

Een uitbreidingsstudie met toenemende dosis naar de veiligheid en farmacokinetiek van XL092 als monotherapie en combinatietherapie bij patiënten met inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren

Gepubliceerd: 04-08-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

• Het bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en/of aanbevolen dosis (RD) voor verdere beoordeling van XL092 wanneer toegediend als monotherapie en in combinatie met ICI's aan patiënten met gevorderde solide tumoren • Het beoordelen van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52050

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

XL092-001

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

gemetastaseerde solide tumoren, Gevorderde solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Exelixis, Inc.

Overige ondersteuning: Exelixis;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Combinatietheraphy, Monotheraphie, Solide tumoren, XL092

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Stadium met toenemende dosis (cohorten met monotherapie en combinatietherapie)

De primaire doelstelling is:

- Het bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en/of aanbevolen dosis (RD) voor verdere beoordeling van XL092 wanneer toegediend als monotherapie en in combinatie met ICI*s aan patiënten met gevorderde solide tumoren

Uitbreidingsstadium (cohorten met monotherapie en combinatietherapie)

De primaire doelstellingen zijn:

- Het beoordelen van de voorlopige werkzaamheid van XL092 wanneer toegediend als monotherapie en in combinatie met ICI*s door schatting van de ORR beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST 1.1
- Het beoordelen van de voorlopige werkzaamheid van XL092 als monotherapie en XL092 in combinatie met ICI*s voor specifieke cohorten door schatting van het percentage patiënten met PFS na 6 maanden (PFS-percentage) volgens RECIST 1.1, beoordeeld door de onderzoeker

Secundaire uitkomstmaten

Stadium met toenemende dosis (cohorten met monotherapie en combinatietherapie)

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het beoordelen van de veiligheid van XL092 wanneer toegediend als monotherapie en in combinatie met ICI*s door de beoordeling van incidentie en ernst van niet-ernstige bijwerkingen (AE*s) en ernstige bijwerkingen (SAE*s), waaronder immuungerelateerde bijwerkingen (irAE*s) en bijwerkingen van speciaal belang (AESI*s)
- Het beoordelen van de plasma-farmacokinetiek (FK) van XL092 en de mogelijke metabolieten ervan na toediening van XL092 als monotherapie en in combinatie met ICI

De verkennende doelstellingen zijn:

- ORR, beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST 1.1
- Onderzoeken van het verband tussen FK en geselecteerde of verkennende biomarkers, voorlopige werkzaamheid en veiligheidsresultaten

Uitbreidingsstadium (cohorten met monotherapie en combinatietherapie)

De secundaire doelstelling is:

- Het beoordelen van de veiligheid van XL092 wanneer toegediend als monotherapie en in combinatie met ICI door de beoordeling van incidentie en ernst van niet-ernstige AE*s en SAE*s, waaronder irAE*s en AESI*s

De verkennende doelstellingen voor de studie zijn:

- Duur van respons (DOR) beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST 1.1

- Progressievrije overleving (PFS) beoordeeld door de onderzoeker volgens

RECIST 1.1

- ORR, DOR en PFS beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke

radiologielcommissie (BIRC) volgens RECIST 1.1 voor geselecteerde cohorten

- Totale overleving (OS)

- Het verder beoordelen van de plasma-FK van dagelijkse orale toediening van

XL092 bij patiënten met solide tumoren wanneer toegediend in combinatie met ICI*s

- Het beoordelen van de effecten van XL092 op tumor- en bloedbiomarkers wanneer toegediend als monotherapie en in combinatie met ICI*s

- Het beoordelen van de immunogeniciteit van ICI*s wanneer toegediend in combinatie met XL092

- Het beoordelen van de geneesmiddelinteractie tussen XL092 en combinatiemiddelen

- Veranderingen in tumormarkers ten opzichte van de baseline voor geselecteerde indicaties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Receptortyrosinekinasen (RTK*s) spelen een belangrijke rol in een aantal celprocessen, waaronder de snelle toename van cellen, overleving van cellen en migratie. Afwijkingen die leiden tot hogere expressie- of activatieniveaus van kinasen worden in verband gebracht met de ontwikkeling van tumoren. Daarom worden RTK*s gezien als een sterke kandidaat voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor kanker.

