

Een Europees, multicenter, fase 2 onderzoek naar de effectiviteit van afatinib als eerste-lijn of latere lijn behandeling van gevorderd chordoom.

Gepubliceerd: 16-05-2017 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Primaire doelen:- Evalueren van de effectiviteit van afatinib dmv progressie vrije overleving (volgens RECIST 1.1 criteria)- Evaluatie van de kwaliteit van leven
Secundaire doelen:- Evalueren van de effectiviteit van afatinib dmv growth modulation...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54671

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHORD

Aandoening

- Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

geen synoniem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,Boehringer Ingelheim,Boehringer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: afatinib, chordoom, egfr

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- PFR $\geq$ 12 maanden in eerstelijns behandeling en $\geq$ 9 maanden in latere lijn behandeling
- Verandering tov baseline op EORTC QLC-C30 en Brief pain questionnaire short form vragenlijst scores

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- 'Growth modulation index' gedefinieerd als; tijd tot progressie onder afatinib behandeling (TTP2) gedeeld door tijd tot progressie onder voorgaande behandeling (TTP1)
- Toxiciteit volgens CTCAE versie 4.03 criteria
- Overleving vanaf start van afatinib behandeling

Translationeel onderzoek eindpunten:

- EGFR route en dimerisatie analyse in gearriveerd tumorweefsel
- Genoomsequentie analyse in beschikbare tumorweefsels
- Analyse van circulerende biomarkers in patiënten voor en na behandeling met afatinib

Farmacokinetiek eindpunten:

- Geobserveerde afatinib spiegels, toegediende afatinib doseringen en tijd tussen dosering en bloedafname, voor het construeren van
 - * een populatie PK/PG/PD model
 - * een beperkt afname model voor afatinib blootstelling
 - * een 'tijd tot event' model
 - * beeldvorming uitslagen in relatie tot afatinib blootstelling en genetische tumorgegevens

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chordomen zijn zeldzame bottumoren welke in geval van locoregionaal recidief en metastasering gepaard gaan met een grote morbiditeit en mortaliteit. Er is behoefte aan nieuwe systemische behandelmethode voor deze patientengroep. EGFR expressie is aanwezig in de meerderheid van chordomen en in een eerdere fase 2 studie met EGFR remmer lapatinib is enige activiteit aangetoond. Derhalve is dit fase 2 onderzoek naar de activiteit van afatinib in chordomen geïndiceerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Evalueren van de effectiviteit van afatinib dmv progressie vrije overleving (volgens RECIST 1.1 criteria)
- Evaluatie van de kwaliteit van leven

Secundaire doelen:

- Evalueren van de effectiviteit van afatinib dmv growth modulation index
- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van afatinib in chordoom patienten
- Evalueren van de overleving na start van afatinib

Translationeel onderzoek doelen:

- Evalueren of EGFR routes en genetische veranderingen in tumormateriaal voor start behandeling correleren met uitkomsten na behandeling met afatinib
- Evalueren van circulerende predictieve en prognostische biomarkers in patienten die behandeld worden met afatinib

Farmacokinetiek onderzoeksdoelen:

- Exploreren van populatie farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD) en farmacogenetica (PG) van afatinib
- * ontwikkelen van een PK/PD/PG model
- * ontwikkelen van een 'limited sampling' model waarmee afatinib blootstelling kan worden bepaald met een minimale hoeveelheid bloedafnames
- * ontwikkelen van een 'time-to-event' model om optimale doseerstrategieën te simuleren voor afatinib
- * modelleren van uitkomsten van beeldvorming (tumorgroei of krimp) in relatie tot afatinib blootstelling en genetische tumorgegevens

Onderzoeksopzet

Fase 2 studie met enkele behandelarm, waarin patienten met gevorderd chordoom worden behandeld met afatinib. Er worden 2 cohorten geïncludeerd: 20 patienten welke afatinib als eerstelijns behandeling krijgen en 20 patienten welke afatinib als tweede of latere lijns behandeling krijgen. Afatinib wordt toegediend in cycli van 4 weken tot aan ziekteprogressie of stoppen van medicatie om een andere reden. De mediane progressie vrije overleving en kwaliteit van leven wordt primair geevalueerd.

Er zijn twee substudies gekoppeld aan dit onderzoek, te noemen;

- translationeel onderzoek naar EGFR route activatie in chordomen en relatie met respons op afatinib en onderzoek naar circulerende biomarkers
- farmacokinetisch onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Afatinib tabletten 40mg eenmaal per dag continue in cycli van 4 weken tot aan progressie

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen bezoeken de onderzoekskliniek elke 4 weken voor gesprek met arts, studiemedicatie uitgifte, controle chemie / hematologie waarden, lichamelijk onderzoek en check vitale parameters. Bezoeken duren gemiddeld 30-45 minuten per bezoek. Enkele gedurende de twee lange dagen met farmacokinetiek afnames zijn de patienten langer in de kliniek, maximaal 4-8 uur. Overige belasting:

- Vragenlijsten over kwaliteit van leven en pijnklachten (2 vragenlijsten per bezoek, frequentie eenmaal per 8 weken, á 5 minuten per vragenlijst)
- Dagelijks bijhouden van medicatiedagboek (inname tijdstip studiemedicatie, dosering)

Bloedafnames:

- Elke 4 weken hematologie / chemie 10ml totaal
- Translationeel onderzoek: Baseline, op C4D1, C7D1 en einde studie (< 30 dagen na laatste dosis afatinib), afname 40mL/keer voor translationeel onderzoek
- Afnames farmacokinetisch onderzoek totaal 4 dagen / 12 afnames via venflon:

cyclus 1 dag 1 (C1D1) 20mL, C1D15 30 mL, C3D1 5mL, C5D1 5 mL.

