

Een fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie van cabozantinib (XL184) in vergelijking met prednison bij patiënten met metastatische castratieresistente prostaatkanker die voorafgaand docetaxel en abirateron of MDV3100 kregen.

Gepubliceerd: 19-06-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van deze studie is de werking van cabozantinib te vergelijken met prednison wat betreft de algemene overleving van mannen die reeds behandelde metastatische castratieresistente prostaatkanker met botdominante ziekte hebben en waarbij de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37289

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COMET-1 XL184-307

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

Prostaat kanker, uitzaaiingen in het bot

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PPD

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bot metastase, Prostaat kanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire doelstelling:

Algemene overleving

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstelling:

Botscanreactie op het einde van week 12 via onafhankelijke radiologiefaciliteit

(IRF).

Verkennde eindpunten:

- Botscanreactie op elk ogenblik door IRF
- Tijdsduur van botscanreactie
- Overleving zonder progressie per onderzoeker
- Niveaus van serumbotmarkers, bv. NTx [N-terminale kruisgelinkte telopeptiden van type I collageen], CTx [C-terminale kruisgelinkte telopeptiden van type I collageen], en botspecifiek alkalinefosfatase [ALP]) vergeleken met baseline.

- Aantal detecteerbare circulerende tumorcellen (CTC*s) in vergelijking met baseline.
- Verhouding van patiënten met post-randomisatie door onderzoeker geëvalueerde skelet gerelateerde voorvallen (SRE*s)
- Farmacokinetiek:
- Veranderingen in hemoglobine vergeleken met baseline.
- Aantal rode-bloedlichaamtransfusies post-randomisatie
- Veranderingen in PSA vergeleken met baseline
- Pijnreactie
- Veranderingen in gebruik van narcotische analgetica bij patiënten die bij baseline te allen tijde narcotica nodig hadden
- Levenskwaliteit
- Gebruik van gezondheidszorgmiddelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaat kanker is de meest voorkomende non-cutaneous vorm van kanker gediagnostiseerd in mannen en doodsoorzaak nummer twee bij mannen in USA/ westelijke landen.

Negentig procent van de prostaatkankerpatiënten met terugkerende ziekte ontwikkelen botmetastasen die de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en de voornaamste drijvende factor tot mortaliteit vormen (Petrylak 2004; Tannock 2004). Slopende pijn als complicatie bij botmetastasen is een van de meest voorkomende morbiditeiten bij patiënten met CRPC (Castratie-Resistente Prostaat Kanker). Bij de lopende studie XL184-203 heeft een cabozantinib-behandeling bij patiënten met vergevorderde prostaatkanker in grote mate gezorgd voor pijnvermindering en beperkt of gestopt gebruik van narcotica, en tegelijkertijd substantiële anti-tumor-activiteit aangetoond zoals een hoge graad van botscaanresolutie, vermindering van letsels van zacht weefsel, en het onder controle houden van de ziekte gedurende 12 weken. Men

verwacht dat dit effect zich zal vertalen in een algemeen groter overlevingscijfer en verlichting van de symptomen en dat cabozantinib zo een waardevolle nieuwe behandelingsmogelijkheid wordt voor patiënten met CRPC die een progressie van de ziekte ervaren tijdens of na hiervoor genoemde behandelingen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is de werking van cabozantinib te vergelijken met prednison wat betreft de algemene overleving van mannen die reeds behandelde metastatische castratieresistente prostaatkanker met botdominante ziekte hebben en waarbij de ziekte gevorderd is bij chemotherapie met docetaxel en abirateron of MDV3100.

Onderzoeksopzet

Een fase 3-, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie met cabozantinib in vergelijking met prednison.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gebaseerd op de toegewezen behandeling zullen proefpersonen 1 van de volgende regimes krijgen: - Cabozantinib-groep: Orale cabozantinib (60 mg) eenmaal per dag (qd) plus oraal prednison/prednisolon-overeenstemmend placebo tweemaal per dag (bid). - Prednison-groep: Orale prednison/prednisolon (5 mg) tweemaal per dag (bid) plus oraal cabozantinib-gelijkaardig placebo eenmaal per dag (qd). Proefpersonen die al voor deelname van de studie een dagelijkse dosis prednison of prednisolon nemen, zullen deze geneesmiddelen mogen voortnemen. In dat geval zal prednison of prednisolon beschouwd worden als een gelijktijdig geneesmiddel na randomisatie. Proefpersonen zullen studiegeneesmiddel blijven krijgen zolang de onderzoeker meent dat ze hierbij klinisch voordeel hebben, of tot onaanvaardbare toxiciteit, nood aan daaropvolgende systemische anti-kankerbehandeling, of tot een van de andere redenen voor stopzetting van de behandeling, vermeld in het protocol. De behandeling kan voortgezet worden na in het protocol gedefinieerde progressie van de prostaatkanker zolang de onderzoeker gelooft dat de proefpersoon nog steeds klinisch voordeel heeft bij behandeling en dat het mogelijke voordeel van blijvende behandeling groter is dan het risico op vertraging bij behandeling met alternatieve kankerbehandelingen waarvan bewezen is dat ze de algemene overleving verlengen. Een overschakeling tussen de onderzoeksgroepen wordt niet toegestaan.

