

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van Cabozantinib (XL184) bij proefpersonen met radiojodium-refractaire gedifferentieerde schildklierkanker bij wie er progressie is na vorige VEGFR gerichte therapie

Gepubliceerd: 06-03-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van het effect van cabozantinib vergeleken met placebo op de PFS en de ORR bij proefpersonen met RAI refractaire DTC die progressie hebben vertoond na eerdere op VEGFR gerichte therapie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52807

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

XL184-311

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

radioactief jodium-refractaire gedifferentieerde schildklierkanker; schildklierkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Exelixis, Inc.

Overige ondersteuning: the sponsor; Exelixis; Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cabozantinib, placebo gecontroleerd, Schildklierkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- Progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 door een geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC, blinded independent review committee)
- Objectief responspercentage (ORR) volgens RECIST 1.1 door de BIRC

Secundaire uitkomstmaten

Aanvullende eindpunten:

- Totale overleving (OS)
- Duur van de objectieve tumorrespons
- Veiligheid en verdraagbaarheid
- Farmacokinetiek (PK) van cabozantinib
- Verband tussen veranderingen in biomarkers, serumthyroglobuline (Tg), circulerende tumorcellen (CTC*s) en/of circulerend DNA (ctDNA) bij de baseline en na de baseline met behandeling en/of er kunnen beoordelingen van klinische uitkomsten worden uitgevoerd
- Verandering in mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten,

pijn/ongemak, angst/depressie en algemene gezondheid, beoordeeld met de gezondheidsvragenlijst van EuroQol (EQ-5D-5L)

- Gebruik van gezondheidszorg

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cabozantinib is een oraal kankerbestrijdend middel dat dat is goedgekeurd in de Verenigde Staten en in andere landen waaronder deze van de Europese Unie en in andere regio's wereldwijd voor de behandeling van patiënten met bepaalde types van gevorderde nierkanker (niercelcarcinoom), leverkanker (hepatocellulair carcinoom) en schildklierkanker (medullaire schildklierkanker). Er wordt momenteel onderzoek gedaan naar cabozantinib en de behandeling van patiënten met verschillende soorten kanker, waaronder uw soort kanker. Cabozantinib wordt beschouwd als een onderzoeksgeneesmiddel voor gebruik bij radiojodium-refractaire DTC (kanker die niet reageert op behandeling met radioactief jodium) omdat het niet is goedgekeurd voor dit doel door regelgevende autoriteiten. Tot dusver werd cabozantinib in het algemeen goed verdragen door schildklierkankerpatiënten bij de doses die worden gebruikt tijdens dit onderzoek.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van het effect van cabozantinib vergeleken met placebo op de PFS en de ORR bij proefpersonen met RAI refractaire DTC die progressie hebben vertoond na eerdere op VEGFR gerichte therapie.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar cabozantinib. In beide behandelingsgroepen wordt aan de proefpersonen de beste ondersteunende zorg (BSC, best supportive care) verstrekt. De PFS en ORR (de coprimaire werkzaamheidseindpunten) worden door de BIRC geëvalueerd. Ongeveer 300 geschikte proefpersonen worden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar cabozantinib of placebo.

De onderzoeksdeelname van de proefpersonen bestaat uit de volgende perioden:
Periode vóór de behandeling: Potentiële proefpersonen worden gescreend om te bepalen of ze voldoen aan de vereiste geschiktheidscriteria.
Screeningsbeoordelingen met betrekking tot de geschiktheid moeten binnen 28

dagen vóór de randomisatie worden uitgevoerd, tenzij anders gespecificeerd.

Behandelperiode: Proefpersonen die aan alle geschiktheidscriteria voor het onderzoek voldoen, worden in een verhouding van 2:1 willekeurig toegewezen aan de volgende behandelingsgroepen:

- Cabozantinibgroep: Orale cabozantinib (60 mg) dagelijks (q.d.)
- Placebogroep: Orale op cabozantinib lijkende placebo q.d.

