

Een fase III, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar cabozantinib (XL184) vs. everolimus bij patiënten met uitgezaaide niercelkanker die progressie heeft vertoond na eerdere behandeling met VEGFR-tyrosinekinaseremmers

Gepubliceerd: 26-06-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Dit onderzoek is bedoeld om het effect van cabozantinib in vergelijking met dat van everolimus te beoordelen op de progressievrije overleving (PVO) en totale overleving (TO) bij proefpersonen met gevorderde niercelkanker die progressie heeft...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40334

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

XL184-308

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Grawitztumor, niercelkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Exelixis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cabozantinib, Everolimus, Metastatisch Niercelcarcinoom, VEGFR-tyrosinekinaseremmers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving, zoals vastgesteld per RECIST 1.1, en door een onafhankelijke radiologiecommissie (ORC)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor werkzaamheid

- Totale overleving
- Objectieve totale respons (OTR) per RECIST 1.1, per ORC

Bijkomende eindpunten

- Duur van de radiografische respons
- Veranderingen in botscans
- Veiligheid en verdraagbaarheid
- Karakterisering van de farmacokinetiek (FK) van cabozantinib
- Veranderingen in de met nierkanker samenhangende symptomen als bepaald door de Functionele Beoordeling van Kankertherapie-Nierkankersymptomenindex (FKSI-19)
- Verandering van mobiliteit, zelfzorg, ongewone activiteiten, pijn/ongemak en

angst/depressie alsmede algehele gezondheid zoals bepaald met het

EuroQol-gezondheidsenquête-instrument (EQ-5D-5L)

- Percentage patiënten met na de randomisatie optredende, skeletgerelateerde voorvallen (SGV).
- Verband tussen baseline en veranderingen van plasmabiomarkers, serum botmarkers, serum calcium en circulerende tumorcellen (CTC's) met behandeling en/of klinisch resultaat
- Gebruik van gezondheidszorgmiddelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niercelcarcinoom (NCC) wordt per jaar wereldwijd gediagnosticeerd bij ongeveer 170.000 mensen en resulteert in 72.000 overlijdensgevallen. Bij hun initiële diagnose is bij veel patiënten de ziekte al in een gevorderd of niet-resecteerbaar stadium. Ondanks een toenemend aantal beschikbare systemische behandelingen voor deze aandoening zoals cytokinen, VEGFR- en mTOR-remmers, krijgen alle patiënten uiteindelijk een terugval. Daarom is het duidelijk dat er additionele, effectieve behandelingen nodig zijn.

Cabozantinib is een orale, biobeschikbare tyrosinekinaseremmer met (TKI) krachtige activiteit tegen MET en VEGFR2, alsook een aantal andere tyrosinekinasereceptoren die ook geïmpliceerd zijn bij tumorpathobiologie waaronder RET, KIT, AXL en FLT. Cabozantinib onderdrukt signalen van MET en VEGFR2 en induceert daardoor snel apoptose van endotheel- en tumorcellen, met als gevolg tumorregressie in een aantal verschillende xenotransplantaatmodellen. Uit klinische onderzoeken is gebleken dat cabozantinib een veelbelovende activiteit had tegen verschillende soorten tumoren. Op basis van de moleculaire pathofysiologie van NCC is er een duidelijke mechanistische reden om cabozantinib dat zowel MET als VEGFR2 sterk remt, verder te onderzoeken als mogelijke behandeling van NCC.

Aan een recent fase 1-onderzoek deden 25 patiënten met een vergevorderd stadium van NCC mee die minimaal één keer eerder systemisch met VEGFR- en mTOR-remmers waren behandeld. Bij deze patiënten liet een behandeling met alleen cabozantinib een substantiële anti-tumoractiviteit zien. Er werd zowel een sterke afname van het aantal laesies in zachte weefsels als een afname van de ziekte na 16 weken geconstateerd. Ook werd in individuele gevallen melding

