

Fase I/II, multicenter, niet-geblindeerd onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en antitumor werking van ASP9521 bij patiënten met gemetastaseerd, castratieresistente prostaatkanker

Gepubliceerd: 07-07-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het doel van dit uit drie onderdelen bestaande onderzoek van fase I/II is het beoordelen van de veiligheid, verdraagzaamheid, farmacokinetiek-farmacodynamiek (PK-PD) profiel, maximaal getolereerde dosis en antitumor effect van een dagelijkse dosis...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38103

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

9521-CL-0002 (798/118)

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

prostaatcarcinoom, Prostaatkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma

Overige ondersteuning: Astellas Pharma Global Development - Europe

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ASP9521, castratieresistente prostaatkanker, gemetastaseerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effectiviteit parameters

* Het percentage patiënten met een verlaging ten opzichte van de baseline van de PSA-concentratie in het bloed van >50% na 12 weken lang eenmaal daags een dosis ASP9521

Secundaire uitkomstmaten

Effectiviteit parameters

- * Objectieve RECIST-responsscore.
- * Totale overleving (overall survival; OS).
- * Progressievrije overleving (progression-free survival; PFS).
- * Tijd tot klinische progressie (time to clinical progression; TCP).
- * Tijd tot PSA-progressie (time to PSA progression; TPP).
- * Tijd tot radiografische progressie (time to radiographic progression; TRP).
- * CTC-aantallen en conversiepercentages.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker is wereldwijd de op twee na vaakst voorkomende vorm van kanker en de op vijf na dodelijkste kankervorm bij mannen. Met ongeveer 190.000 nieuwe gevallen is prostaatkanker de vaakst voorkomende kanker bij mannen in Europa, [Parkin et al., 2005; Boyle en Ferlay, 2005]. In Europa eist deze vorm van kanker ongeveer 80.000 doden per jaar [Ferlay et al., 2001]. De diagnose wordt het vaakst gesteld in het stadium van gelokaliseerde prostaatkanker. De keuze van de behandeling (actieve bewaking, radicale prostatectomie of enige vorm van radiotherapie) wordt gebaseerd op factoren zoals tumorkenmerken en de levensverwachting van de patiënt. Het is ook mogelijk dat de prostaatkanker zich bij de diagnose al lokaal heeft verspreid of uitgezaaid is en zich dus al buiten het prostaatbed en/of naar verder gelegen gebieden zoals bot heeft verspreid.

Prostaatspecifiek antigeen (PSA) is een glycoproteïne dat zowel door gezond als door kwaadaardig prostaatweefsel tot expressie wordt gebracht. PSA wordt bij prostaatkanker consistent tot expressie gebracht. De absolute waarde van het serum-PSA is nuttig voor het bepalen van de graad van prostaatkanker en het beoordelen van de respons op prostaatkankerbehandeling. Daarnaast worden nieuwere prognostische markers onderzocht. Voorlopige gegevens wijzen er bijvoorbeeld op dat er een verband bestaat tussen het aantal circulerende tumorcellen (CTC) bij patiënten met gemetastaseerd prostaatkanker en overleving [Scher et al., 2009].

