

HERO: Een multinationalaal, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek met parallelle groepen voor de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van relugolix bij mannen met gevorderde prostaatkanker

Gepubliceerd: 18-04-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primair: • Evalueren van het vermogen van relugolix om onderdrukking van serumtestosteron tot castraatniveau (

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50691

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MVT-601-3201

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

gevorderde prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Myovant Sciences Inc

Overige ondersteuning: Myovant Sciences GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Androgeendeprivatietherapie, Prostaatkanker, Relugolix

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- ***Aanhoudende castratie***-percentage gedefinieerd als de cumulatieve kans op testosteronsuppressie tot ≤ 50 ng/dl (1,7 nmol/l) tijdens onderzoeksbehandeling van week 5 dag 1 (onderzoeksdag 29) tot en met week 49 dag 1 (onderzoeksdag 337).

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- Beschrijven de effecten op serumtestosteron:
 - o Castratiepercentage gedefinieerd als de cumulatieve kans op testosteronsuppressie tot ≤ 50 ng/dl (1,7 nmol/l) voorafgaand aan dosering op dag 4 van week 1, voorafgaand aan dosering voorafgaand aan dosering in week 3, dag 1.
 - o ***Radicale castratie***-percentage gedefinieerd als de cumulatieve kans op testosteronsuppressie tot ≤ 20 ng/dl (0,7 nmol/l) tijdens onderzoeksbehandeling van week 25 dag 1 tot en met week 49 dag 1;
 - o Tijd tot testosteronherstel bij ongeveer 100 patiënten gerandomiseerd voor

relugolix en ongeveer 50 patiënten gerandomiseerd voor leuprolideacetaat die 48 weken behandeling voltooien en die niet van plan zijn met andere androgeendeprivatie-therapie te beginnen in de volgende 12 weken (of in de 24 weken na de laatste injectie leuprolideacetaat 3-M depot);

- Beschrijven de effecten op PSA:

- o Deel van de patiënten met bevestigde PSA-respons aan de hand van de richtlijnen van de Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 tijdens de bezoeken in week 5 [Scher, 2016];

- o Deel van de patiënten met PSA-concentratie $< 0,2$ ng/ml ($0,2$ µg/l) tijdens het bezoek in week 25;

- Absolute waarden en veranderingen vanaf baseline in de scores van het domein algemene gezondheidstoestand van de EORTC-QLQ-C30 en de subdomeinen seksuele activiteit en aan hormonale therapie gerelateerde symptomen van de EORTC-QLQ-PR25, met regelmatige intervallen gedurende de behandeling, en wanneer van toepassing gedurende de bezoeken in het kader van follow-up en/of einde behandeling;

- Absolute waarden en veranderingen vanaf baseline in de resterende domeinen van de EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-PR25, alsook de vragenlijst EuroQol EQ-5D-5L, met regelmatige intervallen gedurende de behandeling, en wanneer van toepassing gedurende de follow-upbezoeken;

- Incidentie van bijwerkingen;

- Incidentie van afwijkingen in klinische laboratoriumgegevens;

- Effecten op endocriene markers van relugolix en leuprolideacetaat gemeten als absolute waarde en verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor:
 - o LH tijdens de bezoeken op dag 4, week 5, week 25 en week 49;

 - o FSH tijdens de bezoeken op dag 4 week 5, week 25 en week 49;

 - o Dihydrotestosteron tijdens de bezoeken in week 5, week 25, en week 49; en

 - o Geslachtshormoon-bindende globuline tijdens de bezoeken in week 5, week 25 en week 49;

- Plasmaconcentraties van relugolix vóór dosering;

- PK-parameters van relugolix in plasma na enkelvoudige en herhaalde dosering zoals maximale plasmaconcentratie (C_{max}), oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve van 0 tot het einde van het toedieningsinterval ($AUC_{0-\infty}$), en tijd tot maximale plasmaconcentratie (t_{max}) bij een subgroep patiënten uit China (indien ingeschreven) en Japan tijdens het bezoek op dag 1.