gemaakt van verbeterde botscans wat gepaard ging met een afname van de pijn. De mediane progressievrije overleving (PVO) bedroeg 14,7 maanden terwijl de mediane totale overleving (TO) nog niet bereikt is. Deze klinische waarnemingen ondersteunen de stelling dat cabozantinib een waardevolle nieuwe behandelingsoptie zou kunnen zijn voor NCC-patiënten bij wie de ziekte progressie heeft vertoond tijdens of na een eerdere behandeling specifiek gericht op VEGFR.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is bedoeld om het effect van cabozantinib in vergelijking met dat van everolimus te beoordelen op de progressievrije overleving (PVO) en totale overleving (TO) bij proefpersonen met gevorderde niercelkanker die progressie heeft vertoond na eerdere behandeling met VEGFR-tyrosinekinaseremmers.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd onderzoek met PVO als belangrijkste doeltreffendheidseindpunt, waarin cabozantinib vergeleken wordt met everolimus en dat wordt uitgevoerd in meerdere centra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen die in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek, zullen in een 1:1-verhouding willekeurig worden verdeeld over twee groepen en zullen als volgt een open-labelbehandeling krijgen met cabozantinib of everolimus: • Cabozantinib-groep: Eenmaal per dag (qd) oraal cabozantinib (60 mg) • Everolimus-groep: Eenmaal per dag (qd) oraal everolimus (10 mg)

Inschatting van belasting en risico

Met een geschatte gemiddelde behandelingsperiode van 8 maanden, duurt de deelname van een proefpersoon ongeveer 12 maanden, waarin 14 geplande visites plaat zullen vinden. Gedurende deze 14 visites zal een proefpersoon beoordelingen ondergaan:

- 13x lichamelijk onderzoek
- 13x vital signs
- 7x ECG
- 13x bloedmonster
- 12x urinemonster
- 11x serum zwangerschapstest (alleen vrouwen die zwanger kunnen worden)
- 1x tumorweefselbioptie (optioneel, en alleen als geen eerder biopt voorhanden is)
- 9x vragenlijsten
- 6x CT/MRI scan
- 4x botscan

Bijwerkingen die bij meer dan 20% van de met cabozantinib behandelde kankerpatiënten optraden:

- Vermoeidheid
- Diarree
- Verminderde eetlust
- Misselijkheid
- Blaren, huiduitslag, of pijn in handen of voeten
- Gewichtsverlies
- Braken
- Hoge bloeddruk
- Smaakveranderingen
- Stemverandering

Bijwerkingen die bij meer dan 30% van de met everolimus behandelde kankerpatiënten optraden:

- Mondzweren
- Infecties, wat fataal kan zijn
- Zwakte
- Vermoeidheid
- Hoesten
- Diarree
- Verlaagd aantal rode bloedcellen (bloedarmoede), wat een vermoeid gevoel of kortademigheid kan veroorzaken
- Verlaagd aantal witte bloedcellen, wat de kans op infectie kan verhogen
- Verhoogde concentratie creatinine in het bloed, wat kan wijzen op niercomplicaties
- Verhoogde concentratie cholesterol en andere vetten in het bloed
- Verhoogde concentratie suiker in het bloed (hyperglykemie)

Contactpersonen

Publiek

Exelixis

Exelixis, Inc., E. Grand Ave., 210
South San Francisco, CA 94083
US

Wetenschappelijk

Exelixis

Exelixis, Inc., E. Grand Ave., 210

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. Een gedocumenteerde histologische of cytologische niercelkankerdiagnose met een heldere-cellencomponent.
2. Een per RECIST 1.1 meetbare ziekte als bepaald door de onderzoeker.
3. Moet tenminste een VEGFR-targeting TKI hebben gehad (bv. sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib of tivozanib).
Eerdere behandeling met andere anti-kankermiddelen waaronder cytokinen (bv. interleukine-2, interferon-alfa), monoklonale antilichamen (bv. bevacizumab) en cytotoxische chemotherapie is toegestaan (behalve exclusie criterium nr. 1).
4. Voor de recentelijk ondergane op VEGFR gerichte TKI gelden de volgende criteria:
 - a. Er moet radiografisch vastgestelde progressie zijn opgetreden tijdens de behandeling of er moet een behandeling hebben plaatsgevonden van minimaal 4 weken en er moet radiografisch vastgestelde progressie zijn opgetreden in de 6 maanden na de laatste dosis. Radiografische progressie wordt gedefinieerd als een door de onderzoeker vastgestelde onmiskenbare progressie van bestaande tumorlaesies of het zich ontwikkeld hebben van nieuwe tumorlaesies op CT of MRI scans..
 - b. De laatste dosis moet zijn ontvangen binnen 6 maanden voor de randomiseringsdatum.
5. Herstel van toxiciteit verband houdend met eerdere behandelingen tot baseline of $\leq$ niveau 1 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [Algemene Terminologiecriteria voor Bijwerkingen]) versie 4.0, tenzij de bijwerkingen klinisch niet significant en/of stabiel bij ondersteunende behandeling zijn.
6. Minimaal achttien jaar oud op de toestemmingsdatum.
7. Een Karnofsky Performance Status (KPS)-score van $\geq 70\%$.
8. Adequaaf functioneren van organen en merg, gebaseerd op het voldoen aan de volgende laboratoriumcriteria binnen 10 dagen voor randomisatie:

- a. Absoluut aantal neutrofielen (AAC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \text{ GI/l}$)
- b. Bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \text{ GI/l}$).
- c. Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$ ($\geq 90 \text{ g/l}$)
- d. Alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $< 3,0$ *de bovengrens van het normale bereik.
- e. Totale bilirubineconcentratie $\leq 1,5$ * de bovengrens van het normale bereik. Voor proefpersonen met de ziekte van Gilbert $\leq 3 \text{ mg/dl}$ ($\leq 51,3 \mu\text{mol/l}$).
- f. Nuchtere serumtriglyceriden $\leq 2,5$ * de bovengrens van het normale bereik EN totale cholesterolconcentratie $\leq 300 \text{ mg/dl}$ ($\leq 7,75 \text{ mmol/l}$). Gebruik van lipidenverlagende medicatie is toegestaan.
- g. HbA1c $\leq 8\%$. Voor proefpersonen met een aandoening (b.v. hemoglobine variant) dat invloed heeft op de interpretatie van HbA1c resultaten, nuchtere glucose $\leq 160 \text{ mg/dL}$ ($\leq 8.9 \text{ mmol/L}$).
- h. Serumcreatinineconcentratie $\leq 2,0$ **de bovengrens van het normale bereik of een met de Cockcroft-Gault vergelijking berekende creatinineklaring van $\geq 30 \text{ ml/min}$ ($\geq 0,5 \text{ ml/sec}$) (zie tabel 5-2 voor de Cockcroft-Gault formule).
- i. Eiwit-creatinineverhouding in de urine (UPCR) $\leq 1 \text{ mg/mg}$ ($\leq 113,2 \text{ mg/mmol}$) creatinine of een 24-uurs urine-eiwithoeveelheid $< 1 \text{ g}$.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met everolimus of iedere andere specifieke of selectieve TORC1/PI3K/AKT-remmer (bv. temsirolimus) of cabozantinib.
2. Toediening van ieder soort klein-molecuulkinaseremmer (waaronder experimentele kinaseremmers) binnen 2 weken voor randomisatie.
3. Toediening van ieder soort antikanker antilichaam (waaronder experimentele antilichamen) binnen 4 weken voor randomisatie.
4. Stralingstherapie voor botmetastases binnen 2 weken, ieder ander soort externe bestralingstherapie binnen 4 weken voor randomisatie. Systemische behandeling met radionucliden binnen 6 weken voor randomisatie. Proefpersonen met klinisch relevante lopende complicaties van een eerdere bestralingstherapie komen niet in aanmerking.
5. Gekende hersenmetastases of craniale epidurale aandoeningen, tenzij adequaat behandeld met radiotherapie en/of chirurgie (inclusief radiochirurgie) en stabiel gedurende tenminste 3 maanden voor randomisatie. In aanmerking komende proefpersonen mogen geen neurologische symptomen vertonen en moeten geen corticosteroïden behandeling ondergaan ten tijde van randomisatie.
6. Gelijktijdige antistollingsbehandeling met therapeutische doses orale antistollingsmiddelen (bv. warfarine, directe trombine- en factor Xa-remmers) en bloedplaatjesremmers (bv. clopidogrel).

NB: Toegestaan zijn lage doses aspirines voor hartbescherming (volgens lokaal van toepassing zijnde richtlijnen), lage doses warfarine ($< 1 \text{ mg/dag}$) en lage doses heparine met een laag molecuulgewicht (LMWH). Antistollingsbehandeling met therapeutische doses LMWH is toegestaan bij proefpersonen zonder radiografisch bewijs voor hersenmetastases die minimaal 12 weken voor randomisatie een stabiele dosis LMWH krijgen en die geen

complicaties hebben gehad door een trombo-embolische gebeurtenis of het antistollingsregime.

7. Chronische behandeling met corticosteroïden of andere immunosuppressieve middelen (met uitzondering van geïnhaleerde of topische corticosteroïden of corticosteroïden in een dagelijkse dosis equivalent aan ≤ 10 mg prednison indien gegeven voor andere aandoeningen dan niercelkanker). Proefpersonen met hersenmetastasen die systemische behandeling met corticosteroïden nodig hebben, kunnen niet meedoen.

