

Een fase II, open-label onderzoek in meerdere centra van cabozantinib als 2e-lijnsbehandeling bij proefpersonen met niet-resecteerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom met een clear-cell component die progressie vertonen na 1e-lijnsbehandeling met checkpoint-remmers

Gepubliceerd: 20-01-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

De algemene doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van cabozantinib als 2de lijnsbehandeling bij proefpersonen met niet-resecteerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom (renal cell...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52966

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ipsen Cabopoint

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

nier kanker, RCC

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ipsen Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cabozantinib, gemetasteerd, niercelcarcinoom, Phase II

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksdoelstelling:

- het beoordelen van de werkzaamheid van cabozantinib met het objectief responspercentage (objective response rate, ORR) per responsbeoordelingscriterium in vaste tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1, beoordeeld door onafhankelijke centrale beoordeling in cohort A.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksdoelstellingen:

- het beoordelen van de werkzaamheidscriteria van cabozantinib zoals tijd tot respons (time to response, TTR), duur van respons (duration of response, DOR), ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR), progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) door onafhankelijke beoordeling en naar het oordeel van de onderzoeker;
- het beoordelen van het objectief responspercentage (ORR), door onafhankelijke beoordeling en naar het oordeel van de onderzoeker in cohort B;

- het beoordelen van het objectief responspercentage (ORR), naar het oordeel van de onderzoeker in cohort A;
- het beoordelen van de totale overleving (overall survival, OS);
- het beoordelen van het ORR en PFS, naar het oordeel van de onderzoeker en OS in de gehele populatie (cohort A+B);
- het beoordelen van de verandering in ziektegerelateerde symptomen zoals beoordeeld met de vragenlijst voor functionele beoordeling van kankerbehandeling-nierkanker symptoomindex (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Cancer Symptom Index, FCSI-DRS);
- het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van cabozantinib.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niercelcarcinoom (renal cell carcinoma, RCC) bestaat uit een heterogene groep nierkankers en is een van de tien meest voorkomende kankers wereldwijd, met meer dan 300.000 nieuwe gevallen per jaar. De meest voorkomende subtypen ($\geq 5\%$ incidentie) omvatten clear-cell RCC (ccRCC), papillaire RCC (pRCC) en chromophobe RCC (chRCC). De andere subtypen zijn ofwel zeer zeldzaam (elk met een totale incidentie van $\leq 1\%$) of aangeduid als niet-geclassificeerde RCC (uRCC, met een totale incidentie van ongeveer 4%) wanneer het niet mogelijk is om de tumor te diagnosticeren volgens een ander subtype. Het ccRCC-subtype wordt geassocieerd met de meeste sterfgevallen door nierkanker en is het meest voorkomende type bij uitgezaaide ziekte (83-88%). Geschat wordt dat ongeveer 25-50% van de proefpersonen met de lokaal gevorderde ziekte uiteindelijk gemetastaseerde RCC ontwikkelt en dat tot 30% van de proefpersonen, die als ziektevrij worden beschouwd, na curatieve behandeling voor lokaal gevorderd RCC zal terugvallen.

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig en werkzaam cabozantinib is voor de behandeling van niet-resecteerbare, lokaal gevorderde gemetastaseerde RCC, na kankerprogressie met CPI-behandeling, wel of niet gecombineerd met anti-VEGF therapie. Progressie betekent dat de kanker erger wordt of zich verspreidt in het lichaam. Het nieuwe geneesmiddel dat in dit onderzoek

gebruikt wordt, is cabozantinib (met de merknaam Cabometyx®), dat wordt aangeduid als het *onderzoeksmiddel*. Het onderzoeksmiddel behoort tot een klasse geneesmiddelen die gericht is op specifieke eiwitten die de groei van kanker blokkeren. Deze geneesmiddelklasse is uitgegroeid tot de zorgstandaard voor de behandeling van patiënten met gevorderde RCC.

