

Een gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek naar cabozantinib (XL184) in combinatie met atezolizumab versus sorafenib bij proefpersonen met gevorderd hepatocellulair carcinoom die voorafgaand geen systemische kankerbehandeling hebben ondergaan

Gepubliceerd: 23-01-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de doeltreffendheid van cabozantinib in combinatie met atezolizumab versus de standaardbehandeling met sorafenib bij proefpersonen met gevorderd HCC die voorafgaand geen systemische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56004

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COSMIC-312

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gevorderd hepatocellulair carcinoom / leverkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Exelixis, Inc.

Overige ondersteuning: The sponsor; Exelixis; Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cabozantinib, gecontroleerd, hepatocellulair carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten van doeltreffendheid:

- PFS-duur volgens RECIST 1.1, door een geblindeerd onafhankelijk radiologiecomité (BIRC) voor de experimentele groep (cabozantinib + atezolizumab) vs de controlegroep (sorafenib)
- OS-duur voor de experimentele groep (cabozantinib + atezolizumab) vs de controlegroep (sorafenib)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten van doeltreffendheid:

- PFS volgens RECIST 1.1 door BIRC voor de cabozantinib als monotherapie groep vs de controlegroep (sorafenib)

Aanvullende uitkomstmaten:

- ORR, tijd tot progressive (TTP) en DOR volgens RECIST 1.1 door BIRC en onderzoeker
- Evaluatie van radiografische respons per gewijzigde RECIST (mRECIST)
- Veiligheid door evaluatie van AE's, waaronder irAE's en andere AESI's (AEs of

special interest).

- Bepaling van de farmacokinetiek (PK) van cabozantinib bij proefpersonen met eerder onbehandeld HCC
- Immunogeniciteit van atezolizumab toegediend in combinatie met cabozantinib
- Verandering in AFP-spiegel in serum ten opzichte van baseline
- Verhouding van biomarkeranalyses met klinische uitkomsten
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) vastgesteld op basis van de EuroQol Health-vragenlijst (EQ-5D-5L)
- Gebruik van gezondheidszorgbronnen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leverkanker is wereldwijd de tweede belangrijkste oorzaak van overlijdens door kanker (Ferlay et al 2015). Hepatocellulair carcinoom (HCC) is de meest voorkomende vorm van primaire leverkanker, goed voor ongeveer 90% van alle gevallen. In 2015 werden wereldwijd 854.000 nieuwe gevallen van leverkanker en 810.000 overlijdens door leverkanker gemeld (Global Burden of Disease Liver Cancer 2017; EASL 2018). Leverkanker had in 2016 in de VS een geschatte incidentie en sterftecijfer van respectievelijk ongeveer 42.000 en 30.000 patiënten (American Cancer Society 2018); de incidentie en het sterftecijfer in 2012 in de EU betroffen respectievelijk 52.000 en 48.000 patiënten (Ferlay et al 2013). Chirurgische resectie en transplantatie zijn mogelijk curatieve behandelingsmogelijkheden voor hepatocellulair carcinoom (HCC). Ablatietherapie (zoals radiofrequente ablatie (RFA), microgolfablatie (MWA) en percutane-ethanolinjectie (PEI)) wordt gebruikt voor inoperabel HCC in een vroeg stadium. Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) wordt algemeen toegepast voor intermediaire stadia van de ziekte. De huidige eerstelijns standaardbehandeling bij gevorderd inoperabel HCC is sorafenib, een laagmoleculaire proteïne-kinase-inhibitor van vasculaire endotheliale groeifactorreceptor (VEGFR) en andere proteïne-kinasen. In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (SHARP) verbeterde sorafenib de primaire uitkomstmaat voor algehele overleving (OS) bij proefpersonen met gevorderd HCC (Child-Pugh A) die geen voorafgaande systemische therapie hadden ondergaan (Llovet et al 2008). Mediane OS was 10,7 maanden in de sorafenibgroep en 7,9

maanden in de placebogroep (hazardratio [HR] 0,69; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,55, 0,87; p-waarde < 0,001). Een vergelijkbare HR werd waargenomen (met kortere OS-duur dan in het SHARP-onderzoek) in een overeenkomend placebogecontroleerd fase 3-onderzoek, uitgevoerd in een populatie bestaande uit proefpersonen afkomstig uit Azië*/Stille Oceaan, bij wie infectie met het hepatitis B virus (HBV) de hoofdoorzaak van HCC was: de mediane OS was 6,5 maanden vs 4,2 maanden (HR 0,68; 95% BI: 0,50, 0,93; p-waarde = 0,014) (Cheng et al 2009). Uit een recent fase 3 onderzoek bij proefpersonen met gevorderd HCC die geen voorafgaande systemische behandeling hadden ondergaan (Kudo et al 2018) is gebleken dat de VEGFR-gerichte tyrosinekinaseremmer (TKI) lenvatinib niet minder werkzaam (non-inferior) is dan sorafenib. Dat heeft geleid tot goedkeuring in de VS en EU voor deze populatie. In dat onderzoek bedroeg de mediane OS voor lenvatinib 13,6 maanden in vergelijking met 12,3 maanden voor sorafenib (HR 0,92; 95% BI 0,79, 1,06). Cabozantinib is een orale biologisch beschikbare laagmoleculaire TKI die zorgt voor krachtige remming van VEGFR, MET, AXL en RET, evenals een aantal andere receptor-tyrosinekinasen (RTK*s) ook betrokken bij tumorpathobiologie, waaronder KIT en FLT3. Cabozantinib onderdrukt MET- en VEGFR2-signalering, waardoor snel apoptose van endotheel- en tumorcellen wordt geïnduceerd, wat resulteert in tumorregressie in een verscheidenheid van xenograftmodellen. Cabozantinib-capsules (140 mg) zijn goedgekeurd in de VS voor de behandeling van patiënten met progressieve, gemetastaseerde medullaire schildklierkanker (MTC) en in de EU voor de behandeling van patiënten met progressief, inoperabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd MTC (Cometriq® VS prescribing information [VS PI] en Europees geneesmiddelenbureau Samenvatting van de productkenmerken [EMA SmPC]). Cabozantinib tabletten (60 mg) zijn goedgekeurd in de VS, Europa en in andere regio's voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC; andere patiëntpopulaties afhankelijk van regio; Cabometyx® VS PI en EMA SmPC). Gebaseerd op de resultaten van de studie's hieronder, werden cabozantinib tabletten (60 mg) als monotherapie ook goedgekeurd in de VS en de EU voor de behandeling van HCC bij patiënten die voordien behandeld werden met sorafenib (Cabometyx VS PI en EMA SmPC). De klinische activiteit en veiligheid van cabozantinib als monotherapie (60 mg, tabletten) bij HCC werd aangetoond in een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (CELESTIAL) bij proefpersonen die voorafgaand werden behandeld met sorafenib (proefpersonen moesten vooruitgang hebben geboekt tijdens of na eerdere systemische therapie en maximaal 2 eerdere lijnen van systemische therapie waren toegestaan; Abou-Alfa et al 2018). De primaire uitkomstmaat van het onderzoek was OS. Bij de tweede vooraf geplande tussentijdse analyse bleek uit de vooraf gespecificeerde gebeurtenisafhankelijke primaire doeltreffendheidsanalyse onder de 707 ingeschreven proefpersonen (470 cabozantinib, 237 placebo) op de einddatum dat er een statistisch significante verbetering van de OS was opgetreden voor proefpersonen in de cabozantinib-groep in vergelijking met de placebogroep (intent-to-treat-populatie [ITT]): de HR, aangepast voor stratificatiefactoren, was 0,76 (95% BI 0,63, 0,92; gestratificeerde logrank p-waarde = 0,0049; kritieke p-waarde voor verwerping van de nulhypothese van gelijke OS = 0,021). De Kaplan-Meier-schattingen voor de mediane OS-duur waren

