

Een verkennend, open-label, enkel-arm onderzoek om het effect van Eligard®-6 maanden op ziekte-biomarkers bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker te beoordelen.

Gepubliceerd: 03-06-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Om het effect van Eligard® op de volgende prostaatkanker biomarkers te onderzoeken: • Testosteron in serum • Prostaatspecifiek Antigeen (PSA) in serum • Prostaatkanker Antigeen (PCA3 score) in urine • PSA mRNA in bloed/PBMC • PCA3 mRNA in bloed/PBMC...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40179

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EFFECT

Aandoening

- Metastasen
- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

maligniteit van de prostaat met metastasen, uitgezaaide prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma B.V.

Overige ondersteuning: Astellas Pharma Europe Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Eligard, Gemetastaseerd, Prostaatkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van baseline van de volgende biomarker variabelen:

- Testosteron levels in serum
- PSA level in serum
- PCA3 score in urine
- Aantal PSA mRNA kopieën in bloed/PBMC
- Aantal PCA3 mRNA kopieën in bloed/PBMC
- Aantal TMPRSS2-ERG mRNA kopieën in bloed/PBMC

Veiligheid variabelen:

Gerapporteerde bijwerkingen (gestart na behandeling met Eligard), inclusief de gradering volgens de gemeenschappelijke terminologie Criteria voor Adverse Events (CTCAE), versie 4.0.3).

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het belangrijkste doel van de studie is om het effect van Eligard® te onderzoeken op verschillende prostaatkanker biomarkers.

Androgeen deprivatie therapie (ADT) is de aanbevolen initiële behandeling voor uitgezaaide prostaatkanker. Androgenen spelen een cruciale rol bij het stimuleren van de groei van prostaatkanker. Artsen gebruiken ADT om drastische vermindering van de snelheid van de testiculaire androgeen synthese en niveaus van circulerende androgenen te bereiken, om zo androgeen-receptor (AR) ligand beschikbaarheid en de daaropvolgende AR-gemedieerde proliferatieve effecten op de prostaat te minimaliseren.

Gebruikelijke methoden van ADT zijn orchidectomie en medische castratie via de chronische toediening van LHRH agonisten.

Er is al veel gepubliceerd over een aantal weefsel biomarkers voor de diagnose en karakterisering van prostaatkanker. Drie van dergelijke biomarkers, producten van AR signalen, zijn prostaat-specifiek antigeen (PSA), prostaatkanker antigeen 3 (PCA3) en Transmembraan Protease Serine 2 (TMPRSS2). PSA, de meest gebruikte tumormarker is een serine protease dat afgescheiden wordt door epitheelcellen van de prostaat. De serum-PSA-test wordt gebruikt voor de vroege opsporing, maar meer specifieke prognostische tests zijn nodig om de behandel-keuzes te bepalen. PCA3 en TMPRSS2:ERG genfusie mRNA's zijn twee prostaatkanker-specifieke moleculaire biomarkers waarvan het nut als diagnostische tool is aangetoond.

PCA3

PCA3 is een gen dat niet-coderende RNA expresseert. PCA3 wordt tot overexpressie gebracht in 95% van de geteste prostaatkankers met een mediane 66-voudige expressie in vergelijking met aangrenzend niet-neoplastisch prostaatweefsel. Bovendien is PCA3 expressie meestal niet detecteerbaar in andere weefsels, waaronder de blaas en testes.

PCA3 mRNA levels van CTCs kunnen worden gekwantificeerd in het bloed, maar ook in urinemonsters. De PCA3 score is een genormaliseerde maat om het relatieve level van PCA3 mRNA in cellen dat uitgescheiden is in de urine (dat wil zeggen het PCA3 RNA-level genormaliseerd tegen totaal PSA mRNA, een maat voor prostaat specifieke cellen) te bepalen.

TMPRSS2-ERG

Herschikking van genen wordt vaak gezien bij kanker. De meest voorkomende fusie bij prostaatkanker is die tussen de sterk androgeen-gereguleerde TMPRSS2 gen transcriptie promotor en het oncogen ERG. Deze fusie resulteert in een androgeen-gereguleerde TMPRSS2-ERG fusiegen. TMPRSS2-ERG genfusies zijn geassocieerd met agressieve prostaatkanker in een transgeen muismodel, gedetecteerd in verder gelegen metastasen en ook verbonden met een agressieve

prostaatkanker fenotypes bij mensen.