XL092 is een nieuwe kleine molecule die verschillende RTK*s blokkeert. XL092 toonde in dierproeven een voorlopig klinisch voordeel aan, wat een logische

basis oplevert voor het beoordelen van XL092 als enkelvoudige behandeling en in combinatie met andere immuuncheckpointremmers als mogelijke nieuwe behandeling voor proefpersonen met gevorderde solide tumoren. Daarom wordt XL092 nu beoordeeld op veiligheid, verdraagbaarheid en antitumoractiviteit in dit eerste onderzoek op mensen.

Doel van het onderzoek

- Het bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en/of aanbevolen dosis (RD) voor verdere beoordeling van XL092 wanneer toegediend als monotherapie en in combinatie met ICI*s aan patiënten met gevorderde solide tumoren
- Het beoordelen van de voorlopige werkzaamheid van XL092 wanneer toegediend als monotherapie en in combinatie met ICI*s door schatting van de ORR beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST 1.1
- Het beoordelen van de voorlopige werkzaamheid van XL092 als monotherapie en XL092 in combinatie met ICI*s voor specifieke cohorten door schatting van het percentage patiënten met PFS na 6 maanden (PFS-percentages) volgens RECIST 1.1, beoordeeld door de onderzoeker (behalve voor CRC-uitbreiding Cohort H)
- Het evalueren van de voorlopige werkzaamheid van monotherapie XL092 en XL092 in combinatie met atezolizumab voor patiënten met RAS wildtype CRC (Cohort H-behandelingsarmen H-A en H-B) door de totale overleving (OS) te schatten

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, first in human, open-label uitbreidingsstudie met toenemende dosis, ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, FK, voorlopige antitumoractiviteit en effect op biomarkers van XL092 toegediend als monotherapie, in combinatie met atezolizumab en in combinatie met avelumab aan patiënten met gevorderde solide tumoren.

Deze studie zal bestaan uit een stadium met toenemende dosis en een stadium met cohortuitbreiding voor XL092 als monotherapie en in ICI-combinatietherapie zoals hieronder weergegeven. Daarnaast zal een beperkt aantal patiënten worden geregistreerd in biomarkercohorten om de farmacodynamische effecten van XL092 als monotherapie en in ICI-combinatietherapie te beoordelen. Tijdens het monotherapiestadium met toenemende dosis kregen patiënten die in de eerste paar cohorten waren geregistreerd, XL092 als een PIB-formulering. Een omschakeling van XL092 PIB naar XL092 in tabletformulering werd geïmplementeerd tijdens de monotherapiestadium met toenemende dosis XL092 en wordt nu gebruikt in alle daaropvolgende cohorten met XL092 als monotherapie en combinatietherapie. Daarnaast worden twee cohorten patiënten gerandomiseerd om XL092 met of zonder een ICI te ontvangen. Eén cohort patiënten met colorectale kanker (CRC) wordt gerandomiseerd naar ofwel XL092 als monotherapie ofwel XL092 in combinatie met atezolizumab. Een ander cohort patiënten met ICI-refractair urotheelcarcinoom wordt gerandomiseerd naar ofwel XL092 als monotherapie ofwel XL092 in combinatie met avelumab.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Raadpleeg tabel 1 van de hoofd PIFs

Inschatting van belasting en risico

Raadpleeg sectie E9.

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. Cytologisch of histologisch bevestigde solide tumor die inoperabel, lokaal gevorderd, gemetastaseerd of gerecidiveerd is:

Stadia met toenemende dosis (monotherapie en combinatietherapie):

A. Patiënten met een solide tumor die niet-reseceerbaar of gemetastaseerd is en waarvoor geen levensverlengende behandelingen bestaan of beschikbare behandelingen onverdraagbaar of niet langer doeltreffend zijn.