10,2 maanden in de cabozantinibgroep vs 8,0 maanden in de placebogroep. De secundaire uitkomstmaatanalyse van progressievrije overleving (PFS) zoals vastgesteld door de onderzoeker, resulteerde in een mediane PFS-duur van 5,2 maanden in de cabozantinibgroep en 1,9 maanden in de placebogroep. De HR, aangepast voor stratificatiefactoren, was 0,44 (95% BI 0,36, 0,52, gestratificeerde logrank p-waarde < 0,0001). De objectieve respons (ORR) zoals bepaald door de onderzoeker was 4% en 0,4% voor proefpersonen in respectievelijk de cabozantinibgroep en de placebogroep (niet-gestratificeerde Fishers exacte toets p-waarde = 0,0059); het betrof in alle gevallen partie*le respons (PR). Bovendien was er een hoog percentage stabiele ziekte (SD) in de cabozantinibgroep ten opzichte van de placebogroep (60% vs 33%). Bijwerkingen gemeld voor $\geq 20\%$ van de proefpersonen in de cabozantinibgroep waren in afnemende volgorde van frequentie diarree, verminderde eetlust, palmoplantaire erythrodysesthesie-syndroom (PPE), vermoeidheid, nausea, hypertensie, braken, aspartaataminotransferase (AST) verhoogd en asthenie. Bijwerkingen (adverse events, AE's) van graad 3 of 4 ongeacht de oorzaak werden gemeld voor 68% van de proefpersonen in de cabozantinibgroep en 36% in de placebogroep. AE's van graad 3 of 4 gemeld voor $\geq 5\%$ van de proefpersonen in de cabozantinibgroep waren in afnemende volgorde van frequentie PPE, hypertensie, AST verhoogd, vermoeidheid, diarree, asthenie en verminderde eetlust. De resultaten van dit onderzoek vormden de basis voor regelgeving bij VS FDA en de EMA voor de goedkeuring van cabozantinib voor de behandeling van patie*nten met gevorderd HCC die voorafgaande behandeling hadden gekregen. Eerdere klinische evaluatie van cabozantinib voor HCC vond plaats in een fase 2-onderzoek bij eerder behandelde en therapienai*ve proefpersonen met gevorderd HCC (n=41; Kelley et al 2017). Progressievrije overleving vanaf de eerste dosis tijdens het onderzoek werd met behulp van een stuksgewijze methode geschat voor alle HCC-proefpersonen; de mediane PFS was 5,2 maanden. Tumorregressie bleek onafhankelijk te zijn van eerdere blootstelling aan sorafenib. Atezolizumab is een gehumaniseerde monoclonale immunoglobuline (Ig) G1-antistof die zorgt voor krachtige en selectieve blokkade van ligand 1 voor geprogrammeerde celdood (PD-L1) in tumorcellen en tumorinfiltrerende immuuncellen in de micro-omgeving van de tumor (McDermott et al 2016). Door deze interactie onderbreekt atezolizumab de negatieve regulerende effecten van PD-L1 op de T-celproliferatie en -functie die voortvloeien uit de binding van PD-L1 aan geprogrammeerde celdood receptor 1 (PD-1) en B7.1 (CD80), tot uitdrukking gebracht op T-lymfocyten en andere immuuncellen. Het resultaat is een toename van de gevoeligheid van tumorcellen voor T-cel-gemedieerde immuunrespons, een effect dat is aangetoond in klinische activiteit bij verschillende tumortypen. Atezolizumab-injectie voor intraveneus (i.v.) gebruik (1200 mg eenmaal per drie weken [q3w]) is in de VS en de EU goedgekeurd voor de behandeling van patie*nten met gevorderd urotheelcarcinoom (UC) na eerdere platina bevattende chemotherapie of voor een subgroep patie*nten die niet in aanmerking komt voor cisplatine (andere patie*ntpopulaties zijn gei*ndiceerd afhankelijk van regio; Rosenberg et al 2016, Balar et al 2017). Atezolizumab is ook goedgekeurd voor patie*nten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) na eerdere chemotherapie (Fehrenbacher et al 2016;

