten voor de eerste dosis van de studiebehandeling en tot 3 maanden na de laatste dosis studiebehandeling.

* Afwezigheid van elke psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema zou kunnen belemmeren, deze omstandigheden moeten voor de registratie in de proef met de patiënt worden besproken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-06-2014
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nintedanib
Generieke naam:	nintedanib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-05-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2012-004295-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01788982
CCMO	NL46582.091.13