- Tijd tot PSA progressie

- Deel van patiënten met bevestigde PSA progressie uit de groep die constante testosteronsuppressie heeft bereikt gedurende de 48 weken behandeling.

Verkennde eindpunten

- Algehele overleving gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot datum van overlijden vóór de sluitingsdatum voor gegevens; en
- De aanwezigheid van polymorfismen in de kiembaangen die verband houden met de hypothalamus-hypofyse-androgeen-route, prostaatkankerrisico, of met geneesmiddelmetaboliserende enzymen en transporteiwitten die betrokken zouden kunnen zijn bij de dispositie, veiligheid of werkzaamheid van relugolix. Dit zal geëvalueerd worden in een subset patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker is de meest voorkomende soort van kanker bij mannen en de tweede doodsoorzaak door kanker bij mannen in de VS en Europa. De mediaan van de leeftijd van diagnose is 70 jaar en diagnoses voor een leeftijd van 40 zijn zeldzaam. Bij Japanse mannen was prostaatkanker de vierde van de meest gediagnosticeerde kankers in 2007. De incidentie van invasieve prostaatkanker neemt toe met leeftijd; een duidelijke toename wordt gezien onder mannen van 60 jaar of ouder.

Als prostaatkanker gediagnosticeerd wordt in een stadium waar het beperkt is tot de prostaat en de directe omgeving, wordt het over het algemeen behandeld door chirurgische verwijdering van de prostaat (prostatectomie) of met bestraling. Vaak zijn deze procedures succesvol in het genezen van de ziekte. Mannen bij wie ziekteprogressie optreedt na prostatectomie of bestraling hebben gevorderde prostaatkanker. Gevorderde prostaatkanker wordt gedefinieerd als: PSA biochemische terugval na primaire chirurgie of bestralingstherapie met de bedoeling om te genezen; nieuw gediagnosticeerde uitgezaaide prostaatkanker; of gevorderde gelokaliseerde ziekte waarvoor onmiddellijke bestraling of chirurgie niet geïndiceerd is. Het genezingspercentage na chirurgie is, afhankelijk van

het stadium van de kanker, ongeveer 70% en, na bestraling, ongeveer 50 tot 60%.

Ongeveer 25% tot 30% van de mannen zal daardoor progressie hebben naar gevorderde ziekte, met uitgezaaide ziekte op het moment van diagnose. Androgenen zoals testosteron en zijn meer potente metaboliet dihydrotestosteron, zijn sterke tumor promoters voor prostaatkanker. Via de androgeenreceptor, versterken ze synergistisch het effect van andere tumor promoters of carcinogenen. Hoewel prostaatkanker vermoedelijk wordt gedreven door mutaties in andere tumorbevorderende pathways en/of door translocaties die leiden tot een verstoorde activatie van het androgeenreceptor pathway, blijven veel vroege-stadium prostaatkankercellen gevoelig of afhankelijk van circulerende androgenen. Daarom is androgeendeprivatietherapie met chirurgische of medische castratie al meer dan 60 jaar de basistherapie voor gevorderde kanker waar chirurgie geen optie was of uitgezaaide kanker. In toenemende mate wordt androgeendeprivatietherapie eerder gebruikt als een neoadjuvant/adjuvant behandeling naast bestralingstherapie of voor biochemische of klinische terugval na lokale therapieën met curatieve of palliatieve bedoelingen. Meer dan 80% van de mannen met progressie of gevorderde ziekte reageren aanvankelijk op androgeendeprivatietherapie, met verschillende maten van tumorregressie en stabilisatie. De duur en grondigheid van de respons op androgeendeprivatietherapie is vermoedelijk afhankelijk van de onderliggende tumorbiologie en last. Dus patiënten met uitzaaiingen reageren gemiddeld 2 jaar lang voor biochemisch bewijs van castratieresistentie. In contrast, patiënten met alleen biochemisch bewijs van ziekte progressie kunnen 5 jaar of langer reageren op androgeendeprivatietherapie.