De groei van prostaatkanker is afhankelijk van androgenen, en depletie van androgenen of het blokkeren van hun werking vormt al meer dan zes decennia een belangrijke behandelingspijler. Hormoontherapieën zijn bijvoorbeeld analogen van gonadotrofine releasing hormoon (GnRH), androgeenreceptor-antagonisten, ketoconazol en oestrogene verbindingen. Tumoren die verder groeien ondanks testosteronspiegels in het bloed op castratie-niveau, worden beschouwd als castratieresistent. In de klinische praktijk wordt de behandeling van gevorderde prostaatkanker dan ook beperkt door de ontwikkeling van resistentie tegen anti androgeentherapieën. De meeste patiënten ondergaan twee of meer hormoonmanipulaties en krijgen daarna chemotherapie aangeboden wanneer de ziekte blijft voortschrijden (richtlijnen van de European Association of Urology [EAU] uit 2010). Ondanks de initiële gevoeligheid van prostaatkanker voor hormonale strategieën, wijst een castratieresistente progressie over het algemeen op een overgang naar de dodelijke variant van de ziekte, en de meeste patiënten bezwijken uiteindelijk aan deze aandoening. Op dit moment bedraagt de mediane overleving bij de castratieresistente aandoening ongeveer twaalf maanden [Petrylak et al., 2004; Pienta en Bradley, 2006]. Van niet-hormonale behandelingen van castratieresistente prostaatkanker (CRPC), inclusief het antimetabiet docetaxel, is gebleken dat zij de mediane overleving van patiënten met gevorderde prostaatkanker die niet meer reageert op hormoontherapie, verlengen [Picus en Schultz, 1999]. Daarnaast is aangetoond

dat de doeltreffendheid van docetaxel in termen van overleving en ziekteprogressie kan worden verbeterd door het middel samen met prednison toe te dienen [Tannock et al., 2004]. De huidige richtlijnen schrijven echter voor docetaxel slechts gedurende beperkte perioden te gebruiken, en de behandeling kan ernstige bijwerkingen hebben.

De resultaten van klinische onderzoeken en studies naar de moleculaire profielen van voortschrijdende prostaatkanker tonen aan dat de androgeenreceptor functioneel blijft en dat de tumoren zouden moeten reageren op strategieën die zijn gericht op de signaleringsroute van androgeenreceptoren. Het krachtigste intracellulaire, intraprostatische androgeen, dihydrotestosteron (DHT), wordt gevormd via het standaardreactiepad van de steroïdsynthese, waarbij uit bloed afkomstig testosteron en verschillende uit bloed afkomstige bijniersteroiden betrokken zijn. DHT kan ook worden gevormd via een reactiepad waarbij progesteron optreedt als het primaire substraat (het *reactiepad via de achterdeur*) [Pienta en Bradley, 2006]. Bij het standaardreactiepad van de steroïdsynthese leveren de testes de belangrijkste bron van androgenen, voornamelijk testosteron. CRPC kan echter alternatieve reactiepaden benutten wanneer testosteron en andere androgenen niet uit de bloedsomloop kunnen worden onttrokken. Daarom wordt verwacht dat naast GnRH-agonisten/-antagonisten middelen die de testosteronsynthese verstoren, zoals inhibitoren van 17 β -hydroxysteroid-dehydrogenase type 5 (17 β HSD5), de testosteronconcentratie in prostaatkankerweefsel zullen verlagen en de groei van prostaatkankercellen zullen remmen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit uit drie onderdelen bestaande onderzoek van fase I/II is het beoordelen van de veiligheid, verdraagzaamheid, farmacokinetiek-farmacodynamiek (PK-PD) profiel, maximaal getolereerde dosis en antitumor effect van een dagelijkse dosis ASP9521 bij een patiënten met gemetastaseerd, castratieresistente prostaatkanker (CRPC) bij wie de kanker resistent is tegen een of meer behandelingslijnen van hormoonbehandeling/androgeendeprivatie (onderverdeeld in 2 groepen chemotherapie-naïef en postchemotherapie).

Deel I - Dosisescalatie

Primaire doelstelling:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ASP9521.

Secundaire doelstellingen:

- Het vaststellen van de maximale getolereerde dosis (MTD), indien mogelijk.
- Het beoordelen of prostaatspecifiek antigeen (PSA) na 12 weken dagelijkse toediening van ASP9521 is verminderd met >50% ten opzichte van de baseline.
- Het beoordelen van de farmacokinetiek van ASP9521 na toediening van enkele en meervoudige doses.
- Het beoordelen van de farmacodynamiek (PD) van ASP9521.

