

Een gerandomiseerde, dubbelblinde studie om de werkzaamheid en veiligheid van cabozantinib (XL184) te beoordelen bij 60 mg/dag in vergelijking met 140 mg/dag bij patiënten met progressieve, metastatische medullaire schildklierkanker

Gepubliceerd: 01-12-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van deze studie is het beoordelen van de werkzaamheid van orale cabozantinib in een dagelijkse dosis van 60 mg in vergelijking met 140 mg bij patiënten met progressieve, metastatische MTC.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47076

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

XL184-401

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

medullaire schildklierkanker, schildklierkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Exelixis, Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cabozantinib, medullaire schildklierkanker, metastatisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt van werkzaamheid:

* Progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST 1.1 (Eisenhauer, 2009)

volgens onafhankelijk radiologisch nazicht

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt van werkzaamheid:

* Objectieve respons (ORR) per RECIST 1.1 volgens onafhankelijk radiologisch

nazicht

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit voorgaand onderzoek is gebleken dat cabozantinib 140 mg/dag de progressievrije overleving sterk verbeterde bij patienten met progressieve, metastatische medullaire schildklierkanker. Echter hadden veel patienten een dosisreductie naar 100 of 60 mg/dag nodig n.a.v. bijwerkingen. In dit onderzoek wil men de werkzaamheid vergelijken van orale cabozantinib 60 mg eenmaal daags (de tweede dosisreductie in de fase 3-studie) versus 140 mg eenmaal daags, met gebruik van een non-inferioriteitsstudie opzet met een primair eindpunt van progressievrije overleving (PFS, progression-free survival). Zie voor meer informatie de rationale van het protocol.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het beoordelen van de werkzaamheid van orale cabozantinib in een dagelijkse dosis van 60 mg in vergelijking met 140 mg bij patiënten met progressieve, metastatische MTC.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde non-inferioriteitsstudie naar cabozantinib 60 mg versus 140 mg eenmaal daags, met PFS als primair werkzaamheidseindpunt. Ongeveer 188 patiënten, ingeschreven bij maximaal 100 centra worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 cabozantinib in 60 mg of 140 mg eenmaal daags (qd) (~94 patiënten elk).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen die gerandomiseerd worden in de behandelingsgroep met 140 mg krijgen actieve capsules en placebotabletten. Proefpersonen die gerandomiseerd worden in de behandelingsgroep met 60 mg krijgen actieve tabletten en placebocapsules. De proefpersonen zullen de geblindeerde studiemedicatie eenmaal daags (qd) oraal innemen.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen die gerandomiseerd worden in de behandelingsgroep met 140 mg krijgen actieve capsules en placebotabletten. Proefpersonen die gerandomiseerd worden in de behandelingsgroep met 60 mg krijgen actieve tabletten en placebocapsules. De proefpersonen zullen de geblindeerde studiemedicatie eenmaal daags oraal innemen.

Patiënten wordt gevraagd worksheets in te vullen voor de medicatie inname en krijgen ze extra informatie over het onderzoeksproduct in de vorm van een document.

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

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

* Gewichtsverlies

Contactpersonen

Publiek

Exelixis, Inc.

Harbor Bay Parkway 1851
Alameda, CA 94502
US

Wetenschappelijk

Exelixis, Inc.

Harbor Bay Parkway 1851
Alameda, CA 94502
US

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. Bij de proefpersoon is een histologisch bevestigde diagnose 'MTC' gesteld.
2. Beschikbaarheid van tumorweefsel voor verzending naar het centraal laboratorium volgens eerder vastgestelde RET mutatiestatus:
 - a. Voor proefpersonen zonder bewijs voor een RET- of RAS mutatie is een recent

4 - Een gerandomiseerde, dubbelblinde studie om de werkzaamheid en veiligheid van ca ... 3-05-2025

tumorweefselmonster (gedefinieerd als een monster dat minder dan 6 maanden vóór randomisatie is afgenomen) vereist. Het weefsel dient afkomstig te zijn van een progressieve tumorlocatie, bij voorkeur van de plaats waar het meest recent progressie van de metastasering is opgetreden, als dit haalbaar is. Als er geen recent tumormonster beschikbaar is zal tijdens de screening een tumorbiopsie worden genomen.

