

Een open-label onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van nintedanib per os, bovenop de standaardzorg, over een periode van ten minste twee jaar, bij kinderen en jongeren met klinisch significante fibroserende Interstitiële Longziekte (InPedILD®-ON)

Gepubliceerd: 04-11-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het hoofddoel van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van langdurige behandeling met nintedanib bij kinderen en jongeren met klinisch significante fibroserende ILD. Zie sectie 2.1 en 2.2 van het protocol.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54130

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hoe veilig nintedanib op langer termijn is bij kinderen met ILD

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Interstitiële longaandoening, longfibrose

Aandoening

Respiratoire bronchiolitis-geassocieerde interstitiële longziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: De opdrachtgever Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: InPedILD®, Interstitiële longziekten, Kinderen, veiligheid en verdraagzaamheid van Nintedanib op lange termijn, Verdraagzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen gedurende de hele studie.

Secundaire uitkomstmaten

N/A

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte *interstitiële longziekte bij kinderen (chILD)* beschrijft diffuse longziekte bij kinderen met niet-specifieke ademhalings symptomen. Het omvat een heterogene groep van zeldzame ademhalingsstoornissen die geassocieerd wordt met variërende morbiditeit en mortaliteit. Er zijn veel ILD*s bij kinderen die vergelijkbaar zijn met die van de volwassenen. Echter zijn er sommige chILD*s die specifiek zijn voor kinderen en omvatten verschillende pathofysiologie.

Er zijn momenteel geen goedgekeurde therapieën voor de behandeling van chILD. Gezien het bevestigde klinisch voordeel en bekend veiligheidsprofiel van nintedanib bij volwassenen, wordt het voordeel van nintedanib ook verwacht bij

kinderen met ILD.

Het onderzoek InPedILD® (BI studie nr. 1199-0337; Eudraact nr. 2018-004530-14) is een Phase III onderzoek en de parent trial van dit open-labelonderzoek. Dit vervolgonderzoek evalueert de dosis-respons, werkzaamheid en veiligheid van nintedanib bij kinderen en jongeren met fibrose ILD.

Als de baten-risico analyse van nintedanib in InPedILD® positief is, worden alle patiënten die nog steeds op behandeling zijn aangeboden om deel te nemen aan dit open-label onderzoek InPedILD®-ON (BI trial 1199-0378). Patiënten die in aanmerking komen vanuit het InPedILD® onderzoek zullen (waar mogelijk) zonder behandelingsonderbreking naar dit vervolgonderzoek overstappen.

De motivatie voor deze open-labelstudie is het verzamelen van aanvullende veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van nintedanib bij kinderen en jongeren met klinisch significante fibroserende ILD gedurende ten minste 2 jaar (geldt voor patiënten die overstappen van de 1199-0337) of totdat alternatieve behandelingsopties beschikbaar komen of beschikbaar worden gesteld (geldt voor nieuwe patiënten en voor roll-over patiënten na 2 jaar).

See sectie 1.1 van het protocol.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van langdurige behandeling met nintedanib bij kinderen en jongeren met klinisch significante fibroserende ILD.

Zie sectie 2.1 en 2.2 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, multinationale, niet gerandomiseerde, open-label klinische studie.

De onderzoekspopulatie zal uit twee cohorten bestaan:

1. Patiënten die overstappen van het InPedILD® onderzoek en 2. nieuwe patiënten die niet eerder aan het InPedILD® onderzoek hebben deelgenomen.

Zodra de patiënten de informatiebrief hebben gelezen en het toestemmingsformulier getekend hebben, worden ze gescreend.

Voor roll-over patiënten zal de keuring (bezoek 1) op dezelfde dag plaatsvinden als de eerste dag van de behandelingsperiode (bezoek 2) en het einde behandelingsbezoek van InPedILD® 1199-0337. Deze 3 bezoeken worden op één dag gecombineerd om behandelingsonderbreking te voorkomen. Behandelingen en metingen die uitgevoerd worden tijdens het einde van de behandeling van PedILD® en die

gepland zijn voor bezoek 1 en bezoek 2 zullen niet worden herhaald. Vanwege medische redenen kan de screeningperiode voor roll-over patiënten tot 8 weken duren, na het einde behandelingsbezoek van InPedILD®.

