

Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek van cabozantinib (XL184) versus placebo bij proefpersonen met levercelkanker die eerder zijn behandeld met sorafenib

Gepubliceerd: 04-07-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van dit onderzoek is evaluatie van het effect van cabozantinib in vergelijking met placebo op de totale overleving bij proefpersonen met gevorderd HCC die eerder waren behandeld met sorafenib.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47199

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

XL184-309

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasma maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kwaadaardig hepatoom, levercelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Exelixis Inc

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cabozantinib, Hepatocellulair carcinoom, Sorafenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt: Totale overleving (OS)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Objectieve-responspercentage (*objective response rate*, ORR) volgens RECIST

1.1

* Progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) volgens RECIST

1.1

Bijkomende eindpunten:

* Veiligheid en verdraagbaarheid

* Farmacokinetiek (FK)

* Relatie tussen veranderingen in biomarkers ten opzichte van baseline, en de behandeling en/of klinische uitkomst

* Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (*health-related quality of life*, HRQOL) zoals bepaald met het EuroQol Health vragenlijstinstrument (EQ-5D-5L)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hepatocellulair carcinoom (HCC) is na longkanker de voornaamste oorzaak van aan kanker gerelateerde sterfgevallen wereldwijd. HCC is doorgaans resistent tegen systemische chemotherapie. Voor sorafenib, een kleinmoleculaire remmer van de receptor voor vasculaire endotheliale groeifactor (VEGFR) en andere eiwitkinasen, is aangetoond dat het de tijd tot progressie en de totale overleving bij patiënten met HCC verbetert. Uiteindelijk vindt bij deze patiënten ondanks de behandeling echter toch progressie plaats en bezwijken ze aan hun ziekte (Llovet 2008). Er is op dit moment geen geneesmiddel met bewezen werkzaamheid bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd HCC dat progressie vertoont na behandeling met sorafenib.

MET- en VEGF-signaaloverdracht zijn betrokken bij tumorangioneogenese, -invasie, en -uitzaaiing, en bij osteoblast- en osteoclastfunctie, terwijl ontregeling van componenten van de MET- en VEGF-route in verband is gebracht met een slechte prognose bij meerdere tumortypen. Resistentie tegen op VEGF gerichte therapieën kan het gevolg zijn van de upregulatie van alternatieve angiogenese-stimulerende en invasie-stimulerende signaaloverdrachtroutes, waaronder de MET-route. Dit strookt met het feit dat in sommige tumormodellen door gecombineerde remming van de VEGF-receptor (VEGFR) en MET een grotere werkzaamheid wordt bereikt dan door remming van slechts één van deze routes.

Cabozantinib is een orale, biologisch beschikbare tyrosinekinaseremmer met een krachtige activiteit tegen MET en VEGFR2, en ook tegen een aantal andere receptortyrosinekinasen die eveneens betrokken zijn bij tumorpathobiologie, waaronder RET, KIT, AXL, en FLT3. Cabozantinib onderdrukt de MET- en VEGFR2-signaaloverdracht, door snel apoptose van endotheel- en tumorcellen te induceren, met als gevolg regressie van de tumor in diverse xenograftmodellen. Cabozantinib verlengde de overleving in een door MET aangestuurd transgene-muizenmodel van HCC. In klinische onderzoeken bleek cabozantinib veelbelovende activiteit te hebben in meerdere tumortypen, en in 2012 werd het goedgekeurd door de Amerikaanse FDA voor de behandeling van progressief gemetastaseerd medullair schildkliercarcinoom.

Een cohort van 41 proefpersonen met HCC werd ingeschreven in een gerandomiseerd fase 2-discontinueringsonderzoek van cabozantinib (onderzoek XL184-203). De meerderheid van de proefpersonen (80%) had eerder systemische therapie voor de ziekte gekregen; meer dan de helft (51%) had eerder sorafenib gekregen. Extrahepatische verspreiding was aanwezig bij 73% van de proefpersonen, wat in overeenstemming is met een relatief slechte prognose. Binnen de eerste 12 weken hadden 2 proefpersonen een bevestigde partiële respons (PR) en was er bij 32 proefpersonen sprake van stabiele ziekte; het percentage patiënten met gecontroleerde ziekte (PR plus stabiele ziekte) in week 12 was 66%.