Deel II - Uitgebreide dosis (gecombineerde gegevens deel I+II)

Primaire doelstelling:

- Het beoordelen of PSA na 12 weken dagelijkse inname van ASP9521 is verminderd met >50% ten opzichte van de baseline.

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ASP9521.
- Het vaststellen van de farmacokinetiek van ASP9521 na toediening van meervoudige doses.

Overige doelstellingen:

- Het beoordelen van het farmacodynamische effect van ASP9521.
- Het beoordelen van het effect van ASP9521 op pijnverlichting.
- Het opsporen van farmacogenetische verschillen.

Deel III - Voedseleffect op de geselecteerde dosis

Primaire doelstelling:

- Het beoordelen van de farmacokinetiek van enkele doses ASP9521 bij nuchtere en niet-nuchtere patiënten.

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van het farmacodynamische effect van enkele doses ASP9521 bij nuchtere en niet-nuchtere patiënten.
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkele doses ASP9521 bij nuchtere en niet-nuchtere patiënten.

Onderzoeksopzet

Deel I

Deel I wordt een niet-geblindeerde beoordeling van oplopende doses ASP9521 met een standaard-oncologische 3+3-opzet, waarbij het middel voor het eerst bij mensen wordt toegepast (first in man; FIM). De beoordeling vindt plaats na een periode van een enkele dosis en een beginperiode van 4 weken (28 dagen) waarin meerdere doses worden toegediend (eenmaal daags) en die zal worden verlengd tot 12 weken. De perioden met enkele en meervoudige doses zullen van elkaar worden gescheiden door een wash out-periode. Indien mogelijk wordt de MTD van ASP9521 vastgesteld in deel I. Deel I zal worden uitgevoerd in fase I-centra.

De dosisbeperkende toxiciteit (dose-limiting toxicity; DLT) zal na de toedieningsperiode van 4 weken worden beoordeeld door de Commissie Dosisescalatie en -Uitbreiding (Dose Escalation and Expansion Committee; DEEC). Afhankelijk van de DLT zijn maximaal 5 cohorten van 3 tot 6 patiënten gepland. De geplande doses zijn 30, 100, 300, 600 en 1200 mg/dag. Escalatie naar hogere doses zal alleen worden uitgevoerd als lagere doses goed worden verdragen, dit wordt beoordeeld op basis van het optreden van DLT. Extra doses tussen de bovengenoemde doses in worden mogelijk onderzocht indien de DEEC dit wenselijk acht. Elke dosis ASP9521 wordt 's ochtends ingenomen. Op dagen van bloed- en urine farmacokinetiek monster afname, dient de patiënt 10 uur vanaf de avond ervoor - met een mogelijkheid van een licht ontbijt niet langer dan 6 uur vóór de toediening gevolgd door nog eens 2 uur geen eten of drinken, nuchter te blijven. De duur van het vasten kan mogelijk worden aangepast wanneer de resultaten van de beoordeling van voedsel op blootstelling aan ASP9521, in deel III, bekend zijn.

Bij elke dosis worden de deelnemers gespreid in het onderzoek opgenomen; de eerste patiënt start zijn deelname alleen, minstens 3 dagen later gevolgd door de overige patiënten voor de desbetreffende dosis. De duur van de wash out-periode tussen de perioden met enkele en meervoudige doses voor de groep die de eerste dosis ontvangt, wordt gesteld op 6 dagen. De duur van de uitspoelingsperiode voor de volgende doses wordt mogelijk verkort, afhankelijk van de verzamelde farmacokinetische gegevens van eerdere cohorten. Tijdens de doseringsperiode van 28 dagen worden de patiënten continu bewaakt met het oog op veiligheid, er zullen bloedmonsters worden afgenomen voor farmacokinetische beoordelingen en zullen de patiënten worden bewaakt ter vaststelling van het klinische nut, waarbij ook PSA-spiegels zullen worden gemeten. Aan de hand van de veiligheidsgegevens en de aanwezigheid / afwezigheid van dosis gelimiteerde toxiciteiten uit de doseringsperiode van de eerste 28 dagen besluit de DEEC of de dosis voor het tweede cohort patiënten moet worden verhoogd of verlaagd en dat nog eens 3 patiënten moeten worden geïncludeerd om door te gaan met het huidige dosisniveau. Voor elk verder cohort patiënten worden dezelfde procedures herhaald. Er worden pas patiënten geïncludeerd in het volgende doseringscohort nadat de veiligheid en verdraagbaarheid van het vorige cohort zijn vastgesteld. De beslisboom voor dosisescalatie staat afgebeeld in deel V.