Momenteel krijgen de meeste patiënten in ontwikkelde landen eerder medische dan chirurgische castratie. GnRH agonisten (bv. lang actieve leuprolide acetaat depot injecties) zijn de meest gebruikte middelen in medische castratie. Deze veroorzaken lange termijn desensitisatie en afremming van de hypothalamus-hypofyse-gonade as. Een nadeel van een agonist als GnRH is de initiële stimulatie van de as. Deze stimulatie duurt 1 tot 3 weken voor desensitisatie, wat resulteert in een verhoogd LH- en testosteronniveau en een toename van klinische symptomen. Daarbij kunnen gedurende de herhaalde GnRH-agonist depotinjecties, pieken in LH- en testosteronniveau voorkomen, hoewel de incidentie hiervan laag is. De initiële flare respons kan worden behandeld met gelijktijdige toediening van antiandrogeen, zoals bicalutamide. Recentelijk zijn GnRH antagonist, zoals degarelix, beschikbaar geworden als een alternatieve vorm van medische castratie. Degarelix, een injecteerbare peptide, is in sommige landen goed goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met gevorderde prostaatkanker. Als een GnRH antagonist, bereikt degarelix medische castratie en PSA respons in de eerste 1 of 2 weken zonder eerst als een agonist actief te zijn, waardoor behandeling met een gelijktijdige antiandrogeen niet meer nodig is. Post-hoc analyse van degarelix trials lijken erop te wijzen dat het bijkomende voordelen heeft met betrekking tot ziekterespons en secundaire terugval; hoewel, zulke verschillen bevestigingen nodig hebben in prospectieve studies. Omdat maandelijkse depotinjecties nodig

zijn, met grote volumes en bijkomende lokale reacties wordt degarelix nog niet veel gebruikt in de klinische praktijk.

Relugolix, voorheen bekend als TAK-385, is een potente en zeer selectieve, oraal toe te dienen, klein molecuul antagonist voor de menselijke GnRH receptor. Voor patiënten kan relugolix voordelen hebben die directe receptor antagonisten met zich meebrengen, waaronder een snelle onderdrukking van androgenen zonder klinische flare of verergering van de initiele toename van androgenen die veroorzaakt wordt door GnRH agonisten. Daarnaast is relugolix oraal toe te dienen.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Evalueren van het vermogen van relugolix om onderdrukking van serumtestosteron tot castraatniveau (≤ 50 ng/dl [$1,7$ nmol/l]) te bereiken en te behouden bij mannen met androgeen-gevoelige gevorderde prostaatkanker.

Secundair:

- Evalueren van het tijdsverloop en de verandering in serumtestosteron gedurende behandeling met relugolix;
- Evalueren van het tijdsverloop en de omvang van de afname van prostaatspecifiek antigeen (PSA) gedurende behandeling met relugolix;
- Evalueren van testosteronherstel na stopzetting van relugolix;
- Evalueren van de kwaliteit van leven met behulp van gevalideerde door patiëntervaringsinstrumenten;
- Evalueren van de veiligheid van relugolix 120 mg eenmaal daags bij mannen met androgeen-gevoelige gevorderde prostaatkanker;
- Evalueren van het effect van relugolix en leuprolideacetaat op endocriene farmacodynamische parameters;
- Verzamelen van gegevens over plasmaconcentraties van relugolix teneinde de populatiefarmacokinetiek (PK) en de relatie tussen blootstelling aan relugolix en serumtestosteron verder te evalueren; en
- Kenschetsen van de plasma-PK-parameters van relugolix in een subgroep patiënten uit China en Japan.

Verkenkend:

- Onderzoeken van de algehele overleving van patiënten behandeld met relugolix; en
- Onderzoeken van de bijdrage van genetisch variatie op geneesmiddelrespons.