Tecentriq* US PI en EMA SmPC). Recent werd atezolizumab ook versneld goedgekeurd in de VS voor de behandeling in combinatie met proteïnegebonden paclitaxel bij volwassenen met inoperabele lokale gevorderde of metastatische driedubbel negatieve borstkanker (TNBC) van wie de tumoren PD-L1 exprimeerden (Schmid et al 2018) en het werd eveneens goedgekeurd als eerstelijnsbehandeling in combinatie met carboplatine en etoposide bij volwassen patiënten met uitgebreide fase kleincellige longkanker (ES-SCLC; Horn et al 2018, Tecentriq VS PI). Behandeling met atezolizumab wordt in het algemeen goed verdragen, maar kan in verband worden gebracht met immuniteitsgerelateerde bijwerkingen (immune-related adverse events, irAE's). De klinische activiteit en veiligheid van atezolizumab werden geëvalueerd bij proefpersonen met gevorderd HCC als monotherapie of in combinatietherapie. In een fase 1b-onderzoek naar atezolizumab (1200 mg [q3w]) in combinatie met de anti-VEGF targeting antistof bevacizumab, waren 103 proefpersonen ingeschreven met gevorderd HCC, die niet eerder systemische therapie hadden gekregen op de einddatum van 26 juli 2018 (NCT02715531; Pishvaian et al 2018). Van de 73 proefpersonen bij wie de doeltreffendheid werd beoordeeld was de mediane overleving follow-up van 7,2 maanden. De ORR door een onafhankelijke radiologie faciliteit (IRF; independent radiology facility) was 27% (met 4 complete response [CRs]) volgens de Response Evaluatie Criteria bij solide tumoren versie 1.1 (RECIST 1.1) en was 34% (met 8 CRs) volgens gewijzigde RECIST (mRECIST; modified RECIST); ORR door de onderzoeker volgens RECIST 1.1 was 32% met 1 CR. Geconfirmeerde responsen werden gerapporteerd doorheen de patiëntenpopulatie, ongeacht de HCC-etologie, geografische regio, baseline alfafoetoproteïne (AFP)-spiegels, of extrahepatische verspreiding van de tumor. De mediane schattingen voor PFS vastgesteld door de onderzoeker volgens RECIST 1.1 was 14,9 maanden, en de mediane schattingen voor PFS vastgesteld door de IRF volgens RECIST 1.1 was 7,5 maanden. Mediane schattingen voor responsduur (DOR) en OS waren nog niet bereikt op de einddatum van 26 juli 2018. Tussen de 103 proefpersonen die geëvalueerd konden worden voor de veiligheid, werden AE's van graad 3 of 4 in verband met de behandeling gemeld bij 28 proefpersonen (27%), waarbij hypertensie (n = 10 [10%]) het vaakst werd gemeld. Vijf (5) AE's van graad 5 werden geobserveerd, waarvan twee werden beoordeeld als gerelateerd aan de behandeling (een sepsis, een pneumonitis). Een totaal van 19 proefpersonen (18%) kregen behandelingsgerelateerde ernstige ongewenste voorvallen (SAE's). AE's van speciaal belang (AESI's; AE's of special interest) van eender welke graad werden gerapporteerd voor atezolizumab voor 54% van de proefpersonen, en AESI's van eender welke graad voor bevacizumab werden gerapporteerd voor 47% van de proefpersonen. Immuungerelateerde AESI's voor atezolizumab van $\geq$ graad 3 die moesten worden behandeld met corticosteroiden omvatten pneumonitis (2 proefpersonen), autoimmune encephalitis, leverschade geïnduceerd door het geneesmiddel (DILI; drug induced liver injury), colitis, AST verhoging, γ -glutamyltranspeptidase (GGT) verhoging, diabetes mellitus, en pancreatitis (1 proefpersoon voor elk). Het waargenomen hoge responspercentage suggereerde dat de combinatie van atezolizumab en bevacizumab synergistische werking heeft bij gevorderd HCC en gunstig is vergeleken met vroege gegevens van atezolizumab als monotherapie bij therapienieuwe HCC-patiënten. Voor atezolizumab als

monotherapie bij patie*nten met gevorderd HCC zijn momenteel beperkte gegevens beschikbaar. In totaal werden 12 proefpersonen ingeschreven in twee fase 1 onderzoeken. In deze twee onderzoeken is weinig respons waargenomen: e*e*n onderzoek met 5 proefpersonen leverde geen respons op (NCT01375842), en e*e*n onderzoek met 7 proefpersonen had twee bevestigde responsen per beoordeling door de onderzoeker (NCT02825940). Doelstellingen van cabozantinib zijn ook het bevorderen van immuunsuppressie van de tumor, waaronder TYRO3, MER en AXL (TAM-kinasefamilie). Preklinische onderzoeken (Kwilas et al 2014, Lu et al 2017) en klinische waarnemingen van circulerende immuunsuppressieve cellen en immuun-effectorcellen bij kankerpatie*nten (Apolo et al 2014) suggereren dat cabozantinib een immuuntolerante omgeving bevordert waarin een synergistische werking van een gecombineerde behandeling met 'immune checkpoint inhibitors' (ICIs) kan optreden. In een fase 1b-onderzoek (NCT03170960) wordt momenteel de combinatie gee*valueerd van cabozantinib en atezolizumab in meerdere tumorcohorten. In het dosisverhogingsdeel van de studie werden doses van 40 mg en 60 mg cabozantinib eenmaal daags (qd) geevalueerd bij 6 proefpersonen voor elk (atezolizumab werd IV toegediend aan 1200 mg q3w voor alle proefpersonen. Bij beide cabozantinib-doseringen werden in de beoordelingsperiode van dosisbeperkende toxiciteit (DLT) van het dosisescalatiegedeelte van het onderzoek geen DLT*s of SAE's (n=12 proefpersonen in total) waargenomen. De meeste AE's waren van graad 1 of 2, waaronder irAE's. AE's van graad 3 betroffen vijf voorvallen van hypertensie, twee voorvallen elk van diarree en twee van hypofosfatemie, en e*e*n voorval elk van longembolie, hyperglycemie, GCT verhoging, AST verhoging, verlaagd aantal lymphocyten, lipase verhoging, spierzwakte, nefritis en myositis (verbatim term). AE's van graad 4 of 5 werden niet gemeld. Van de 10 proefpersonen met clear cell RCC die deelnamen aan het dosisescalatiegedeelte, bedroeg de bevestigde, door de onderzoeker beoordeelde ORR 70%, met 1 (CR) en 6 gedeeltelijke responsen (PR*s). Cabozantinib 40 mg in combinatie met atezolizumab 1200 mg werd geselecteerd als de aanbevolen dosis voor de uitbreidingsfasecohorten vanwege het gunstige veiligheidsprofiel gedurende langere tijd bij gebruik van de onderzoeksbehandeling met minimale dosisverlagingen en een bemoedigende voorlopige doeltreffendheid, die geacht werd de risico-batenverhouding van de combinatie te optimaliseren. Het onderzoek loopt nog en registreert momenteel uitbreidingscohorten in meerdere typen niet-holle tumoren, waaronder proefpersonen met gevorderd HCC die niet eerder een systemische kankerbehandeling hebben ondergaan. Vanaf 5 februari 2019 werden 157 bijkomende proefpersonen ingesloten in het uitbreidingscohorten die cabozantinib evalueren (40 mg, qd) + atezolizumab (1200 mg IV q3w): informatie over de 141 voor de veiligheid evalueerbare proefpersonen vanaf 29 januari 2019 wordt gegeven in Sectie 1.4. De aanpak van VEGF-signaalroute met laagmoleculaire TKI*s heeft de klinische uitkomst van patie*nten met gevorderd HCC verbeterd; de OS was echter gering met een mediane OS tussen de 10,7 en 13,6 maanden (SHARP-onderzoek, Llovet et al 2008; REFLECT-onderzoek, Kudo et al 2018). Sinds kort worden ICI-behandelingen gee*valueerd als mogelijke nieuwe behandelstrategie bij HCC. Er werd zowel bij cabozantinib als bij atezolizumab bemoedigende klinische activiteit bij gevorderd HCC gezien. De mogelijke synergistische effecten in aanmerking genomen, lijkt de combinatie van