Na de periode van 4 weken waarin meerdere doses worden toegediend, blijven de patiënten nog eens 8 weken lang ASP9521 ontvangen, dus tot en met week 12. Tijdens deze periode worden de patiënten nog steeds bewaakt om de veiligheid en het klinische nut van het geneesmiddel vast te stellen. Er zal een beoordeling worden uitgevoerd van het effect van meerdere doses op de farmacokinetiek. Bij beoordelingen van de ziektestatus zal gebruik worden gemaakt van computertomografie (CT)/kernspintomografie (MRI) en botscaans, alsmede metingen van PSA en circulerende tumorcellen (CTC). Patiënten die bij week 12 een klinisch nut ondervinden, kunnen deze dosis ASP9521 naar goeddunken van de onderzoeker blijven ontvangen totdat objectieve of klinische progressie van de ziekte of een onaanvaardbare toxiciteit wordt vastgesteld. Alle patiënten komen 30 dagen na hun laatste dosis ASP9521 voor een follow upbezoek. Dit is hun laatste bezoek in het onderzoek (end of study visit; ESV). In eerste instantie zullen alléén post chemotherapie patiënten geïncludeerd worden. Als bij één dosis 6 post chemotherapie patiënten geen DLT vertonen en er tekenen zijn van effectiviteit, mogen chemotherapie naïeve patiënten geïncludeerd worden, volgens de beslissing van de DEEC

Deel II

Deel II wordt een 12 weken durende, ongeblindeerde uitbreiding van deel I met meervoudige doses, waarin patiënten zullen worden geselecteerd voor doses ASP9521 waarvan in deel I is vastgesteld dat deze goed worden verdragen en van klinisch nut zijn (ten minste een derde van de patiënten [naar het oordeel van de DEEC], met een afname van concentraties plasma-PSA van >50% ten opzichte van de baseline bij het desbetreffende dosisniveau en rekening houdend met de PSA-responsscore van naastgelegen doses). Verwacht wordt dat maximaal 3 dosisniveaus worden uitgebreid met nog eens 12 patiënten per dosisniveau en per

groep (chemotherapie-naïeve of postchemotherapie-patiënten), dus met in totaal 72 patiënten.

Indien mogelijk wordt één dosisniveau, de geselecteerde dosis, verder uitgebreid tot maximaal 30 patiënten per groep, dus in totaal 60 patiënten. De geselecteerde dosis zal waarschijnlijk de MTD zijn, maar het is mogelijk dat de DEEC na het bekijken van alle beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsgegevens een lagere dosis kiest. Voorzichtigheid zal worden betracht bij het uitbreiden van lagere doses die misschien minder doeltreffend zijn. Er zal rekening worden gehouden met: (a) welke dosis als eerste een PSA-sigitaal tot gevolg had; (b) het aantal patiënten binnen een dosiscohort dat een PSA-respons vertoont; (c) patiënten met een PSA-respons in één of beide patiëntenpopulaties; en (d) alle eventuele veiligheidsoverwegingen en mogelijke andere overwegingen.