Voor nieuwe patiënten duurt de screeningperiode maximaal 12 weken.

Na de bevestiging dat ze in aanmerking komen tijdens screening, worden patiënten gevraagd om minimaal 6 maanden tot ongeveer 2 jaar deel te nemen aan het onderzoek met nintedanib.

Roll-over-patiënten zullen met nintedanib worden behandeld met dezelfde dosis van het parent trial, tenzij het gewicht van de patiënt is veranderd.

Voor alle nieuwe patiënten zal de toegewezen startdosis gebaseerd zijn op het gewicht van de patiënt. Om bijwerkingen onder controle te houden, kan de dosis verlaagd worden tot de eerstvolgende lagere dosis. Bezoek 3 is alleen van toepassing voor patiënten die het bezoekschema voor nieuwe patiënten moeten volgen.

Het einde van de studie zal ongeveer plaatsvinden wanneer de laatste roll-over-patiënt 2 jaar behandeling heeft gehad in het vervolgonderzoek, zodat nintedanib of alternatieve behandelingsopties beschikbaar zullen zijn voor alle patiënten (roll-over en/of nieuwe patiënten) buiten het onderzoek. Naar verwachting zal dit in het derde kwartaal van 2024 gebeuren. Dit kan eerder zijn als er alternatieve behandel mogelijkheden beschikbaar komen of worden gemaakt.

Berekend over 2 jaar zal de patiënt ongeveer 13 geplande ziekenhuisbezoeken hebben.

Zie sectie 3.1 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Kinderen en jongeren: 13.5 kg tot <23.0 kg ontvangen 50mg of 25mg nintedanib 2x per dag 23.0 kg tot <33.5 kg ontvangen 75mg of 50mg nintedanib 2x per dag 33.5 kg tot <57.5 kg ontvangen 100mg of 75mg nintedanib 2x per dag ≥ 57.5 kg ontvangen 150 mg of 100mg nintedanib 2x per dag Patiënten krijgen de medicatiedosis zoals hierboven aangegeven. De lagere dosis is toegestaan om bijwerkingen onder controle te houden. Roll-over-patiënten krijgen dezelfde dosis als tijdens de parent trial, tenzij hun gewicht veranderd is. Als de dosis al verlaagd is in InPedILD® of als dosisverlaging nodig is bij bezoek 2, is een verdere verlaging niet mogelijk. De laagst mogelijke dosis in dit onderzoek is 25 mg nintedanib 2x per dag. Zie sectie 4.1 van het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Belasting

- De patiënt wordt gevraagd om aan de vervolgstudie deel te nemen voor minimaal 6 maanden tot ongeveer 2 jaar (dat zijn ongeveer 6-13 ziekenhuisbezoeken). De

duur van het onderzoek varieert, afhankelijk van wanneer de patiënt begint met deelname en wanneer nintedanib of alternatieve behandelingsopties beschikbaar komen buiten dit onderzoek. Patiënten worden gevraagd de bezoeken volgens protocol te volgen.