Tot op heden zijn er weinig gegevens bekend of deze biomarkers nuttig zijn als markers voor respons op de behandeling. Attard en collega's hebben onderzocht of het herbergen van het androgeen-afhankelijke TMPRSS2-ERG fusiegen een indicatie is voor afhankelijkheid van AR signalisatie en of het een tumor subgroep van castratie-resistente prostaatkanker (CRPC) patiënten met een hogere respons op abiraterone acetaat kan definiëren. De daling in het PSA percentage bleek hoger te zijn bij patiënten met een ERG herschikking, hoewel deze analyses moeten worden bevestigd in een groter cohort. Ook het effect van dutasteride, een duale 5 α -reductase remmer, op de PCA3 score varieerde in een pilotstudie met negen patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker.

Het bestuderen van deze biomarkers in plasma (bepaald als mRNA) zou een surrogate maat voor circulerende prostaat tumorcellen (CTC's) kunnen zijn. Aanzienlijke inspanningen zijn gericht op de ontwikkeling van methoden voor het detecteren CTCs als een vroege indicator van de distale ziekteprogressie. CTCs werden geïsoleerd en gekarakteriseerd uit het bloed van prostaatkankerpatiënten met verschillende methoden. De toename van CTC's in een populatie van gevorderde prostaatkanker patiënten is gecorreleerd met een slechte prognose.

Doel van het onderzoek

Om het effect van Eligard® op de volgende prostaat kanker biomarkers te onderzoeken:

- Testosteron in serum
- Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) in serum
- Prostaat Kanker Antigeen (PCA3 score) in urine
- PSA mRNA in bloed/PBMC
- PCA3 mRNA in bloed/PBMC
- TMPRSS2-ERG mRNA in bloed/PBMC

Een bloedmonster voor toekomstig RNA analyse zal worden afgenomen en opgeslagen van patiënten die daar een apart informed consent voor geven.

Onderzoeksopzet

Een fase IV, verkennend, open-label, enkel-arm onderzoek om het effect van Eligard ® 6-maandenop ziekte-biomarkers bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker te beoordelen.

Patiënten met een bevestigde uitgezaaide prostaatkanker voor wie androgeen deprivatie therapie (ADT) is voorgeschreven ontvangen één enkele injectie van Eligard 45 mg (6-maanden formulering).

Alle patiënten zullen regelmatig worden gecontroleerd gedurende een periode van 6 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten zullen een subcutane 6-maandelijkse depot injectie ontvangen van Eligard 45 mg. Oplossing en toediening zullen uitgevoerd worden zoals in de instructie staat die bijgesloten is bij de medicatie.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de bezoeken zullen volgende metingen worden uitgevoerd:

Dag -14 - Bezoek 1: Tijdens de screening:

- * Informed Consent zal worden afgenomen
- * In- en exclusiecriteria zullen worden beoordeeld om te bepalen of de patiënt in aanmerking komt voor deelname aan de studie
- * Demografische gegevens worden bepaald
- * Medische geschiedenis zal worden beoordeeld
- * Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
- * Lichamelijk onderzoek zal worden uitgevoerd
- * Rectaal toucher zal enkel bij patiënten plaatsvinden met een prostaat in situ.
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor hematologie en biochemie
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor PSA en testosteron
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor TMPRSS2-ERG mRNA, PSA mRNA en PCA3 mRNA
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor RNA banking
- * Bijwerkingen worden verzameld
- * Gebruikte medicatie wordt gerapporteerd

Dag 1 - Bezoek 2:

- * In- en exclusiecriteria zullen opnieuw worden beoordeeld
- * Kort lichamelijk onderzoek zal worden uitgevoerd
- * Rectaal toucher zal enkel bij patiënten plaatsvinden met een prostaat in situ.
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor PSA, en testosteron
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor TMPRSS2-ERG mRNA, PSA mRNA en PCA3 mRNA
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor RNA banking
- * Urine monsters worden verzameld voor PCA3
- * Bijwerkingen worden verzameld
- * Gebruikte medicatie wordt gerapporteerd
- * Eligard injectie zal worden toegediend.