Voor elk van de doses die in deel II 12 weken lang zijn ingenomen, zal op elk moment in elke groep slechts één dosis open zijn voor nieuwe deelnemers. Elke dosis ASP9521 wordt 's ochtends ingenomen. Op dagen van bloed- en urine farmacokinetische monster afname, dient de patiënt minimaal 10 uur vanaf de avond ervoor -met een mogelijkheid van een licht ontbijt niet langer dan 6 uur vóór de toediening gevolgd door nog eens 2 uur na de toediening geen eten of drinken - nuchter te blijven. De duur van het vasten wordt mogelijk aangepast wanneer de resultaten van de beoordeling van voedsel op blootstelling aan ASP9521, in deel III, bekend zijn. De patiënten zullen worden bewaakt om de veiligheid en het klinische nut van het geneesmiddel vast te stellen en om net als in deel I beoordelingen van de ziektestatus uit te voeren. Er zal een beoordeling worden uitgevoerd van het effect van meerdere doses op de farmacokinetiek.

Net als in deel I kunnen patiënten die bij week 12 een klinisch nut ondervinden, ASP9521 naar goeddunken van de onderzoeker blijven ontvangen totdat objectieve of klinische progressie van de ziekte of een onaanvaardbare toxiciteit wordt vastgesteld. Alle patiënten komen 30 dagen na hun laatste dosis ASP9521 op een follow upbezoek. Dit is hun ESV.

Deel III

Deel III wordt een ongeblindeerde voedsel effect, cross-over beoordeling met een enkelvoudige dosis op de farmacokinetiek van ASP9521 bij de geselecteerde dosis, vastgesteld in deel I en II. Deel III wordt verricht in fase I-centra.

Deel III wordt uitgevoerd zodra de geselecteerde dosis is vastgesteld aan de hand van de gegevens uit deel I en II. In deel III worden er op de eerste dag 12 patiënten gerandomiseerd (1:1), zij krijgen een enkele dosis ASP9521 in nuchtere toestand (periode 1), gevolgd door een periode (periode 2) waarin de patiënten wel voedsel tot zich nemen (ontbijt met hoog vetgehalte), of vice versa voedsel gevolgd door een nuchtere periode. Na elke enkele dosis ASP9521 volgt een wash out-periode. De duur van de wash-outperiode hangt af van het PK-profiel (t^*) van ASP9521 dat is vastgesteld in deel I en II.

Vóór de toediening op Dag 1 mogen alle patiënten vanaf de vorige avond niet eten of drinken (alleen water is toegestaan). Nuchtere patiënten krijgen de enkele dosis ASP9521 's ochtends toegediend, na vanaf de vorige avond niet te

hebben gegeten of gedronken. Zij mogen pas minstens 4 uur na de toediening weer voedsel tot zich nemen. Patiënten die wel hebben gegeten, nemen ASP9521 30 minuten na het begin en maximaal 5 minuten na afloop van een ontbijt met hoog vetgehalte in. Tot minstens 4 uur na de dosis zijn geen verdere maaltijden toegestaan.

Patiënten in deel III mogen ASP9521 blijven innemen. De patiënten zullen blijven worden vervolgd om de veiligheid en het klinische nut van het geneesmiddel vast te stellen en om beoordelingen van de ziektestatus uit te voeren. Patiënten die een klinisch nut ondervinden, kunnen ASP9521 naar goeddunken van de onderzoeker blijven ontvangen totdat objectieve of klinische progressie van de ziekte of een onaanvaardbare toxiciteit wordt vastgesteld. Alle patiënten komen 30 dagen na hun laatste dosis ASP9521 op een follow upbezoek. Dit is hun ESV.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel I wordt een niet-geblindeerde beoordeling van oplopende doses ASP9521 met een standaard-oncologische 3+3-opzet, waarbij het middel voor het eerst bij mensen wordt toegepast (first in man; FIM). De beoordeling vindt plaats na een periode van een enkele dosis en een beginperiode van 4 weken (28 dagen) enkele en meervoudige doses zullen van elkaar worden gescheiden door een wash out-periode. Deel II wordt een 12 weken durende, ongeblindeerde uitbreiding van deel I met meervoudige doses, waarin patiënten zullen worden geselecteerd voor doses ASP9521 waarvan in deel I is vastgesteld dat deze goed worden verdragen en van klinisch nut zijn (ten minste een derde van de patiënten [naar het oordeel van de DEEC], met een afname van concentraties plasma-PSA van >50% ten opzichte van de baseline bij het desbetreffende dosisniveau en rekening houdend met de PSA-responsscore van naastgelegen doses). Deel III wordt een ongeblindeerde voedsel effect, cross-over beoordeling met een enkelvoudige dosis op de farmacokinetiek van ASP9521 bij de geselecteerde dosis, vastgesteld in deel I en II. Deel III wordt verricht in fase I-centra. Deel III wordt uitgevoerd zodra de geselecteerde dosis is vastgesteld aan de hand van de gegevens uit deel I en II. De uitvoering van de studie als crossover of parallel groep opzet hangt af van het PK-profiel ($t_{1/2}$) vastgesteld in deel I en II.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een nieuw onderzoek en de medicatie is nog niet eerder bij mensen gebruikt.