Doel van het onderzoek

De algemene doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van cabozantinib als 2de lijnsbehandeling bij proefpersonen met niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom (renal cell carcinoma, RCC) met een clearcell component, dat is geëvolueerd na een eerdere behandeling met checkpointremmers (checkpoint inhibitors, CPI*s) met ipilimumab en nivolumab in combinatie, of CPI gecombineerd met een op vasculaire endotheliale groeifactor (vascular endothelial growth factor, VEGF) gerichte therapie.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase II-onderzoek in meerdere centra naar de werkzaamheid en veiligheid van cabozantinib 60 mg eenmaal daags (q.d.) bij volwassenen met niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd RCC met een clearcell component, dat naar het oordeel van de onderzoeker, is geëvolueerd na voorafgaande CPI-therapie (ipilimumab en nivolumab) alleen of CPI gecombineerd met een op VEGF gerichte therapie. Ongeveer 250 in aanmerking komende proefpersonen krijgen cabozantinib (twee onafhankelijke cohorten met elk 125 proefpersonen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen worden behandeld met orale cabozantinib 60 mg q.d. In het geval van een tijdens de behandeling optredende toxiciteit kan de onderzoeker besluiten om de dosis te verlagen naar 40 mg of 20 mg, volgens de instructies in dit protocol. De datum van de eerste dosis cabozantinib wordt gedefinieerd als de baseline (dag 1, bezoek 2) en moet plaatsvinden binnen 15 dagen na het screeningsbezoek. Doses worden door de proefpersoon zelf thuis toegediend, door cabozantinib q.d. elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen (bij voorkeur bij het naar bed gaan). Cabozantinib dienen niet met voedsel te worden ingenomen. De proefpersoon mag gedurende ten minste 2 uur vóór en 1 uur na inname van cabozantinib niets eten. Als een dosis is overgeslagen, mag de overgeslagen dosis niet minder dan 12 uur voor de volgende dosis ingenomen worden.

Inschatting van belasting en risico

WAT MEEDOEN INHOUDT

Als u meedoet, duurt dat in totaal ongeveer 42 maanden voor u.

U komt naar het onderzoekscentrum voor 4 bezoeken tijdens de eerste maand van het onderzoek, waarna u één bezoek per maand aflegt tot het einde van uw behandeling met de onderzoeksmedicatie. Na het einde van uw behandelperiode krijgt u elke 12 weken een opvolgingstelefoongesprek, tot aan het einde van het onderzoek. Er kunnen extra, ongeplande onderzoeksbezoeken plaatsvinden, als uw onderzoeksarts dat nodig vindt op basis van uw medische behoeften. Voor een duidelijk overzicht van de bezoeken en handelingen, zie bijlage C in de PIF.

Geschiktheidsonderzoek

Eerst bepalen we of u kunt meedoen. Tijdens het geschiktheidsonderzoek zullen de volgende beoordelingen en handelingen plaatsvinden:

- De onderzoeksarts zal de toetredingscriteria met u doorlopen om te zien of u wel of niet in aanmerking komt om aan dit onderzoek mee te doen.
- U wordt gevraagd dit toestemmingsformulier te ondertekenen als u akkoord gaat met deelname aan dit onderzoek. Als u ervoor kiest om mee te doen aan dit onderzoek, zult u dit informatie- en toestemmingsformulier moeten lezen, bestuderen en ondertekenen.
- U wordt gevraagd naar uw bevolkingsgegevens (leeftijd, geslacht).
- U wordt gevraagd naar uw medische voorgeschiedenis en alle geneesmiddelen die u gebruikt of heeft gebruikt.
- U wordt gevraagd naar uw voorgeschiedenis van RCC en eventuele operaties, radiotherapie, chemotherapie of geneesmiddelen die ermee te maken hebben.
- U krijgt een lichamelijk onderzoek en uw gewicht, lengte en vitale functies (bloeddruk en hartslag) worden gemeten.
- U wordt getest door middel van een prestatiestatusbeoordeling van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) om te zien hoe uw kanker vordert en om uw niveau van functioneren vast te stellen, d.w.z. uw vermogen om voor uzelf te zorgen, dagelijkse activiteiten en fysiek vermogen (lopen, werken enz.).
- U krijgt een elektrocardiogram (ECG). Dit is een pijnloze, niet-invasieve meting die toont hoe uw hart werkt (neemt een afbeelding van de elektrische activiteit van uw hart).
- U wordt gevraagd om bloed- en urinemonsters af te staan, die worden getest om uw algemene welzijn te beoordelen (inclusief de schildklierfunctie en stolling van bloed) en voor het beoordelen van mogelijke medische afwijkingen.
- Als u een vrouw bent en zwanger kunt worden, doen we een bloedtest of een zwangerschapstest op urine om te bevestigen dat u niet zwanger bent. We doen deze zwangerschapstest niet als u een eerdere hysterectomie (verwijdering van uw baarmoeder), bilaterale ovariëctomie (verwijdering van beide eierstokken) heeft ondergaan of als uw hormoontest (follikelstimulerend hormoon) aangeeft dat u postmenopauzaal bent.
- U krijgt een CT-scan of een MRI-scan binnen 28 dagen voordat u de eerste dosis van het onderzoeksmiddel ontvangt. Deze scans worden uitgevoerd om uw kanker te bevestigen en te beoordelen. Tijdens de MRI-scan wordt u gevraagd om op uw rug te gaan liggen op een tafel; u zult stil moeten blijven liggen totdat de scan is voltooid. Een MRI-scan duurt minder dan 1 uur.
- U krijgt mogelijk een CT- of MRI-scan van de hersenen en/of een botscan, als uw onderzoeksarts vermoedt dat u hersen- en/of botmetastasen heeft ontwikkeld,