Onderzoeksopzet

HERO is een multinationalaal, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek met parallelle groepen ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van relugolix bij patiënten met androgeen-gevoelige gevorderde prostaatkanker die

minimaal 1 jaar continue androgeendeprivatie-therapie nodig hebben. Relugolix is een orale gonadotropine-*releasing* hormoon (GnRH)-receptorantagonist die testosteron verlaagt door afscheiding van follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH) door de hypofyse te remmen. Relugolix 120 mg oraal eenmaal daags of leuprolideacetaat depotsuspensie 22,5 mg (of 11,25 mg in Japan, Taiwan en China) elke 3 maanden (3-M) via subcutane of intramusculaire injectie, zal worden toegediend aan patiënten met prostaatkanker die androgeendeprivatie-therapie nodig hebben. In dit onderzoek wordt het vermogen geëvalueerd van relugolix om onderdrukking van serumtestosteron tot castraatniveau (≤ 50 ng/dl [$1,7$ nmol/l]) te bereiken en te behouden gedurende 48 weken bij patiënten met androgeen-gevoelige gevorderde prostaatkanker. Om in aanmerking te komen voor het onderzoek moet een patiënt, naar de mening van de onderzoeker, kandidaat zijn voor minimaal 1 jaar continue androgeendeprivatie-therapie voor de behandeling van androgeen-gevoelige gevorderde prostaatkanker en geen kandidaat zijn voor chirurgische behandeling. Geschikte patiënten zijn degenen met bewijs van biochemisch recidief (stijgend PSA) na lokale primaire interventie met curatieve bedoeling, nieuw gediagnosticeerde gemetastaseerde ziekte (met uitzondering van metastasen in de hersenen) en/of gevorderde gelokaliseerde ziekte. Patiënten mogen niet eerder dan 2 maanden na instelling van androgeendeprivatie-therapie radiotherapie, cryotherapie of ultrageluid met hoge frequentie ondergaan. Patiënten kunnen meedoen als ze niet eerder androgeendeprivatie-therapie hebben gevolgd gedurende meer dan 18 maanden, en als de androgeendeprivatie-therapie minimaal 3 maanden vóór het baselinebezoek was afgerond. Als het doseringsinterval van het depot langer dan 3 maanden is, dan moet voordat de androgeendeprivatietherapie afgerond zijn voor tenminste zolang als het doseringsinterval van het depot. Patiënten die eerder zijn behandeld met taxanen of naar verwachting taxanen zullen krijgen na instelling van androgeendeprivatie-therapie worden uitgesloten, evenals patiënten die androgeendeprivatie-therapie adjuvant of neoadjuvant krijgen bij radiotherapie als primaire definitieve therapie. De uitgangswaarde van het serumtestosteron moet ≥ 150 ng/dl ($1,50$ ng/mL of $5,2$ nmol/l) zijn om te worden opgenomen. Patiënten die in dit onderzoek worden opgenomen, zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 voor oraal relugolix 120 mg eenmaal daags na een oplaaddosis van 360 mg op dag 1 of 3-M depotinjectie van leuprolideacetaat 22,5 mg (of 11,25 mg in Japan, Taiwan en China). Na randomisatie kunnen patiënten in de leuprolide acetaat arm een antiandrogeen ontvangen gedurende de eerste 4 weken of langer indien geïndiceerd naar de mening van de onderzoeker. Stratificatie van de randomisatie vindt plaats naar geografische regio, aanwezigheid van gemetastaseerde ziekte en leeftijd. Er zullen ongeveer 915 patiënten worden opgenomen in dit onderzoek in ongeveer 200 onderzoekscentra in Noord- en Zuid-Amerika, Europa en de regio Azië-Pacific. Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 28 dagen, een behandelingsperiode van 48 weken en een follow-upperiode van maximaal 90 dagen. Daarnaast kunnen, wanneer nodig, ongeplande follow-upbezoeken worden geregeld voor patiënten met onderzoeksgerelateerde veiligheidskwesties. Geschikte patiënten krijgen de onderzoeksbehandeling gedurende 48 weken.