Eerdere testen (dier onderzoek) hebben aangetoond dat er een mogelijk effect is van een lichte verlaging van de bloeddruk en hartslag. Andere resultaten toonden een verandering in lipide niveaus.

Er is een kans dat de patient persoonlijk voordeel ondervindt van deelname aan de behandeling met ASP9520, en mogelijk leidt dit

De informatie die verzameld wordt zal hopelijk leiden tot verbetering van de behandeling van andere individuen met prostaat kanker.

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma

Elisabethhof 19
Leiderdorp 2353 EW
NL

Wetenschappelijk

Astellas Pharma

Elisabethhof 19
Leiderdorp 2353 EW
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. Voordat enige onderzoeksgelateerde procedures worden uitgevoerd, moeten schriftelijke formulieren voor geïnformeerde toestemming en privacyclausules, conform nationale regelgeving en goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie of commissie medische ethiek, worden verkregen.
2. Man van 18 jaar of ouder. De vrouwelijke seksuele partners van mannelijke deelnemers aan het onderzoek moeten onvruchtbaar zijn, d.w.z. zij moeten operatief zijn gesteriliseerd of een afdoende anticonceptiemiddel gebruiken om zwangerschappen te voorkomen. Afdoende

anticonceptiemiddelen zijn gedefiniëerd als: seksuele onthouding vanaf de dag van dosistoediening tot 3 maanden na de laatste dosis; het gebruik van een condoom als aanvulling op een ander, door de partner gebruikt anticonceptiemiddel (orale of injecteerbare hormonale anticonceptiva, anticonceptiepleister, intra-uteriene hulpmiddelen, vaginale hormoonringen of operatieve sterilisatie, een pessarium of cervixkapjes) tijdens het onderzoek en tot 3 maanden na de laatste dosis; de seksuele partner van de patiënt kan geen kinderen meer krijgen, d.w.z. is postmenopauzaal, operatief gesteriliseerd (bijv. door tubaligatie), of hysterectomie in de medische voorgeschiedenis.

3. Histologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat zonder neuro-endocriene differentiatie of kenmerken van kleine cellen.

4. Metastasering gedocumenteerd door 2 of meer botlaesies op botscan of door laesies in zacht weefsel, waargenomen via CT/MRI.

5. Voortdurende androgeendeprivatie door middel van LHRH-agonisten/-antagonisten of bilaterale orchidectomie. Voor patiënten die geen orchidectomie hebben ondergaan, moet een plan bestaan om voor de duur van het onderzoek een effectieve behandeling met LHRH-agonisten/-antagonisten vol te houden.

6. Serumtestosteron $<1,7$ nmol/l (50 ng/dl) bij de screening.

7. Patiënten die bisfosfonaten of een andere goedgekeurde botgerichte therapie ontvangen, moeten vóór de screening minstens 4 weken een stabiele dosis hebben ontvangen.

