

Een open-label, gerandomiseerde studie om de relatieve bio-beschikbaarheid (BA) en bio-equivalentie (BE) van formuleringen van niraparib plus abiraterone acetaat (AA) in een vaste dosiscombinatie (FDC) te beoordelen in vergelijking met niraparib en AA, samen toegediend als afzonderlijke middelen bij mannen met prostaatkanker.

Gepubliceerd: 24-07-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508150-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen: • Het bepalen van de BE van een niraparib+Abiraterone Acetaat FDC-tablet met gebruikelijke sterkte...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasma's maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52439

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

67652000PCR1001

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasma's maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

prostaatcarcinoom, prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: abiraterone acetaat, niraparib, prostaat kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire Eindpunten:

- PK parameters ($C_{max,ss}$, $AUC_{0-24h,ss}$ en test/referentie ratio's voor deze parameters) van niraparib en Abiraterone Acetaat bij steady state.

Secundaire uitkomstmaten

Secondair

- PK parameters (C_{max} , AUC_{0-168h} en test/referentie ratio's voor deze parameters) van niraparib en Abiraterone Acetaat na enkelvoudige dosis.
- PD parameter (serum testosteronspiegels en test/referentie ratio) bij steady state.
- Incidentie en ernst van AEs en klinische laboratorium safety.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De sponsor onderzoekt momenteel de combinatie van niraparib en Abiraterone Acetaat plus prednison, in 3 klinische onderzoeken: fase 1b-onderzoek bij proefpersonen met mCRPC, ongeacht DNA-repair gene defects (DRD)-status (onderzoek 64091742PCR1001, BEDIVERE, afgerond onderzoek), fase 2-onderzoek bij proefpersonen met mCRPC met DRD (onderzoek 64091742PCR2002, QUEST, lopend onderzoek) en een gerandomiseerde fase 3, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie van niraparib in combinatie met Abiraterone Acetaat plus prednison versus Abiraterone Acetaat plus prednison alleen in proefpersonen met eerstelijns (L1) mCRPC met of zonder DRD (onderzoek 64091742PCR3001, MAGNITUDE, lopend onderzoek). Niraparib wordt ook geëvalueerd als monotherapie in onderzoek 64091742PCR2001 (GALAHAD) voor de behandeling van proefpersonen met mCRPC en afwijkingen van DNA-herstel.

Om de pil-last te verminderen en de therapietrouw te ondersteunen, ontwikkelt de sponsor een vaste dosiscombinatie (FDC) formulering van niraparib en Abiraterone Acetaat voor toekomstig klinisch / commercieel gebruik. De goedgekeurde Abiraterone Acetaat-dosis voor klinisch gebruik is 1000 mg (2x500 mg tabletten of 4x250 mg tabletten) oraal toegediend eenmaal daags op een lege maag (geen Abiraterone Acetaat-inname ten minste een uur ervoor of ten minste twee uur na een maaltijd) in combinatie met prednison 5 mg, tweemaal daags oraal toegediend (BID).

Niraparib is goedgekeurd voor de behandeling van eierstokkanker (monotherapie 300 mg eenmaal daags) en wordt onderzocht in de mCRPC-setting gebaseerd op gegevens van de fase 1b-studie, 64091742PCR1001 (BEDIVERE), die de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) voor de combinatie van niraparib en Abiraterone Acetaat plus prednison heeft vastgesteld, en gebaseerd op ondersteunende gegevens van TESARO-GSK-onderzoek TAPACIO waarin een dosis van 200 mg niraparib eenmaal daags (2x100 mg capsules) werd geselecteerd voor de combinatie Fase 3-studie (MAGNITUDE) van niraparib met 1000 mg Abiraterone Acetaat eenmaal daags (4x250 mg tabletten) en 10 mg prednison (5 mg tabletten BID) in mCRPC.

Dus, de geselecteerde dosering voor de combinatie van niraparib en Abiraterone Acetaat, indien toegediend als individuele afzonderlijke middelen, zou de behandeling van de patienten vereisen dat men maximaal 6 capsules / tabletten per dag moet innemen.

Door een FDC-formulering te ontwikkelen, is de sponsor van plan het aantal vereiste tabletten te verminderen van het niraparib + Abiraterone Acetaat combinatieregime tot 2 tabletten per dag, wat de naleving van de regime ten goede moet komen. De FDC-tabletten die in dit onderzoek moeten worden beoordeeld, omvatten twee verschillende dosisverhoudingen van niraparib / Abiraterone Acetaat:

100 mg niraparib / 500 mg Abiraterone Acetaat (FDC-tablet met normale sterkte)

en 50 mg niraparib / 500 mg Abiraterone Acetaat (lage sterkte FDC-tablet). Deze FDC-formuleringen worden vergeleken met de commerciële tabletten van Abiraterone Acetaat 250 mg en de commerciële capsules van niraparib 100 mg.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508150-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen:

- Het bepalen van de BE van een niraparib+Abiraterone Acetaat FDC-tablet met gebruikelijke sterkte versus niraparib en Abiraterone Acetaat wanneer deze gelijktijdig worden toegediend als afzonderlijke middelen bij steady state en onder gemodificeerde nuchtere omstandigheden bij deelnemers met mCRPC.