Patiënten in de uitbreidingscohorten van de studie moeten standaard levensverlengende behandelingen hebben gekregen of ze zijn niet gekwalificeerd om deze behandelingen als volgt te krijgen:

B. Cohort A (ccRCC): Patiënten met eerder behandeld gevorderd RCC met heldercel-histologie (waaronder degenen met een sarcomatoïde component) die radiografische progressie hebben vertoond na behandeling met ten minste één eerder systemisch kankerschema voor inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

C. Cohort B en E (nccRCC): Patiënten met eerder behandeld gevorderd RCC met niet-heldercel-histologie die radiografische progressie hebben vertoond na behandeling met ten minste één eerder systemisch kankerschema voor inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

D. Cohort C en F (HR+ BC): Patiënten met borstkanker die hormoonreceptorpositief is (ER+ en/of PR+) en negatief voor humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER-2) en die radiografische progressie hebben vertoond tijdens of na behandeling met ten minste één eerder systemisch kankerschema voor inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

E. Cohort D en G (mCRPC): Patiënten met gemetastaseerde CRPC (adenocarcinoom van de prostaat). Neuro-endocriene differentiatie en andere kenmerken zijn toegestaan als adenocarcinoom de primaire histologie is.

- Patiënten moeten de volgende eerdere behandelingen hebben gekregen:

- a. Eerdere op taxaan-gebaseerde chemotherapie (bijv. docetaxel of cabazitaxel) gestart voor mCRPC

- b. Eerdere behandeling met ten minste één nieuwe hormoontherapie (NHT; bijv. abirateron, apalutamide, darolutamide, of enzalutamide) voor castratiegevoelige lokaal gevorderde (T3 en T4) of gemetastaseerde castratiegevoelige prostaatkanker, (mCSPC), M0 CRPC, of mCRPC.

- Patiënten moeten testosteron op castratieniveau van < 50 ng/dl ($\leq 1,73$ nmol/l) hebben na bilaterale orchiëctomie of via lopende androgeendeprivatietherapie (ADT) met een gonadotrofine-afgevend hormoon (GnRH)-agonist of -antagonist die gedurende de gehele studie moet worden verdergezet.

- Patiënten moeten bij toetreding tot de studie ziekteprogressie hebben, bepaald a.d.h.v. minstens één van de volgende twee criteria:

- a. Progressie van prostaatspecifiek antigeen (PSA) gedefinieerd door ten minste 2 stijgende PSA-waarden van 3 of 4 opeenvolgende beoordelingen met een tussentijd van ten minste 7 dagen tussen beoordelingen. De meest recente

kwalificerende PSA-waarde moet binnen 28 dagen voor de geplande registratie worden genomen. (Opmerking: indien enkel in aanmerking komend door PSA-progressie, moet de PSA-waarde van het screeninglabo minstens 2 ng/ml [2 µg/l] zijn, maar hoeft niet te dienen als laatste PSA-waarde voor bepaling van PSA-progressie; tot één PSA-afname is toegestaan zolang het niet de meest recente waarde is), OF

b. Radiografische ziekteprogressie in de weke delen, naar het oordeel van de onderzoeker. Opmerking: Enkel progressie van botziekte komt niet in aanmerking.

F. Cohort H (CRC): Patiënten met histologisch bevestigd niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de colon of het rectum.

i. KRAS/NRAS-wild-type, BRAF v600E wild-type.

ii. Patiënten met gekende hoge microsatellietinstabiliteit (MSI-H) en/of mismatch repair (MMR) -deficiënte ziekte worden uitgesloten.

iii. Moeten radiografisch gevorderd zijn tijdens of na systemische chemotherapie met een fluoropyrimidine (bijv. 5-fluorouracil, capecitabine) in combinatie met oxaliplatine of irinotecan voor gemetastaseerde ziekte.

iv. Heeft niet meer dan twee eerdere schema*s gekregen voor niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Opmerking: Eerdere VEGF-gerichte behandeling is toegestaan.

