

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, vergelijkend onderzoek van abirateronacetaat plus laag gedoseerd prednison plus androgeendeprivatietherapie (ADT) t.o.v. ADT alleen bij patiënten met een recente diagnose met een gemetastaseerde hormoonnaïeve prostaatkanker met hoog risico (mHNPc)

Gepubliceerd: 17-07-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

**DOELSTELLING EN HYPOTHESE** Primaire doelstelling De primaire doelstelling is te bepalen of abirateronacetaat in combinatie met laag gedoseerd prednison en androgeendeprivatietherapie (ADT) superieur is aan ADT alleen voor de verbetering van de...

|                             |                                                        |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                        |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44898

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LATITUDE

### Aandoening

- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

## **Synoniemen aandoening**

prostaatkanker

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Janssen-Cilag

**Overige ondersteuning:** Janssen-Cilag B.V.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Abirateronacetaat, androgeendeprivatietherapie, recente diagnose hoog risico, Uitgezaaide prostaatkanker

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Eindpunten voor werkzaamheid: met protocol amendement INT-2 dd 18 April 2014 werden de eindpunten van de studie veranderd van OS als primair eindpunt naar een co-primary eindpunt van OS (overall survival) met rPFS (radiographic progression free survival)

Co-primair eindpunt: rPFS en OS

De algemene overleving (OS, overall survival) is gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot de datum van overlijden door alle oorzaken. De overlevingsgegevens worden verzameld tijdens de hele dubbelblinde behandelingsfase en tijdens de follow-up. Als een patiënt de dubbelblinde behandelingsfase heeft voltooid, wordt de overlevingsstatus om de 4 maanden gecontroleerd, tot 60 maanden (5 jaar) of tot het overlijden van de patiënt, verlies voor opvolging, intrekking van toestemming, of beëindiging van het

onderzoek.

Radiografisch progressievrije overleving (rPFS) is gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot moment van radiografische progressie of overlijden ten gevolge van elke oorzaak.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Secundair: tijd tot start subsequeante therapie voor prostaatkanker, tijd tot start van chemotherapie, tijd tot progressie in prostaatspecifiek antigeen (PSA), tijd tot volgend voorval in verband met het skelet, tijd tot pijnprogressie.

Verkenkend: PSA-responspercentage, PRO-metingen (EQ-5D-5L [Euro-QoL], Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF], Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate [FACT-P], Brief Fatigue Inventory [BFI]), pijnmetingen (tijd tot verergering), tijd tot symptomatische lokale verergering vastgelegd als optreden van urethrale obstructie of obstructie van de blaasuitgang, en specifieke overleving met betrekking tot prostaatkanker.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

ZYTIGA® (abirateronacetaat) is een prodrug van abirateron, een onomkeerbare remmer van 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17, 20-lyase (cytochroom P450c17 [CYP17]), een sleutelenzym vereist voor de synthese van testosteron. De vergunning voor het in de handel brengen van ZYTIGA en prednison/prednisolon werd in april 2011 toegekend in de Verenigde Staten en in september 2011 in de Europese Unie. De behandeling met ZYTIGA verbetert de overleving bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker. Dit onderzoek zal testen of ZYTIGA ook de radiografische progressie-vrije overleving en de algemene

overleving verbetert bij patiënten met een recente diagnose van gemetastaseerde, hormoonnaïeve prostaatkanker (mHNPC) die een hoger risico lopen op een snelle progressie van de ziekte.

## **Doel van het onderzoek**

### **DOELSTELLING EN HYPOTHESE**

#### **Primaire doelstelling**

De primaire doelstelling is te bepalen of abirateronacetaat in combinatie met laag gedoseerd prednison en androgeendeprivatietherapie (ADT) superieur is aan ADT alleen voor de verbetering van de radiografische progressie-vrije overleving (rPFS) en van de algemene overleving (OS) bij patiënten met mHNPC met prognostische factoren voor een hoog risico.

#### **Secundaire doelstelling**

De hoofddoelstellingen zijn de evaluatie van de klinisch relevante verbetering alsook de veiligheid van abirateronacetaat plus laag gedoseerd prednison en ADT vergeleken met ADT alleen en de opsporing van micro-RNA (miRNA) en mRNA profielen die de respons op abirateronacetaat of resistentie in deze patiëntenpopulatie kunnen voorspellen.