28 dagen voordat u de eerste dosis van het onderzoeksmiddel krijgt. Een botscan wordt gebruikt om bottumoren te detecteren, of kanker die zich heeft verspreid naar het bot. Voor de botscan wordt een radioactieve stof in de bloedbaan geïnjecteerd. Na een paar uur verzamelt het radioactieve materiaal zich in de botten en wordt daar gedetecteerd door een scanner.

Soms vinden we tijdens de scans iets dat verder medisch moet worden onderzocht. We vertellen u dit altijd. Verder onderzoek gebeurt door de eigen huisarts of specialist. De kosten hiervan vallen onder uw eigen verzekering. U wordt gecontroleerd op eventuele bijwerkingen of symptomen na het ondertekenen van het informatie- en toestemmingsformulier tot het einde van het onderzoek. Als u in aanmerking komt en beslist om mee te doen aan dit onderzoek, afhankelijk van de duur van uw eerstelijnsbehandeling, wordt u mogelijk niet opgenomen in het onderzoek als het maximale aantal patiënten is bereikt. Als dit van toepassing is, zal uw onderzoeksarts dit met u bespreken.

Behandeling

We behandelen u ongeveer 8 maanden met het onderzoeksmiddel. De precieze duur hangt af van het verloop van uw ziekte. U krijgt flessen met tabletten van het onderzoeksmiddel. Dit bevat dagelijkse doses tot uw volgende bezoek. U begint met het thuis innemen van het onderzoeksmiddel op de dag van bezoek 2, volgens de instructies van de onderzoeksarts. U neemt eenmaal per dag 1 tablet met een vol glas water 2 uur na uw maaltijd (bijvoorbeeld het avondeten), elke dag op ongeveer dezelfde tijd. U mag het onderzoeksmiddel niet met voedsel innemen; u mag dus geen voedsel eten 2 uur vóór en 1 uur na het innemen van het onderzoeksmiddel. De tablet moet in zijn geheel worden ingenomen, u dient deze dus niet te pletten of erop te kauwen. Als u een dosis mist, neem dan geen extra tabletten om dit probleem op te lossen; ook mag u de gemiste dosis niet innemen als het minder dan 12 uur duurt tot de volgende dosis. Tijdens het onderzoek kan uw onderzoeksarts uw dosis onderzoeksmiddel aanpassen naar gelang uw situatie. Is er onzekerheid met betrekking tot de dosis, neem dan contact op met uw onderzoeksarts.

Dit onderzoek is *open-label*, wat betekent dat zowel u als de onderzoeksarts zullen weten dat u cabozantinib gebruikt.

Bezoeken en metingen

Voor het onderzoek is het nodig dat u tijdens de behandelperiode elke maand naar het ziekenhuis komt, behalve tijdens de eerste maand (dan komt u iedere 2 weken naar het ziekenhuis). Een bezoek duurt ongeveer 2,5 uur.

Tijdens deze bezoeken worden de meeste handelingen van het geschiktheidsonderzoek herhaald. Er zal daarnaast het volgende gebeuren:

- U wordt gevraagd naar geneesmiddelen die u heeft gebruikt sinds uw laatste bezoek of die u momenteel gebruikt.
- U wordt gevraagd of u een ziekte of verergering van een ziekte heeft ervaren, en of u bijwerkingen of letsel heeft gehad sinds uw laatste bezoek.
- U wordt ook gevraagd om een vragenlijst in te vullen over uw kwaliteit van leven vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel, die bestaat uit 9 vragen,

onder andere over uw energieniveaus, algemene pijn, gewichtsverlies, bot pijn, vermoeidheid, kortademigheid, of u moest hoesten, of u last heeft van koorts en of u bloed in de urine had. Het invullen van de vragenlijst neemt ongeveer 10 minuten van uw tijd in beslag.