G. Cohort I (UC, onderhoudsbehandeling): Patiënten met histologisch bevestigd, niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd overgangscelcarcinoom van het urotheel (waaronder het nierbekken, de urineleider, de urineblaas of de urinebuis).

i. Ziekte in stadium IV (T4b, N0, M0; elke T, N1-N3, M0; elke T, elke N, M1) op de startdatum van eerstelijns chemotherapie

ii. Moeten ten minste 4 cycli maar niet meer dan 6 cycli eerstelijnschemotherapie met gemcitabine + cisplatine en/of gemcitabine + carboplatine hebben gehad. Er is geen andere chemotherapie toegestaan als eerstelijnschemotherapie.

iii. Moeten een ziektestatus hebben van een lopende CR, PR of SD volgens RECIST 1.1, beoordeeld door de onderzoeker na afronding van 4-6 cycli eerstelijnschemotherapie.

iv. De laatste dosis eerstelijnschemotherapie moet ten minste 4 weken en niet meer dan 10 weken vóór de eerste dosis studiebehandeling zijn gekregen.

Opmerking: Uitgesloten zijn patiënten met ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 na eerstelijnschemotherapie en patiënten die eerdere adjuvante of neoadjuvante systemische kankerbehandeling hebben gekregen binnen 12 maanden vóór de eerste dosis studiebehandeling.

H. Cohort J (UC, ICI-refractair): Patiënten met histologisch bevestigd, niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd overgangscelcarcinoom van het urotheel (waaronder het nierbekken, de urineleider, de urineblaas of de urinebuis).

i. Ziekte in stadium IV (T4b, N0, M0; elke T, N1-N3, M0; elke T, elke N, M1)

ii. Moeten progressie vertonen tijdens of na PD-1/PD-L1-gerichte ICI-therapie die gekregen is als de voorgaande behandelingslijn, als monotherapie of in combinatietherapie. Opmerking: Patiënten moeten minstens 6 weken eerdere behandeling met een immuuncheckpoint-remmer hebben gehad en mogen de

behandeling met de immuuncheckpoint-remmer niet hebben stopgezet vanwege onverdraagbaarheid.

iii. Mogen niet meer dan 2 eerdere lijnen van systemische kankerbehandelingen hebben gehad voor niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Opmerking: Eerdere ICI-behandeling (behalve met avelumab) in combinatie met een ander immunotherapiemiddel, chemotherapie of op VEGF-gerichte behandeling is toegestaan.

I. Cohort K (UC, platina-refractair): Patiënten met histologisch bevestigd, niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd overgangscelcarcinoom van het urotheel (waaronder het nierbekken, de urineleider, de urineblaas of de urinebuis)

i. Ziekte in stadium IV (T4b, N0, M0; elke T, N1-N3, M0; elke T, elke N, M1)

ii. Moeten progressie vertonen tijdens of na eerdere eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde combinatietherapie. Opmerking: Eerdere neoadjuvante of adjuvante platinabevattende combinatietherapie is toegestaan als de ziekte < 12 maanden na het einde van de laatste behandeling teruggekeerd is.

iii. Mogen niet meer dan 1 eerdere lijn van systemische kankerbehandeling hebben gehad voor niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Opmerking: Uitgesloten zijn patiënten die eerder PD-1/PD-L1 en/of op VEGFR-gerichte behandeling hebben gehad voor niet-reseceerbare, lokaal niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte.

2. Alleen voor uitbreidingscohorten: meetbare ziekte volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versie 1.1, bepaald door de onderzoeker.

- Inclusievereiste is niet van toepassing op cohort I (UC, onderhoudsbehandeling).