#### **Hypothese**

De hypothese is dat toevoeging van abirateronacetaat aan ADT in de initiële therapie (vergeleken met ADT alleen) de radiografische progressie-vrije overleving (rPFS) en de algemene overleving (OS) zal verbeteren bij mannen met pas gediagnosticeerd mHNPC met hoog risico.

## **Onderzoeksopzet**

### **OVERZICHT VAN DE ONDERZOEKSOPZET**

Dit is een multinationaal, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met actieve controle, opgezet om te bepalen of patiënten met een recente diagnose van mHNPC met prognostische factoren voor een hoog risico baat hebben bij de toevoeging van abirateronacetaat en laag gedoseerd prednison aan ADT. In dit onderzoek verwijst ADT met name naar agonisten van luteïniserend hormoon-releasing hormoon (LHRH) of orchidectomie. Er worden ongeveer 1.200 patiënten gerekruteerd. De onderzoekspopulatie omvat volwassen mannen met een recente diagnose (binnen 3 maanden vóór randomisatie) van mHNPC met hoog risico (prognose van hoog risico gedefinieerd onder de rubriek selectie van patiënten).

De patiënten moeten worden gestratificeerd naar de aanwezigheid van viscerale

aantasting en een ECOG-prestatiegraad van 0, 1 of 2 vóór de randomisatie. De patiënten moeten metastasen op afstand hebben, zoals aangetoond door een positieve botscan of gemetastaseerde letsels op de CT of MRI om in aanmerking te komen. Patiënten die in aanmerking komen mogen ADT gehad hebben of een orchidectomie binnen 3 maanden voor randomisatie. De patiënten mogen ook antiandrogenen krijgen tot 3 maanden voor de randomisatie, maar verder gebruik van antiandrogenen moet stopgezet worden vóór randomisatie. Abirateronacetaat en laag gedoseerd prednison worden beschouwd als onderzoeksgeneesmiddel. Het onderzoek omvat een selectiefase tot 28 dagen vóór randomisatie om te bepalen of de patiënten in aanmerking komen en de beginmetingen te registreren; een dubbelblinde behandelingsfase; en een follow-up na behandeling tot 60 maanden om de overlevingsstatus en volgende prostaatkankertherapieën te volgen. Elke cyclus duurt 28 dagen. De behandeling wordt voortgezet tot progressie van de ziekte, intrekking van toestemming, of het optreden van onaanvaardbare toxiciteit. De patiënten die voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de uitsluitingscriteria worden centraal gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 in de actieve groep (abirateronacetaat [1.000 mg eenmaal daags] plus laag gedoseerd prednison [5 mg eenmaal daags] plus ADT [LHRH-agonist of orchidectomie]) of de controlegroep (abirateronacetaat- en prednisonplacebo's plus ADT [LHRH-agonist of orchidectomie]).

In geval van een positief onderzoeksresultaat (werkzaamheidsgrens wordt overschreden) op één van de tussentijdse analyses of in de eindanalyse, krijgen alle patiënten de gelegenheid om deel te nemen aan een open vervolgonderzoek. In het open vervolgonderzoek mogen patiënten het actieve geneesmiddel (abirateronacetaat plus prednison) krijgen tot 3 jaar. Er zijn twee interim analyses voor OS naast de eindanalyse gepland voor dit onderzoek, na observatie van 50% (421 voorvallen) en 65% (548 voorvallen) van het vereiste totale aantal (842) voorvallen voor de eindanalyse. Er wordt verwacht dat de eerste interim OS (overall survival) analyse zal samenvallen met de rPFS (radiographic progression free survival) analyse.

De patiënten moeten op veiligheid gevolgd worden tijdens het hele onderzoek. De bijwerkingen inclusief laboratoriumwaarden worden in graden ingedeeld en samengevat met behulp van de criteria van het National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), versie 4.0. Er worden richtlijnen verstrekt voor dosisaanpassingen. Een onafhankelijke commissie voor toezicht op de gegevens (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) zal opgezet worden voor het onderzoek om regelmatig en bij de geplande tussentijdse analyses de veiligheid na te gaan.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Zie onderzoeksopzet

## **Inschatting van belasting en risico**

Het risico van deze studie is vergelijkbaar met het risico van de standaardbehandeling. Bijwerkingen van abirateronacetaat en prednison zijn algemeen bekend en een beschrijving is te vinden in de geïnformeerde toestemming, het protocol en IB. Toevoeging van abirateronacetaat aan ADT als initiële behandeling (in vergelijking met ADT alleen) verbetert de overleving bij recent gediagnosticeerde mannen met hoog risico mHNPC.