Secondair:

- Het bepalen van de relatieve BA van een niraparib+ Abiraterone Acetaat FDC tablet met lage sterkte versus een enkelvoudige dosis van niraparib en Abiraterone Acetaat wanneer deze gelijktijdig worden toegediend als afzonderlijke middelen onder gemodificeerde nuchtere omstandigheden bij deelnemers met mCRPC.
- Het vergelijken van de PD van Abiraterone Acetaat (serum testosteronspiegels) na meervoudige dosissen van een niraparib+Abiraterone Acetaat FDC-tablet met gebruikelijke sterkte versus de PD van Abiraterone Acetaat wanneer niraparib en Abiraterone Acetaat gelijktijdig worden toegediend als afzonderlijke middelen.
- Het beoordelen van de veiligheid van niraparib in combinatie met Abiraterone Acetaat plus prednison bij deelnemers met mCRPC.

Afkortingen: AEs=bijwerkingen; BA=bio beschikbaarheid; BE=bio-equivalentie; FDC=vaste dosiscombinatie; LS=lage sterkte; mCRPC=uitgezaaide castratie-resistente prostaatkanker; P=prednison; PD=farmacodynamiek; PK=farmacokinetiek; RS=gebruikelijke sterkte.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter gerandomiseerde studie met een sequentieel design om:

(1) de relatieve BA van een niraparib+Abiraterone Acetaat FDC-tablet met lage sterkte te beoordelen versus een enkelvoudige dosis van niraparib en Abiraterone Acetaat als deze gelijktijdig worden toegediend als afzonderlijke middelen;

(2) de BE van een niraparib+Abiraterone Acetaat FDC-tablet met gebruikelijke sterkte te beoordelen in vergelijking met niraparib en Abiraterone Acetaat als deze gelijktijdig worden toegediend als afzonderlijke middelen onder steady state condities bij deelnemers met mCRPC.

Ongeveer 120 deelnemers met mCRPC zijn gepland om in deze studie te worden ingeschreven.

Het onderzoek zal bestaan **uit een screeningfase van maximaal 21 dagen om te bepalen of de patient in aanmerking komt; een open-label behandelingsfase bestaande uit een PK-beoordelingsfase bestaande uit 3 perioden (periode 1: inlooperperiode van 1 week (studiedagen -7 tot -1), periode 2: cyclus 1 dag 1 tot dag 11 (studiedagen 1- 11), en periode 3: cyclus 1 dag 12 tot cyclus 1 dag 22 (studiedagen 12-22); gevolgd door de verlengingsfase waarin de behandeling met zowel niraparib als alleen AA of AA, toegediend als enkelvoudige middelen, wordt voortgezet vanaf cyclus 1 dag 23 (studiedag 23) en verder tot stopzetting; en een follow-upfase van 30 dagen na de behandeling.

Herhaalde dosering met normale sterkte FDC-tabletten of individuele afzonderlijke middelen tijdens de PK-beoordelingsfase en de verlengingsfase zal worden gecombineerd met prednison / prednisolon 5 mg tweemaal daags (BID). Deelnemers worden willekeurig toegewezen aan een van de vier behandelingsschema's (ABD, ADB, CBD, CDB), die elk drie behandelingsperioden bevatten die behandelingen A, B, C of D kunnen omvatten, zoals weergegeven in het protocol, tabel 1, pagina 30.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn 4 verschillende groepen: 1. Periode 1: 100mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat in aparte toedieningen (+5mg prednison 2dd) Periode 2: 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat in aparte toedieningen (+5mg prednison 2dd) Periode 3: 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat als fixed dose combination (+5mg prednison 2dd) Verlengde behandelingsfase: chronische behandeling met 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat in aparte toedieningen (+5mg prednison 2dd) 2. Periode 1: 100mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat in aparte toedieningen (+5mg prednison 2dd) Periode 2: 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat als fixed dose combination (+5mg prednison 2dd) Periode 3: 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat in aparte toedieningen (+5mg prednison 2dd) Verlengde behandelingsfase: chronische behandeling met 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat in aparte toedieningen (+5mg prednison 2dd) 3. Periode 1: 100mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat als fixed dose combination (+5mg prednison 2dd) Periode 2: 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat in aparte toedieningen (+5mg prednison 2dd) Periode 3: 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat als fixed dose combination (+5mg prednison 2dd) Verlengde behandelingsfase: chronische behandeling met 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat in aparte toedieningen (+5mg prednison 2dd) 4. Periode 1: 100mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat als fixed dose combination (+5mg prednison 2dd) Periode 2: 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat als fixed dose combination (+5mg prednison 2dd) Periode 3: 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat in aparte toedieningen (+5mg prednison 2dd) Verlengde behandelingsfase: chronische behandeling met 200mg Niraparib/1000mg Abiraterone Acetaat in aparte toedieningen (+5mg prednison 2dd)

