

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase IIIb onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van het voortzetten van enzalutamide bij patiënten met chemotherapie-naïeve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die behandeld worden met docetaxel en prednisolon en die progressie vertoonden bij een behandeling met enkel enzalutamide.

Gepubliceerd: 02-06-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om de effectiviteit te vergelijken van voortdurende behandeling met enzalutamide en het toevoegen van docetaxel en prednisolon versus placebo plus docetaxel en prednisolon, gemeten als progressievrije...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47746

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRESIDE

Aandoening

- Metastasen
- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

Maligniteit van de prostaat met metastasen ongevoelig voor de castratiebehandeling, Uitgezaaide kwaadaardige prostaattumor waarbij de tumor resistent is voor de castratiebehandeling.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma

Overige ondersteuning: Astellas Pharma Europe Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Blijvend enzalutamide gebruik, Chemotherapie-naïeve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker, Docetaxel , Werkzaamheid en veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is PFS waarbij progressie is gedefinieerd als radiologische progressie, eenduidige klinische progressie, of overlijden, hetgeen het eerste plaatsvindt.

PFS is gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot het eerste objectieve bewijs van radiologische progressie, eenduidige klinische progressie, of overlijden gedurende de studie, hetgeen als eerste plaatsvindt:

- Radiologische progressie is gedefinieerd als het ontstaan van 2 of meer nieuwe botlaesies aangetoond op een botscan volgens de PCWG2 criteria of voor

progressie in weke delen volgens RECIST 1.1;

- Eenduidige klinische progressie is gedefinieerd als één van het volgende:

- o Ontstaan van pijn door kanker die chronische toediening van opiaat analgetica behoeft;

- o Verslechtering van prostaatkanker van een ECOG prestatie status score van 3 of hoger;

- o Starten van opeenvolgende lijnen van cytotoxische chemotherapie of stralingstherapie of chirurgisch ingrijpen als gevolg van complicaties door tumorprogressie; radiotherapie voor palliatieve behandeling van symptomen door prostaatkanker zal niet als eenduidige klinische progressie worden gerekend.

- Overlijden gedurende de studie is gedefinieerd als overlijden binnen 112 dagen na het staken van de behandeling zonder objectief bewijs van radiologische progressie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen omvatten:

- Tijd tot PSA progressie, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de datum van de eerste PSA waarde in periode 2 die progressie aantoont. De PSA progressie datum is gedefinieerd als de datum waarop een $\geq 25\%$ stijging en een absolute toename van ≥ 2 ng/mL boven nadir in periode 2 is vastgelegd, welke bevestigd moet worden door een tweede achtereenvolgende waarde, welke minstens 3 weken later gemeten is;

- PSA respons, gedefinieerd als de procentuele verandering in PSA vanaf randomisatie tot week 13 (of eerder voor degenen die de therapie stopzetten),

en de maximale afname in PSA die optreedt op enig moment na de behandeling;

- Objectieve responspercentage, gedefinieerd als de beste totale radiologisch respons na randomisatie volgens beoordeling van de onderzoeker, of respons van zachte delen metastasen volgens RECIST 1.1 bij proefpersonen met een meetbare tumor;
- Tijd tot pijnprogressie, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot een stijging van $\geq 30\%$ in het gemiddelde van BPI-SF pijn intensiteitsvragen (vraag 3,4,5, en 6);
- Tijd tot opiaat gebruik voor kanker-gerelateerde pijn, gedefinieerd als de tijd tot het starten van chronische toediening van opiaat analgetica;
- Tijd tot het eerste skeletgerelateerde voorval, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot aan stralingstherapie of botchirurgie, pathologische botbreuk, compressie van het ruggenmerg, of een verandering van antineoplastische therapie om pijn in de botten te behandelen;
- Kwaliteit van leven, zoals gemeten met FACT-P en EQ-5D-5L;

Overige onderzoeksvariabelen:

- Cumulatieve dosering van docetaxel;
- Gebruik van gezondheidsvoorzieningen (ziekenhuisopname en de duur daarvan; aantal en soorten bezoeken aan een gezondheidsprofessional) in periode 1 en periode 2.