- U krijgt de fles met het onderzoeksmiddel (30 tabletten per fles) en u wordt geadviseerd om 60 mg onderzoeksmiddel (één tablet) eenmaal daags zelf thuis in te nemen. Als er bijwerkingen optreden, kan de onderzoeksarts de dosis onderzoeksmiddel verminderen tot 40 mg of 20 mg eenmaal daags.
- Bij sommige bezoeken wordt u gevraagd om alle ongebruikte onderzoeksmiddelen terug te geven; u krijgt vervolgens een nieuwe voorraad van het onderzoeksmiddel. U wordt gevraagd of u het onderzoeksmiddel regelmatig en volgens de instructies van de onderzoeksarts inneemt.

Bezoek voor einde van de onderzoeksbehandeling

Het bezoek voor einde van de onderzoeksbehandeling wordt uitgevoerd 30 tot 45 dagen na uw laatste dosis van het onderzoeksmiddel; dit geldt ook voor proefpersonen die zijn gestopt met de onderzoeksbehandeling ongeacht de reden (bijv. ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of intrekking van toestemming).

Bijlage C in de PIF geeft aan welke handelingen er bij elk van die bezoeken plaatsvinden.

Opvolgingsperiode na de behandeling

Als u stopt met de behandeling begint de opvolgingsperiode na de behandeling. We nemen elke 12 weken na de het bezoek voor einde van de onderzoeksbehandeling contact met u op; u wordt gevraagd naar uw andere kankerbehandelingen en uw gezondheidstoestand zal worden beoordeeld. U krijgt mogelijk een CT- of MRI-scan van de borst-buik-bekken en/of de hersenen en/of een botscan op basis van de beslissing van de onderzoeksarts. U wordt ook gevraagd of u enige bijwerkingen of symptomen heeft ervaren na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

Bezoek voor vroegtijdige terugtrekking

Als u vroegtijdig stopt met het onderzoek tijdens de behandelperiode, wordt u uitgenodigd voor het bezoek voor vroegtijdige terugtrekking. Alle handelingen die van toepassing zijn op het bezoek voor einde van de onderzoeksbehandeling worden uitgevoerd tijdens dit bezoek.

Ongeplande bezoeken

Als zich een onverwachte of ongewenste gebeurtenis voordoet tijdens het onderzoek, kunnen we u vragen om naar het onderzoekscentrum te komen voor meer metingen of handelingen. Sommige van de metingen of handelingen die werden gedaan tijdens het onderzoek worden herhaald zonder extra kosten, als de resultaten niet bruikbaar of niet normaal zijn. Als er extra bezoeken nodig zijn tijdens uw deelname aan dit onderzoek, kan uw onderzoeksarts een aantal handelingen en beoordelingen uitvoeren (zie bijlage C in de PIF voor een overzicht).

MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Het onderzoeksmiddel en de onderzoekshandelingen kunnen onbekende risico*s met zich meebrengen. Elk geneesmiddel kan tijdelijke of blijvende bijwerkingen hebben en kan onvoorziene nadelige reacties veroorzaken, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De resultaten van voltooide klinische onderzoeken wijzen erop dat cabozantinib over het algemeen goed verdragen wordt.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw onderzoeksarts u zeggen om een lagere dosis van het onderzoeksmiddel te gebruiken. Uw onderzoeksarts kan u ook andere geneesmiddelen voorschrijven om de bijwerkingen onder controle te houden.

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt; u heeft dan mogelijk een spoedeisende medische behandeling nodig:

- Symptomen zoals pijn in de buik, misselijkheid, braken, verstopping of koorts. Dit kunnen tekenen zijn van een gastro-intestinale perforatie, een gat in uw maag of darmen dat levensbedreigend kan zijn.
- Een ernstige of ongecontroleerbare bloeding met symptomen zoals: bloed braken, zwarte ontlasting, bloed in de urine, hoofdpijn, bloed ophoesten.
- Zwelling, pijn in uw handen en voeten of kortademigheid.
- Een wond die niet geneest.
- Toevallen, hoofdpijn, verwardheid of moeite met concentreren. Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening genaamd reversibele posterieure leukoencefalopathiesyndroom (RPLS) en is ook bekend als posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). RPLS (of PRES) komt zelden voor (bij minder dan 1 op de 1000 mensen).
- Zich slaperig voelen, in de war zijn of bewustzijn verliezen. Dit kan het gevolg zijn van leverproblemen.