b. Proefpersonen bij wie een RET- of RAS mutatie is opgetekend die in tumorweefsel is gevonden hoeven geen recent tumorweefselmonster aan te leveren; het verslag waarin de RET- of RAS mutatie van de proefpersoon wordt aangetoond moet echter wel door de sponsor worden doorgenomen en goedgekeurd vóór randomisatie van de proefpersoon.

c. Van proefpersonen bij wie een erfelijke RET-mutatie is gedocumenteerd (d.w.z. een pathologieverslag waarin de aanwezigheid van een specifieke RET-mutatie in een bloedmonster is aangetoond) is geen tumormonster nodig. Het verslag waarin de RET-mutatie wordt beschreven moet vóór randomisatie van de proefpersoon door de sponsor worden doorgenomen en goedgekeurd.

3. De proefpersoon heeft MTC waarvan de onderzoeker heeft vastgesteld dat deze gemetastaseerd is, op basis van computertomografie (CT), kernspinresonantie-tomografie (MRI), een botscan, PET-scan of röntgenfoto die minder dan 28 dagen vóór randomisatie is genomen.

4. De proefpersoon heeft meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 zoals vastgesteld door de onderzoeker, op basis van CT- of MRI-beelden die minder dan 28 dagen vóór randomisatie zijn genomen.

5. De proefpersoon heeft gedocumenteerde progressieve ziekte op CT-scan, MRI-scan, PET-scan, botscan of röntgenfoto volgens RECIST 1.1 en vastgesteld door de onderzoeker op beelden die voldoen aan de eisen voor screening en die genomen zijn minder dan 4 maanden vóór randomisatie, in vergelijking met eerder genomen beelden die genomen zijn minder dan 14 maanden vóór de beelden voor de screening (zie rubriek 5.5.6.2).

a. Een PET-scan kan alleen worden gebruikt voor het vaststellen van progressieve ziekte door de aanwezigheid van nieuwe laesies (niet voor het documenteren van groei van doellaesies of niet-doellaesies).

b. Een botscan of röntgenfoto kan alleen worden gebruikt voor het vaststellen van progressieve ziekte door de aanwezigheid van nieuwe laesies in bot (niet voor het documenteren van groei van doellaesies of niet-doellaesies).

6. De proefpersoon is hersteld tot de uitgangswaarde of CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 4.0) * graad 1 van toxiciteiten met betrekking tot eventuele eerdere behandelingen, tenzij eventuele AE's klinisch niet-significant en/of stabiel zijn bij ondersteunende therapie.

7. De proefpersoon is op de dag waarop toestemming wordt verkregen * 18 jaar oud.

8. De proefpersoon heeft bij de screening een score op de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-performancestatus van * 1.

9. De orgaan- en beenmergfunctie van de proefpersoon zijn voldoende, op basis van de volgende laboratoriumcriteria van onderzoeken die minder dan 28 dagen vóór randomisatie zijn uitgevoerd

a. Absolute neutrofielentelling (absolute neutrophil count, ANC) * 1500 cellen/mm³

b. Trombocyten * 100.000/mm³

c. Hemoglobine * 9 g/dl

d. Totaal bilirubine * 1,5 x de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN). Bij proefpersonen met bekend syndroom van Gilbert, een totaal bilirubine * 3,0 mg/dl.