Gedurende die tijd zullen testosteron en PSA maandelijks worden beoordeeld, en door patiënten gemelde uitkomsten (European Organisation of Research and Treatment of Cancer [EORTC] QLQ-C30, European Quality of Life 5-Dimension 5-Level questionnaire [EuroQol EQ-5D-5L]) zullen ongeveer elke 3 maanden worden beoordeeld gedurende de behandelingsperiode en vaker gedurende de follow-upperiode. Aanvullende endocriene evaluaties van serum omvatten: LH, FSH, dihydrotestosteron en geslachtshormoon-bindende globuline PK-monsters van relugolix worden gedurende de volledige duur van het onderzoek verzameld. Er zullen volledige PK-profielen worden bepaald van een subgroep patiënten in China (indien ingeschreven) en Japan. De veiligheidsbeoordelingen omvatten tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen, lichaamsfuncties, lichamelijk onderzoek, klinische laboratoriumtests, 12-afleidingen-elektrocardiogrammen (ecg), en tests m.b.t gezichtsscherpte. Patiënten met ziekteprogressie gedurende de behandelingsperiode, bij onderdrukking van testosteron tot castraatniveau (testosteronspiegel ≤ 50 ng/dl [$1,7$ nmol/l]), dienen in het onderzoek te blijven en kunnen aanvullende orale therapie, systemische antineoplastische therapie en/of radiotherapie krijgen op voorschrift van de onderzoeker. In het geval van toenemende PSA mogen patiënten enzalutamide ontvangen. Voor patiënten die andere systemische antineoplastische therapie nodig hebben gedurende de behandelingsperiode, dient de onderzoeker contact op te nemen met de medische monitor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Testproduct De relugolix-tabletten met een sterkte van 120 mg zullen beschikbaar zijn als filmomhulde tabletten met onmiddellijke afgifte, en 1 tablet (120 mg) zal eenmaal daags worden toegediend na een orale oplaaddosis van 360 mg (drie tabletten van 120 mg) op dag 1. Deze tabletten worden geleverd in flesjes van 45 tabletten en elke 4 weken aan patiënten verstrekt tijdens de geplande onderzoeksbezoeken. Er moet zijn voldaan aan alle in het protocol gespecificeerde inclusiecriteria en aan geen enkel exclusiecriteria en dit moet zijn gedocumenteerd, vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt alleen verstrekt aan geschikte patiënten die onder toezicht van de onderzoeker of geïdentificeerde subonderzoeker(s) staan. **Referentieproduct** Subcutane of intramusculaire 3 M depotinjectie van leuprolideacetaat 22,5 mg (of 11,25 mg in sommige landen in Azië) wordt toegediend in de dosis en volgens de doseringsmethode zoals goedgekeurd in de regio waar de patiënt is geïncubeerd. De 3-M depotinjectie van leuprolideacetaat wordt toegediend op dag 1 (met een antiandrogeen naar keuze, indien geïndiceerd volgens de onderzoeker, gedurende de eerste 4 weken of langer), en dan met intervallen van 12 weken gedurende 48 weken. Voorbereiding van de depotinjectie dient te geschieden volgens de aanwijzingen van de fabrikant.

Inschatting van belasting en risico

De volgende risico's en mogelijke bijwerkingen deden zich voor bij 5% of meer van de mannen met prostaatkanker die werden behandeld met relugolix.

- Opvliegers (59%)

- Vermoeid gevoel (26%)
- Staar (17%; opmerking: tijdens deze onderzoeken voerden oogartsen speciale oogcontroles uit)
- Diarree (10%)
- Gewrichtspijn (10%)
- Infectie of ontsteking van neus en keel (7%)
- Obstipatie (7%)
- Verhoging levertests [abnormaal] (6%)
- Vaak moeten plassen (6%)
- *s Nachts moeten plassen (5%)
- Hoofdpijn (6%)
- Duizeligheid (6%)
- Rugpijn (5%)
- Gewichtstoename (5%)
- Infectie of ontsteking van de bijholten (5%)
- Misselijkheid (5%)
- Pijn in armen of benen (5%)
- Verminderde gezichtsscherpte (5%)
- Urineweginfectie (5%)
- Toename van borstweefsel bij mannen (2,9%); opgenomen omdat het een bekende bijwerking is hoewel < 5%
- Nachtelijk zweten (2,3%); opgenomen omdat het een bekende bijwerking is hoewel < 5%