- Vrouwelijke deelnemers zullen elke 4-6 weken een zwangerschapstest moeten afnemen. Dit mag thuis en is een urinetest. Tijdens de visites zal een serumtest worden gedaan met het bloed dat afgenomen is voor het safety lab.
- Bloedafnames: Maximaal 13 bezoeken met bloedafnames. Berekend over 2 jaar, zal er 100ml bloed per patiënt afgenomen worden.
- 1x CT-scan - indien er geen CT-scan aanwezig is die minder dan een jaar van de screening is afgenomen, zal eenmalig een nieuwe CT gemaakt worden van de borst van het kind. Dit is ongeveer 9 mSv per scan.
- Indien het kind niet in de MRI wil liggen voor de evaluatie van de groeischijven in de knie, is het mogelijk de MRI onderzoeken te vervangen voor een röntgenfoto van de knie. Dit zal rond elke 12 weken in het eerste 2 jaar en daarna rond elke 24 weken gedaan worden. Een röntgenfoto van de knie is ongeveer 0,01 mSv per keer. Wanneer de groeischijven gesloten zijn, is dit niet meer nodig.
- Panoramische röntgenfoto van het gebit. Dit zal rond elke 24 weken in het eerste 2 jaar worden gedaan en daarna rond elke 48 weken. De hoeveelheid straling is 0,007 mSv per keer. Ook zullen er regelmatige controles van het gebit gedaan worden (rond elke 12 weken in de eerste 2 jaar en daarna rond elke 24 weken). Deze behandelingen worden door een tandarts gedaan.
- De PedsQL en de 6 MWT zullen maximaal 6x afgenomen worden.
- 2x zal de patiënt een vragenlijst krijgen over de inname van de medicatie.
- Voor de PK-afnames zal de patiënt 2x drie dagen een dagboekje moeten invullen.

Risk/benefit

Risico's en bijwerkingen die bekend zijn bij gebruik van nintedanib zijn vooral van gastrointestinale aard (verlies van eetlust, diarree, misselijkheid, buikpijn, braken) en leverstoornissen. De leverfunctie wordt elk bezoek gecontroleerd. Bijwerkingen kunnen in de meeste gevallen symptomatisch worden behandeld. Bloedafname kan pijnlijk zijn en bloeditstoringen kunnen optreden na afname van bloed.

Longfunctietesten zijn standaard maar kunnen inspannend zijn. De plakkers die gebruikt worden bij de ECG's kunnen lichte irritatie veroorzaken.

Stralingsbelasting van tussen de 0,007 en 9 mSv per keer. Echter als er een CT-scan aanwezig is van niet ouder dan een jaar van de datum van het ICF hoeft er geen CT-scan gedaan te worden (CT-scan lichaam = 9 mSv). De totale stralingsdosis die de patiënt zal ontvangen is max. van 2,13 mSv, afhankelijk van hoe lang de patiënt in het onderzoek is. De maximale blootstelling aan straling is ongeveer voor de proefduur van 4 jaar. Deze dosis is even hoog als de jaarlijkse blootstelling aan natuurlijke achtergrondstraling, met een laag extra levenslang risico op kanker van max. 0.01065%.

Gezien de grote on vervulde behoefte aan behandelingsmogelijkheden bij pediatrische patiënten met ILD met longfibrose, het vastgestelde klinische voordeel en bekende veiligheidsprofiel van nintedanib bij volwassenen en het

verwachte voordeel van nintedanib bij de fibrose van pediatrische ILD, wordt de verhouding tussen de voordelen en risico's van nintedanib in de doelpopulatie aanvaardbaar geacht. Belangrijk is dat deze open-labelstudie InPedILD®-ON (BI-studie 1199-0378) alleen wordt uitgevoerd als de baten-risicobeoordeling van het InPedILD®-onderzoek positief is. De geplande onderzoeksprocedures en het bijbehorende risico worden aanvaardbaar geacht omdat ze een tijdige identificatie van potentiële risico's, stopzetting van de behandeling en mogelijke omkering van bijwerkingen mogelijk maken.

Dosisverlaging:

Als een patiënt IMP gerelateerde bijwerkingen heeft, mag de dosering worden verlaagd zoals beschreven in tabel 4.1.2: 1. De dosering mag weer verhoogd worden wanneer de patiënt weer hersteld is. De dosis kan direct zonder onderbreking verlaagd worden.