8. De proefpersoon heeft ongecontroleerde, belangrijke, bijkomende of recente ziektes zoals de volgende niet-volledige lijst van aandoeningen:

a. Cardiovasculaire aandoeningen:

i. Congestief hartfalen, New York Heart Association klasse 3 of 4 onstabiele angina pectoris, ernstige hartaritmie.

ii. Ongecontroleerde hoge bloeddruk gedefinieerd als aanhoudende bloeddruk > 150 mm Hg systolisch, of > 100 mm Hg diastolisch ondanks optimale behandeling met bloeddrukverlagende middelen.

iii. Beroerte (waaronder TIA's), hartaanval of andere ischemische of trombo-embolische gebeurtenissen (bv. diep-veneuze trombose, longembolie) binnen 6 maanden voor randomisatie.

b. Maag-darmaandoeningen inclusief die welke geassocieerd worden met een groot risico op perforatie of fistelvorming:

i. Tumoren die in het spijsverteringskanaal binnendringen, actieve peptische maagzweren, darmontstekingen, diverticulitis, cholecystitis, symptomatische cholangitis of appendicitis, acute pancreasontsteking of acute obstructie van de ductus pancreaticus of gewone galbuis of obstructie van de maaguitgang.

ii. Buikfistels, perforatie van het maag-darmkanaal, darmverstopping, of een buikabces binnen 6 maanden voor de randomisatie.

NB: Voor randomisatie moet volledige genezing van een buikabces bevestigd worden.

c. Klinisch belangrijke hematurie, hematemese of hemoptyse van $> 0,5$ theelepel (2,5 ml) rood bloed of een andere voorgeschiedenis van belangrijke bloedingen (bv. longbloedingen) binnen 3 maanden voor randomisatie.

d. Caviterende longlaesie(s) of een gekende uiting van een endobronchiale aandoening.

e. Laesies die belangrijke longbloedvaten binnendringen.

f. Andere klinisch belangrijke aandoeningen zoals:

i. Actieve infecties die systemische behandeling vereisen, infectie met het menselijk immunodeficiëntievirus (HIV) of een met verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS) samenhangende aandoening of chronische hepatitis B- of C-infecties.

ii. Ernstige, niet-genezende wonden, zweren of botbreuken.

iii. Het malabsorptiesyndroom.

iv. Niet-gecompenseerd/symptomatisch verminderde schildklierwerking.

v. Matige tot ernstig verlies van de leverfunctie (Child-Pugh B of C).

vi. Nodig hebben van hemo- of peritoneale dialyse.

vii. Een voorgeschiedenis van transplantatie van vaste organen.

9. Ingrijpende operaties (bv. Maag-darmchirurgie, verwijderen of biopsie van hersenmetastasen) binnen 2 maanden voor randomisatie. Wonden ontstaan door ingrijpende operaties moeten 1 maand voor randomisatie volledig zijn genezen, terwijl wonden van kleine operaties (bv. eenvoudige excisie, tandextractie) tenminste 10 dagen voor randomisatie volledig genezen moeten zijn. Proefpersonen met klinisch relevante, lopende

complicaties van eerdere chirurgische ingrepen komen niet in aanmerking.

10. Gecorrigeerd QT-interval berekend met de Fridericia-formule (QTcF) > 500 msec binnen 10 dagen voor randomisatie (zie Sectie 5.5.4 voor de Fridericia-formule).

Er moeten drie ECG's zijn afgenomen. Als het gemiddelde van deze drie opeenvolgende resultaten voor QTcF $\leq$ 500 msec is, is dit voldoende om op dit punt voor het onderzoek in aanmerking te komen.

11. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

12. Niet in staat zijn pillen of capsules in te slikken.

13. Een vooraf geïdentificeerde allergie of overgevoeligheid voor bestanddelen van de onderzoeksgeneesmiddelen.

14. Een diagnose van een andere kwaadaardige ziekte binnen 2 jaar voor randomisatie behalve voor wat betreft oppervlakkige huidkanker of gelokaliseerde, laagwaardige tumoren die geacht worden verholpen te zijn en die niet systemisch zijn behandeld.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-04-2014
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afinitor
Generieke naam:	Everolimus

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cabozantinib
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-06-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-06-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-11-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2013-001010-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01865747

Register

CCMO

ID

NL44646.068.13