Mogelijke risico's:

- Biopten: echo / CT geleid tumorbipt, risico op bloeding / infectie (deze zullen bij minderheid proefpersonen uitgevoerd worden aangezien de meeste patiënten gearhiveerd tumormateriaal beschikbaar hebben en geen nieuw bipt noodzakelijk is)
- Venapuntie / venflon: laag risico bloeding / infectie / pijn
- Studiemedicatie: bijwerkingen medicatie (huiduitslag 70%, diarree 95%, mucositis 70%, nagel infecties 50% etc, zie proefpersooninformatie)

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

- Lokaal gevorderd of gemetastaseerd chroom, PA bewezen met EGFR expressie, niet geschikt voor lokale therapie
- Patienten van 18 jaar of ouder
- Gedocumenteerde radiologische ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 criteria in de 6 maanden voorafgaand aan studiedeelname, met interval tussen de 2 pre-treatment scans van ≤ 6 maanden
- ECOG performance status ≤ 2
- Adequate beenmergfunctie (Hb ≥ 6.0 mmol/L, neutrofielen $\geq 1.5 \times 10^9/L$, trombocyten $\geq 75 \times 10^9/L$)
- Adequate nierfunctie met GFR ≥ 45 ml/min volgens de Cockcroft-Gault formule
- Totaal bilirubine ≤ 1.5 keer bovengrens van normaal (Voor patienten met het syndroom van Gilbert is een totaal bilirubine van ≤ 4 keer bovengrens van normaal vereist)
- Aspartaat amino transferase (ASAT) of alanine amino transferase (ALAT) ≤ 3 keer bovengrens van normaal (indien gerelateerd aan levermetastasen ≤ 5 keer bovengrens van normaal)
- In staat om medicatie door te slikken
- Hersteld van bijwerkingen als gevolg van eerdere behandeling tot $\leq$ graad 1 op het moment van start van de studie (met als uitzondering stabiele sensibele neuropathie $\leq$ graad 2 en alopecia)
- Beschikbaarheid van gearchiveerd tumormateriaal voor beoordeling (nieuw biopsie vereist indien niet beschikbaar)
- Schriftelijk informed consent
- Vermogen om studiebezoeken af te leggen en te voldoen aan de vereisten zoals geformuleerd in het studieprotocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Levensverwachting van minder dan 3 maanden
- Afwezigheid van meetbare lesies volgens RECIST 1.1 criteria
- Bekende overgevoeligheid voor afatinib
- Grote operatie minder dan 4 weken voor start van studiedeelname
- Behandeling met experimentele middelen in de 14 dagen voorafgaand aan start van studie
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van hartfalen NYHA klasse ≥ 3 , niet stabiele angina pectoris of onvoldoende gereguleerde aritmieën in de opinie van de onderzoeker. Myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan inclusie
- Bekende pre-existente interstitiele longziekte
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van onvoldoende gereguleerde gastrointestinale ziekten die de opname van studiemedicatie in de darm kunnen

beïnvloeden (bv. de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, chronische diarree, malabsorptie)

- Bekende actieve hepatitis B infectie (gedefinieerd als aanwezigheid van HepB sAg en/of Hep B DNA), actieve hepatitis C infectie (gedefinieerd als aanwezigheid van Hep C RNA) en/of bekende HIV drager
- Behandeling met systemische antineoplastische behandeling binnen 28 dagen voorafgaand aan eerste dosis studiemedicatie, of radiotherapie op een index (of target)lesie binnen 21 dagen voorafgaand aan eerste dosis studiemedicatie
- Noodzakelijke behandeling met één van de medicamenten uit de lijst met niet toegestane medicamenten tijdens de studie in protocol sectie 6.3.9, welke niet gestaakt kan worden gedurende deelname aan deze studie
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- Andere invasieve maligniteiten gediagnosticeerd in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van niet-melanomateuze huidkanker en lokaal en volledig gereseceerd cervix- en prostaatkanker
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van aandoeningen die, naar mening van de onderzoeker, een adequate studiedeelname compromitteren of de effectiviteitsevaluatie of veiligheid van de studiemedicatie verstoren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	29-06-2018
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: giotrif
Generieke naam: afatinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-05-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-08-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-08-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2023
Soort: Amendement
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	EUCTR2016-002766-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03083678
CCMO	NL59676.058.17