Bijwerkingen

Deze bijwerkingen komen zeer vaak voor (bij 1 van de 10 mensen of meer):

- Maag van streek, waaronder diarree, misselijkheid, braken, verstopping, indigestie, buikpijn
- Blaren, pijn in de handen of voetzolen, huiduitslag of roodheid van de huid
- Verminderde eetlust, gewichtsverlies, veranderde smaak
- Vermoeidheid, zwakte, hoofdpijn, duizeligheid
- Hypertensie (verhoging van de bloeddruk)
- Anemie (laag aantal rode bloedcellen)
- Roodheid, zwelling of pijn in de mond of keel, moeite met spreken, heesheid, hoesten
- Kortademigheid
- Veranderingen in de bloedtests die worden gebruikt om de algemene gezondheid en de werking van uw organen te controleren (inclusief de lever en nieren), lage niveaus van elektrolyten (zoals magnesium of kalium)
- Verminderde schildklieractiviteit; symptomen zijn onder andere: vermoeidheid, gewichtstoename, constipatie, het koud hebben en droge huid
- Zwelling in uw benen en armen

Algemene en minder vaak voorkomende bijwerkingen en ongemakken van metingen die tijdens het onderzoek worden uitgevoerd, worden beschreven in bijlage D in de PIF.

Contactpersonen

Publiek

Ipsen Pharmaceuticals

Quai Georges Gorse 65
Boulogne-Billancourt Cedex 92650
FR

Wetenschappelijk

Ipsen Pharmaceuticals

Quai Georges Gorse 65
Boulogne-Billancourt Cedex 92650
FR

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) Proefpersonen moeten een geïnformeerde toestemming hebben ondertekend voorafgaand aan enige onderzoeksgerelateerde procedures.

- (2) Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen moeten ≥ 18 jaar zijn op de dag van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
- (3) Proefpersonen moeten een histologisch bevestigd, niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd (gedefinieerd als aandoening die niet in aanmerking komt voor curatieve chirurgie of bestralingstherapie) of gemetastaseerd RCC hebben met een clearcell carcinoom component.
- (4) Proefpersonen moeten radiografische ziekteprogressie hebben, naar het oordeel van de onderzoeker, na 1ste lijnsbehandeling met CPI (ipilimumab plus nivolumab) (cohort A) of CPI in combinatie met een op VEGF gerichte therapie (cohort B).
- (5) Proefpersonen hebben ≥ 1 doellaesie volgens RECIST 1.1, volgens de onderzoeker.
- (6) Proefpersonen moeten Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status 0-1 hebben.
- (7) Proefpersonen met behandelde uitzaaiingen in de hersenen komen in aanmerking voor deelname als de uitzaaiingen aangetoond stabiel zijn, naar het oordeel van de onderzoeker.
- (8) Proefpersonen moeten voldoende orgaan- en beenmergfunctie hebben, op basis van alle onderstaande laboratoriumcriteria, binnen 15 dagen voorafgaand aan de baseline:
- (a) absoluut aantal neutrofielen (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \text{ GI/l}$);
 - (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) $< 3,0 \times$ bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN);
 - (e) totale bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert $\leq 3 \text{ mg/dl}$ ($\leq 51,3 \mu\text{mol/l}$);
 - (f) nuchtere serumtriglyceriden $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ en totaal cholesterol $\leq 300 \text{ mg/dl}$ ($\leq 7,75 \text{ mmol/l}$). Lipideverlagende medicatie is toegestaan.
 - (g) serumcreatinine $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ of berekende creatinineklaring $\geq 30 \text{ ml/min}$ ($\geq 0,5 \text{ ml/sec}$) met de Cockcroft-Gault-vergelijking;
 - (h) eiwit-creatinineratio in de urine (urine protein-to-creatinine ratio, UPCR) $\leq 1 \text{ mg/mg}$ ($\leq 113,2 \text{ mg/mmol}$) creatinine of 24-uurs urine-eiwit $< 1 \text{ g}$.
- (9) Proefpersonen moeten bij de baseline hersteld zijn van met vorige behandeling samenhangende toxiciteiten of $\leq$ graad 1 per Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5, tenzij bijwerkingen klinisch niet-significant en/of stabiel zijn op ondersteunende behandeling, zoals bepaald door de onderzoeker.
- (10) Proefpersonen moeten een afbouw van steroïden hebben afgerond, als hij/zij een immuungerelateerde bijwerking heeft gehad die samenhangt met eerdere CPI behandeling.
- (11) Vruchtbare vrouwelijke proefpersonen (d.w.z. 2 jaar of minder na de menopauze en niet chirurgisch steriel) moeten een negatieve zwangerschapstest hebben binnen 7 dagen vóór de start van de behandeling. Als een urinetest niet als negatief kan worden bevestigd, is een negatieve zwangerschapstest op serum verplicht.