Exploratieve parameters:

- Om circulerende kandidaat biomarkers te analyseren naar een relatie met respons of progressie en voor het identificeren van resistentie mechanismen.

Veiligheidsparameters:

- Veiligheid zal in beide perioden gemeten worden door middel van AEs, klinisch significante veranderingen in lichamelijk onderzoek, de vitale functies, laboratorium waarden en ECGs;
- Overlijden, gedefinieerd als dood ten gevolge van enig oorzaak, zal beschrijvend worden samengevat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wanneer patiënten progressie vertonen op enzalutamide gebruik alleen kan een behandeling met docetaxel en prednisolon worden gestart. Deze combinatiebehandeling is momenteel de standaardbehandeling in Nederland. Er is echter nog geen duidelijkheid over de beste behandelingsopties na progressie op enzalutamide. Om na te gaan of blijvend enzalutamide gebruik na progressie gecombineerd met docetaxel en prednisolon effectief is voor progressieve mCRPC behandeling, is onderzoek nodig. Na de initiële response op enzalutamide kan er ziekteprogressie optreden doordat de prostaatkanker resistent wordt. Echter, de verwachting is dat er naast resistente cellen ook cellen aanwezig zijn die nog wel hormoongevoelig zijn. In deze studie wordt onderzocht of het continueren van enzalutamide effect heeft terwijl er gestart wordt met de standaard chemotherapie. Deze studie richt zich op de effectiviteit van blijvend enzalutamide gebruik bij de behandeling van progressieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker met docetaxel en prednisolon.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om de effectiviteit te vergelijken van voortdurende behandeling met enzalutamide en het toevoegen van docetaxel en prednisolon versus placebo plus docetaxel en prednisolon, gemeten als progressievrije overleving (progression free survival, PFS), in chemotherapie-naïeve patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) met progressie gedurende behandeling met enkel enzalutamide.

Het secundaire doel van het onderzoek is om het effect te evalueren van voortdurende behandeling met enzalutamide en het toevoegen van docetaxel en prednisolon versus placebo plus docetaxel en prednisolon, gemeten als de

volgende eindpunten in proefpersonen met chemotherapie-naïeve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) met progressie gedurende behandeling met enkel enzalutamide:

- Tijd tot Prostaat-Specifiek Antigen (PSA) progressie;
- PSA respons;
- Objectieve responspercentage;
- Tijd tot pijnprogressie;
- Tijd tot opiaat gebruik voor kanker-gerelateerde pijn;
- Tijd tot het eerste skeletgerelateerde voorval;
- Kwaliteit van leven.

Een veiligheidsprofiel inclusief de cumulatieve dosering van docetaxel en het gebruik van gezondheidsvoorzieningen zullen worden beschreven voor de proefpersonen.

Onderzoeksopzet

Dit dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek bij patiënten met chemotherapie-naïeve mCRPC zal de werkzaamheid en veiligheid van voortdurende behandeling met enzalutamide plus docetaxel en prednisolon nagaan in vergelijking met behandeling met placebo in combinatie met docetaxel en prednisolon.

De studie zal worden uitgevoerd in opeenvolgende periodes van open label behandeling met enzalutamide gevolgd door gerandomiseerde dubbelblinde behandeling met blijvend enzalutamide of placebo, in combinatie met docetaxel en prednisolon.

Open label (periode 1):

Proefpersonen zullen een screenings bezoek bijwonen om de geschiktheid te bepalen voor open-label behandeling in periode 1.