- e. Alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaat-aminotransferase (ASAT) < 3,0 x ULN
- f. Serumcreatinine * 1,5 x ULN of een berekende creatinineklaring * 50 ml/min (volgens de formule van Cockcroft-Gault: $\text{CrCl (ml/min)} = (140 * \text{leeftijd}) \times \text{gewicht (kg)} / (\text{serumcreatinine [mg/dl]} \times 72)$; vermenigvuldig voor vrouwen de waarde met 0,85
- g. Eiwit/creatinine-ratio (ECR) in urine * 1 mg/mg (* 113,1 mg/mmol) of eiwit in 24-uurs urine < 1 g
- h. Testresultaten protrombinetijd (PT)/INR of partiële tromboplastinetijd (PTT) bij screening * 1,3 x ULN van laboratoriumuitslagen
- 10. De proefpersoon is in staat de vereisten in het protocol te begrijpen en zich hieraan te houden en heeft het geïnformeerde toestemmingsformulier ondertekend.
- 11. Seksueel actieve, vruchtbare proefpersonen en hun partners dienen ermee in te stemmen medisch aanvaarde anticonceptiemethoden te gebruiken (zoals gedefinieerd in appendix E van het protocol) zo lang het onderzoek duurt en gedurende 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.
- 12. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd mogen niet zwanger zijn bij de screening. Onder vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden verstaan premenopauzale vrouwen die zwanger zouden kunnen worden (d.w.z. vrouwen die in de afgelopen 12 maanden tekenen van menstruatie hebben gehad, met uitzondering van vrouwen die eerder een hysterectomie hebben ondergaan). Vrouwen die 12 maanden of langer amenorroeïsch zijn geweest worden echter nog steeds beschouwd als vrouwen in de vruchtbare leeftijd als de amenorroe mogelijk wordt veroorzaakt door eerdere chemotherapie, anti-oestrogenen, ovariumsuppressie of andere redenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1. De proefpersoon heeft eerder cabozantinib gehad
- 2. De proefpersoon is eerder behandeld met een klein-moleculaire kinaseremmer of hormoontherapie (waaronder experimentele kinaseremmers of hormonen) minder dan 28 dagen of vijf halfwaardetijden van het bestanddeel of de werkzame metabolieten, al naar gelang wat het kortst is, vóór randomisatie of op ieder moment na de datum van goedgekeurde beelden die gebruikt worden om PD weer te geven voor geschiktheid.
- 3. De proefpersoon heeft eerder systemische antitumorbehandeling gehad (bijv. chemotherapie, biologische modulators, of anti-angiogene therapie) minder dan 28 dagen vóór randomisatie (42 dagen [6 weken] in het geval van nitrosourea of mitomycine C) of op ieder moment na de datum van goedgekeurde beelden die gebruikt worden om PD weer te geven voor geschiktheid.
- 4. De proefpersoon heeft minder dan 28 dagen vóór randomisatie een ander type experimenteel middel gehad of op ieder moment na de datum van goedgekeurde beelden die gebruikt worden om PD weer te geven voor geschiktheid.
- 5. De proefpersoon heeft radiotherapie gehad minder dan 28 dagen (14 dagen voor bestraling voor botmetastasen) of radionuclidebehandeling (bijv. I-131 of Y-90) minder dan 42 dagen (6 weken) vóór randomisatie. De proefpersoon kan niet deelnemen als er nog klinisch relevante complicaties aanwezig zijn van eerdere radiotherapie.
- 6. De proefpersoon heeft onbehandelde en/of actieve (progressieve, of voor

symptoombeheersing anti-epileptica of corticosteroïden vereisende) metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS). De proefpersoon dient eventuele radiotherapie * 28 dagen vóór randomisatie te hebben beëindigd en dient * 10 dagen stabiel te zijn zonder corticosteroïden of behandeling met anti-epileptica.

7. Concomitante anticoagulatiebehandeling met therapeutische doses orale anticoagulantia of bloedplaatjesremmers.

8. De proefpersoon heeft onbeheerste, aanzienlijke intercurrente of recente ziekte waaronder, maar niet beperkt tot, de volgende aandoeningen:

a. Cardiovasculaire aandoeningen waaronder

i. Symptomatisch congestief hartfalen, instabiele angina pectoris, of ernstige cardiale aritmieën

ii. Onbeheerste hypertensie, gedefinieerd als aanhoudende bloeddruk > 150 mm Hg systolisch, of > 100 mm Hg diastolisch, ondanks optimale antihypertensiebehandeling

iii. Beroerte (waaronder een transiënte ischemische attack [TIA]), myocardinfarct of een ander ischemisch voorval minder dan 6 maanden vóór randomisatie

iv. Trombo-embolisch voorval minder dan 3 maanden vóór randomisatie.