Zie de flowchart, sectie 1.4, sectie 3.1, sectie 4.1 en sectie 5

Het gebruik van nintedanib na de studie

Het hele onderzoek eindigt wanneer de laatste roll-over-patiënt 2 jaar is behandeld, zodat nintedanib of alternatieve behandelingsopties beschikbaar zijn voor alle patiënten (roll-over en nieuwe patiënten) buiten het onderzoek. Naar verwachting zal dit in het derde kwartaal van 2024 plaatsvinden.

Mocht de patiënt in Nederland zijn/haar toestemming voor deelname aan het onderzoek intrekken vóór het einde van het onderzoek, dan is er de mogelijkheid om een soort 'compassionate use' voor Nintedanib te implementeren, genaamd 'Artsenverklaring'. Dit wordt alleen gegeven wanneer Nintedanib als gunstig voor de patiënt wordt beschouwd en zal dus per geval worden bepaald tussen de onderzoeker en de sponsor.

Zie sectie 1.3 en 3.1 van het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043 AP
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043 AP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor nieuwe patiënten:

1. Kinderen en jongeren die bij visite 2 tussen de 6 tot 17 jaar oud zijn.
2. Getekende en gedateerde schriftelijke geïnformeerde toestemming of waar nodig, een instemming, dat in overeenstemming is met het ICH-GCP en lokale wetgeving voorafgaand aan de toelating tot het proces.
3. Mannelijke of vrouwelijke patiënten. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten bevestigen dan wel geen seksuele activiteit te hebben of gebruikt te maken van een zeer effectieve anticonceptiemethode per ICH M3 (R2) die ten minste 99% effectief is bij consistent en correct gebruik. Dit in combinatie met één barrièremethode, vanaf 28 dagen voorafgaand aan de start van de studiebehandeling, tijdens de behandeling en tot 3 maanden na de laatste inname van het geneesmiddel. Seksuele onthouding wordt gedefinieerd als onthouding van elke seksuele handeling die kan leiden tot zwangerschap. Een lijst van anticonceptiemethoden die aan deze criteria voldoen, is in het protocol paragraaf 4.2.2.3 te vinden.
4. FibrotiserendeILD zichtbaar op een HRCT scan beoordeeld door de onderzoeker en bevestigd door centrale beoordeling. De scan mag niet ouder zijn dan 12

maanden voor visite 1.

5. Patiënten met een voorspelde FVC% van $\geq 25\%$ bij bezoek 2.

6. Patiënten met klinisch significante ziekte bij bezoek 2, zoals beoordeeld door de onderzoeker op basis van een van het volgende:

* Fan score ≥ 3 , of

* gedocumenteerd bewijs van klinische progressie in de tijd op basis van een van:

o een voorspelde relatieve daling van de FVC% met 5-10%, samen met verergerende symptomen, of

o een voorspelde relatieve daling van $\geq 10\%$ in FVC%, of

o verhoogde fibrose op HRCT, of

o andere onderzoeken die klinische verslechtering laten zien toegeschreven aan progressieve longziekte (bijv. verhoogde zuurstofbehoefte, verminderde diffusiecapaciteit)

Voor roll-over-patiënten uit het InPedILD®-onderzoek:

Alleen inclusiecriteria 2 en 3, vermeld voor nieuwe patiënten, zijn van toepassing voor roll-over-patiënten. Er is één aanvullende inclusie criterium:

7. Patiënten die het InPedILD®-onderzoek zoals gepland hebben voltooid en die niet vroegtijdig met de onderzoekbehandeling permanent stopgezet zijn.

Voor patiënten die vroegtijdig permanent stopten met de behandeling in 1199-0337 maar mogelijk in aanmerking komen en voor patiënten die de 1199-0337 hebben voltooid en niet binnen 12 weken na hun einde behandelingsbezoek overstappen kunnen naar de vervolgstudie:

Inclusiecriteria voor nieuwe patiënten zijn van toepassing, behalve criteria 4 en 6 (omdat deze criteria al in 1199-0337 gedaan is en hoeft niet te worden herhaald). Ook behalve inclusiecriteria 1 voor roll-over-patiënten die de 1199-0337 hebben voltooid en niet binnen 12 weken na hun einde behandelingsbezoek overstappen kunnen naar de vervolgstudie.