Na screening zullen geïnccludeerde proefpersonen een open label behandeling met enzalutamide (160 mg/dag) ontvangen. In week 13 zullen proefpersonen worden beoordeeld door middel van PSA en beeldvorming. De initiële PSA respons (stabiel of afnemend) moet bevestigd worden door een tweede opeenvolgende meeting minstens 3 weken later. Aangezien PSA niet bij alle proefpersonen die profiteren van enzalutamide stabiel hoeft te blijven of hoeft te dalen, is deze studie gebaseerd op de hypothese dat een daaropvolgende toevoeging van docetaxel van groter nut kan zijn bij proefpersonen die een bevestigde initiële PSA respons hebben. Daarom zullen proefpersonen met geen bevestigde PSA respons of bewijs van radiologische progressie (gemeten in week 13) ongeschikt zijn voor deelname in periode 2 en zullen gevolgd worden voor veiligheidsredenen. Sommige proefpersonen kunnen echter de behandeling van periode 1 blijven ontvangen, zolang de onderzoeksarts het tot een klinisch voordeel vindt leiden (stoppen bij het starten van een nieuwe anti-neoplastische therapie).

Proefpersonen met bevestigde PSA respons zullen doorgaan in periode 1 totdat ziekte progressie, ondersteund door bewijs van ten minste één van de volgende

criteria optreedt:

- PSA progressie met snelle PSA-verdubbelingstijd (PSA-DT) gedefinieerd als
- PSA toename van $\geq 25\%$ en een absolute toename van ≥ 2 ng/mL boven nadir (de toename moet bevestigd worden door een tweede PSA waarde ten minste 3 weken later), en
- een PSA-DT van ≤ 12 weken aangetoond in ten minste 3 PSA metingen genomen met intervallen van 4 of meer weken gedurende een periode van 3 maanden of langer
- Radiologische progressie gedefinieerd als:
 - o Bot metastasen progressie, of;
 - o Progressie in weke delen metastasen.

Toediening van open label enzalutamide zal doorgaan tot randomisatie naar periode 2 behandeling, bevestiging van ongeschiktheid voor periode 2 behandeling (proefpersonen zullen uit de studie worden gehaald), ondraaglijke toxiciteit, het terugtrekken van een patiënt, of overlijden, hetgeen het eerste plaatsvindt.

Randomisatie (periode 2):

Proefpersonen met bevestigde progressie van de ziekte bij enkel enzalutamide gebruik, die blijven voldoen aan alle geschiktheids criteria kunnen overgaan tot randomisatie. Randomisatie moet plaatsvinden binnen 4 weken na de geobserveerde progressie in periode 1.

Toewijzing van behandeling zal in een 1:1 ratio plaatsvinden, gestratificeerd naar ziekte progressie (wel of geen bewijs van radiologische progressie) in periode 1 naar de volgende behandelingen:

- Enzalutamide (160 mg dagelijks) in combinatie met docetaxel (75mg/m² elke 3 weken) en prednisolon (10 mg dagelijks);
- Enzalutamide placebo (dagelijks) in combinatie met docetaxel (75mg/m² elke 3 weken) en prednisolon (10 mg dagelijks);

Toediening van docetaxel zal doorgaan tot maximaal 10 cycli, echter, proefpersonen die volgens de onderzoeker baat hebben bij behandeling mogen doorgaan met docetaxel voor extra cycli. Proefpersonen die vroeger stoppen met Docetaxel dan de 10 cycli (voor toxiciteitsredenen) mogen doorgaan met de enzalutamide/placebo.

Toediening van geblindeerde enzalutamide/placebo zal doorgaan tot progressie van de ziekte, ondraaglijke toxiciteit, het terugtrekken van een patiënt of overlijden, hetgeen het eerste plaatsvindt.

Follow-up:

Alle proefpersonen zullen een veiligheids-follow-up bezoek hebben 30 dagen na de laatste inname van studiemedicatie of voorafgaand aan de start van een volgende anti-neoplastische prostaatkanker therapie, hetgeen het eerste plaatsvindt.