Dag 43 - Bezoek 3:

- * Kort lichamelijk onderzoek zal worden uitgevoerd
- * Rectaal toucher zal enkel bij patiënten plaatsvinden met een prostaat in situ.
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor PSA, en testosteron
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor TMPRSS2-ERG mRNA, PSA mRNA en PCA3 mRNA

- * Bloedmonsters worden afgenomen voor RNA banking
- * Urine monsters worden verzameld voor PCA3
- * Bijwerkingen worden verzameld
- * Gebruikte medicatie wordt gerapporteerd

Dag 85 - Bezoek 4:

- * Kort lichamelijk onderzoek zal worden uitgevoerd
- * Rectaal toucher zal enkel bij patiënten plaatsvinden met een prostaat in situ.
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor hematologie en biochemie
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor PSA, en testosteron
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor TMPRSS2-ERG mRNA, PSA mRNA en PCA3 mRNA
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor RNA banking
- * Urine monsters worden verzameld voor PCA3
- * Bijwerkingen worden verzameld
- * Gebruikte medicatie wordt gerapporteerd

Dag 169 - Bezoek 5 (Einde studie)

- * Kort lichamelijk onderzoek zal worden uitgevoerd
- * Rectaal toucher zal enkel bij patiënten plaatsvinden met een prostaat in situ.
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor hematologie en biochemie
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor PSA, en testosteron
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor TMPRSS2-ERG mRNA, PSA mRNA en PCA3 mRNA
- * Bloedmonsters worden afgenomen voor RNA banking
- * Urine monsters worden verzameld voor PCA3
- * Bijwerkingen worden verzameld
- * Gebruikte medicatie wordt gerapporteerd

Totaal volume van bloed dat wordt afgenomen: ongeveer 150 ml. Een bloedmonster voor RNA analyse zal ook worden verzameld en opgeslagen voor toekomstige onderzoek van patiënten die toestemming hebben gegeven voor het afnemen van deze monsters (in totaal 12,5 ml extra).

Risico:

- Bijwerkingen van Eligard 45 mg zijn overwegend het gevolg van de specifieke farmacologische werking van leuproreline-acetaat, te weten de toename en afname van bepaalde hormoonspiegels. De meest beschreven bijwerkingen zijn opvliegers, misselijkheid, algehele malaise, vermoeidheid en kortdurende lokale irritatie op de injectieplaats. Milde of matige opvliegers komen bij circa 58% van de patiënten voor.
- Zie pag 22-24 in het protocol voor de frequentie van bijwerkingen met Eligard.
- Daarnaast kan bloedafname leiden tot blauwe plekken.

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma B.V.

Sylviusweg 62
Leiden 2333BE
NL

Wetenschappelijk

Astellas Pharma B.V.

Sylviusweg 62
Leiden 2333BE
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)

Patiënt komt in aanmerking voor het onderzoek wanneer aan al het onderstaande kan worden voldaan:

1. Man van 18 jaar of ouder.
2. Bevestigde uitgezaaide prostaatkanker voor wie androgeen deprivatie therapie (ADT) wordt voorgeschreven.
3. Niet-castratie niveau van serum testosteron (≥ 8 nmol/L (i.e. 230 ng/dL)) bij screening.
4. Serum PSA ≥ 5 ng/mL bij screening.
5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score van 0-2.

6. Een levensverwachting van tenminste 12 maanden.
7. Is in staat om injecties van het bestudeerde geneesmiddel te tolereren en te voldoen aan de studie eisen.
8. Positief PSA mRNA in bloed bij screening. Een positief PSA mRNA in PBMCs (gedefinieerd als signaal > Limit of Detection van de centrale labtest i.e. ≥ 10 kopieën per PCR).
9. Patiënt heeft schriftelijk toestemming gegeven (informed consent).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten zullen worden uitgesloten van deelname als een van de volgende criteria van toepassing is:

1. Voorgeschiedenis van bilaterale orchidectomie.
2. Voorgeschiedenis van hormonale behandeling/therapie met een GnRH-agonist, GnRH anti-agonist binnen 6 maanden voor insluiting.
3. Behandeling met anti-androgenen (behalve wanneer dit dient om een testosteron flare te voorkomen en er tot 2 weken voor de Eligard injectie mee wordt gestart, volgens lokale richtlijnen) , 5- α -reductaseremmers, oestrogenen en/of elk experimentele hormonale derivaat binnen 3 maanden voor insluiting of 5 maal de halfwaardetijd, welke het langste is.
4. Een eerdere behandeling met chemotherapie voor prostaatkanker voorafgaand aan het screeningsbezoek of binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening voor elke andere vorm van kanker.
5. Patiënten die eerder behandeld zijn voor kanker met hormonale therapie bij wie de behandeling werd gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid, progressie van de ziekte of gebrek aan verdraagzaamheid.
6. Eerdere behandelingen voor kanker (met inbegrip van prostaatkanker) binnen 6 maanden voorafgaand aan de insluiting: immunotherapie, uitwendige bestraling, brachytherapie, thermotherapie of biologische response modifiers (bijvoorbeeld cytokines).
7. Bekende of verdachte compressie van het ruggenmerg of tekenen van spinale metastasen met het risico van compressie van het ruggenmerg.
8. Uni-of bilaterale urineweg obstructie.
9. Noodzaak van gelijktijdig gebruik van anti-androgenen tijdens de studie (behalve wanneer dit dient om een testosteron flare te voorkomen, er tot 2 weken voor de Eligard injectie mee wordt gestart en tot 3 weken wordt voortgezet, volgens lokale richtlijnen).
10. Eerdere of huidige andere maligniteiten, behalve effectief behandelde non-melanoom huidkanker of een effectief behandelde maligniteit die in remissie is gedurende tenminste 5 jaar.
11. Een grote operatie binnen 2 maanden voorafgaand aan de insluiting.
12. Absoluut aantal neutrofielen <1.500 / μ l, aantal trombocyten <100.000 / μ l, en hemoglobine $<5,6$ mmol / L (9 g/dl) bij de screening.
13. Totaal bilirubine $> 1,5$ keer de bovengrens van normaal (ULN) bij de screening. Dit zal niet van toepassing zijn op personen met het syndroom van Gilbert (aanhoudende of terugkerende hyperbilirubinemie die voornamelijk ongeconjugerd is in de afwezigheid van bewijs voor hemolyse of lever pathologie), wie worden toegestaan in overleg met de sponsor.
14. Alanine aminotransferase (ALAT) of aspartaat aminotransferase (ASAT) > 2 maal de ULN

bij de screening.

15. Creatinine > 177 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (2 mg / dL) bij screening.

16. Albumine $\leq 30 \text{ g} / \text{L}$ (3,0 g / dL) bij screening.

17. Elke klinische conditie, diagnose, symptomen of lopend onderzoek, dat, naar het oordeel van de onderzoeker, een contra-indicatie vormt voor hun deelname aan deze studie.

18. Deelname aan een klinische studie binnen 1 maand voorafgaand aan de screening.

19. Niet beschikbaar voor follow-up bezoeken/evaluaties of niet in staat om te voldoen aan de onderzoekseisen.

20. Bekende of vermoede overgevoeligheid voor leuprorelineacetaat, andere GnRH agonisten of een van de hulpstoffen van Eligard.

21. Mannelijke proefpersonen die van plan zijn om sperma te doneren binnen 9 maanden na de injectie van Eligard.

22. Mannelijke proefpersonen en hun vrouwelijke echtgenoten/partners die in de vruchtbare leeftijd zijn en GEEN gebruik maken van een zeer effectieve anticonceptie methode, bestaande uit twee vormen van anticonceptie (waarvan er één een barrière methode moet zijn) vanaf Screening en voortgezet gedurende 9 maanden vanaf het moment van de Eligard injectie. Aanvaardbare vormen omvatten:

i. Bewezen gebruik van orale, ingespoten of ingebrachte hormonale methoden van anticonceptie.

ii. Plaatsing van een spiraaltje (IUD) of intra-uterien systeem (IUS).

iii. Barrière methoden van anticonceptie: Condoom or Pessarium met zaaddodende schuim/gel/film/crème/zetpil.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-05-2014
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Eligard® (45 mg)
Generieke naam:	Leuproreline acetaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

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	EUCTR2012-000101-69-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01933022
CCMO	NL43177.072.13