cabozantinib en atezolizumab een veelbelovende behandeling te zijn voor proefpersonen met gevorderd HCC. Daarom is een verdere evaluatie van cabozantinib in combinatie met atezolizumab bij proefpersonen met eerder onbehandeld gevorderd HCC gerechtvaardigd. Dit fase 3-onderzoek evalueert de veiligheid en doeltreffendheid van cabozantinib in combinatie met atezolizumab (ongeveer 370 proefpersonen) versus de standaardbehandeling met sorafenib (ongeveer 185 proefpersonen) bij proefpersonen met gevorderd HCC die voorafgaand geen systemische kankerbehandeling hebben ondergaan. Er wordt een groep voor cabozantinib als monotherapie (ongeveer 185 proefpersonen) ingeschreven waarin de proefpersonen cabozantinib als monotherapie zullen krijgen toegediend, om te bepalen in hoeverre dit geneesmiddel bijdraagt aan de algehele veiligheid en doeltreffendheid van de combinatie met atezolizumab in deze patiëntenpopulatie. Er wordt gepland om tot 148 proefpersonen uit China in te schrijven in dit onderzoek om de veiligheid en doeltreffendheid in de Chinese subpopulatie te beoordelen. In het geval de inschrijving in China onvolledig is wanneer de wereldwijde inschrijvingsfase voltooid is, zal er een uitbreidingsfase voor China worden geïmplementeerd om de inschrijving te voltooien en de analyses van subpopulaties zoals nodig mogelijk te maken. De wereldwijde populatie zal alle proefpersonen omvatten die zijn ingeschreven tijdens de wereldwijde inschrijvingsfase (inclusief proefpersonen ingeschreven in centra in China tijdens die fase) en de subpopulatie uit China zal alle proefpersonen omvatten die zijn ingeschreven in centra in China (d.w.z. tijdens de inschrijvingsfase en de uitbreidingsfase in China). XL184-312

Protocolamendement 2.0 introduceerde overwegingen en onderzoeksgelateerde maatregelen die noodzakelijk waren door de COVID-19-pandemie. XL184-312

Protocolamendement 3.0 gaf een uitbreiding van de COVID-19-gelateerde richtlijnen voor het beheren van proefpersonen die tijdens het onderzoek besmet worden, overwegingen voor de toediening van COVID-19-vaccins en bevestiging dat de COVID-19-regelingen tijdelijk zijn en zullen worden opgeheven zodra de situatie dat toelaat en dat de standaardprocedures van het onderzoek dan weer zullen gelden.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de doeltreffendheid van cabozantinib in combinatie met atezolizumab versus de standaardbehandeling met sorafenib bij proefpersonen met gevorderd HCC die voorafgaand geen systemische kankerbehandeling hebben ondergaan. Een secundaire doelstelling is het evalueren van de activiteit van cabozantinib als monotherapie in vergelijking met sorafenib in deze patiëntenpopulatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd fase 3-onderzoek naar cabozantinib in combinatie met atezolizumab versus sorafenib bij proefpersonen met gevorderd HCC die voorafgaand geen systemische

kankerbehandeling hebben ondergaan. De meerdere primaire uitkomstmaten van doeltreffendheid zijn PFS en OS voor de experimentele groep (cabozantinib + atezolizumab) vs de controlegroep (sorafenib). Ook wordt een derde groep opgezet voor de beoordeling van de veiligheid en klinische activiteit van cabozantinib. Ongeveer 740 geschikte proefpersonen met gevorderd HCC werden gepland om in de wereldwijde inschrijvingsfase van het onderzoek 2:1:1 te worden gerandomiseerd naar ongeveer 250 locaties in dit onderzoek. De inschrijving begon met een randomisatieverhouding van 6:3:1 volgens de originele onderzoeksopzet, en er was een dynamische overgang in de randomisatietoewijzing na verloop van tijd. Als gevolg daarvan werd er niet verwacht dat de benodigde inschrijving van 185 proefpersonen in de groep met cabozantinib als monotherapie kon worden bereikt bij de geplande algemene steekproefgrootte van 740 proefpersonen voor de inschrijvingsfase. Daarom werd de algemene inschrijvingsfase uitgebreid naar een totaal van ongeveer 840 proefpersonen om een volledige inschrijving in de groep met cabozantinib als monotherapie te verzekeren.

Na voltooiing van de wereldwijde inschrijvingsfase, kunnen er extra proefpersonen (tot 148) worden ingeschreven in de uitbreidingsfase in China in onderzoekslocaties in China ter evaluatie van een Chinese subpopulatie. Indien dit wordt uitgevoerd, worden proefpersonen die in de uitbreidingsfase in China werden gerekruteerd, gerandomiseerd volgens dezelfde verhouding van 2:1:1 als proefpersonen in de wereldwijde inschrijvingsfase. De wereldwijde populatie zal alle proefpersonen omvatten die zijn ingeschreven tijdens de wereldwijde inschrijvingsfase (inclusief proefpersonen ingeschreven in centra in China tijdens die fase) en de subpopulatie uit China zal alle proefpersonen omvatten die zijn ingeschreven in centra in China (d.w.z. tijdens de inschrijvingsfase en de uitbreidingsfase in China).

De steekproefgrootte voor het wereldwijde onderzoek kan worden verhoogd met een bijkomende 25% als uit controle van de verzamelde gegevens blijkt dat de COVID-19-pandemie voor een hoger uitvalpercentage of meer niet-naleving van de onderzoeksvereisten zorgt. De steekproefgrootte kan worden verhoogd naar een aantal waarmee een adequate evaluatie van de uitkomstmaten mogelijk blijft. De uitbreidingsfase in China zal uit niet meer dan 148 proefpersonen bestaan.

Het onderzoek bestaat uit de volgende fasen:

Periode vóór de behandeling: potentiële proefpersonen worden gescreend om te bepalen of ze aan de vereiste geschiktheidscriteria voldoen. Kwalificerende beoordelingen in het kader van de screening moeten binnen 28 dagen voor de randomisatie plaatsvinden, tenzij anders aangegeven. Richtlijnen voor diagnose van HCC door beeldvorming bij cirrotische patiënten worden gegeven in Protocol Sectie 5.7.6.1.

Behandelingsperiode: proefpersonen die voldoen aan alle geschiktheidscriteria voor het onderzoek worden voor de onderzoeksbehandeling willekeurig 2:1:1 ingedeeld in de volgende groepen:

Experimentele groep (minstens 370 proefpersonen):

cabozantinib (40 mg oraal, qd) +
atezolizumab (1200 mg infusie, q3w)

Controlegroep (minstens 185 proefpersonen):

sorafenib (400 mg, tweemaal per dag [bid])

Cabozantinib als monotherapie groep (ongeveer 185 proefpersonen):

cabozantinib (60 mg qd)

De randomisatie wordt gestratificeerd door de volgende factoren ingesteld bij screening:

- Ziekte-etiologie (HBV [met of zonder hepatitis C-virus {HCV}], HCV [zonder HBV], of Overig)
- Regio (Azië, anders)
- Aanwezigheid van extrahepatische aandoening en/of macrovasculaire invasie (Ja, Nee)

Proefpersonen krijgen de onderzoeksbehandeling zolang ze er naar het oordeel van de onderzoeker klinisch voordeel van hebben of totdat er een onaanvaardbare toxiciteit ontstaat, een volgende systemische kankerbehandeling nodig is of totdat om een andere reden vermeld in het protocol de behandeling moet worden stopgezet. Behandeling kan worden voortgezet na radiografische progressie volgens RECIST 1.1 volgens de criteria opgelijst in Sectie 5.7.6.3.