In periode 2 zullen proefpersonen die gestopt zijn met studiemedicatie voor een reden anders dan ziekteprogressie follow-up bezoeken ondergaan (met 12-weekse intervallen), tot terugtrekking van consent, ziekte progressie of overlijden.

Biomarker-subonderzoek

Proefpersonen in een subgroep van landen en centra zullen uitgenodigd worden deel te nemen in een vrijwillig, exploratief, biomarker-subonderzoek.

Voor proefpersonen die hebben toegestemd monsters te geven voor het dit subonderzoek zullen op de volgende tijds punten bloedmonsters genomen worden voor circulerende biomarker analyse:

- Periode 1: Week1/Dag1 (voor enzalutamide toediening), Week 5, Week 13, en wanneer proefpersonen klinische progressie vertonen (4 monsters).

- Periode 2: Week1/Dag1 (voor studiemedicatie in periode 2), Cyclus 2 (Week 4), Cyclus 5 (Week 13), Cyclus 9 (Week 25), wanneer proefpersonen klinische progressie vertonen of een ander eindpunt van de studie bereiken en bij Follow-Up (30 dagen na de laatste toediening van IMP) (6 monsters).

Elke proefpersoon die toestemt deel te nemen aan het biomarker-subonderzoek, maar geen geldig baseline monster voor periode 1 kan voorzien, kan nog deelnemen aan periode 2 van het biomarker-subonderzoek. In dit geval zal het laatste monster van periode 1 (het monster welke genomen is wanneer iemand klinische progressie vertoont) genomen moeten worden als deel van de baseline voor periode 2. Geïnformeerde toestemming voor de biomarker monsters moet verkregen zijn voordat enig monster wordt verzameld. Monsters worden behandeld volgens de laboratorium handleiding, en verscheept naar een centraal laboratorium voor verwerking.

Verlengingsperiode:

Wanneer een voldoende aantal patiënten gerandomiseerd is in periode 2 (ongeveer 274), zal de deelname aan periode 2 sluiten. Aan patiënten die op dat moment nog deelnemen aan periode 1 wordt de mogelijkheid geboden om door te gaan met het gebruik van de open label enzalutamide totdat de onderzoeker of de patiënt zelf besluit dat het gebruik hiervan niet langer meer in het belang van de patiënt is; de beslissing genomen wordt om te starten met antineoplastische therapie; er progressie of ontoelaatbare toxiciteit ontstaat; de patiënt besluit de studie te verlaten of overlijdt, welke van dit het eerste mocht gebeuren.

De onderzoeken die gedaan worden zullen zich beperken tot het verzamelen van gegevens over hoe de patiënt reageert en laboratorium onderzoeken die worden gedaan als onderdeel van de reguliere zorg voor de patiënt, samen met het registreren van Serious Adverse Events (SAEs) en Adverse Events (AEs). Het verzamelen van protocol-specifieke gegevens en laboratorium testen zal gestopt worden.

Tevens, wanneer minstens 182 patiënten periode 2 volledig hebben afgerond, zullen deze gegevens worden bekeken en geanalyseerd. Rekening houdend met natuurlijk verloop, kan het zijn dat er op het moment dat de onderzoeksgegevens bekeken worden nog patiënten actief deelnemen aan periode 2. Deze patiënten krijgen de mogelijkheid om de dubbelblinde onderzoeksmedicatie te blijven gebruiken totdat de studie gedeblindeerd wordt na het sluiten van de database. Op dat moment wordt aan deze patiënten de mogelijkheid geboden om de meest effectieve combinatie-behandeling te krijgen (docetaxel + enzalutamide OF alleen docetaxel) totdat de onderzoeker of de patiënt zelf besluit dat het