De randomisatie wordt gestratificeerd door:

- Ontvangst van eerdere lenvatinib (ja vs. nee)
- Leeftijd bij geïnformeerde toestemming (≤ 65 jaar vs. > 65 jaar)

In beide groepen worden de proefpersonen behandeld met BSC. Niet-protocolaire antikankertherapie (NPACT, nonprotocol anticancer therapy) is niet toegelaten.

Cross-overfase: Omdat de proefpersonen in de onderzoekspopulatie beperkte behandelingsmogelijkheden hebben, en om de kans op differentiële uitval bij naar placebo gerandomiseerde proefpersonen te minimaliseren, mogen, met betrekking tot het eindpunt van door de BIRC beoordeelde PFS, geschikte proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar placebo overstappen naar cabozantinib als ze radiologische ziekteprogressie (DP, disease progression) volgens RECIST 1.1 hebben die is bevestigd door de BIRC. Om dit mogelijk te maken:

- wordt een real-time dual-reader BIRC-beoordeling van radiologische beelden volgens RECIST 1.1 gebruikt om objectieve radiologische DP tegelijkertijd met de onderzoeksdeelname van de proefpersoon te documenteren.
- kunnen onderzoekers op het moment van de door de onderzoeker bepaalde radiologische progressie volgens RECIST 1.1, de sponsor verzoeken om bevestiging door de medische monitor (of aangewezen persoon) van de door de BIRC bepaalde radiologische DP.
- Voor proefpersonen met door de BIRC bevestigde radiologische DP:
- Na goedkeuring door de medische monitor (of aangewezen persoon) van de sponsor, mogen onderzoekers individuele proefpersonen deblinderen via het interactieve responstechnologie (IRT) -systeem.
- Gedeblindeerde proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar placebo hebben de volgende mogelijkheden:
- De onderzoeker mag dergelijke proefpersonen, als ze ervoor in aanmerking komen (zie Bijlage B), de mogelijkheid bieden om over te stappen naar de cross-overfase om cabozantinib te krijgen en onderzoeksbeoordelingen volgens Bijlage B te ondergaan.
- Dergelijke proefpersonen die niet in aanmerking komen of ervoor kiezen om niet over te stappen naar cabozantinib, moeten stoppen met de onderzoeksbehandeling en doorgaan met beoordelingen na de behandeling zoals beschreven in.
- Gedeblindeerde proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar cabozantinib mogen de onderzoeksbehandeling voortzetten als de onderzoeker van mening is dat de proefpersoon daar nog steeds klinisch baat bij ondervindt. De onderzoeksbeoordelingen moeten worden voortgezet volgens Bijlage A.
- Proefpersonen zonder radiologische progressie volgens de BIRC worden niet

gedeblindeerd en moeten doorgaan met de geblindeerde onderzoeksbehandeling en onderzoeksbeoordelingen volgens het schema in Bijlage A ondergaan.

Einde van de onderzoeksbehandeling: De proefpersonen krijgen de geblindeerde onderzoeksbehandeling of de gedeblindeerde behandeling met cabozantinib zolang ze daar volgens de onderzoeker klinisch baat bij blijven ondervinden of totdat er sprake is van onaanvaardbare toxiciteit of de noodzaak voor een niet-protocollaire systemische antikankerbehandeling. De behandeling mag na radiologische progressie voortgezet worden zolang de onderzoeker van mening is dat de proefpersoon klinisch baat bij de onderzoeksbehandeling blijft ondervinden en dat het mogelijke voordeel van voortzetting van de onderzoeksbehandeling opweegt tegen het mogelijke risico.