Proefpersonen in de experimentele groep (cabozantinib en atezolizumab) mogen stoppen met het gebruik van een component van de onderzoeksbehandeling, maar moeten doorgaan met gebruik van het andere. Dosisverhoging van cabozantinib van 40 mg qd naar 60 mg qd in de experimentele groep is toegestaan na goedkeuring door de sponsor voor proefpersonen die de cabozantinib-dosis van 40 mg goed verdragen en ten minste 4 weken met deze dosis zijn behandeld. In het algemeen geldt voor proefpersonen die klinisch relevante bijwerkingen (bijvoorbeeld AE's van graad 3 of 4) ontwikkelen, dat de dosisverhoging van cabozantinib van 40 mg qd naar 60 mg qd niet is toegestaan. Overstappen van de controlegroep naar de experimentele groep is niet toegestaan, tenzij het onderzoek overgaat naar een fase met therapiewisseling (zie hierna).

Fase met therapiewisseling: het onderzoek kan overgaan naar een fase met therapiewisseling wanneer analyse van de meerdere primaire uitkomstmaten van OS voor de wereldwijde ITT-populatie (d.w.z. zonder proefpersonen die zijn ingeschreven in de uitbreidingsfase in China) een statistisch significant en klinisch betekenisvol bewijs van verbetering oplevert.

De fase met therapiewisseling wordt alleen uitgevoerd na een besluit van de sponsor en na eventuele verplichte besprekingen met de regelgevende autoriteiten na evaluatie van de gegevens. De fase met therapiewisseling kan onafhankelijk worden geïmplementeerd en op verschillende tijdstippen voor onderzoekscentra en proefpersonen in China in vergelijking met andere centra en proefpersonen in het wereldwijde onderzoek. Als tot het ingaan van de fase met therapiewisseling wordt besloten, hebben de onderzoekslocaties 8 weken de tijd om de geschiktheid te bepalen en te starten met toediening van de

therapiewisseling (combinatie van cabozantinib + atezolizumab) aan geschikte proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar de controlegroep (sorafenib) of de cabozantinib als monotherapie groep; daarna is therapiewisseling niet meer toegestaan.

- Proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar de controlegroep (sorafenib) of de cabozantinib als monotherapie groep kunnen, als ze aan vooraf bepaalde geschiktheidscriteria voldoen, wisselen naar de combinatie van cabozantinib + atezolizumab.
- Proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar de experimentele groep (cabozantinib + atezolizumab) en nog steeds de onderzoeksbehandeling krijgen, en proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar de controlegroep (sorafenib) of cabozantinib als monotherapie groep en nog steeds de onderzoeksbehandeling ontvangen en niet wisselen naar de combinatiebehandeling (cabozantinib + atezolizumab), mogen hun oorspronkelijk toegewezen onderzoeksbehandeling voortzetten totdat aan een protocolcriterium voor stopzetting is voldaan.
- Proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar de experimentele groep (cabozantinib + atezolizumab) en in de periode na de behandeling zijn, en proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar de controlegroep (sorafenib) of de cabozantinib als monotherapie groep en niet wisselen naar de combinatiebehandeling (cabozantinib + atezolizumab) en in de periode na de behandeling zijn, zullen de beoordelingen na de behandeling ondergaan.

Naar verwachting zal de inschrijving voor het onderzoek in de wereldwijde inschrijvingsfase zijn afgerond op het moment dat het onderzoek overgaat in de fase met therapiewisseling voor die proefpersonen, maar de inschrijving van proefpersonen in de uitbreidingsfase in China kan op dat moment nog steeds aan de gang zijn. In de fase met therapiewisseling worden de veiligheid en doeltreffendheid beoordeeld volgens het beoordelingsschema in Bijlage B; beoordelingen van PK, biomarkers, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en van gebruik van gezondheidszorgbronnen worden stopgezet.

Periode na de behandeling: een eerste follow-upbezoek na de behandeling (FU-1) ter beoordeling van de veiligheid (bij proefpersonen in de onderhoudsfase [hierna]) vindt plaats 30 (+14) dagen na de datum van de beslissing om de onderzoeksbehandeling definitief stop te zetten (gedefinieerd als de datum van de beslissing om de onderzoeksbehandeling definitief stop te zetten of de datum van de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling). Een tweede follow upbezoek na de behandeling (FU-2) ter beoordeling van de veiligheid vindt plaats ongeveer 100 dagen ($\pm$ 14 dagen) na de datum van de beslissing om de onderzoeksbehandeling definitief stop te zetten. Meer informatie over de follow-up en gegevensverzamelingsvereisten voor AE's, SAE's en AESI's is samengevat in Bijlage L.

Radiografische tumorbeoordelingen en HRQoL-beoordelingen gaan door, ongeacht of de onderzoeksbehandeling wordt toegediend, verminderd, onderbroken of stopgezet, totdat is voldaan aan een protocolcriterium voor het stopzetten van

radiografische beoordelingen. Deze beoordelingen kunnen daarom in de follow-upperiode na de behandeling voor sommige proefpersonen vereist zijn. Daarnaast moet elke 12 weken ($\pm$ 14 dagen) na FU-2 contact worden opgenomen met de proefpersonen om de overleving te beoordelen en aansluitend ontvangen kankerbehandelingen te documenteren. Deze follow-up gaat door totdat de proefpersoon overlijdt of totdat de sponsor beslist dat de verzameling van deze gegevens wordt stopgezet; deze beoordelingen zijn echter niet vereist in de onderhoudsfase (hierna). Alles moet in het werk worden gesteld om deze beoordelingen te doen, tenzij de toestemming voor niet-interventionele onderzoeksbeoordelingen wordt ingetrokken.

Uitbreidingsfase in China: na voltooiing van de wereldwijde inschrijvingsfase, kunnen er extra proefpersonen (tot 148) worden ingeschreven in de uitbreidingsfase in China in onderzoekslocaties in China ter evaluatie van een Chinese subpopulatie. De periode vóór, tijdens en na de behandeling van het onderzoek worden op dezelfde manier uitgevoerd in de uitbreidingsfase in China als voor proefpersonen die werden ingeschreven in de wereldwijde inschrijvingsfase.

Voltooiing van het onderzoek: het onderzoek zal als compleet worden beschouwd wanneer de nulhypothese is verworpen voor de primaire uitkomstmaat van OS (experimentele vs controlegroep) in een van beide geplande interimanalyses of wanneer de finale geplande analyse voor OS uitgevoerd zal zijn geweest (ongeacht de resultaten) en alle vereiste ondersteunende analyses voor china voltooid zijn.