gebruik hiervan niet langer meer in het belang van de patiënt is; de beslissing genomen wordt om te starten met antineoplastische therapie; er progressie of ontoelaatbare toxiciteit ontstaat; de patiënt besluit de studie te verlaten of overlijdt, welke van dit het eerste mocht gebeuren. De onderzoeken die gedaan worden zijn beperkt, zoals hierboven beschreven. Ervan uitgaand dat de patiënt op het moment dat de onderzoeksresultaten bekend worden nog steeds de dubbel-blinde onderzoeksmedicatie gebruikt, zal hem de mogelijkheid geboden worden om over te stappen naar de meest effectieve combinatie van medicijnen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen zullen in periode 1 open-label enzalutamide 160mg (4 x 40 mg capsules) éénmaal daags, oraal met of zonder voedsel, ontvangen tot randomisatie naar periode 2 behandeling of bevestiging van ongeschiktheid voor periode 2 plaatsvindt, ondraaglijke toxiciteit optreedt, een patiënt wordt teruggetrokken, of overlijdt. Na de open-label periode zullen de proefpersonen die doorgaan naar periode 2 worden gerandomiseerd naar een dubbelblinde behandeling in een 1:1 randomisatie ratio: - Arm 1: docetaxel (75 mg/m²/3 weken), prednisolon (of prednison als vervanging) 10 mg/dag (2 x 5 mg tablet), enzalutamide 160 mg (4 x 40 mg capsules) éénmaal daags, oraal met of zonder voedsel; - Arm 2: docetaxel (75 mg/m²/3 weken), prednisolon/prednison 10 mg/dag (2 x 5 mg tablet), placebo capsules (4capsules) éénmaal daags, oraal met of zonder voedsel. Docetaxel zal elke 3 weken gedurende 1 uur toegediend worden door middel van een intraveneus infuus. Prednisolon/prednison zal tweemaal daags, oraal met voedsel, als tablet (5 mg) ingenomen moeten worden.

Inschatting van belasting en risico

Een inschatting van de belasting en risico's zijn vermeld in eerdere paragrafen.

De risico's van deelname bestaan uit bijwerkingen van de studiemedicatie en de risico's van de onderzoeksprocedures en testen staan in sectie in E9 en E9a.

Zie sectie E2 voor ingeschatte belasting.

Proefpersonen die hebben toegestemd monsters te geven voor het biomarker-subonderzoek zullen niet meer dan ongeveer 300ml extra bloed (max.10 samples van ongeveer 30ml) geven bovenop de hoeveelheden vermeld voor het hoofdonderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma

Sylviusweg 62
Leiden 2333BE
NL

Wetenschappelijk

Astellas Pharma

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)

Inclusie criteria periode 1 (beoordeeld tijdens het screeningsbezoek)

Proefpersonen moeten voorafgaand aan de start met onderzoeksgeneesmiddel voldoen aan de volgende criteria

1. 18 jaar of ouder;
2. Een Onafhankelijk Ethische Commissie goedgekeurde schriftelijke Informed Consent (IC) volgens nationale regelgeving is verkregen van de proefpersoon of wettelijke vertegenwoordiger voorafgaand aan elke studie gerelateerde procedure (met inbegrip van terugtrekking van verboden medicatie, indien van toepassing);
3. Histologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat zonder neuroendocriene differentiatie of kenmerken van een kleincellig carcinoom;
4. Voortdurende ADT met een luteïniserend hormoon-afgevend hormoon (LHRH) agonist of antagonist met een stabiele dosering en schema binnen vier weken vanaf de start met onderzoeksgeneesmiddel, of bilaterale orchidectomie (d.w.z. chirurgische of medische castratie);
5. Serum testosteron spiegel ≤ 1.73 nmol/L (≤ 50 ng/dL);