Periode na de behandeling: De eindbeoordeling van de veiligheid zal plaatsvinden bij het bezoek voor follow-up na de behandeling, 30 (+14) dagen na de datum van de beslissing om de onderzoeksbehandeling stop te zetten, tenzij wordt bepaald dat er nog een AE (adverse event, ongewenst voorval) van graad 3/4 of een ernstige AE (SAE, serious adverse event, ernstig ongewenst voorval) aanwezig is (het voorval wordt dan opgevolgd tot het verdwenen is).

Radiologische tumorbeoordelingen en beoordelingen van de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (HRQOL, health-related quality of life) (EQ-5D-5L) worden voortgezet volgens het in het protocol gedefinieerde schema (Bijlage A) ten opzichte van de datum van randomisatie, ongeacht of de onderzoeksbehandeling wordt gegeven, verminderd, onderbroken of stopgezet, inclusief voor proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar placebo en die overstappen naar cabozantinib (Bijlage B). Dientengevolge moeten deze beoordelingen voor bepaalde proefpersonen misschien plaatsvinden in de periode na de behandeling, inclusief na de eindbeoordeling van de veiligheid.

Daarnaast wordt na het bezoek voor follow-up na de behandeling ongeveer om de 12 weken contact opgenomen met de proefpersonen om de overlevingsstatus te beoordelen en om ontvangst van NPACT en de verdere progressiestatus te documenteren. Er moet alles in het werk worden gesteld om deze voor het protocol specifieke evaluaties uit te voeren, tenzij de toestemming voor niet-interventionele onderzoeksbeoordelingen wordt ingetrokken.

Voltooiing van het onderzoek per land of per centrum: Op het moment dat de onderhoudsfase wordt opgestart, wordt het onderzoek in centra en in landen als voltooid beschouwd als alle proefpersonen de veiligheidsfollow-up na de behandeling hebben voltooid.

Onderhoudsfase: Nadat de primaire werkzaamheidseindpunten zijn geanalyseerd en als de sponsor heeft bepaald dat er voldoende gegevens zijn verzameld om alle onderzoekseindpunten goed te evalueren om, voor regelgevende doeleinden, het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van het experimentele geneesmiddel in dit onderzoek vast te stellen, zal het onderzoek beginnen met de overgang naar de onderhoudsfase.

Als overgangsstap vóór het opstarten van de onderhoudsfase worden alle geblindeerde onderzoeksproefpersonen gedeblindeerd en worden de onderzoekscentra op de hoogte gesteld van hun gerandomiseerde behandelingstoewijzingen.

- Gedeblindeerde proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar placebo hebben de volgende mogelijkheden:
 - o De onderzoeker mag dergelijke proefpersonen, als ze ervoor in aanmerking komen (zie Bijlage B), de mogelijkheid bieden om over te stappen naar de cross-overfase om cabozantinib te krijgen en onderzoeksbeoordelingen volgens Bijlage B te ondergaan.
 - o Dergelijke proefpersonen die niet in aanmerking komen of ervoor kiezen om niet over te stappen naar cabozantinib, moeten stoppen met de onderzoeksbehandeling en doorgaan met beoordelingen na de behandeling zoals beschreven in.
- Gedeblindeerde proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar cabozantinib mogen de onderzoeksbehandeling voortzetten als de onderzoeker van mening is dat de proefpersoon daar nog steeds klinisch baat bij ondervindt. De onderzoeksbeoordelingen moeten worden voortgezet volgens Bijlage A.

Na de datum dat het hele onderzoek is gedeblindeerd, krijgen de onderzoekscentra 8 weken om de geschiktheid te bepalen en te beginnen met de toediening van de cross-over behandeling met cabozantinib aan geschikte proefpersonen die waren gerandomiseerd naar placebo; daarna wordt geen verdere cross-over meer toegestaan.

Zodra het bezoek in week 9 op dag 1 (W9D1) in de cross-overfase is afgelegd door de laatste proefpersoon op placebo die naar cabozantinib overstapte, en nadat het centrum op de hoogte is gebracht door de sponsor, eindigt de overgangsperiode en begint het onderzoek met de onderhoudsfase.