Inschatting van belasting en risico

Zie Appendix A van het protocol voor een volledig overzicht van alle studie visites en procedures. Een samenvatting van de te ondergane procedures zijn:

Ondertekening toetstemmingsformulier, het geven van demografische gegevens, medische achtergrond en oncologie achtergrond (screening), lichamelijk

onderzoek, lichaamsfuncties, EOCG gezondheidsstatus, ECG, bloedafname (chemie, stolling, farmacokinetiek, - genetica, CTC, botmarkers), kwaliteit van leven en pijnbeleving vragenlijsten. Tumor metingen en skeletbeoordelingen en het bepalen van tumor markers

De meest voorkomende bijwerkingen die voorkomen bij meer dan 20% van de kankerpatiënten die met Cabozantinib werden behandeld, zijn vermoeidheid, diarree, verminderde eetlust, misselijkheid en blaren, uitslag of pijn in handen of voeten.

Prednison (of prednisolon) kan het immuunsysteem verzwakken waardoor sneller een infectie opgelopen kan worden of waardoor een infectie die al bestaat erger wordt.

Het middel Cabozantinib heeft in een lopende studie met patiënten met vergevorderde prostaatkanker in grote mate gezorgd voor pijnvermindering en beperkt of gestopt gebruik van narcotica, en tegelijkertijd substantiële anti-tumor-activiteit aangetoond zoals een hoge graad van botscanresolutie, vermindering van letsels van zacht weefsel, en het onder controle houden van de ziekte gedurende 12 weken. Men verwacht dat dit effect zich zal vertalen in een algemeen groter overlevingscijfer en verlichting van de symptomen en dat cabozantinib zo een waardevolle nieuwe behandelingsmogelijkheid wordt voor patiënten met castratie resistente prostaatkanker die een progressie van de ziekte ervaren tijdens of na hiervoor genoemde behandelingen.

Contactpersonen

Publiek

PPD

Bornweg 12C
6721 AH Bennekom 6721 AH
NL

Wetenschappelijk

PPD

Bornweg 12C
6721 AH Bennekom 6721 AH
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)

1. Gedocumenteerde histologische of cytologische diagnose van prostaatkanker.
2. Serumtestosteronniveaus van minder dan 50 ng/dl binnen 28 dagen voor randomisatie.
3. Bewijs van botmetastase die verband houdt met prostaatkanker op botskans van een in het protocol aanbevolen scanner die een technetium-99m gelabeld methyleendifosfonaat (Tc99-MDP) radiotracer gebruikt, binnen 28 dagen voor randomisatie.
Tc99-MDP is de voorkeurstracer. In situaties waarin deze tracer niet beschikbaar is, zijn andere tracers zoals Tc99 dicarboxypropaan difosfaat (Tc99-DPD), Tc99 hydroxymethyleen difosfaat (Tc99-HDP) of Tc99-hydroxymethilenofosfonato (Tc99-HMDP) gebruikt worden. De sponsor beoordeelt of andere Tc99 bot-traceerbare radiopharmaceutica, als niet hierboven beschreven, gebruikt kunnen worden.
4. De proefpersoon moet tevoren behandeld geweest zijn met docetaxel (minimum cumulatieve dosis van 225 mg/m²) en ofwel abirateron ofwel MDV3100 en bewijs hebben van door de onderzoeker geëvalueerde prostaatkankerprogressie op elk afzonderlijk middel.
Voor docetaxel: proefpersonen moeten progressie hebben gehad tijdens of na de behandeling met docetaxel.
Voor abirateron of MDV3100: proefpersonen moeten gestopt zijn met abirateron of MDV3100 omwille van ziekteprogressie.
Prostaatkankerprogressie is gedefinieerd als volgt:
 - a. PSA-progressie volgens PCWG2 (prostaatkankerwerkgroep 2) -criteria: PSA-niveau van tenminste 2ng/ml dat daarna gestegen is bij ten minste 2 opeenvolgende gelegenheden, met ten minste 2 weken tussentijd. Als de tweede gestegen waarde lager is dan de eerste gestegen waarde, moet er een extra test voor gestegen PSA uitgevoerd worden om de progressie te documenteren. De waarde van de extra test moet hoger zijn dan de eerste gestegen waarde (Scher et al. 2008) of
 - b. radiografische progressie bij letsels van zacht weefsel of bot.