6. Metastasen (M1) aangetoond als ten minste twee botlaesies op een botscan of weke delen ziekte aangetoond door een CT/MRI scan;
 7. Progressieve ziekte aan het begin van de studie gedefinieerd als de volgende gebeurtenissen in castratiespiegels van testosteron:
 - PSA progressie gedefinieerd als minimaal drie stijgende PSA waarden met een interval van ≥ 1 week tussen elke bepaling;
 - De PSA waarde bij screening moet $\geq 2 \mu\text{g/L}$ ($\geq 2 \text{ ng/mL}$) zijn. In het geval van voorafgaand androgeen receptor-remmer gebruik moeten de meest recente lokaal geteste PSA en de screenings PSA beoordeeld door het centraal laboratorium (centraal PSA) tenminste 4 weken na de laatste dosis van androgeen receptor-remmer verkregen zijn;
 8. Asymptomatische of minimaal symptomatische prostaatkanker (BPI-SF vraag 3 score van < 4) tijdens screening;
 9. ECOG uitvoeringsscore van 0-1 tijdens screening;
 10. Geschatte levensverwachting van ≥ 12 maanden vanaf screening;
 11. Geschikt en bereid om chemotherapie te ontvangen als onderdeel van de studie;
 12. In staat de studiemedicatie te slikken en te voldoen aan de studie-eisen;
 13. Proefpersonen en hun vrouwelijke echtgenoten/partners die in de vruchtbare leeftijd zijn moeten een zeer effectieve anticonceptie gebruiken bestaande uit 2 vormen van anticonceptie* (waarvan er één een condoom moet zijn) vanaf screening en voortgezet gedurende de studie periode en 3 maanden na de laatste studiemedicatie inname;
 14. Proefpersonen mogen geen sperma doneren vanaf screening en gedurende de studieperiode en 3 maanden na de laatste studiemedicatie inname. Een condoom is vereist gedurende de studieperiode en voor 3 maanden na de laatste studiemedicatie inname als een proefpersoon betrokken is bij seksuele activiteit met een zwangere vrouw;
 15. Proefpersoon stemt ermee in niet deel te nemen aan een andere interventionele studie tijdens behandeling. Proefpersonen die deelnemen aan een controle-arm van een interventie studie welke enkel standaard patiëntenzorg omvat, of aan een observationele fase na een interventie onderzoek, kunnen in aanmerking komen voor de studie, mits ze aan alle andere criteria voldoen. ;Inclusie Criteria - Periode 2 (beoordeeld tijdens de Periode 2 Geschiktheidsbeoordeling)
- Proefpersonen moeten voorafgaand aan randomisatie voldoen aan de volgende criteria:
1. Heeft bevestigde progressieve ziekte tijdens open-label enzalutamide behandeling, gedefinieerd als één of meer van:
 - PSA progressie met snelle PSA-DT gedefinieerd als een PSA toename van $\geq 25\%$ en een absolute toename van $\geq 2 \text{ ng/mL}$ boven nadir bevestigd door een tweede PSA waarde ten minste 3 weken later en een PSA-DT van ≤ 12 weken aangetoond in ten minste 3 PSA metingen genomen met intervallen van 4 of meer weken gedurende een periode van 3 maanden of langer;
 - Bot ziekte progressie gedefinieerd als het ontstaan van 2 of meer nieuwe botlaesies aangetoond op een botscan volgens de PCWG2 criteria;
 - Ziekte in weke delen volgens RECIST 1.1, met een consistente toegepaste methodiek om elke patiënt te beoordelen;
 2. Voortdurende ADT met een LHRH agonist of antagonist met een stabiele dosering en schema voor minstens 4 weken, of bilaterale orchidectomie (d.w.z. chirurgische of medische castratie);
 3. Serumtestosteron spiegel $\leq 1.73 \text{ nmol/L}$ ($\leq 50 \text{ ng/dL}$);
 4. ECOG uitvoeringsscore van 0-2;