3. Tumorweefselmateriaal:

- Patiënten in de niet-biomarkercohorten verstrekken gearriveerd tumorweefsel, indien beschikbaar, of vers als het veilig kan worden verkregen.

- Patiënten in de biomarkercohorten verstrekken verse tumor- en huidbiopten.

4. Herstel naar baseline of ernst van $\leq$ graad 1 (CTCAE v5) van bijwerkingen (AE*s), waaronder immuungerelateerde bijwerkingen (irAE*s), gerelateerd aan eerdere behandelingen, tenzij AE(*s) klinisch niet significant is/zijn en/of stabiel is/zijn met ondersteunende behandeling (bijv. fysiologische vervanging van mineralocorticosteroïde).

5. Leeftijd 18 jaar of ouder op de dag van toestemming.

6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus van 0-1.

7. Adequate orgaan- en beenmergfunctie, gebaseerd op het voldoen aan alle volgende laboratoriumcriteria binnen 10 dagen voor de eerste dosis studiebehandeling:

a. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \text{ GI/l}$) zonder ondersteuning met granulocytkolonie-stimulerende factor binnen 2 weken voor afname van laboratoriumstalen voor screening.

b. Bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \text{ GI/l}$) zonder transfusie binnen 2 weken voor afname van laboratoriumstalen voor screening.

c. Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$ ($\geq 90 \text{ g/l}$) zonder transfusie binnen 2 weken voor afname van laboratoriumstalen voor screening.

d. Internationaal genormaliseerde ratio (INR) $\leq 1,5$ en geactiveerde partiële

tromboplastinetijd (aPTT) $\leq 1,2 \times$ bovengrens van normaal (ULN).

e. Alanine-aminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST) en alkalische fosfatase (ALP) $\leq 3 \times$ ULN.

- Voor patiënten met gedocumenteerde botmetastase ALP $\leq 5 \times$ ULN. Voor patiënten met CRPC en botmetastase ALP $\leq 10 \times$ ULN indien voornamelijk botspecifieke ALP.

f. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN (voor patiënten met ziekte van Gilbert $\leq 3 \times$ ULN).

g. Voor patiënten in de cohorten met toenemende dosis, serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN of berekende creatinineklaring ≥ 60 ml/min ($\geq 1,0$ ml/sec) met behulp van de formule van Cockcroft-Gault. Voor patiënten in de uitbreidingscohorten, serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN of berekende creatinineklaring ≥ 40 ml/min ($\geq 0,67$ ml/sec).

h. Urine eiwit-tot-creatinine-verhouding (UPCR) ≤ 1 mg/mg ($\leq 113,2$ mg/mmol) creatinine. Voor patiënten met RCC: $\leq 1,5$ mg/mg ($\leq 169,8$ mg/mmol) creatinine; patiënten met UC: ≤ 2 mg/mg ($\leq 226,4$ mg/mmol) creatinine.

8. In staat om de protocolvereisten te begrijpen en na te leven en moet het formulier voor geïnformeerde toestemming hebben ondertekend.

9. Seksueel actieve vruchtbare patiënten en hun partners moeten instemmen met het gebruik van zeer doeltreffende anticonceptiemethoden in de loop van de studie en gedurende 1 maand na de laatste dosis XL092, gedurende 1 maand na de laatste dosis avelumab, of gedurende 5 maanden na de laatste dosis atezolizumab. Een extra anticonceptiemethode, zoals een barrièremethode (bijv. condoom), is vereist.