(12) Vruchtbare vrouwelijke proefpersonen (d.w.z. 2 jaar of minder na de menopauze en niet chirurgisch steriel) en hun partners moeten instemmen met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethoden (die alleen of in combinatie leiden tot een misluktingspercentage van minder dan 1% per jaar, indien consequent en correct gebruikt) gedurende het onderzoek en tot 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

(13) Alle mannelijke deelnemers moeten akkoord gaan om af te zien van spermadonatie en onbeschermd geslachtsgemeenschap met vrouwelijke partners, tijdens het onderzoek en tot 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

(14) Proefpersonen moeten bereid zijn en in staat zijn om zich aan de onderzoeksvereisten te houden, in het onderzoekscentrum te blijven gedurende de vereiste duur van elk onderzoeksbezoek en bereid zijn om terug te keren naar het onderzoekscentrum voor de follow-upbeoordelingen, zoals vermeld in het protocol.

(15) Proefpersonen moeten een ziektekostenverzekering hebben (alleen van toepassing voor Franse proefpersonen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

(1) Geen tabletten kan inslikken.

(2) Werd behandeld met ongeacht welk ander onderzoeksgeneesmiddel (investigational medicinal product, IMP) in de afgelopen 30 dagen voorafgaand aan de baseline.

(3) Eerder werd behandeld met cabozantinib.

(4) Een contra-indicatie heeft voor magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) of het contrastmiddel dat gebruikt wordt voor de CT-scan.

(5) Onbehandelde uitzaaingen in de hersenen of leptomeningeale metastasen heeft of huidige klinische of radiografische progressie vertoont van bekende uitzaaingen in de hersenen.

(6) Een diagnose heeft van een ernstige cardiovasculaire aandoening:

(a) Congestief hartfalen New York Heart Association klasse 3 of 4, onstabiele angina pectoris of ernstige cardiale aritmie heeft.

(b) Ongecontroleerde hoge bloeddruk heeft, gedefinieerd als een aanhoudende bloeddruk (BD) (> 140 mmHg systolische of > 90 mmHg diastolische bloeddruk), ondanks optimale bloeddrukverlagende behandeling.

(c) Een beroerte (inclusief transiente ischemische aanval (TIA)), myocardinfarct (MI) of ander ischemisch voorval of trombo-embolie (bijv. diepe veneuze trombose, longembolie) heeft gehad binnen 6 maanden vóór de screening.

(d) Een voorgeschiedenis van risicofactoren heeft voor torsade de pointe (bijv. lang QT-syndroom).

(7) Gelijktijdige antistollingsmiddelen met orale anticoagulantia krijgt (bijv. warfarine, directe trombine en factor Xa-remmers) of plaatjesremmers (bijv. clopidogrel).

Opmerking: lage dosis aspirine ter bescherming van het hart (volgens lokaal toepasselijke richtlijnen) en lage dosis laagmoleculaire heparine (low molecular weight heparin, LMWH) zijn toegestaan.

(8) Een gastro-intestinale (GI) aandoening heeft, inclusief die samenhangt met een hoog risico op perforatie of fistelvorming:

(a) Tumoren heeft die het maag-darmkanaal binnendringen, actieve maagzweer, inflammatoire darmaandoening, diverticulitis, cholecystitis, symptomatische cholangitis of blindedarmontsteking, acute pancreatitis of acute obstructie van de pancreatische of galbuis, of obstructie van de maaguitgang heeft.