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die leuprolideacetaat namen:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Opvliegers
- Spontane bloeding in de huid of het slijmvlies, roodheid van de huid
- Vermoeidheid, injectiegerelateerde bijwerkingen (zie ook de lokale bijwerkingen hierboven)
- Symptomen van verkoudheid (nasofaryngitis)
- Misselijkheid, gevoel van onwel zijn (malaise), diarree, ontsteking van maag en darmen (gastro-enteritis/colitis)
- Jeuk, nachtelijk zweten
- Pijn in de gewrichten
- Onregelmatig toiletbezoek om te plassen (ook *s nachts), moeite met het op gang komen van het plassen, pijnlijke urinelozing, verminderde urineproductie
- Gevoelige borsten, zwelling van de borsten, krimpen van testikels, testikelpijn, onvruchtbaarheid, erectiestoornissen, verminderde penisgrootte
- Rillingen (episoden van overdreven bibberen samengaan met koorts), zwakte
- Verlengde bloedingstijd, veranderingen in bloedwaarden, afname in rode bloedcellen/laag aantal rode bloedcellen

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op 100 mensen)

- Urineweginfectie, plaatselijke huidinfectie

- Verslechtering van diabetes mellitus
- Abnormale dromen, depressie, verminderde zin in seks (libido)
- Duizeligheid, hoofdpijn, verandering in de gevoeligheid van de huid, slapeloosheid, smaakverstoring, reukverstoring
- Hoge bloeddruk (hypertensie), lage bloeddruk (hypotensie)
- Kortademigheid
- Obstipatie, droge mond, dyspepsie (gestoorde vertering, met symptomen zoals volle maag, pijn in de maag, boeren, misselijkheid, braken, branderig gevoel in de maag), braken
- Klam gevoel, toegenomen zweten
- Rugpijn, spierkrampen
- Bloed in de urine (hematurie)
- Blaasspasmen, vaker toiletbezoek om te plassen, niet kunnen plassen
- Vergroting van het mannelijke borstweefsel, impotentie
- Slaperigheid (lethargie), pijn, koorts
- Gewichtstoename
- Verlies van evenwicht, licht gevoel in het hoofd
- Spieraafbraak/verlies van spierweefsel na langdurig gebruik

Contactpersonen

Publiek

Myovant Sciences Inc

Sierra Point Parkway, 9th Floor 2000
Brisbane, CA 94005
US

Wetenschappelijk

Myovant Sciences Inc

Sierra Point Parkway, 9th Floor 2000
Brisbane, CA 94005
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Heeft vrijwillig het informatie- en toestemmingsformulier ondertekend en gedateerd voorafgaand aan start van enige screenings- of onderzoeksspecifieke procedure;
2. Is een man van 18 jaar of ouder op de dag van ondertekening en datering van het informatie- en toestemmingsformulier;
3. Heeft histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van adenocarcinoom in de prostaat;
4. Is, naar de mening van de onderzoeker, kandidaat voor minimaal 1 jaar continue androgeendeprivatie-therapie voor de behandeling van androgeen-gevoelige gevorderde prostaatkanker met een van de volgende klinische verschijningsvormen van de ziektestatus:
 - a. Bewijs van biochemisch (PSA) of klinisch recidief na lokale primaire interventie met curatieve bedoeling, zoals operatie, radiotherapie, cryotherapie of ultrageluid met hoge frequentie en is geen kandidaat voor een *salvage*-operatie (radiotherapie, cryotherapie of ultrageluid met hoge frequentie zijn toegestaan na 2 maanden androgeendeprivatie-therapie); of
 - b. Nieuw gediagnosticeerd androgeen-gevoelige gemetastaseerde ziekte; of
 - c. Gevorderde gelokaliseerde ziekte waarvan het niet waarschijnlijk is dat het genezen zal worden door chirurgie of bestraling met curatieve bedoeling (radiotherapie, cryotherapie of ultrageluid met hoge frequentie zijn toegestaan na 2 maanden androgeendeprivatie-therapie);
5. Heeft bij het screeningsbezoek een serumtestosteron van ≥ 150 ng/dl (1,5 ng/mL of 5,2 nmol/l);
6. Heeft bij het screeningsbezoek een PSA-concentratie van $> 2,0$ ng/ml (2,0 μ g/l) of, wanneer van toepassing, na radicale prostatectomie $> 0,2$ ng/ml (0,2 μ g/l) of na radiotherapie, cryotherapie of ultrageluid met hoge frequentie $> 2,0$ ng/ml (2,0 μ g/l) boven de postinterventionele nadir;
7. Heeft een Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-prestatiestatus) van 0 of 1 bij screening en bij baseline);
8. Is een mannelijke patiënt die, ook indien chirurgisch gesteriliseerd (d.w.z. status na vasectomie):

