

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, fase 3-onderzoek naar Apalutamide bij patiënten met gelokaliseerde of lokaal gevorderde prostaatkanker in de categorie hoog-risico, die in aanmerking komen voor radicale prostatectomie

Gepubliceerd: 17-01-2019 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506153-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van dit onderzoek is om te bepalen of behandeling met apalutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) voor en na een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54520

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Proteus

Aandoening

- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

Prostaat kanker / adenocarcinoom van de prostaat

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag International NV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADT, Apalutamide, Prostaatkanker, Radicale prostatectomie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Percentage van deelnemers met pathologisch complete response
- Metastasevrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

- Prostaatspecifiek antigeen vrije overleving (PSA-vrije overleving)
- Overleving zonder signalen verergering prostaat kanker.
- Tijd tot volgende behandeling
- Tijd tot Metastase elders in het lichaam
- Metastase vrije overleving gebaseerd op conventionele beeldvormende onderzoeken.
- Progressievrije overleving (PFS)
- Aantal deelnemers met Adverse Events.
- Aantal deelnemers met abnormaliteiten in klinische laboratoriumtests als een meting van veiligheid en verdraagbaarheid
- Aantal deelnemers met abnormaliteiten in vitale functie als een meting van veiligheid en verdraagbaarheid
- Aantal deelnemers met abnormaliteiten in lichamelijk onderzoek als een meting

van veiligheid en verdraagbaarheid

- Aantal deelnemers die behandeltrouw blijven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 15% van de nieuw gediagnosticeerde prostaatkankers is hoog-risicoprostaatkanker. Voor patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker in de categorie hoog-risico, kan enkel een prostatectomie ontoereikend zijn. De genezingspercentages van prostatectomie zijn minder dan 30%. Hoog-risicopatiënten ervaren het hoogste recidief na prostatectomie, met progressie van de ziekte van ongeveer 50%. Patiënten met terugkerende ziekte na behandeling met lokale therapie hebben salvagetherapie nodig, die wordt geassocieerd met morbiditeit met een nadelige invloed op de kwaliteit van leven. In een retrospectieve analyse van 379 mannen die een biochemisch recidief ontwikkelden na radicale prostatectomie, werd vastgesteld dat patiënten met een Gleasonscore van 8 tot 10 vaker zouden overlijden aan prostaatkanker dan patiënten met een Gleasonscore van 7 of minder.

Er worden in de urologische literatuur verschillende definities gebruikt van hoog-risicoprostaatkanker. Patiënten met een gelokaliseerde of lokaal gevorderde hoog-risicoprostaatkanker zijn de patiënten met Gleasonscores ≥ 8 , klinisch stadium $\geq cT2c$ (ziekte in beide lobben of uitbreiding daarbuiten), een hoog baseline prostaatspecifiek antigeen (PSA; ≥ 20 ng / ml), of betrokkenheid van regionale lymfeklieren. Voor het huidige onderzoek wordt hoog-risico gedefinieerd door histologie en PSA waarde, gepast bij een onderzoek bij patiënten die in aanmerking komen voor RP met pLND.

Aan het begin van de jaren negentig lieten onderzoeken van neoadjuvante ADT (gewoonlijk 3 maanden behandeling met luteïniserend hormoonafgevend hormoonagonisten alleen of in combinatie met antiandrogenen), voornamelijk uitgevoerd bij patiënten met een lager risico, enkele voordelen zien (zoals kleinere positieve chirurgische margepercentages of tumordownstaging). Het ging hier over het algemeen echter over kleine onderzoeken, met een beperkte duur van de follow-up, dus er werden geen significante verbeteringen waargenomen in de overleving. Als zodanig wordt neoadjuvante ADT voorafgaand aan radicale prostatectomie niet als standaardbehandeling geaccepteerd. Met de goedkeuring van AR-signaleringsremmers van de nieuwe generatie zijn 4 neoadjuvante onderzoeken met 6 maanden androgeenblokkade voorafgaand aan radicale prostatectomie afgerond. In deze onderzoeken verbeterde de toevoeging van 6 maanden neoadjuvante therapie de lokale ziektecontrole ten tijden van radicale prostatectomie. Specifiek, bij patiënten met initieel niet-reseceerbare (cT3),