Onderhoudsfase/Behandeling na beëindiging van het onderzoek: het doel van de onderhoudsfase is om de toegang tot het onderzoeksgeneesmiddel op lange termijn te blijven verstrekken tot proefpersonen die klinisch voordeel hebben van het onderzoeksgeneesmiddel zelfs nadat de evaluatie van de onderzoeksdoelstellingen werd beëindigd (Voltooiing van het onderzoek, zie hierboven). Wanneer voldoende gegevens zijn verzameld om alle uitkomstmaten adequaat te kunnen evalueren, kunnen proefpersonen die de onderzoeksbehandeling voortzetten, doorgaan met de onderhoudsfase. Na de start van de onderhoudsfase beoordeelt de sponsor of het veiligheids- en doeltreffendheidsprofiel van het experimentele behandelingsschema in het kader van dit onderzoek voldoende is vastgesteld en gegevensanalyses vereist voor regelgevingsdoeleinden werden beëindigd. Als een fase met therapiewisseling is opgenomen, mag de onderhoudsfase pas beginnen na het bezoek in week 9 dag 1 (W9D1) in de fase met therapiewisseling van de laatste proefpersoon gerandomiseerd naar sorafenib of cabozantinib als monotherapie, die is gewisseld naar cabozantinib + atezolizumab. De sponsor dient de locaties op de hoogte te stellen of en wanneer het onderzoek de onderhoudsfase ingaat of indien een alternatieve optie na beëindiging van de studie zal geïmplementeerd worden (Sectie 6.3).

In de onderhoudsfase blijven de proefpersonen op de onderzoeksbehandeling totdat ze voldoen aan de protocolcriteria voor stopzetting van de behandeling.

Proefpersonen zullen periodieke veiligheidsbeoordelingen (waaronder lokale laboratoriumtests) en tumorbeoordelingen ondergaan. De aard en frequentie van deze beoordelingen tijdens de onderhoudsfase worden bepaald conform de standaardzorg in de instelling en de richtlijnen van de sponsor. Het is de verantwoordelijkheid van de onderzoeker om te zorgen dat er vaak genoeg bezoeken van de proefpersonen plaatsvinden en dat er adequate beoordelingen worden uitgevoerd om de veiligheid van de proefpersonen te waarborgen. Om belangrijke veiligheidsgegevens te kunnen blijven verzamelen voor proefpersonen die tijdens de onderhoudsfase in het onderzoek zijn ingeschreven, moet de rapportage van SAE's; bepaalde AE's (waaronder irAE's en andere AESI's [al dan niet ernstig], en AE's die leiden tot dosiswijzigingen of stopzetting van de behandeling); en andere te melden gebeurtenissen (DILI, zwangerschap en medicatiefouten met restverschijnselen) per protocol voor de onderhoudsfase worden voortgezet.

De klinische database van het onderzoek wordt na de start van de onderhoudsfase gesloten. Belangrijke veiligheidsinformatie (hierboven weergegeven) die verzameld werd in de onderhoudsfase zal opgeslagen worden in de veiligheidsgegevensbank. Alleen gegevens verzameld vóór de start van de onderhoudsfase worden vermeld in het klinisch onderzoeksrapport.

Einde van het onderzoek: het einde van het onderzoek wordt gedefinieerd als het laatste geplande bezoek of geplande procedure voor de laatste proefpersoon (met inbegrip van de beoordelingen tijdens de onderhoudsfase).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen in de experimentele groep nemen orale onderzoekmedicatie in (40 mg cabozantinib: 2 tabletten met 20 mg cabozantinib per tablet) eenmaal per dag. Een dosis van 1200 mg atezolizumab wordt eenmaal per 3 weken i.v. toegediend. Dosisreductie van cabozantinib is toegestaan in de experimentele groep (20 mg qd en 20 mg om de dag [qod]). Dosisreducties voor atezolizumab zijn niet toegestaan en AE's worden beheerd met dosisuitstel. Dosisverhoging van cabozantinib van 40 mg qd naar 60 mg qd is toegestaan na goedkeuring door de sponsor voor proefpersonen die de cabozantinib-dosis van 40 mg goed verdragen en ten minste 4 weken met deze dosis zijn behandeld. In het algemeen geldt voor proefpersonen die klinisch relevante bijwerkingen (bijvoorbeeld AE's van graad 3 of 4) ontwikkelen, dat de dosisverhoging van cabozantinib van 40 mg qd naar 60 mg qd niet is toegestaan. Proefpersonen in de controlegroep krijgen tweemaal per dag orale sorafenib (2 tabletten met 200 mg sorafenib per tablet). Onderbreking en vermindering van de dosis is toegestaan volgens de lokale voorschrijfgegevens. Proefpersonen in de cabozantinib als monotherapie groep krijgen 60 mg cabozantinib qd (1 tablet van 60 mg cabozantinib). Twee dosisreductieniveaus van cabozantinib zijn in deze groep toegestaan (40 mg per dag en 20 mg per dag). Proefpersonen kunnen worden toegestaan om opnieuw uit te breiden na een dosisreductie volgens de richtlijnen die gegeven worden in Sectie 6.6.1. Proefpersonen krijgen de onderzoeksbehandeling zolang ze er naar het oordeel van de onderzoeker klinisch voordeel van hebben of totdat er een onaanvaardbare toxiciteit ontstaat, een alternatieve systemische kankerbehandeling nodig is of totdat om een andere reden vermeld in het protocol de behandeling moet worden stopgezet. Doorgaan met het gebruik van een component van de onderzoeksbehandeling in de experimentele groep (cabozantinib en

atezolizumab) terwijl gebruik van de andere component wordt stopgezet, is toegestaan volgens de richtlijnen in het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Zie het schema van bezoeken, onderzoeken en procedures op pagina 157-161 van het protocol.

De risico's verbonden met deelname aan het onderzoek zijn beschreven in het informed consent form, hoofdstuk 6 en appendix D.

Contactpersonen

Publiek

Exelixis, Inc.

Harbor Bay Parkway 1851
Alameda CA94502
US

Wetenschappelijk

Exelixis, Inc.