In de onderhoudsfase moeten de proefpersonen worden opgevolgd zoals beschreven in Bijlage C. Proefpersonen die op de onderzoeksbehandeling blijven, blijven deze krijgen totdat er aan een criterium voor in het protocol gedefinieerde stopzetting is voldaan. Proefpersonen moeten periodieke veiligheidsbeoordelingen (waaronder tests in het lokale laboratorium) en tumorbeoordelingen ondergaan; de aard en frequentie van deze beoordelingen moeten volgens de zorgstandaard zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de onderzoeker om ervoor te zorgen dat de bezoeken door de proefpersonen vaak genoeg plaatsvinden en dat er adequate beoordelingen worden uitgevoerd om de veiligheid van de proefpersoon te verzekeren.

Proefpersonen die in de onderhoudsfase met de onderzoeksbehandeling stoppen, of die al eerder met de onderzoeksbehandeling waren gestopt maar het bezoek voor follow-up na de behandeling nog niet hadden afgelegd op het moment van de overgang naar de onderhoudsfase, zullen de eindbeoordeling van de veiligheid bij het bezoek voor follow-up na de behandeling ondergaan. Bij aanvang van de onderhoudsfase is voor proefpersonen die het bezoek voor follow-up na de behandeling hebben afgelegd geen verdere follow-up meer vereist.

De database van het klinische onderzoek wordt gesloten bij aanvang van de onderhoudsfase. Alleen gegevens die zijn verzameld vóór de invoering van de onderhoudsfase worden in een klinisch onderzoeksrapport gerapporteerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen nemen onderzoeksmedicatie (tabletten met 60 mg of 20 mg cabozantinib of een daarop gelijkende placebo) eenmaal daags oraal. De proefpersonen blijven de onderzoeksbehandeling voortzetten zolang ze volgens de onderzoeker klinisch baat blijven ondervinden of tot onaanvaardbare toxiciteit, de noodzaak voor niet-protocolaire systemische antikankerbehandeling, of andere redenen voor stopzetting van de behandeling. De toegewezen (en hoogste toegestane) dosis is 60 mg q.d. Er worden twee dosisverlagingen van de orale onderzoeksmedicatie (cabozantinib of een daarop gelijkende placebo) toegestaan (40 mg q.d. en 20 mg q.d.). Als comparator worden placebotabletten gebruikt die lijken op cabozantinibtabletten.

Inschatting van belasting en risico

Zie het schema van bezoeken, onderzoeken en procedures in Appendix A (pagina 133-137) 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

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria

1. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van DTC, met inbegrip van de volgende subtypes (Opmerking: resultaten van een eerdere biopsie worden aanvaard):
 - a. Papillair schildkliercarcinoom (PTC) met inbegrip van histologische varianten van PTC zoals de folliculaire variant, *tall cell*, cilindrische cel, *cribriform-morular*, solide, oxyfil, Warthin achtig, trabeculair, tumor met nodulaire fasciitis-achtige stroma, Hürtle-celvariant van papillair carcinoom, slecht gedifferentieerd.
 - b. Folliculair schildkliercarcinoom (FTC) met inbegrip van histologische varianten van FTC zoals Hürtle-cel, clear cell, insulair, en slecht gedifferentieerd.
2. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 op beeldvorming met computertomografie/magnetische resonantie (CT/MRI) uitgevoerd binnen 28 dagen vóór de randomisatie
3. Moet eerder behandeld zijn met of niet geschikt zijn geacht voor behandeling met jodium-131 voor DTC
4. Moet eerder behandeld zijn met ten minste een van de volgende op VEGFR gerichte TKI*s voor DTC: lenvatinib of sorafenib.
(Opmerking: maximaal twee eerdere op VEGFR gerichte TKI*s zijn toegestaan met inbegrip van (maar niet beperkt tot) lenvatinib en sorafenib.)
5. Moet gedocumenteerde radiologische progressie volgens RECIST 1.1 volgens de onderzoeker hebben gehad tijdens of na behandeling met een op VEGFR gerichte TKI alvorens te starten met de volgende antikankerbehandeling (wat behandeling in dit onderzoek kan zijn)
6. Herstel van toxiciteiten die verband hielden met vorige behandelingen naar de uitgangswaarde of $\leq$ graad 1 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5 [CTCAE v5]), tenzij de AE(*s) klinisch niet-significant zijn en/of stabiel met ondersteunende therapie
7. Leeftijd $\geq$ 16 jaar op de dag van toestemming
8. Eastern Cooperative Oncology Group-prestatiestatus (ECOG PS) van 0 of 1
9. Adequate orgaan- en beenmergfunctie gebaseerd op voldoen aan alle volgende laboratoriumcriteria binnen 10 dagen vóór de randomisatie:
 - a. Absoluut neutrofielenaantal $\geq$ 1500/mm³ ($\geq$ 1,5 GI/l) zonder ontvangst van