Zie protocol sectie 3.3.2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor nieuwe patiënten:

1. AST en / of ALT en $> 1,5 \times \text{ULN}$ bij bezoek 1.

2. Bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ bij bezoek 1.

3. Creatinineklaring $< 30 \text{ ml / min / } 1.73\text{m}^2$ bij bezoek 1.

4. Onderliggende chronische leverziekte (Child Pugh A, B of C leverinsufficiëntie) bij bezoek 1.

5. Eerdere andere behandeling onderzoekstherapie ontvangen binnen 1 maand of 5 halfwaardetijden (welke korter is maar ≥ 1 week) voorafgaand aan bezoek 2.

6. Significante pulmonale arteriële hypertensie
7. Naar het oordeel van de onderzoeker, andere klinisch significante pulmonale afwijkingen.
8. Cardiovasculaire aandoeningen
9. Bloedingsrisico
10. Voorgeschiedenis van trombose binnen 12 maanden voor bezoek 1.
11. Bekende overgevoeligheid voor de onderzoeksmedicatie of de componenten ervan (d.w.z. sojalecithine).
12. Patiënten met gedocumenteerde allergie voor pinda's of soja.
13. Andere ziekte die de testprocedures of deelname aan de proef kan verstoren, of die de patiënt in gevaar kan brengen.
14. Verhoogd risico op bloedingen; levensverwachting <2,5 jaar veroorzaakt door aandoeningen anders dan ILD (onderzoek door de onderzoeker).
15. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn om zwanger te worden tijdens het onderzoek.
16. Patiënten die zich niet kunnen of willen houden aan de proefprocedures, inclusief medicatie inname.
17. Patiënten die een geneesmiddel moeten of willen gebruiken dat eventueel de proef kan verstoren (dit wordt door de onderzoeker per patient beoordeeld).
18. Gediagnosticeerde groeiaandoening of genetische aandoening geassocieerd met verminderde groei en / of behandeling met groeihormoontherapie binnen 6 maanden vóór bezoek 2
19. Patiënten <13,5 kg gewicht bij bezoek 1.

Voor roll-over-patiënten uit de InPedILD®-studie:

Alleen criteria 11, 12, 13, 15, 16, 17 en 19, vermeld voor nieuwe patiënten, zijn van toepassing met de volgende aanvullende exclusies criterium:

20. Patiënt niet conform in het parent trial (InPedILD®), met betrekking tot onderzoeksmedicatie of onderzoeksbezoeken (dit wordt door de onderzoeker beoordeeld)

Roll-over-patiënten kunnen voor deelname in aanmerking komen, ook als ze al aan andere exclusiecriteria tijdens InPedILD® voldaan hebben. Dit kan alleen als de baten-risico analyse door de onderzoeker als gunstig voor de patiënt beoordeeld wordt. Dit moet ook met de sponsor besproken worden voordat de patiënt aan het vervolgonderzoek deelneemt.

Voor patiënten die vroegtijdig permanent stopten met de behandeling in 1199-0337 maar mogelijk in aanmerking komen en voor patiënten die de 1199-0337 studie hebben voltooid en niet binnen 12 weken na hun einde behandelingsbezoek overstappen kunnen naar de vervolgstudie:

Alle exclusiecriteria, vermeld voor nieuwe patiënten, zijn van toepassing.

Bovendien met de volgende extra exclusie criterium voor patiënten die de 1199-0337 vroegtijdig permanent stopten met de behandeling:

21. Patiënten die tijdens het parent trial geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen hebben ondervonden die leidden tot permanente stopzetting van de

studiebehandeling.

Zie protocol sectie 3.3.3.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	31-08-2022
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ofev
Generieke naam:	Nintedanib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 05-05-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 02-09-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 16-09-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.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	EUCTR2020-005554-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnummerisnognietbekend
CCMO	NL79059.018.21