5. Proefpersonen die bifosfanaten of denosumab ontvangen voor botgezondheid moeten minstens 4 weken op een stabiele dosering zijn;
 6. In staat de studiemedicatie te slikken en te voldoen aan de studie-eisen;
 7. Proefpersonen en hun vrouwelijke echtgenoten/partners die in de vruchtbare leeftijd zijn moeten een zeer effectieve anticonceptie gebruiken bestaande uit 2 vormen van anticonceptie* (waarvan er één een condoom moet zijn) vanaf screening en blijvend gedurende de studie periode en minimaal 3 maanden na de laatste toediening van de studiemedicatie of 6 maanden na de laatste toediening van docetaxel.;
 8. Proefpersonen mogen geen sperma doneren vanaf screening en gedurende de studieperiode en minimaal 3 maanden na de laatste toediening van de studiemedicatie of 6 maanden na de laatste toediening van docetaxel.. Een condoom is vereist gedurende de studieperiode en voor 3 maanden na de laatste studiemedicatie inname als een proefpersoon betrokken is bij seksuele activiteit met een zwangere vrouw;
 9. Geschikt en bereid om chemotherapie te ontvangen als onderdeel van de studie.;
- *Aanvaardbare vormen van anticonceptie zijn onder meer:
- Langdurig gebruik van orale, ingespoten of geïmplanteerde hormonale anticonceptie methoden.
 - Het plaatsen van een spiraaltje (IUD) of intra-uterien systeem (IUS).
 - Barrière anticonceptie methoden: condoom of occlusieve cap (diafragma of cervicale/afsluiting caps) met zaaddodend schuim/gel/film/crème/zetpil.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria - Periode 1 (beoordeeld tijdens het screeningsbezoek)

Proefpersoon zal worden uitgesloten van deelname als een van de volgende criteria van toepassing is:

1. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $< 1.500/\mu\text{L}$, aantal trombocyten $< 100.000/\mu\text{L}$, of hemoglobine $< 6.2 \text{ mmol/L}$ ($< 10 \text{ g/dL}$)
(OPMERKING: proefpersonen mogen geen enkele groeifactoren of bloedtransfusies ontvangen hebben binnen zeven dagen voor de hematologische laboratorium waarden verkregen tijdens screening);
2. Totaal bilirubine $>$ de bovengrens van de normaal waarde (ULN); alanine aminotransferase (ALAT) of aspartaat aminotransferase (ASAT) ≥ 2.5 keer ULN; Child-Pugh klasse B en C leverfunctiestoornis;
3. Creatinine $> 177 \mu\text{mol/L}$ ($> 2 \text{ mg/dL}$);
4. Albumine $\leq 30 \text{ g/L}$ ($\leq 3.0 \text{ g/dL}$);
5. Voorafgaande behandeling met de volgende stoffen voor de behandeling van prostaatkanker:
 - Aminoglutethimide;
 - Ketoconazol;
 - Abirateron;
 - Enzalutamide of deelname aan een klinische studie met enzalutamide;
 - ^{223}Ra , ^{89}Sr , ^{153}Sm , $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$
 - Immunomodulerende therapieën (bijv. Sipuleucel-T, DCVAC);