lokaal geavanceerde hoog-risicoprostaatcancer (met een Gleasonscore van > 8 of een PSA van >20 ng/ml), werd het gebruik van 6 maanden neoadjuvante ADT met abiraterone acetaat geassocieerd met een vermindering in androgeen concentratie in het prostaatweefsel. Dit correleerde met minder patiënten met een positieve chirurgische marge, een toename in pCR en minimale residuele ziekte zonder grote peri- of postoperatieve complicaties. Patiënten die neoadjuvante abiraterone acetaat en ADT toegediend kregen, hadden ook een lagere PSA-terugval na een mediane follow-up van 3,5 jaar. Als groep hadden ze minder vervolgbehandelingen voor prostaatcancer nodig. Zes maanden AAP met ADT in de neoadjuvante setting was beter dan 3 maanden AAP en ADT (ClinicalTrials.gov NCT00924469). De resultaten met 6 maanden hormoontherapie bleken ook beter te zijn dan met 1 of 3 maanden neoadjuvante therapie in een correlatief beeldvormend onderzoek, ondersteunend voor de verbetering die werd waargenomen in de pathologische uitkomst. Andere onderzoeken die de nieuwe generatie hormoontherapie beoordelen in de neoadjuvante setting lopen nog, zoals naar behandeling met abiraterone acetate en prednison plus ADT of enzalutamide plus ADT (ClinicalTrials.gov NCT02160353; NCT02028988 ; NCT01717053; NCT02023463) en in een neoadjuvant fase 2-onderzoek met apalutamide plus ADT (ClinicalTrials.gov NCT03124433).

Voor adjuvant gebruik van ADT hebben prospectieve gerandomiseerde onderzoeken aangetoond dat vroeg gebruik van ADT op lange termijn de overleving verlengt in vergelijking met een uitgestelde behandeling tot het optreden van ziekteprogressie. In een gerandomiseerd onderzoek onder 100 patiënten, dat bedoeld is om te bepalen of vroege ADT, de overleving verlengt bij patiënten met klierpositieve prostaatcancer, die een radicale prostatectomie en bekken-lymfadenectomie hebben ondergaan, in vergelijking met patiënten die alleen behandeld werden met ADT bij progressie van de ziekte, werd aangetoond dat vroege ADT voordelen biedt voor patiënten in vergelijking met uitgestelde behandeling. Een voorbeeld van de onderzoeken die hormoonbehandeling van de nieuwe generatie beoordelen in de adjuvante setting is een doorlopend fase 2-onderzoek, waarin enzalutamide na radicale prostatectomie geëvalueerd wordt (ClinicalTrials.gov NCT01927627 2017).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506153-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen of behandeling met apalutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) voor en na een radicale prostatectomy (RP) met pelviene lymfeklierdissectie (PLND) in deelnemers met hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde prostaat kanker resulteert in een verbetering in pathologisch complete remissie (pCR) ratio en metastasevrije overleving gebaseerd op conventionele imaging, in vergelijking met placebo plus ADT.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen achtergrondbehandeling met ADT Behandeling met de onderzoeksgeneesmiddelen begint op dag 1 van cyclus 1. De behandeling wordt onderbroken voor radicale prostatectomie en ongeveer 2 weken na de operatie weer hervat. De onderzoeksgroep krijgt dagelijks ADT plus apalutamide en de controlegroep krijgt dagelijks ADT plus placebo('s), zoals hieronder beschreven. Apalutamide/placebo. 240 mg (4 x 60 mg tabletten) Eenmaal daags.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek wordt een onafhankelijke gegevensbewakingscommissie (IDMC) aangesteld. De IDMC zal de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens tijdens het onderzoek beoordelen en aanbevelingen doen met betrekking tot het verdere verloop van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