NB: Er is geen beperking op andere voorgaande anti-kankerbehandelingen, ook niet op voorafgaand cabazitaxel (uitgezonderd exclusie criterium #1).
5. Proefpersonen zonder voorafgaande orchiëctomie moeten momenteel luteïniserend

hormoon-afgevend hormoon (LHRH)-analoog (agonist of antagonist) -therapie ondergaan en voort willen zetten tot definitieve stopzetting van het studiegeneesmiddel.

6. Proefpersoon moet hersteld zijn tot basislijn of CTCAE v 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events [Algemene Terminologiecriteria voor Bijwerkingen], versie 4.0) $\leq$ Graad 1 van toxiciteiten verband houdend met een vorige behandeling, tenzij AE('s) klinisch onbetekenend zijn en/of stabiel bij ondersteunende behandeling.

7. $\geq$ 18 jaar zijn op de dag van toestemming

8. ECOG performance status: 0-2

9. Adequate orgaan- en mergfunctie, gedefinieerd als volgt, gebaseerd op laboratoriumtesten uitgevoerd binnen 7 dagen voor randomisatie:

a. absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq$ 1500/mm³

b. Bloedplaatjes $\geq$ 100,000/mm³

c. Hemoglobine $\geq$ 9,0 g/dl.

d. Totaal bilirubine $\leq$ 1,5 *de bovenlimiet van normaal (voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert $\leq$ 3 mg/dl)

e. Serumalbumine $\geq$ 3 g/dl

f. Serum creatinine $\leq$ 1,5 *de bovenlimiet van normaal of berekende creatinineklaring $\geq$ 50 ml/min of GFR $>$ 30 ml/min.

NB: Voor GFR-schatting moet de Cockcroft en Gault-vergelijking gebruikt worden [GFR = $\text{CRC1 (ml/min)} = (140 - \text{leeftijd}) * \text{wt (kg)} / (\text{serumcreatinine} * 72)$]

g. Alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $<$ 3,0 *de bovengrens van normaal

h. Lipase $<$ 1,5 keer de bovenlimiet van normaal

i. Serumfosfor *ondergrens van normaal

j. Urineproteïne/creatinine-ratio (UPCR) $\leq$ 1

10. De proefpersoon moet de protocolvereisten kunnen begrijpen en eraan voldoen en moet het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekend hebben.

11. Seksueel actieve en vruchtbare proefpersonen en hun partners moeten medisch aanvaardbare anticonceptiemethoden gebruiken (bv. barrièremethoden, zoals mannencondoom, vrouwencondoom, of pessarium met spermiciden) gedurende het onderzoek en tot 3 maanden na de laatste toediening van studiegeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft voorafgaand cabozantinib gekregen.

2. De proefpersoon heeft docetaxel, abirateron of MDV3100 gekregen binnen 2 weken voor randomisatie.

3. De proefpersoon heeft een ander soort anti-kankermiddel gekregen (behalve middelen om de castratiestatus te behouden) binnen 2 weken voor randomisatie.

4. De proefpersoon heeft stralingstherapie gekregen binnen 4 weken (ook straling voor botmetastasen) of behandeling met radionucliden binnen 6 weken voor randomisatie.

Proefpersoon wordt uitgesloten bij voorgeschiedenis van stralingstherapie gericht op het mediastinum (tenzij straling gericht was op botmetastasen).