- a. Instemt met het gebruik van mannencondoom als hij geslachtsverkeer heeft met een vrouw die kinderen kan krijgen of een zwangere vrouw, gedurende de gehele onderzoeksperiode en tot en met 4 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel; of
- b. Instemt met volledige onthouding, wanneer dit overeenkomt met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalendermethode, ovulatiemethode, symptothermale methode, postovulatiemethode voor de vrouwelijke partner) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden;
- 9. Moet ermee akkoord gaan om geen sperma te doneren vanaf de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot en met 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
- 10. Er is een autorisatieformulier voor randomisatie ondertekend door een medische monitor van het onderzoek waarin de patiënt wordt goedgekeurd voor randomisatie in het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1. Zal, naar de mening van de onderzoeker, waarschijnlijk chemotherapie of operatieve behandeling nodig hebben binnen 2 maanden na instelling van de androgeendeprivatie-therapie;
- 2. Heeft eerder GnRH-analogen of een andere vorm van androgeendeprivatie-therapie (oestrogeen of antiandrogeen) gekregen gedurende > 18 maanden in totaal. Indien androgeendeprivatie-therapie werd gevolgd gedurende ≤ 18 maanden in totaal, dan moet die therapie zijn afgerond ten minste 3 maanden voorafgaand aan baseline. Als het doseringinterval van het depot langer dan 3 maanden is, moet de vorige ADT tenminste zolang geleden zijn als het doseringinterval van het depot;
- 3. Eerdere systemische cytotoxische behandeling voor prostaatkanker (bv. taxanen bevattend regime);
- 4. Metastasen in de hersenen van vóór klinische evaluatie;
- 5. Ingepland voor grote operatie na baseline;
- 6. Chirurgische castratie in de voorgeschiedenis;
- 7. Actieve maligniteit naast prostaatkanker, met de uitzondering van een van de volgende: adequaat behandelde basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom of in situ carcinoom van elk type; adequaat behandelde Stadium I kanker waarvan de proefpersoon momenteel in remissie is en waarvan de remissie sinds ≥ 2 jaar is; elke andere kanker waarvan de proefpersoon ziektevrij is voor ≥ 5 jaar;
- 8. Afwijkende laboratoriumwaarden bij het screeningsbezoek die duiden op een klinisch instabiele onderliggende ziekte, of de volgende laboratoriumwaarden:
 - a. Gamma-glutamyltransferase in serum $> 2,0 \times$ bovengrens van normaal (ULN);
 - b. Alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT) in serum $\leq 1,0 \times$ ULN;
 - c. Totaalbilirubine $> 1,0 \times$ ULN (tenzij gevolg van syndroom van Gilbert of als

het patroon overeenkomt met diagnose van syndroom van Gilbert) of;

d. Serumcreatinine > 2,0 mg/dl mg/dL (176.8 μ mol/L); e. Bloedplaatjes < 100 x 10³/ μ L of voorgeschiedenis van bloedingsafwijkingen; f. Hemoglobine < 10.0 g/dL (100 g/L); g. WBC < 3 x 10³/ μ L (3 GI/L); h. Absolute neutrofielentelling < 1.5 x 10³/ μ L (1.5 GI/L);;