10. Vrouwelijke vruchtbare patiënten moeten een negatieve zwangerschapstest op urine hebben bij de screening. Vrouwelijke patiënten worden geacht vruchtbaar te zijn, tenzij aan een van de volgende criteria is voldaan: permanente sterilisatie (hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale ovariëctomie) of gedocumenteerde postmenopauzale status (gedefinieerd als 12 maanden amenorroe bij een vrouw > 45 jaar zonder andere biologische of fysiologische oorzaken. Bovendien moeten vrouwen < 55 jaar een serumspiegel van follikelstimulerend hormoon [FSH] > 40 mIU/ml hebben om de menopauze te bevestigen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met XL092 (alle cohorten), eerdere behandeling met op PD-L1/PD-1 gerichte immuuncheckpoint-remmer (alleen cohort E, F, G, H, I en K), eerdere behandeling met avelumab (alleen cohort J), of eerdere behandeling met regorafenib en/of TAS-102 (alleen cohort H).

2. Heeft eender welk type kinaseremmer met kleine moleculen (inclusief experimentele kinaseremmer) gekregen binnen 2 weken voor de eerste dosis studiebehandeling.

3. Heeft eender welk type antikanker-antilichaam (inclusief experimenteel antilichaam), systemische chemotherapie of hormonale kankerbehandeling (bijv.

anti-androgenen voor prostaatkanker, aromataseremmers en selectieve oestrogeenreceptormodulatoren voor borstkanker) gekregen binnen 4 weken voor de eerste dosis studiebehandeling.

4. Radiotherapie voor botmetastase binnen 2 weken, elke andere radiotherapie binnen 4 weken voor de eerste dosis studiebehandeling. Patiënten met klinisch relevante, lopende complicaties van eerdere radiotherapie zijn niet geschikt.

5. Gekende hersenmetastasen of craniële epidurale ziekte tenzij voldoende behandeld met radiotherapie en/of chirurgie (inclusief radiochirurgie) en stabiel gedurende ten minste 4 weken voor de eerste dosis studiebehandeling.

6. Gelijktijdig gebruik van anticoagulatie met orale anticoagulantia (bijv. warfarine, directe trombine- en factor Xa-remmers) of plaatjesremmers (bijv. clopidogrel).

7. Gebruik van een krachtige cytochroom P450 CYP3A4-remmer (bijlage I, tabel 44) of -inductor binnen 5 halfwaardetijden voor de eerste dosis studiebehandeling.

8. Gebruik van een gevoelig substraat van CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 of CYP2C8 binnen 5 halfwaardetijden voor de eerste dosis studiebehandeling.

9. Gebruik van een gevoelig substraat van P-glycoproteïne (P-gp) of borstkankerresistentie-eiwit (BCRP)-transporter binnen 5 halfwaardetijden voor de eerste dosis studiebehandeling.

10. De patiënt heeft een ongecontroleerde, belangrijke bijkomende of recente ziekte, onder andere de volgende aandoeningen:

a. Cardiovasculaire aandoeningen:

i. Congestief hartfalen klasse 3 of 4 van de New York Heart Association, instabiele angina pectoris, ernstige hartaritmie (bijv. ventriculaire flutter, ventrikelfibrilleren, Torsades de pointes).

ii. Ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als aanhoudende bloeddruk (BD) systolisch > 140 mm Hg of diastolische bloeddruk 90 mmHg ondanks optimale antihypertensieve behandeling.

iii. Beroerte (waaronder transiënte ischemische aanval [TIA]), myocardinfarct of ander ischemisch voorval of longembolie (PE) binnen 6 maanden voor de eerste dosis. Na goedkeuring door de sponsor worden patiënten met een diagnose van incidentele, subsegmentale PE of DVT binnen 6 maanden toegelaten indien stabiel, asymptomatisch en behandeld met anticoagulatie gedurende ten minste 2 weken voor de eerste dosis.

b. Gastro-intestinale (GI) aandoeningen, inclusief die welke geassocieerd zijn met een hoog risico op perforatie of fistelvorming:

i. Tumoren die het maagdarmkanaal binnendringen vanuit externe ingewanden.

ii. Actieve maagzweer, inflammatoire darmziekte, diverticulitis, cholecystitis, symptomatische cholangitis of appendicitis, of acute pancreatitis.