Harbor Bay Parkway 1851
Alameda CA94502
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)

Inclusiecriteria 1. Histologische of cytologische diagnose van HCC of klinische diagnose van HCC in cirrotische patie*nten door beeldvorming in meerdere fases die gebruik maakt van CT of MRI volgens de richtlijnen van de American Association of Liver Diseases (AASLD) (Marrero et al 2018) of de European Association for the Study of the Liver (EASL 2018) . Nota: Centra moeten de accreditatie van de sponsor ontvangen voor diagnose van HCC gebaseerd op beeldvorming vooraleer deze method te implementeren. Daarboven moeten patie*nten die de AASLD of EASL richtlijnen voor diagnose van HCC door beeldvorming niet halen of die geen cirrose hebben, histologische of cytologische diagnose van HCC hebben. 2. De proefpersoon heeft een ziekte die niet geschikt is voor een curatieve behandeling (bijvoorbeeld transplantatie, chirurgie, ablatietherapie) of locoregionale therapie (bijvoorbeeld TACE). 3. De proefpersoon krijgt antivirale therapie volgens de lokale standaardzorg wanneer de proefpersoon een actieve HBV-infectie heeft (gedefinieerd als HBsAg-positief); de proefpersoon moet HBV DNA < 500 IE/ml hebben. 4. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 zoals bepaald door de onderzoeker. 5. Stadium Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) categorie B of C (protocol Bijlage J). 6. Child-Pugh-score A (protocol Bijlage K). 7. Herstel tot baseline of <= graad 1 volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5 van toxiciteiten gerelateerd aan voorgaande behandelingen, tenzij de AE's klinisch niet-significant en/of stabiel zijn bij ondersteunende therapie zoals bepaald door de onderzoeker. 8. Leeftijd van achttien jaar of ouder op de dag waarop toestemming is gegeven. 9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1. 10. Adequate orgaan- en beenmergfunctie, gebaseerd op het voldoen aan alle volgende laboratoriumcriteria binnen 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie: a. Absolute neutrofielentelling (ANC) >= 1500/ μ l (>= $1,5 \times 10^9$ /l) zonder ondersteuning met granulocytenkoloniestimulerende factor binnen 2 weken voorafgaand aan afname van laboratoriumstalen voor screening. b. Wittebloedceltelling (WBC) >= 2000/ μ l (>= $2,0 \times 10^9$ /l). c. Plaatjes >= 60.000/ μ l (>= 60×10^9 /l) zonder transfusie binnen 2 weken voorafgaand aan afname van laboratoriumstalen voor screening. d. Hemoglobine >= 9 g/dl (>= 90 g/l) zonder transfusie binnen 2 weken voorafgaand aan afname van laboratoriumstalen voor screening. e. Hemoglobine A1c (HbA1c) <= 8% binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie (als HbA1c-resultaten niet beschikbaar zijn [bijvoorbeeld hemoglobinevariant], een nuchtere serumglucose <= 160 mg/dl). f. Alanine-aminotransferase (ALAT), ASAT en alkalische fosfatase (ALP) <= 5 * van de bovengrens van de normaalwaarde (ULN). g. Totale bilirubine <= 2 mg/dl (<= $34,2 \text{ } \mu\text{mol/l}$). h. Serumalbumine >= 2,8 g/dl (>= 28 g/l). i. Serumcreatinine <= 1,5 * ULN of berekende creatinineklaring >= 40 ml/min (>= 0,67 ml/sec) berekend met de Cockcroft-Gault-formule (zie protocol Tabel 5-2). j. Urine protei*ne/creatinine ratio (UPCR) <= 1 mg/mg (<= 113,2 mg/mmol), of 24-u protei*ne <= 1 g. 11. In staat zijn de protocolvoorschriften te begrijpen en na te leven en het document voor gei*nformeerde toestemming hebben ondertekend

voordat een screening wordt uitgevoerd, met uitzondering van de procedures die vallen onder de standaardzorg binnen het screeningsvenster. 12. Seksueel actieve, vruchtbare proefpersonen en hun partners moeten instemmen met het gebruik van zeer effectieve contraceptiemethoden die alleen of in combinatie resulteren in een faalpercentage van minder dan 1% per jaar bij consequent en correct gebruik (zie Bijlage I) tijdens het onderzoek en gedurende 5 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling. Een barrièremethode (bijvoorbeeld condoom) is ook vereist. 13. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd mogen bij de screening niet zwanger zijn. Vrouwelijke proefpersonen worden beschouwd als vrouwen in de vruchtbare leeftijd, behalve als aan een van de volgende criteria wordt voldaan: gedocumenteerde permanente sterilisatie (hysterecomie, dubbelzijdige salpingectomie, of dubbelzijdige oophorectomie) of gedocumenteerde postmenopauzale status (gedefinieerd als 12 maanden van amenorroe bij een vrouw van > 45 jaar bij afwezigheid van andere biologische of fysiologische oorzaken. Daarboven moeten vrouwen < 55 jaar een waarde van serum follikel stimulerend hormoon (FSH) hebben > 40 mIU/ml om de menopauze te bevestigen). Nota: documentatie mag nazicht van medisch dossier, medisch onderzoek, of bevraging over de medische voorgeschiedenis door het studiepersoneel in het centrum omvatten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria 1. Gekend fibrolamellair carcinoom, sarcomatoid HCC of gemengd hepatocellulair cholangiocarcinoom. 2. Eerdere systemische kankerbehandeling voor gevorderd HCC, met inbegrip van, maar niet beperkt tot chemotherapie, laagmoleculaire kinaseremmers en ICI-behandelingen. Proefpersonen die lokale intratumorale of intra-arteriële chemotherapie hebben ondergaan, zijn wel geschikt. 3. Gedocumenteerde hepatische encefalopathie (HE) binnen 6 maanden voor randomisatie. 4. Klinisch betekenisvolle ascites (dat wil zeggen ascites die paracentese of dosisescalatie in diuretica vereist) binnen 6 maanden voor randomisatie. 5. Proefpersonen die binnen 28 dagen voor randomisatie een lokale kankerbehandeling hebben gekregen, waaronder chirurgie, PEI, RFA, MWA, transarteriële chemoembolisatie (TACE), of transarteriële radioembolisatie (TARE). 6. Bestralingstherapie voor botmetastasen binnen 2 weken, een andere bestralingstherapie met externe stralen binnen 8 weken voor randomisatie. Proefpersonen met klinisch relevante aanhoudende complicaties als gevolg van eerdere bestralingstherapie zijn niet geschikt. 7. Bekende hersenmetastasen of een craniale epidurale aandoening behalve indien adequaat behandeld met radiotherapie en/of chirurgie (waaronder radiochirurgie) en gedurende ten minste 8 weken voor randomisatie stabiel is. Proefpersonen die neurologisch symptomatisch zijn of een systemische behandeling met corticosteroiden krijgen op het geplande tijdstip van randomisatie komen niet in aanmerking. 8. Concomitante antistolling met orale anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine, directe trombineremmers en