- Cytotoxische chemotherapie (bijv. docetaxel, cabazitaxel, mitoxantron, estramustine);
 - Deelname aan een klinische studie naar een experimenteel middel dat de AR of androgeen synthese inhibeert (bijv. ARN-509, ODM-201, VT-464; behalve wanneer de behandeling placebo was);
6. Huidige of voorafgaande behandeling binnen vier weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel met de volgende stoffen voor de behandeling van prostaatkanker:
- Anti-androgenen (bijv. bicalutamide, nilutamide, flutamide);
 - 5- α reductaseremmers (bijv. finasteride, dutasteride);
 - Oestrogenen;
 - Anabole steroïden;
 - Geneesmiddelen met anti-androgene eigenschappen zoals spironolacton >50 mg/kg;
 - Progestagene middelen;
7. Proefpersoon heeft experimentele behandeling ontvangen binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden, als dat langer is, voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel;
8. Gebruik van opiaat analgetica voor pijn door prostaatkanker binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel;
9. Radiotherapie van botlaesies of het prostaatbed binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel;
10. Grote chirurgische ingreep binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel;
11. Voorgeschiedenis van insult of een aandoening die kan leiden tot insulten op elk moment in het verleden (bijv. voorafgaande corticale beroerte, arterioveneuze misvorming van de hersenen, hoofdtrauma met verlies van het bewustzijn die ziekenhuisopname vereist). Voorgeschiedenis van verlies van het bewustzijn of een voorbijgaande ischemische aanval binnen 12 maanden voor screening;
12. Bekende of verwachte hersenmetastase of actieve leptomeningeale ziekte;
13. Voorgeschiedenis van een maligniteit anders dan niet-melanome huidkanker in de afgelopen 5 jaar;
14. Klinisch significante cardiovasculaire aandoening inclusief:
- Myocardinfarct binnen 6 maanden voor screening;
 - Ongecontroleerde angina binnen 3 maanden voor screening;
 - Congestief hartfalen New York Heart Association (NYHA) klasse 3 of 4, of proefpersonen met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen NYHA klasse 3 of 4 in het verleden, tenzij een screening echocardiogram of Multi-gated acquisition scan (MUGA) uitgevoerd binnen 3 maanden een linker ventrikel ejectiefractie van $\geq 45\%$ liet zien;
 - Voorgeschiedenis van klinisch significant ventriculaire aritmie (bijv. ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie, torsades de pointes);
 - Voorgeschiedenis van Mobitz II tweedegraads of derdegraads hartblokkade zonder een permanente geplaatste pacemaker;
 - Bradycardie gedefinieerd als een hartslag van < 45 slagen per minuten op het screenings ECG of bij lichamelijk onderzoek;
 - Ongecontroleerde hypertensie aangeduid als een systolische bloeddruk in rust > 170 mmHg of diastolische bloeddruk > 105 mmHg bij screening;
15. Gastro-intestinale aandoeningen die absorptie beïnvloeden (bijv. uitgebreide dunne darm resectie, actieve inflammatoire darmziekte);
16. Medische contra-indicaties voor het gebruik van prednisolon of docetaxel;

17. Allergie voor één van de actieve ingrediënten of hulpstoffen in de studiemedicatie;
18. Elke voorwaarde die, naar het oordeel van de onderzoeker, de proefpersoon niet geschikt maakt voor deelname aan het onderzoek. ;Exclusie criteria - periode 2 (beoordeeld tijdens de Periode 2 Geschiktheidsbeoordeling)

Proefpersoon zal worden uitgesloten van deelname als een van de volgende criteria van toepassing is:

1. Pijn door kanker die chronische toediening van opiaat analgetica vereist (parenteraal opiaat gebruik voor ≥ 7 dagen of gebruik van WHO Analgetisch Ladder Niveau 3 orale opiaten voor ≥ 3 weken;
2. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $< 1.500/\mu\text{L}$, aantal trombocyten $< 100.000/\mu\text{L}$, of hemoglobine $< 6.2 \text{ mmol/L}$ (10 g/dL) (OPMERKING: proefpersonen mogen geen enkele groeifactoren of bloedtransfusies ontvangen hebben binnen zeven dagen voor de hematologische laboratorium waarden verkregen tijdens de periode 2 geschiktheidsbeoordeling);
3. Totaal bilirubine $> \text{ULN}$; ALAT of ASAT ≥ 2.5 keer ULN; Child-Pugh klasse B en C leverfunctiestoornis;
4. Creatinine $> 177 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL);
5. Albumine $\leq 30 \text{ g/L}$ (3.0 g/dL).

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:	01-12-2014
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Docetaxel
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xtandi
Generieke naam:	Enzalutamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-12-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2013-004711-50-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02288247
CCMO	NL49804.100.14