ondersteuning met granulocyt-koloniestimulerende factor binnen 2 weken vóór de monsterafname bij de laboratoriumscreening

b. Bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \text{ G/l}$) zonder ontvangst van transfusie binnen 2 weken vóór de monsterafname bij de laboratoriumscreening

c. Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$ ($\geq 90 \text{ g/l}$) zonder ontvangst van transfusie binnen 2 weken vóór de monsterafname bij de laboratoriumscreening

d. Alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), en alkalische fosfatase (ALP) $\leq 3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN, upper limit of normal) ALP $\leq 5 \times$ ULN als de proefpersoon gedocumenteerde botmetastasen heeft

e. Bilirubine $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN). Voor proefpersonen met bekende ziekte van Gilbert $\leq 3 \times$ ULN

f. Creatinine in serum $\leq 2,0 \times$ ULN of creatinineklaring $\geq 30 \text{ ml/min}$ ($\geq 0,5 \text{ ml/sec}$) berekend aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule (zie Tafel 5 2 voor de Cockcroft-Gault-formule)

g. Proteïne/creatinine verhouding in urine (UPCR, urine protein/creatinine ratio) $\leq 1 \text{ mg/mg}$ ($\leq 113,2 \text{ mg/mmol}$)

10. Moet thyroxine-onderdrukkende therapie krijgen en de TSH-waarde moet onder de benedengrens van de referentiewaarden liggen of lager dan $0,50 \text{ mIE/l}$ ($< 0,50 \mu\text{IE/ml}$) zijn, wat het laagst is, binnen 28 dagen vóór de randomisatie.

(Opmerking: als hormoonsubstitutie therapie wordt verdragen moet worden gestreefd naar een TSH-waarde van $\leq 0,1 \text{ mIE/l}$.)

11. In staat zijn om de vereisten van het protocol te begrijpen en na te leven en ondertekende geïnformeerde toestemming (of geïnformeerde instemming en toestemming door de ouder(s)/voogd voor proefpersonen < 18 jaar) kunnen geven

12. Seksueel actieve vruchtbare proefpersonen en hun partners moeten akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethoden die alleen of in combinatie resulteren in een faalpercentage van minder dan 1% per jaar bij consequent en correct gebruik tijdens het verloop van het onderzoek en gedurende 4 maanden na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling. Voor vrouwen bestaan dergelijke methoden uit gecombineerde hormonale anticonceptie (oraal, intravaginaal, dermaal), hormonale anticonceptie met alleen progestageen die gepaard gaat met remming van de ovulatie (orale, injecteerbare hormonale anticonceptie, implanteerbare hormonale anticonceptie), plaatsing van een koperspiraaltje of plaatsing van een hormoonspiraaltje. Mannen moeten akkoord gaan met het gebruik van een barrièremethode (bijv. condoom) tenzij ze een vasectomie hebben laten uitvoeren.

13. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd mogen bij de screening niet zwanger zijn. Vrouwelijke proefpersonen worden als vruchtbaar beschouwd tenzij aan een van de volgende criteria wordt voldaan: permanente sterilisatie, (hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale oöforectomie) of gedocumenteerde postmenopauzale toestand (gedefinieerd als 12 maanden amenorroe bij een vrouw ouder dan 45 jaar in afwezigheid van andere biologische of fysiologische oorzaken. Daarnaast moeten vrouwen jonger dan 55 jaar een serumspiegel van follikelstimulerend hormoon (FSH) van $> 40 \text{ mIE/ml}$ hebben om de menopauze te bevestigen. Opmerking: documentatie kan een beoordeling van medische dossiers, een lichamelijk onderzoek, of een gesprek over de medische

voorgeschiedenis door het onderzoekspersoneel inhouden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met een van de volgende:
 - a. Cabozantinib
 - b. Selectieve kleine molecule BRAF-kinaseremmer (bijv. vemurafenib, dabrafenib)
 - c. Meer dan 2 op VEGFR gerichte TKI*s (bijv. lenvatinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, vandetanib)
 - d. Meer dan 1 behandeling met een immuuncheckpointremmer (bijv. op PD-1 of PD-L1 gericht middel)
 - e. Meer dan 1 behandeling met systemische chemotherapie (gegeven als monotherapie of in combinatie met een ander chemotherapeutisch middel)
2. Ontvangst van een type kleine molecule kinaseremmer (waaronder experimentele kinaseremmer) binnen 2 weken of 5 halfwaardetijden van het middel, wat het langst is, vóór de randomisatie
3. Ontvangst van een type antikankerantilichaam (waaronder experimentele antilichamen) of systemische chemotherapie binnen 4 weken vóór de randomisatie
4. Ontvangst van radiotherapie voor botmetastase binnen 2 weken of een andere radiotherapie binnen 4 weken vóór de randomisatie Proefpersonen met klinisch relevante aanwezige complicaties van eerdere radiotherapie die niet volledig zijn verdwenen, komen niet in aanmerking (bijv. oesofagitis als gevolg van bestraling of andere ontsteking van de ingewanden).
5. Bekende hersenmetastasen of craniale epidurale ziekte, tenzij adequaat behandeld met radiotherapie en/of chirurgie (waaronder radiochirurgie) en stabiel gedurende ten minste 4 weken vóór de randomisatie. Geschikte proefpersonen mogen geen neurologische symptomen hebben en geen behandeling met corticosteroïden krijgen op het moment van de randomisatie.
6. Gelijktijdige antistolling met orale anticoagulantia (bijv. warfarine, directe trombine- en factor Xa-remmers) of bloedplaatjesremmers (bijv. clopidogrel), met uitzondering van de volgende toegestane anticoagulantia:
 - Laaggedoseerde aspirine voor hartbescherming (volgens de lokaal geldende richtlijnen) en laaggedoseerde laagmoleculairgewichtheparines (LMWH*s)
 - Antistolling met therapeutische doses LMWH bij proefpersonen zonder bekende hersenmetastasen die een stabiele dosis LMWH gebruiken gedurende ten minste 6 weken vóór de randomisatie en die geen klinisch significante bloedingscomplicaties van de antistollingsbehandeling of de tumor hebben gehad
7. De proefpersoon heeft een ongecontroleerde, significante bijkomende of recente ziekte, met inbegrip van, maar niet beperkt tot de volgende aandoeningen:
 - a. Cardiovasculaire aandoeningen:
 - i. Congestief hartfalen klasse 3 of 4 zoals gedefinieerd volgens de New York Heart Association, onstabiele angina pectoris, ernstige hartritmestoornissen
 - ii. Ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als een aanhoudende bloeddruk van

> 150 mmHg systolisch of > 100 mmHg diastolisch, ondanks optimale antihypertensieve behandeling

iii. Beroerte (waaronder transient ischemic attack [TIA]), myocardinfarct, of een ander ischemisch voorval, of trombo-embolisch voorval (bijv. diepe veneuze trombose [DVT], longembolie) binnen 6 maanden vóór de randomisatie.