Factor Xa-remmers) of bloedplaatjesremmers (bijvoorbeeld clopidogrel), met uitzondering van de volgende toegestane anticoagulantia: • Lage dosis aspirine voor cardioprotectie (volgens lokale richtlijnen) en lage dosis laagmoleculairgewichtheparine (LMWH). 9. Toediening van een levend, verzwakt vaccin binnen 30 dagen vo*o*r randomisatie. 10. Proefpersonen die niet kunnen worden beoordeeld met een driefasen CT-scan of MRI (magnetische resonantiebeeldvorming) van de lever vanwege allergie of andere contra-indicatie voor zowel CT- als MRI-contrastmiddelen. 11. De proefpersoon heeft een ongecontroleerde, significante intercurrente of recente (in de laatste 3 maanden voor de randomisatie [tenzij hieronder anders vermeld]) ziekte, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, de volgende aandoeningen: a. Hart- en vaataandoeningen en hartaandoeningen: i. Congestief hartfalen (CHF) klasse III of IV, zoals gedefinieerd door de New York Heart Association, onstabiele angina pectoris, ernstige hartritmestoornissen. ii. Oncontroleerbare hypertensie, gedefinieerd als aanhoudende bloeddruk (BP) > 140 mm Hg systolisch of > 90 mm Hg diastolisch, ondanks optimale behandeling met antihypertensiva. iii. Beroerte (waaronder transie*nte ischemische aanval [TIA]), myocardinfarct (MI) of een ander ischemisch of trombo-embolisch voorval (zoals diepe veneuze trombose [DVT], longembolie) binnen 6 maanden vo*o*r randomisatie. iv. Voorgeschiedenis van risicofactoren voor torsades de pointes (bv. lang QT syndroom). b. Gastro-intestinale (GI) aandoeningen waaronder aandoeningen geassocieerd met een hoog risico op perforatie of fistelvorming: i. Tumoren die gastro-intestinale tractus invaderen, actieve peptisch ulcusziekte, inflammatoire darmziekte, diverticulitis, cholecystitis, symptomatische cholangitis of appendicitis, acute pancreatitis of acute obstructie van ductus pancreaticus of ductus biliferi, of maaguitgangobstructie. ii. Abdominale fistel, gastro-intestinale perforatie, darmobstructie, of intra-abdominaal abces binnen 6 maanden vo*o*r randomisatie. Volledige genezing van een intra abdominaal abces moet bevestigd zijn vo*o*r randomisatie. iii. Maag- of oesofagusspataderen die niet of onvoldoende behandeld zijn en bloeden of een hoog risico hebben op bloeden. Proefpersonen die gedurende ten minste 6 maanden vo*o*r randomisatie behandeld zijn met adequate endoscopische therapie (volgens de behandelstandaard van de instelling) zonder episoden van terugkerende gastro-intestinale bloedingen die een transfusie of ziekenhuisopname vereisen, komen wel in aanmerking. c. Klinisch significante hematurie, haematemesis of haemoptysis van > 0,5 theelepel (2,5 ml) rood bloed, of andere voorgeschiedenis van significante bloedingen (zoals pulmonale bloeding) binnen 3 maanden vo*o*r randomisatie. d. Pulmonale laesie(s) met cavitatie of een bekende manifestatie van endobronchiale ziekte. e. Laesies die een groot bloedvat invaderen, met inbegrip van, maar niet beperkt tot: vena cava inferior, arteria pulmonaris of aorta. Proefpersonen met laesies die het intrahepatische vaatstelsel invaderen, waaronder de vena porta, de vena hepatica en de arteria hepatica, komen wel in aanmerking. f. Andere klinisch significante aandoeningen, zoals: i. Actieve of voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of immunodeficie*ntie, met inbegrip van, maar niet beperkt tot myasthenia gravis, myositis, auto-immuunhepatitis, gegeneraliseerde lupus erythematosus, reumatoi*de artritis, psoriatische

artritis, inflammatoire darmziekte, antifosfolipiden-antistoffensyndroom, Wegener-granulomatose, Sjo*gren-syndroom, Guillain-Barre*-syndroom of multiple sclerose (zie Bijlage E voor een uitgebreide lijst met auto-immuunziekten en immunodeficië*nties). Proefpersonen met de volgende aandoeningen komen wel in aanmerking voor het onderzoek: • Een voorgeschiedenis van auto-immunitaire hypothyreoï*die en gebruik van schildklierhormoonvervanging • Gecontroleerde type 1 diabetes mellitus en gebruik van insulinebehandeling • Astma waarvoor periodiek gebruik van bronchusverwijders nodig is • Eczeem, psoriasis, lichen simplex chronicus of vitiligo met alleen dermatologische manifestaties, op voorwaarde dat aan de volgende voorwaarden is voldaan: o Huiduitslag bedekt < 10% van het lichaamsoppervlak o Ziekte is goed controleerbaar bij baseline en vereist alleen laaggedoseerde topische corticosteroï*den o Geen acute exacerbaties van de onderliggende aandoening waarvoor psoraleen plus bestraling met ultraviolet licht (UVA), methotrexaat, retinoï*den, biologische middelen, orale calcineurineremmers, of corticosteroï*den met hoge potentie of voor orale inname nodig waren in de voorgaande 12 maanden ii. Aandoening waarvoor systemische behandeling met ofwel corticosteroï*den (≥ 10 mg prednison of equivalent per dag) ofwel met andere immunosuppressieve geneesmiddelen nodig is binnen de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie. Opmerking: geï*nhaleerde, intranasale, intra-articulaire en topische corticosteroï*den en mineralocorticoï*den zijn toegestaan. Tijdelijk gebruik van systemische corticosteroï*den voor allergische aandoeningen zoals contrastmiddelallergie is toegestaan. iii. Actieve infectie die systemische behandeling vereist, bekende voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficië*ntievirus (HIV) of een aan het immunodeficië*ntiesyndroom (AIDS) gerelateerde ziekte, of een bekende positieve tuberculinetest na tuberculose-infectie. Proefpersonen met actieve virale hepatitis B infectie en onder controle met antivirale therapie, komen wel in aanmerking (zie inclusie criterium 3). Proefpersonen met actieve, oncontroleerbare virale hepatitis C-infectie komen in aanmerking op voorwaarde dat de leverfunctie voldoet aan de geschiktheidscriteria en de ziekte volgens de lokale behandelstandaard van de instelling wordt gevolgd (opmerking: antivirale behandeling van HCV is toegestaan na goedkeuring door de sponsor). Proefpersonen met een voorgeschiedenis van COVID-19 moeten minstens 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie hersteld zijn van de ziekte. iv. Voorgeschiedenis van idiopathische pulmonale fibrose, organiserende pneumonie, geneesmiddelgeï*nduceerde pneumonitis, idiopathische pneumonitis of bewijs van actieve pneumonitis op de CT-scan van de borstkas tijdens de screening. v. Ernstige wond/ulcus/botbreuk die niet geneest. vi. Malabsorptiesyndroom. vii. Symptomen van schildklierdisfunctie met bevestiging door een schildklierfunctietest (opmerking: asymptomatische proefpersonen met een geï*soleerd abnormaal vrij thyroxine [FT4] zijn geschikt voor deelname) viii. Matig tot ernstig afgenomen leverfunctie (Child-Pugh B of C). ix. Vereiste hemodialyse of peritoneale dialyse. x. Voorgeschiedenis van transplantatie van een solide orgaan, waaronder levertransplantatie of allogeneï*sche stamceltransplantatie. Zie sectie J. voor het vervolg.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-08-2019
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cabometyx
Generieke naam:	cabozantinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nexavar
Generieke naam:	sorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tecentriq
Generieke naam:	atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl

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	EUCTR2018-003354-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03755791
CCMO	NL68454.018.19