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. Er moet sprake zijn van een histologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat
2. Er moet sprake zijn van een hoog risico, gedefinieerd door een totale Gleason score van $\geq 4+3$ (=GG 3 5) en minimaal 1 van de volgende 4 criteria:
 - Een combinatie van een Gleasonscore van $4+3$ (= GG 3) en Gleason Score 8 ($4+4$ of $5+3$) uit ≥ 6 systematische bipten (waarvan tenmiste 1 bipt met Gleason score 8 [$4+4$ or $5+3$])
 - Een combinatie van een Gleasonscore van $4 + 3$ (=GG 3) en Gleason Score 8 ($4 + 4$ of $5+3$) uit ≥ 3 systematische bipten en een PSA van ≥ 20 ng/ml (waarvan tenmiste 1 bipt met Gleason score 8 [$4+4$ or $5+3$])
 - * Een Gleasonscore van ≥ 9 (=GG 5) in ten minste 1 systematische of gericht bipt.
 - * Ten minste 2 systematische of gerichte bipten met een Gleasonscore van ≥ 8 (=GG 4), elk met $\geq 80\%$ betrokkenheid
3. Patiënten moeten door de onderzoeker beschouwd worden als in aanmerking komend voor radicale prostatectomie (RP met pLND)
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatusscore van 0 of 1
5. Eventuele anticonceptie door mannelijke deelnemers (of vrouwelijke partners van mannelijke deelnemers die aan het onderzoek deelnemen en die zwanger kunnen worden of zwanger zijn) moet in overeenstemming zijn met de plaatselijke voorschriften met betrekking tot anticonceptiemethoden voor patiënten die deelnemen aan klinische onderzoeken.
6. Kan ADT krijgen voor minstens 13 maanden, op basis van de cardiovasculaire risicobeoordeling en de beoordeling van de onderzoeker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Metastasen op afstand (klinische fase M1). Nodale ziekte onder de iliacale bifurcatie (klinische fase N1) is geen uitsluitingscriterium. Diagnostiek van metastasen op afstand (klinisch M-stadium, M0 versus M1a, M1b, M1c) en ziekte in de bekkenklieren (klinisch N-stadium; N1 versus N0) wordt beoordeeld door middel van centraal radiologisch onderzoek. Patiënten komen alleen als in aanmerking als de centrale radiologische beoordeling de klinische fase M0 bevestigt.
2. (a) Eerdere behandeling met een Androgen receptor antagonist. (b) Behandeling met GnRH voordat het ICF werd getekend.
3. Systemische of lokale behandeling voor prostaat kanker in het verleden, inclusief radiatie in het bekken gebied.
4. Gebruik van een middel in het kader van een onderzoek ≤ 4 weken vóór randomisatie, of een andere therapeutische procedure voor prostaat kanker in de voorgeschiedenis.
5. Een grote operatie ≤ 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
6. Een van de volgende zaken binnen 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosering van het onderzoeksgeneesmiddel: ernstige of onstabiele angina, myocardiaal infarct, symptomatisch congestief hartfalen, arteriële of veneuze trombo-embolische voorvallen (zoals longembolie, cerebrovasculair accident (CVA) en TIA's of klinisch significante ventriculaire aritmieën of hartziekten geclassificeerd in New York Heart Association-klasse II tot IV; ongecompliceerde diep veneuze trombose wordt niet als criterium voor uitsluiting beschouwd

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-07-2019
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Androgen Deprivatie Therapie
Generieke naam:	verschillende opties. Geen restrictie mbt het type ADT.
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Apalutamide
Generieke naam:	Erleada

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	05-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
Ander register	ClinicalTrials.gov: NCT03767244
CTIS	CTIS2023-506153-38-00
EudraCT	EUCTR2018-001746-34-NL
CCMO	NL68482.056.18