Proefpersonen met een recentere diagnose van DVT worden toegelaten indien stabiel, asymptomatisch en behandeld met LMWH gedurende ten minste 6 weken vóór de randomisatie.

b. Gastro-intestinale aandoeningen (bijv. malabsorptiesyndroom of maaguitgangobstructie), waaronder die geassocieerd met een hoog risico op perforatie of fistelvorming:

i. Tumoren die het maag-darmstelsel binnendringen, actieve maagzweer, inflammatoire darmziekte, colitis ulcerosa, diverticulitis, cholecystitis, symptomatische cholangitis of appendicitis, acute pancreatitis of acute obstructie van het pancreas- of galkanaal, of maaguitgangobstructie

ii. Abdominale fistel, GI-perforatie, darmobstructie, of intra-abdominaal abces binnen 6 maanden vóór de randomisatie

Opmerking: volledig herstel van een intra-abdominaal abces moet worden bevestigd vóór de randomisatie

c. Klinisch significante hematemese of hemoptyse van > 0,5 theelepel (> 2,5 ml) van rood bloed of voorgeschiedenis van een andere significante bloeding binnen 3 maanden vóór de randomisatie

d. Holtevormende pulmonale laesie(s) of bekende verschijnselen van endobronchiale ziekte

e. Laesies die grote longbloedvaten binnendringen

f. Andere klinisch significante aandoeningen, zoals:

- Actieve infectie waarvoor een systemische behandeling nodig is, infectie met humaan immunodeficiëntievirus of aan verworven immunodeficiëntiesyndroom gerelateerde ziekte, of chronische hepatitis B of C-infectie
- Ernstige niet-genezend(e) wond/ulcus/botfractuur
- Malabsorptiesyndroom
- Matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B of C)
- Noodzaak voor hemodialyse of peritoneale dialyse
- Ongecontroleerde diabetes mellitus
- Voorgeschiedenis van transplantatie van een vast orgaan

8. Grote operatie (bijv. GI-chirurgie, verwijdering of biopsie van hersenmetastase) binnen 8 weken vóór de randomisatie. Volledige wondgenezing na een grote operatie moet zijn opgetreden 4 weken vóór de randomisatie en na een kleine operatie (bijv. eenvoudige excisie, tandextractie) ten minste 10 dagen vóór de randomisatie. Proefpersonen met klinisch relevante aanwezige complicaties van een eerdere operatie komen niet in aanmerking.

9. Gecorrigeerd QT-interval berekend met de Fridericia-formule (QTcF) > 500 ms binnen 28 dagen vóór de randomisatie

Opmerking: als er op één ecg een QTcF met een absolute waarde van > 500 ms is te zien, moeten er twee aanvullende ecg's worden uitgevoerd met ongeveer 3 minuten ertussen binnen 30 minuten na het eerste ecg, en het gemiddelde van deze 3 opeenvolgende resultaten voor QTcF wordt gebruikt om de geschiktheid te

bepalen.

10. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven

11. Niet in staat zijn tabletten door te slikken

12. Eerder vastgestelde allergie of overgevoeligheid voor bestanddelen van de farmaceutische vormen van de onderzoeksbehandeling

13. Diagnose van een andere maligniteit binnen 3 jaar vóór de randomisatie, met uitzondering van oppervlakkige huidkankers, of lokale, laaggradige tumoren die als genezen worden beschouwd en die niet systemisch zijn behandeld

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-12-2019
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cabometyx 20 mg
Generieke naam:	cabozantinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cabometyx 60 mg

Generieke naam: cabozantinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-03-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-10-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-09-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-12-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.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	EUCTR2018-001771-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03690388
CCMO	NL68743.058.19