5. Radiografisch bewijs van levermetastase.

6. De proefpersoon heeft reeds bekende hersenmetastasen of craniale epidurale ziekte.
7. De proefpersoon heeft een gelijktijdige behandeling nodig, in therapeutische dosis, met anticoagulantia zoals warfarine of warfarine-gerelateerde middelen, heparine, trombine of FXa-remmers, of antiplaatjesmiddelen (bv. clopidogrel). Lage dosis aspirine (≤ 81 mg/dag), lage dosis warfarine (≤ 1 mg/dag), en profylactisch laag moleculair gewicht heparine (LMWH) zijn toegestaan.
8. De proefpersoon heeft chronische gelijktijdige behandeling nodig van sterke CYP3A4-inductoren (bv. dexamethason, fenitoïne, carbamazepine, rifampine, rifabutine, rifapentine, fenobarbital en St-Janskruid).
9. Ongecontroleerde belangrijke tussenkomende ziektes zoals de volgende niet-volledige lijst van medische condities:
 - a. Cardiovasculaire stoornissen zoals symptomatisch congestief hartfalen (CHF), ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als blijvende BD > 150 mm Hg systolisch, of > 100 mm Hg diastolisch ondanks optimale antihypertensieve behandeling (BD moet bij screening gecontroleerd worden), onstabiele angina pectoris, klinisch belangrijke cardiale aritmia, voorgeschiedenis van hartaanval (waaronder TIA of een andere ischemische aandoening) binnen 6 maanden voor randomisatie, myocardinfarct binnen 6 maanden voor randomisatie, voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoening binnen 6 maanden voor randomisatie.
 - b. Gastro-intestinale stoornissen zoals malabsorptiesyndroom of verstopping van de maaguitlaat.
 - c. Risico op GI-perforatie of fistulavorming waaronder intra-abdominale tumor/metastase met invasie van het GI-kanaal; actieve peptische maagzweer, ontstoken darmen, colitis ulcerosa, diverticulitis, cholecystitis of symptomatische cholangitis of appendicitis; voorgeschiedenis van abdominale fistula, GI-perforatie, darmobstructie, intra-abdominaal abces, of voorafgaande GI-chirurgie (vooral als er sprake is van vertraagde of onvolledige genezing) binnen 6 maand voor de eerste dosis van studiegeneesmiddel. Volledige genezing na abdominale chirurgie of resolutie van intra-abdominaal abces moet bevestigd worden voor de behandeling met cabozantinib gestart wordt.
 - d. Risico op niet-GI-fistulavorming waaronder voorgaande chirurgische ingrepen (zoals PEG-sondeplaatsing) en bewijs van intraluminale aandoening betreffende de trachea of slokdarm.
 - e. Andere stoornissen zoals een actieve infectie die systemische behandeling vereisen; ernstige niet-helende wonden/maagzweer/botbreuken; orgaantransplantaties; niet-gecompenseerde hypothyreoïdie, ongecontroleerde diabetes mellitus.
 - f. Voorgeschiedenis van chirurgie binnen 6 maanden voor randomisatie:
 - Met wondhelende complicaties - een grote operatie binnen 6 maanden, een kleine operatie binnen 3 maanden;
 - Zonder wondhelende complicaties - een grote operatie binnen 3 maanden, een kleine operatie binnen 1 maand.
 - NB: Volledige wondgenezing van voorgaande chirurgie is vereist ten minste 30 dagen voor randomisatie.
10. Klinisch belangrijke hematemese of hemoptyse van $> 0,5$ theelepel rood bloed, of andere tekenen indicatief voor longbloeding binnen 3 maanden, of voorgeschiedenis van andere belangrijke bloedingen binnen 6 maanden voor randomisatie.
11. Caviterende longlaesie(s) of longlaesies die een belangrijk bloedvat binnendringen of omsluiten.
12. Gecorrigeerd QT-interval berekend met de Fridericia-formule (QTcF) > 500 msec binnen 7

dagen voor randomisatie

Er moeten drie ECG's genomen worden met minstens 3 minuten tussentijd. Als het gemiddelde van deze drie opeenvolgende resultaten voor QTcF ≤ 500 msec, is dit voldoende om op dit punt voor de studie in aanmerking te komen.

13. Geen pillen of capsules kunnen slikken.

14. Een vooraf geïdentificeerde allergie of hypergevoeligheid voor bestanddelen van de studiegeneesmiddelenformules.

15. Een andere diagnose van maligniteit die een systemische behandeling vereist, binnen 5 jaar voor randomisatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-03-2013
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cabozantinib
Generieke naam:	Cabozantinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednison/ prednisolon
Generieke naam:	Prednison/ prednisolon

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-06-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-10-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2014

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	EUCTR2012-001834-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01605227
CCMO	NL41100.091.12