b. Gastro-intestinale stoornissen waaronder stoornissen waarbij een hoge kans op perforatie of fistelvorming bestaat:

i. Tumorinvasie in het gastro-intestinale stelsel, actieve maagzweerziekte, inflammatoire darmziekte, diverticulitis, cholecystitis, symptomatische cholangitis of appendicitis, acute pancreatitis of acute obstructie van het pancreaskanaal of het ductus choledochus, of pylorusobstructie

ii. Abdominale *stel, gastro-intestinale perforatie, darmobstructie, intra-abdominaal abces minder dan 6 maanden vóór randomisatie;NB: Vóór randomisatie dient bevestiging van volledige genezing te zijn verkregen, inclusief radiografisch bewijs van volledig verdwijnen van abdominale abcessen

c. Een grote chirurgische ingreep (bijv. open chirurgie van de borst- of buikholte, chirurgie aan de ingewanden of verwijdering van een grote hoeveelheid weefsel, verwijdering of biopsie van een hersenmetastase) minder dan 2 maanden vóór randomisatie. Na een grote chirurgische ingreep dient 1 maand vóór randomisatie volledig herstel te hebben plaatsgevonden. Volledig herstel van een kleinere ingreep (bijv. eenvoudige excisie, naaldbiopsie, trekken van een kies of tand) dient ten minste 7 dagen vóór randomisatie te hebben plaatsgevonden. Proefpersonen met klinisch relevante complicaties van eerdere chirurgie kunnen niet deelnemen

d. Caviterende pulmonale laesie(s) of endobronchiale ziekte

e. Laesie met invasie van een van de grote bloedvaten (bijv. longslagader, aorta, arteria carotis of vena cava)

f. Klinisch significant risico op bloeding bij onder andere het volgende minder dan 3 maanden vóór randomisatie: hematurie, hematemese, hemoptoë met > 0,5 theelepel (> 2,5 ml) rood bloed, of andere tekenen die wijzen op pulmonale hemorragie, of een voorgeschiedenis van andere aanzienlijke bloeding die niet is veroorzaakt door omkeerbare externe factoren

g. Andere klinisch significante aandoeningen zoals:

i. Actieve infectie waarvoor systemische behandeling nodig is, bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bekende met aids (verworven immunodeficiëntiesyndroom) samenhangende ziekte

ii. Ernstige niet-genezende wond/zweer/botbreuk

iii. Malabsorptiesyndroom

- iv. Niet-gecompenseerde/symptomatische hypothyreoïdie
 - v. Voorgeschiedenis van solide-orgaantransplantatie
 - 9. Gecorrigeerd QT-interval berekend met de formule van Fridericia (QTcF) > 500 ms minder dan 28 dagen vóór randomisatie.
- NB: Bij een QTcF > 500 ms bij het eerste ecg dienen in totaal drie ecg's te worden uitgevoerd. Als het gemiddelde van deze drie opeenvolgende resultaten voor de QTcF * 500 ms is, voldoet de proefpersoon aan dit criterium voor deelname.
- 10. De proefpersoon is niet in staat meerdere tabletten of capsules door te slikken.
 - 11. De proefpersoon heeft een eerder geconstateerde allergie of overgevoeligheid voor bestanddelen van de formulering van de onderzoeksbehandeling.
 - 12. De proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding.
 - 13. Bij de proefpersoon is minder dan 2 jaar vóór de randomisatie een andere maligniteit gediagnosticeerd, met uitzondering van oppervlakkige vormen van huidkanker, of gelokaliseerde, laaggradige tumoren die genezen worden geacht en niet worden behandeld met systemische therapie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-08-2015
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Merknaam:	Cometriq
Generieke naam:	Cabozantinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2013-003402-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01896479
CCMO	NL46204.042.14