9. HbA1c > 10% bij patiënten met eerder gediagnosticeerde diabetes. HbA1c > 8% bij patiënten met eerder ongediagnosticeerde diabetes (Uitgesloten patiënten mogen opnieuw worden gescreend na doorverwijzing en bewijs van verbeterde regulering van hun aandoening);

10. Heeft geelzucht of bekende huidige actieve leverziekte ongeacht de oorzaak, inclusief hepatitis A (hepatitis A-immunoglobuline M [IgM]-positief), hepatitis B (hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg]-positief) of hepatitis C (hepatitis C [HCV]-antilichaam-positief, bevestigd door HCV-ribonucleïnezuur);

11. Bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus;

12. In de 6 maanden voorafgaand aan baseline Dag 1: a. myocardinfarct b. instabiele angina c. instabiele symptomatische ischemische hartziekte d. NYHA klasse 3 of 4 hartfalen e. tromboembolische voorval (diep-veneuze trombose, longembolie, symptomatische cerebrovasculaire voorval) f. Enig andere significante hartziekte (pericardiale effusie, restrictieve cardiomyopathie, ernstige onbehandelde valvulaire stenose, ernstige congenitale hartziekte);

13. Deze ecg-afwijkingen zijn uitgesloten:

a. ECG bewijs van ischemie b. Q-golf infarct, tenzij geïdentificeerd 6 maanden of langer vóór het screeningsbezoek; c. QTc > 470 msec, gemeten door Fridericia's formule [QTcF=QT/RR^{0.33}]. Als de QTc verlengd is bij een patiënt met een pacemaker mag de patiënt worden opgenomen in het onderzoek na overleg met de medische monitor; e. Actieve geleidingsabnormaliteiten zoals: - Mobitz II tweedegraads hartblok zonder een permanente pacemaker in plaats; - Derdegraads hartblok zonder permanente pacemaker in plaats; - Onbehandelde supraventriculaire tachycardie (hartslag $\geq$ 120 slagen per minuut); - Klinisch significante ventriculaire aritmieën zoals ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie of torsade de pointes; - ongecontroleerd atriale fibrillatie (patiënten met chronische stabiele atriumfibrilleren die stabiele anticoagulant therapie krijgen of patiënten met een stabiel hartritme gecontroleerd door een pacemaker zijn toegestaan);

14. Ongecontroleerde hypertensie ondanks toepasselijke medische behandeling (bloeddruk in zittende positie hoger dan 160 mmHg systolisch en/of 100 mmHg diastolisch bij 2 afzonderlijke metingen niet meer dan 45 minuten na elkaar tijdens het screeningsbezoek). Patiënten mogen opnieuw worden gescreend na doorverwijzing en verdere behandeling van hypertensie;

15. Hypotensie, aangetoond aan de hand van een systolische bloeddruk < 84 mmHg op 2 herhaalde metingen met een tussentijd van ten minste 15 minuten, of behandelde actuele symptomatische orthostatische hypotensie met > 20 mmHg daling van systolische bloeddruk één minuut of langer na het aannemen van een verticale positie;

16. Bradycardie aangetoond aan de hand van een hartfrequentie van < 45 slagen per minuut op het ecg tijdens de screening of het baselinebezoek op dag 1;

17. Behandeling met een onderzoeksproduct binnen 28 dagen of 5x de halfwaardetijd, welke langer is;
18. Eerdere behandeling met relugolix in een klinisch onderzoek;
19. Patiënt is een werknemer op de onderzoekslocatie of is familie in de eerste graad (echtgeno(o)t(e), ouder, kind, broer of zus) van een werknemer op de onderzoekslocatie die betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek;; Zie a.u.b. Protocol Amendement 2 voor een volledige lijst van exclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-01-2018
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Eligard
Generieke naam:	Leuprolide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Relugolix
Generieke naam:	Relugolix

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-12-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-12-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-11-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020
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	EUCTR2017-000160-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03085095
CCMO	NL61318.028.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	22-04-2020
Datum resultaten gemeld:	02-05-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

14-01-2021