iii. Acute obstructie van de darm, maaguitgang of pancreas- of galweg binnen 6 maanden, tenzij de oorzaak van de obstructie definitief is behandeld en de patiënt asymptomatisch is.

iv. Abdominale fistels, gastro-intestinale perforatie, darmobstructie, of intra-abdominaal abces binnen 6 maanden voor de eerste dosis.

v. Gekende maag- of slokdarmvarices.

c. Klinisch significante hematurie, hematemese, of hemoptyse van > 0,5 theelepel (2,5 ml) rood bloed, of andere voorgeschiedenis van ernstige bloeding

- (bijv. bloeding in de longen) binnen 12 maanden voor de eerste dosis.
- d. Caviterende longlaesie(s) of gekende manifestatie van endobronchiale ziekte.
 - e. Laesies die een groot bloedvat binnendringen, onder andere vena cava inferior, de longslagader of de aorta.
 - f. Andere klinisch significante aandoeningen, zoals:
 - i. Een actieve infectie waarvoor systemische behandeling nodig is.
 - ii. Gekende infectie met acute of chronische hepatitis B of C, gekend humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids)-gerelateerde ziektes.
 - iii. Gekende positieve test voor of vermoede infectie met SARS-CoV-2 binnen één maand voor registratie. (Opmerking: bewijs dat de patiënt volledig hersteld is van de infectie is vereist om geschikt te zijn voor registratie).
 - iv. Ernstige, niet-genezende wond/zweer/botbreuk.
 - v. Malabsorptiesyndroom.
 - vi. Farmacologisch niet-gecompenseerde, symptomatische hypothyreoïdie.
 - vii. Matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh- B of C).
 - viii. Noodzaak van hemodialyse of peritoneale dialyse.
 - ix. Voorgeschiedenis van solide-orgaantransplantatie of allogene stamceltransplantatie.
 - 11. Grote operatie (bijv. gastro-intestinale chirurgie, verwijdering of biopsie van hersenmetastase) binnen 8 weken voor de eerste dosis. Eerdere laparoscopische nefrectomie binnen 4 weken voor de eerste dosis. Kleine operatie (bijv. eenvoudige excisie, tandextractie) binnen 10 dagen voor de eerste dosis studiebehandeling. Volledige wondgenezing van een grote of kleine operatie moet ten minste vóór de eerste dosis zijn opgetreden. Opmerking: Verse tumor- of huidbiopten moeten minstens 7 dagen voor de eerste dosis studiebehandeling worden genomen. Patiënten met klinisch relevante, lopende complicaties van eerdere chirurgische ingrepen, waaronder biopsieën, zijn niet geschikt.
 - 12. Gecorrigeerd QT-interval berekend met de formule van Fridericia (QTcF) > 450 ms voor mannen of > 470 ms voor vrouwen binnen via elektrocardiogram (ecg) binnen 10 dagen voor de eerste dosis studiebehandeling.
 - 13. Voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte die het vermogen om te voldoen aan protocolvereisten of het geven van geïnformeerde toestemming kan verstoren.
 - 14. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
 - 15. Onvermogen om de formulering van de studiebehandeling te slikken.
 - 16. Vooraf vastgestelde allergie of overgevoeligheid voor bestanddelen van de formuleringen van de studiebehandeling.
 - 17. Elke andere actieve maligniteit of diagnose van een andere maligniteit binnen 2 jaar voor de eerste dosis studiebehandeling, met uitzondering van oppervlakkige huidkankers, of gelokaliseerde tumoren van lage graad die als genezen worden beschouwd en niet behandeld met systemische behandeling. Toevallig gediagnosticeerde prostaatkanker is toegestaan indien beoordeeld als stadium $\leq T2N0M0$ en een Gleason-score ≤ 6 .