Tumorregressie bleek onafhankelijk te zijn van eerdere blootstelling aan sorafenib.

Op basis van de meest recente overlevingsgegevens die onder meer 38 sterfgevallen onder de 41 proefpersonen lieten zien, werd de mediane totale overleving (*overall survival*, OS) vanaf de eerste dosis cabozantinib volgens de Kaplan-Meier methode berekend op 11,5 maanden (95% CI: 7,3, 15,6) (gegevens in bestand). Onder met sorafenib voorbehandelde proefpersonen was de mediane OS 12,9 maanden (95% CI: 10,8, 16,8). Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van andere tyrosinekinaseremmers zoals sorafenib, met beheersbare bijwerkingen (*adverse events*, AE*s) tijdens de behandeling.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is evaluatie van het effect van cabozantinib in vergelijking met placebo op de totale overleving bij proefpersonen met gevorderd HCC die eerder waren behandeld met sorafenib.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd fase 3-onderzoek van cabozantinib versus placebo, beide met de beste ondersteunende zorg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen geblindeerd onderzoeksgeneesmiddel (tabletten met 60 mg cabozantinib of placebo-equivalent) innemen, oraal eenmaal daags voor het slapengaan. Vereiste dosisreducties zullen plaatsvinden in stappen van 20 mg cabozantinib of placebo-equivalent. Proefpersonen zullen doorgaan met een geblindeerde onderzoeksbehandeling zolang ze naar het oordeel van de onderzoeker klinisch voordeel blijven ondervinden, of totdat er sprake is van onaanvaardbare toxiciteit of moet worden overgegaan op een systemische antikankerbehandeling of een op de lever gerichte lokale antikankertherapie, of wanneer er andere redenen zijn om de behandeling te staken.

Inschatting van belasting en risico

Uitgaande van een behandelingsduur van 4 maanden en een studiedeelname van 1 jaar, zullen de patienten gedurende 12-13 visites (incl 2 -3 telefonische contacten) de volgende studieprocedures ondergaan:

- 9x lichamelijk onderzoek en lichaamsfuncties
- 9x ECOG score
- 5-6x ECG
- 9x bloedafname
- 4x urineanalyse
- 5x serum-zwangerschapstest (alleen vrouwen die zwanger kunnen worden)

- 4x CT/MRI-scan
- 1x botscan (4x voor proefpersonen met botlaesies bij screening)
- 7x vragenlijst
- 1x tumorbiopsie (optioneel en alleen als er nog geen biopsie voorhanden is)

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

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. Histological or cytological diagnosis of HCC (results of a previous biopsy will be accepted)
2. The subject has disease that is not amenable to a curative treatment approach (eg, transplant, surgery, radiofrequency ablation)
3. Received prior sorafenib
4. Progression following at least 1 prior systemic treatment for HCC
5. Recovery to * Grade 1 from toxicities related to any prior treatments, unless the adverse events are clinically nonsignificant and/or stable on supportive therapy
6. Age * 18 years old on the day of consent
7. ECOG performance status of 0 or 1
8. Adequate hematologic function, based upon meeting the following laboratory criteria within 7 days before randomization:
 - a. absolute neutrophil count (ANC) * 1200/mm³ (* 1.2 x 10⁹/L)
 - b. platelets * 60,000/mm³ (* 60 x 10⁹/L)
 - c. hemoglobin * 8 g/dL (* 80 g/L)
9. Adequate renal function, based upon meeting the following laboratory criteria within 7 days before randomization:
 - a. serum creatinine * 1.5 x upper limit of normal or calculated creatinine clearance * 40 mL/min (using the Cockcroft-Gault equation: $(140 * \text{age}) \times \text{weight (kg)} / (\text{serum creatinine} \times 72 [\text{mg/dL}])$ for males. (For females multiply by 0.85.)AND
 - b. urine protein/creatinine ratio (UPCR) * 1 mg/mg (* 113.1 mg/mmol) or 24-hour urine protein < 1g
10. Child-Pugh Score of A
11. Total bilirubin * 2 mg/dL (* 34.2 µmol/L) within 7 days before randomization
12. Serum albumin * 2.8 g/dL (* 28 g/L) within 7 days before randomization
13. Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) < 5.0 upper limit of normal (ULN) within 7 days before randomization
14. Hemoglobin A1c (HbA1c) * 8% within 7 days before randomization (if HbA1c results are unavailable [eg, hemoglobin variant], a fasting serum glucose * 160 mg/dL)
15. Antiviral therapy per local standard of care if active hepatitis B (HBV) infection