8. Van een progressieve ziekte bij inclusie in het onderzoek is sprake als is voldaan aan één of meer van de volgende 3 criteria bij testosteronspiegels op castraatniveau:

* PSA-progressie is gedefiniëerd als minimaal 2 oplopende PSA-spiegels met een interval van >1 week tussen opeenvolgende metingen. Bij de screening hoort de PSA-spiegel >2 ng/ml te zijn.

* Progressie van laesies in zacht weefsel is gedefiniëerd door Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (responsbeoordelingscriteria voor solide tumoren; RECIST). Voor inclusie zijn geen meetbare laesies vereist. Lymfeklieren >20 mm worden aangemerkt als meetbare laesies.

* Progressie van laesies in bot is gedefiniëerd als ten minste 2 nieuwe laesies op een botscan.

9. Levensverwachting van >6 maanden naar inschatting van de onderzoeker.

Chemotherapie-naïeve patiënten moeten voldoen aan de volgende inclusiecriteria:

10. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-scores van 0 tot 1.

11. Asymptomatische patiënten of patiënten met gecontroleerde symptomen met gemetastaseerd CRPC bij wie één of meer behandelingen met hormonale behandeling/androgeendeprivatie zijn mislukt maar die geen chemotherapie hebben ontvangen of die chemotherapie hebben geweigerd.

12. Geen eerdere chemotherapie voor prostaatkanker.

13. Patiënten die worden behandeld met anti androgenen en in het kader van primaire androgeendeprivatie een anti-androgeen ontvangen, moeten na het staken van de inname van het anti-androgeen ziekteprogressie vertonen (>4 weken na de laatste dosis flutamide of >6 weken na de laatste dosis bicalutamide of nilutamide).

Postchemotherapie-patiënten moeten voldoen aan de volgende inclusiecriteria:

14. ECOG-scores van 0 tot 2.

15. Niet meer dan 2 eerdere chemokuren voor prostaatkanker, waarvan één op basis van docetaxel, die minstens 4 weken vóór de screening moet(en) zijn ontvangen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bijkomstige behandeling met de volgende middelen is niet toegestaan (vermeld per groep: chemotherapie-naïeve en postchemotherapie-patiënten):

- * Chemotherapie-naïeve patiënten:
- * Alle chemotherapeutische middelen.
- * Alle biologische middelen (behalve sipuleucel T [Provenge®]) en andere middelen met een antitumorale werking bij prostaatkanker, inclusief 5 alfa-reductase-inhibitoren, androgenen (bijv. testosteron), cytoproteronacetaat en alle andere progestagene middelen, oestrogenen en flutamide, binnen 4 weken voor de dag van de eerste dosis ASP9521.
- * Bicalutamide of nilutamide, binnen 6 weken voor de dag van de eerste dosis ASP9521.
- * Behandeling met estramustine.
- * Ketoconazol voor de behandeling van prostaatkanker.
- * Behandeling met abirateron.
- * Postchemotherapie-patiënten:
- * Alle biologische middelen (behalve sipuleucel T [Provenge®]) en andere middelen met een antitumorale werking bij prostaatkanker, inclusief 5 alfa-reductase-inhibitoren, androgenen (bijv. testosteron), progestagene middelen, oestrogenen en flutamide, binnen 4 weken voor de dag van de eerste dosis ASP9521.
- * Bicalutamide of nilutamide, binnen 6 weken voor de dag van de eerste dosis ASP9521.
- * Ketoconazol voor de behandeling van prostaatkanker.
- * Behandeling met abirateron.

2. Gebruik van kruidenproducten die mogelijk een hormonale prostaatkankerremmende werking hebben en/of waarvan bekend is dat zij de PSA-spiegel verlagen of Prednisolone > 10 mg (of equivalent voor de behandeling van prostaatkanker), binnen 4 weken voor de dag van de eerste dosis ASP9521, of plannen om binnen de onderzoeksperiode hiermee te beginnen.