(b) Abdominale fistel, gastro-intestinale perforatie, darmobstructie of intra-abdominaal abces heeft in de 6 maanden vóór de screening.

Opmerking: volledige genezing van een intra-abdominaal abces moet bevestigd zijn vóór de screening.

(9) Een gecorrigeerd QT-interval (QTc) heeft, berekend met de formule van Fridericia (QTcF) van > 500 msec binnen 1 maand vóór de baseline;

Opmerking: als één electrocardiogram (ECG) een QTcF met een absolute waarde van > 500 ms vertoont, moeten twee aanvullende ECG*s met tussenpozen van ongeveer 3 minuten worden uitgevoerd binnen 30 minuten na het eerste ECG en het gemiddelde van deze drie opeenvolgende QTcF-resultaten wordt gebruikt om de geschiktheid te bepalen.

(10) Een klinisch significante hematurie, hematemesis of hemoptyse van $> 0,5$ theelepel (2,5 ml) rood bloed heeft of een andere voorgeschiedenis heeft van ernstige bloeding (bijv. pulmonale bloeding) binnen 3 maanden vóór de screening.

(11) Caviterende pulmonale laesie(s) of een bekende manifestatie van een endobronchiale aandoening heeft.

(12) Laesies heeft die de belangrijkste bloedvaten van de longen binnendringen.

(13) Gediagnosticeerd is met andere klinisch significante afwijkingen zoals:

(a) ernstige, niet-genezende wond/ulcus/botbreuk;

(b) malabsorptiesyndroom;

(c) vrije thyroxine 4 (free thyroxine 4, FT4) buiten het normale referentiebereik van het laboratorium;

(d) niet-gecompenseerde/symptomatische hypothyreoïdie;

(e) matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child pugh B of C);

(f) heeft hemodialyse of peritoneale dialyse nodig;

(g) voorgeschiedenis van transplantatie van een solide orgaan.

(14) Een voorspelde levensverwachting van minder dan 3 maanden heeft.

(15) In het verleden een operatie heeft ondergaan, binnen 4 weken vóór de baseline. Opmerking: als de proefpersoon een zware operatie heeft ondergaan, moet volledige wondgenezing hebben plaatsgevonden 1 maand vóór de baseline.

(16) Een palliatieve botbestralingstherapie heeft gehad binnen 2 weken, of voor stralingsvelden inclusief ingewanden, binnen 4 weken vóór de baseline.

Opmerking: de bijwerkingen moeten zijn opgelost/genezen vóór de baseline.

(17) Een voorgeschiedenis heeft van een andere actieve maligniteit binnen 3 jaar vóór de screening, met uitzondering van lokaal te genezen kankers die duidelijk zijn genezen, zoals lage graad schildkliercarcinoom, prostaatkanker waarvoor geen behandeling nodig is (Gleason graad ≤ 6), basaal- of plaveiselcelcarcinoom, oppervlakkige blaaskanker, melanoom in situ,

prostaatkanker in situ, baarmoederhalskanker of borstkanker of andere maligniteiten met < 5% kans op terugval, volgens de onderzoeker.

(18) Een voorgeschiedenis heeft van allergie voor componenten van de onderzoeksbehandeling of middelen met een vergelijkbare chemische structuur of een hulpstof gebruikt voor de formulering, zoals vermeld in het document met de samenvatting van productkenmerken (Summary of Product Characteristics, SmPC).

(19) Zeldzame erfelijke problemen heeft met galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

(20) Een ernstige medische of psychiatrische aandoening heeft waardoor de proefpersoon de aard, omvang en mogelijke gevolgen van het onderzoek niet begrijpt en/of een niet-meewerkende houding heeft.

(21) Zwanger is of borstvoeding geeft. Een β -humaan choriongonadotrofine (HCG) serum zwangerschapstest wordt uitgevoerd tot 7 dagen vóór de baseline voor alle vruchtbare vrouwelijke proefpersonen (d.w.z. 2 jaar of minder na de menopauze en niet chirurgisch steriel).

(22) Tijdens het onderzoek waarschijnlijk een behandeling nodig heeft met geneesmiddelen die niet zijn toegestaan door het onderzoeksprotocol.

(23) Afwijkende baselinebevindingen, andere medische aandoening(en) of laboratoriumbevindingen heeft die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kunnen brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-10-2020
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cometriq
Generieke naam:	Cabozantinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2018-002820-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03945773
CCMO	NL72371.028.19