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Fibrolamellair carcinoom of gemengd hepatocellulair cholangiocarcinoom
 2. Meer dan 2 eerdere systemische behandelingen gehad voor gevorderd HCC. Aanvullende eerdere systemische behandelingen als adjuvante of lokale therapie zijn toegestaan.
 3. Elk type antikankermiddel (inclusief onderzoeksmiddelen) binnen 2 weken voor randomisatie
 4. Bestralingstherapie binnen 4 weken (2 weken voor bestraling van botmetastasen) of radionuclidentherapie (bv. I-131 of Y-90) binnen 6 weken van randomisatie. De proefpersoon wordt uitgesloten als er klinisch relevante, aanhoudende complicaties zijn van eerdere bestralingstherapie.
 5. Eerdere behandeling met cabozantinib
 6. Bekende hersenmetastasen of craniale epidurale ziekte, tenzij adequaat behandeld met radiotherapie en/of chirurgie (inclusief radiochirurgie) en stabiel gedurende tenminste 3 maanden voor randomisatie. Geschikte proefpersonen mogen geen corticosteroïdenbehandeling ondergaan ten tijde van randomisatie.
 7. Gelijktijdige behandeling, in therapeutische doses, met antistollingsmiddelen zoals warfarine of aan warfarine gerelateerde middelen, heparine met laag moleculair gewicht (*low molecular weight heparin*, LMWH), remmers van trombine of stollingsfactor X (FXa), of antiplaatjesmiddelen (bv. clopidogrel). Toegestaan zijn aspirine in lage dosering ten behoeve van cardioprotectie (volgens plaatselijk geldende richtlijnen), warfarine in lage dosering (* 1 mg/per dag), en LMWH in lage dosering.
 8. De proefpersoon heeft belangrijke bijkomende of recente ziekte die niet onder controle is. Het kan hierbij onder meer gaan om de volgende aandoeningen:
 - a. Cardiovasculaire stoornissen zoals
 - i. Symptomatisch congestief hartfalen, onstabiele angina pectoris of ernstige hartritmestoornissen
 - ii. Ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als aanhoudende bloeddruk > 150 mm Hg systolisch, of > 100 mm Hg diastolisch, ondanks optimale behandeling met bloeddrukverlagende middelen
 - iii. Beroerte (inclusief TIA), myocardinfarct, of een ander ischemisch voorval binnen 6 maanden voor randomisatie
 - iv. Trombo-embolisch voorval binnen 3 maanden voor randomisatie. Proefpersonen met trombose in portale/hepatische vaten die is toe te schrijven aan onderliggende leverziekte en/of een levertumor komen wel in aanmerking
 - b. Gastro-intestinale aandoeningen, inclusief die waarbij een groot risico op perforatie of fistelvorming bestaat:
 - i. Tumoren die het maag-darmkanaal zijn binnengedrongen, peptische zweren, inflammatoire darmziekte (bv ziekte van Chron), diverticulitis, cholecystitis, symptomatische cholangitis of appendicitis, acute pancreatitis of acute obstructie van de ductus pancreaticus of ductus choledochus, of obstructie van de maaguitgang
 - ii. Abdominale fistels, perforatie van het maag-darmkanaal, darmobstructie, intra-abdominaal abces binnen 6 maanden voor randomisatie
- NB: volledige genezing van een intra-abdominaal abces moet vóór randomisatie bevestigd worden.