Voor bijwerkingen van Abiratenacetaat en prednison en risico\*s van onderzoeksprocedures: zie geïnformeerde toestemming (pg 6-7 en bijlage E) en protocol pg 32-34.

## Contactpersonen

### Publiek

Janssen-Cilag

Bond Park, Graaf Engelbertlaan 75  
Breda 4837DS  
NL

### Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Bond Park, Graaf Engelbertlaan 75  
Breda 4837DS  
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. Mannen met een recente diagnose (binnen 3 maanden vóór randomisatie) van histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat zonder neuro-endocriene differentiatie of kleincellige histologie; 2. Gemetastaseerde prostaatkanker gedocumenteerd door een positieve botscan of gemetastaseerde letsels op CT of MRI.; 3. Ten minste 2 van de volgende 3 risicofactoren: (1) Gleason-score  $\geq 8$ ; (2) aanwezigheid van 3 of meer letsels op een botscan; (3) aanwezigheid van viscerale metastasen op CT of MRI scan.; 4. ECOG van 0, 1 of 2.; 5. Adequate hematologische, lever en nierfunctie.; 6. Stemt in met gebruik van effectieve anticonceptie zoals voorgeschreven door het protocol.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Actieve infectie of andere medische aandoening die gebruik van prednisone contraindiceren  
2. Elke chronische medische aandoening waarvoor een hogere systemische dosis corticosteroïden dan 5 mg prednison per dag nodig is.; 3. Pathologische bevinding consistent met kleincellig carcinoom van de prostaat; 4. Aanwezigheid van hersenmetastasen  
5. Elke voorafgaande farmacotherapie, bestraling of operatie voor uitgezaaide prostaatkanker, de volgende uitzonderingen worden toegestaan: tot 3 maanden voor cyclus 1 dag 1 androgeen deprivatie therapie (ADT) met LHRH agonisten of orchidectomie met of zonder gelijktijdige anti-androgenen; patiënten mogen 1 kuur palliatieve bestraling of operatieve therapie gehad hebben om symptomen als gevolg van gemetastaseerde ziekte te behandelen, dit moet worden toegediend ten minste 28 dagen voorafgaand aan de Cyclus 1 dag 1. Alle bijwerkingen geassocieerd met deze procedures moeten tot graad 1 herleid zijn tegen Cyclus 1 dag 1.; 6. Ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk  $\geq 160$  mm Hg of diastolische bloeddruk  $\geq 95$  mmHg; patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie zijn toegestaan mits de bloeddruk wordt gecontroleerd door anti-hypertensia; 7. Actieve of symptomatische virale hepatitis of chronische leverziekte, ascites of bleeding disorders secundair aan leverfunctiestoornis.; 8. Voorgeschiedenis van bijnier dysfunctie; 9. Klinisch significante hart-en vaatziekten, zoals myocardinfarct of trombose in de arteriën of voorgeschiedenis van hartfalen in de afgelopen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina, of New York Heart Association (NYHA) klasse II-IV hart-en vaatziekten; 10. atriumfibrillatie of andere hartritmestoornissen die farmacotherapie behoeven; 11. Andere maligniteiten (binnen 5 jaar), met uitzondering van non-melanoma huidkanker.; 12. Toediening van een experimenteel therapeutisch of invasieve chirurgische ingreep (exclusief chirurgische castratie) binnen 28 dagen voor cyclus 1 dag 1 of momenteel deelnemend in een experimentele studie; 13. Elke aandoening of situatie die, naar het oordeel van de onderzoeker, risico inhoudt voor de patiënt, studieresultaten kan verwarren, of interfereert met deelname van de patiënt in deze studie.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

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

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 12-02-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 15                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Prednisone                                       |
| Generieke naam: | Prednisone                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Zytiga                                           |
| Generieke naam: | Abirateronacetaat                                |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO |                  |
| Datum:          | 17-07-2013       |
| Soort:          | Eerste indiening |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-09-2013         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-11-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-01-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-02-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-03-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 12-06-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 02-07-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-08-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-03-2015         |
| Soort:              | Amendement         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-02-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-02-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-05-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-08-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-10-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-12-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-01-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-06-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-06-2018         |
| Soort:              | Amendement         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-08-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-09-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-10-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-02-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-04-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-11-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## 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  | EUCTR2012-002940-26-NL |
| CCMO     | NL43377.029.13         |