UITSLUITEND voor cohorten met combinatietherapie met XL092 + atezolizumab:

- 18. De patiënt heeft een ongecontroleerde, belangrijke bijkomende of recente

ziekte, onder andere de volgende aandoeningen:

a. Actieve of eerdere auto-immuunziekte of immunodeficiëntie, onder andere myasthenia gravis, myositis, auto-immuunhepatitis, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis, psoriatische artritis, inflammatoire darmziekte, antifosfolipide antilichaamsyndroom, Wegener granulomatose, syndroom van Sjögren, syndroom van Guillain-Barré of multiple sclerose (zie Bijlage H voor een uitgebreidere lijst van auto-immuunziekten en immunodeficiënties). Patiënten met de volgende aandoeningen zijn geschikt voor de studie:

i. Een voorgeschiedenis van auto-immuungerelateerde hypothyreoïdie en behandeling met schildkliervervangend hormoon

ii. Gecontroleerde diabetes mellitus type 1 en met een insulineschema

iii. Astma

iv. Eczeem, psoriasis, lichen simplex chronicus, of vitiligo met dermatologische manifestaties alleen op voorwaarde dat alle van de volgende waar zijn:

- Uitslag beslaat < 10% van het lichaamsoppervlak.
- Ziekte is goed onder controle op baseline en vereist slechts topische corticosteroïden met lage sterkte.
- Geen optreden van acute exacerbaties van de onderliggende aandoening waarvoor psoralen plus ultraviolet A straling, methotrexaat, retinoïden, biologische geneesmiddelen, orale calcineurineremmers of krachtige orale corticosteroïden nodig waren in de voorgaande 12 maanden.

b. Gekende positieve test voor tuberculose-infectie indien ondersteund door klinisch of radiografisch bewijs van ziekte.

c. Voorgeschiedenis van idiopathische pulmonale fibrose, organiserende pneumonie (bv. bronchiolitis obliterans), geneesmiddel-geïnduceerde pneumonitis, idiopathische pneumonitis of bewijs van actieve pneumonitis op de computertomografie (CT)-scan van de borst bij screening. Voorgeschiedenis van bestralingspneumonitis in het bestralingsveld (fibrose) is toegestaan.

d. Vrij thyroxine (FT4) buiten het normale referentiebereik van het laboratorium. Asymptomatische patiënten met FT4-afwijkingen kunnen geschikt zijn na goedkeuring door de sponsor.

19. Diagnose van immunodeficiëntie of krijgt systemische behandeling met steroïden (> 10 mg prednison per dag) of een andere vorm van immunosuppressieve behandeling binnen 2 weken voor de eerste dosis studiebehandeling.

Geïnhaleerde, intranasale, intra-articulaire en topische corticosteroïden en mineralocorticoïden zijn toegestaan.

20. Toediening van een levend, verzwakt vaccin binnen 30 dagen voor de eerste dosis studiebehandeling.

UITSLUITEND voor cohorten met combinatietherapie XL092 + avelumab:

21. De patiënt heeft een ongecontroleerde, belangrijke bijkomende of recente ziekte, onder andere de volgende aandoeningen

i. Actieve auto-immuunziekte die kan verslechteren bij toediening van een immuunstimulerend middel.

Opmerking: Patiënten met de volgende aandoeningen zijn geschikt voor de studie:

Patiënten met diabetes type I (onder controle met een insulineschema), vitiligo, psoriasis, hypo- of hyperthyreoïdie waarvoor geen immunosuppressieve behandeling nodig is. Toediening van steroïden via een weg waarvan gekend is dat die leidt tot een minimale systemische blootstelling (topisch, intranasaal, intro-oculair of inhalatie) is aanvaardbaar.

22. Toediening van een levend, verzwakt vaccin binnen 30 dagen voor de eerste dosis studiebehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 30-09-2022

Aantal proefpersonen: 33

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Atezolizumab

Generieke naam: TECENTRIQ

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Avelumab

Generieke naam: Bavencio

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: XL092

Generieke naam: XL092

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-10-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-12-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-03-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2020-003569-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03845166
CCMO	NL77943.078.21