- c. Zware operatie binnen 2 maanden voor randomisatie. Volledige genezing van een zware operatie moet 1 maand voor randomisatie hebben plaatsgevonden. Volledige genezing van een kleinere operatie (bv. eenvoudige excisie, tandextractie) moet tenminste 7 dagen voor randomisatie hebben plaatsgevonden. Proefpersonen met klinisch relevante complicaties van een eerdere operatie komen niet in aanmerking
- d. Caviterende longlaesie(s) of endobronchiale ziekte
- e. Laesie die zich heeft uitgebreid naar een groot bloedvat maar niet beperkt tot vena cava inferior (bv. longarterie of aorta). Proefpersonen met laesies die zich hebben uitgebreid naar de portale vasculatuur zijn geschikt.
- f. Risico op klinisch significante bloeding binnen 3 maanden van randomisatie, waaronder: hematurie, hematemese, hemoptysis van > 0,5 theelepel (> 2,5 ml) rood bloed, of andere tekenen van longbloeding, of een voorgeschiedenis van andere significante bloedingen, voor zover deze niet te wijten zijn aan reversibele externe factoren
- g. Andere klinisch significante stoornissen zoals:
 - i. Actieve infectie die een systemische behandeling vereist, bekende infectie met hiv (humaan immunodeficiëntievirus) of een bekende aan aids (verworven immunodeficiëntiesyndroom) gerelateerde ziekte. Proefpersonen met actieve hepatitis virus infectie onder behandeling met antivirale therapie zijn geschikt.
 - ii. Ernstige, niet-genezende wond/zweer/botfractuur
 - iii. Malabsorptiesyndroom
 - iv. Ongecompenseerde/symptomatische hypothyreoïdie
 - v. Nodig hebben van hemodialyse of peritoneale dialyse
 - vi. Voorgeschiedenis van solide-orgaantransplantatie
- 9. Proefpersonen met onbehandelde of onvolledig behandelde varices met bloeding of een groot risico op bloeding worden uitgesloten, met de volgende toelichting: proefpersonen met een voorgeschiedenis van eerdere bloeding uit varices moeten behandeld zijn met adequate endoscopische therapie en er mogen gedurende tenminste 6 maanden vóór deelname aan het onderzoek geen aanwijzingen voor recidiverende bloeding zijn, en de proefpersonen moeten bij opname in het onderzoek een stabiele optimale medische behandeling volgen (bv. niet-selectieve bètablokker, protonpompremmer.)
- 10. Matige of ernstige ascites
- 11. Gecorrigeerd QT-interval berekend met de Fridericia-formule (QTcF) > 500 msec binnen 7 dagen voor randomisatie
NB: indien de QTcF > 500 msec is bij de eerste ECG, moeten in totaal 3 ECG's uitgevoerd worden. Indien het gemiddelde van deze 3 opeenvolgende resultaten voor QTcF * 500 msec is, voldoet de proefpersoon aan de geschiktheidscriteria in dit opzicht.
- 12. Niet in staat zijn tabletten door te slikken
- 13. Eerder vastgestelde allergie of overvoeligheid voor bestanddelen van de onderzoeksgeneesmiddelformuleringen
- 14. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- 15. Diagnosticering van een andere maligniteit binnen 2 jaar voor randomisatie, met uitzondering van oppervlakkige huidcarcinomen, of gelokaliseerde, laaggradige tumoren die genezen worden geacht en niet worden behandeld met systemische therapie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-04-2014
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cabozantinib
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-11-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-04-2019
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	EUCTR2013-001001-91-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01908426
CCMO	NL44658.068.13