3. Radiotherapie ter behandeling van de prostaat, binnen 3 maanden voor de screening.

4. Radiotherapie ter behandeling van metastasen binnen 3 weken (bij een enkele fractie radiotherapie binnen 2 weken) en radionuclidentherapie ter behandeling van metastasen, binnen 4 weken voor de screening.

5. Grote chirurgische ingreep binnen 2 maanden voor de screening.

6. Bekende of vermoede intracerebrale leasie of hersenmetastase.

7. Voorgeschiedenis van een andere maligniteit binnen de afgelopen 5 jaar, behalve curatief behandelde, non-melanoma huidkanker.

8. Gastro-intestinale stoornis die van invloed is op de absorptie (bijv. gastrectomie of een actieve maagzweer).

9. Enige van de volgende significante ophthalmologische afwijkingen:

- a. Afwijking intra-oculaire druk
- b. Afwijkende bodum, zoals leeftijd gerelateerde macula degeneratie (AMD) of andere retinale schade.

10. Significante cardiovasculaire aandoening, inclusief:

- * Myocardinfarct binnen 6 maanden voor de screening.
- * Ongecontroleerde angina binnen 3 maanden voor de screening.
- * Congestief hartfalen, klasse 3 of 4 volgens de New York Heart Association (NYHA), of

patiënten met congestief hartfalen van NYHA-klasse 3 of 4 in de medische voorgeschiedenis, tenzij een screeningsechocardiogram of MUGA-scan (multigated acquisition scan; hartscintigrafie) binnen 3 maanden een linker-ventriculaire ejectiefractie laat zien van $\geq 45\%$.

* Voorgeschiedenis van klinisch significante ventriculaire aritmieën (bijv. ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren, torsades de pointes).

* Voorgeschiedenis van tweede- of derdegraads hartblok van type Mobitz II bij afwezigheid van een permanente pacemaker.

* Ongecontroleerde hypertensie, gekenmerkt door een systolische bloeddruk in rust van >170 mmHg of een diastolische bloeddruk van >105 mmHg bij de screening.

11. Gelijktijdige aandoening of andere klinisch significante anomalie na beoordeling van het lichamelijk onderzoek voor aanvang van de studie, 12-afleidingen-elektrocardiogram (ECG) en klinische laboratoriumtests, die naar het oordeel van de onderzoeker de deelname van de patiënt aan deze studie of de beoordeling van studieresultaten zou hinderen.

12. Absoluut neutrofielenaantal $<1500/\mu\text{l}$, trombocytenaantal $<100.000/\mu\text{l}$ en hemoglobine $<5,6$ mmol/l (9 g/dl) bij de screening; (OPMERKING: patiënten mogen binnen 7 dagen voor het verkrijgen van de hematologische waarden bij de screening geen groeifactoren of bloedtransfusies hebben ontvangen).

13. Totale bilirubine bij de screening $>1,5$ maal de bovengrens van normaal. Dit geldt niet voor patiënten met het syndroom van Gilbert (persisterende of recurrerende hyperbilirubinemie die overwegend ongeconjugerd is bij afwezigheid van tekenen van hemolyse of lever-pathologie); deze worden in overleg met de sponsor toegelaten.

14. Alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) $>2,5$ maal bovengrens van normaal of >5 maal bovengrens van normaal in de aanwezigheid van lever metastasen bij de screening.

15. Creatinine $>177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) bij de screening.

16. Bekende of vermoede overgevoeligheid voor ASP9521 of voor één of meer van de bestanddelen van de gebruikte formulering.

17. Gebruik van een experimenteel middel binnen 4 weken voor behandelingstoewijzing of binnen een periode die is vastgelegd in plaatselijke regelgeving (de langste periode geldt).

18. Eerder gebruik of deelname in een klinisch onderzoek naar een experimenteel middel dat de androgeensynthese blokkeert of dat op de androgeenreceptor gericht is (zoals MDV3100 en TAK700).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 20

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ASP9521

Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2010-023382-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01352208
CCMO	NL34756.042.11