Inschatting van belasting en risico

Aangezien de verwachte toxiciteiten van zowel Abiraterone Acetaat plus prednison als niraparib herkenbaar zijn door medisch toezicht en laboratoriummonitoring en daarnaast ook te behandelen zijn, en dat er een potentieel is voor verhoogde werkzaamheid van de combinatie van de onderzoeksmiddelen voor patiënten met ongeneeslijk, uitgezaaide prostaatkanker, is de sponsor van mening dat er een positief baten / risicoprofiel is.

Er is een goede reden voor de evaluatie van een behandeling met niraparib en Abiraterone Acetaat plus prednison bij patiënten met uitgezaaide prostaatkanker.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Man.
2. ≥ 18 jaar (of ouder indien de wettelijke meerderjarige leeftijd hoger is in het rechtsgebied waar de studie plaatsvindt).
3. Ondertekend ICF dat aangeeft dat hij het doel en de procedures van de studie begrijpt en bereid is om aan de studie deel te nemen.
4. Histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat.
5. Gediagnosticeerd met mCRPC en ondervindt volgens de onderzoeker mogelijk voordeel van de behandeling in deze studie.
6. Kan tijdens de studie doorgaan met behandeling met gonadotropine-releasing hormoon analogen (GnRHa) indien niet operatief gecastreerd (d.w.z. de deelnemer heeft geen bilaterale orchidectomie ondergaan).
7. Criterium gewijzigd per Amendement 1.
 - 7.1 Deelnemers die eerder met enzalutamide of apalutamide zijn behandeld, moeten respectievelijk een wash-out van ten minste 8 weken of 6 weken hebben voordat de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling wordt toegediend. Deelnemers die eerder zijn behandeld met andere anti-androgenen (bijv. Bicalutamide, flutamide, nilutamide) moeten een wash-out van ten minste 2 weken ondergaan voordat de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling wordt toegediend.
8. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) van ≤ 1 .
9. De toxiciteit geassocieerd met eerdere chemotherapie of radiotherapie is bij screening verminderd tot graad ≤ 1 (behalve alopecia, lokale huidfibrose/reactie of graad ≤ 2 neuropathie).
10. Bij screening moet aan de volgende laboratoriumparameters worden voldaan:
 - a. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/l$
 - b. Hemoglobine ≥ 9.0 g/dl, onafhankelijk van transfusie in de afgelopen 4 weken
 - c. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$, onafhankelijk van transfusie in de afgelopen 4 weken
 - d. Serum albumine ≥ 3.0 g/dl
 - e. Serum creatinine $\leq 1.5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN), of een berekende creatinineklaring ≥ 60 ml/min/1.73 m² met de MDRD- of de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-formule
 - f. Serum kalium ≥ 3.5 mmol/l
 - g. Serum totaal bilirubine $\leq 1.5 \times$ ULN (N.B.: meet direct en indirect bilirubine bij deelnemers met het Gilbert-syndroom met een totale bilirubine $> 1.5 \times$ ULN; indien direct bilirubine $\leq 1.5 \times$ ULN is, dan is de deelnemer mogelijk geschikt voor deelname)
 - h. Aspartate aminotransferase (AST) of alanine aminotransferase (ALT) $\leq 3 \times$ ULN
11. Criterium gewijzigd per wijziging 1.
 - 11.1 Tijdens het gebruik van studiemedicatie en gedurende 3 maanden na de laatste dosis studiemedicatie, moet een mannelijke deelnemer ermee instemmen om

een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken die door de onderzoeker passend wordt geacht en zoals gespecificeerd in Sectie 5.3 van het Protocol.

Levensstijloverwegingen

12. Mogelijkheid om een bloedmonster af te nemen voor het bepalen van de HRR-gene alteration status.

13. Bereid om een tumormonster (archief) te verstrekken voor het bepalen van HRR-gene alteration status.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Symptomatische hersenmetastasen.

2. Criterium gewijzigd per Amendement 1.

2.1 Eerdere ziekteprogressie tijdens behandeling met AA alleen of in combinatie met een PARP-remmer (PARPi). Voorafgaande stopzetting van de behandeling met AA of PARPi vanwege AA- of PARPi-gerelateerde toxiciteit

3. Voorgeschiedenis of huidige diagnose MDS/AML.

4. Actieve maligniteiten (d.w.z. progressie of noodzaak voor veranderde behandeling in de afgelopen 24 maanden) anders dan de ziekte die in deze studie wordt behandeld. De enige toegestane uitzonderingen zijn:

a. niet-spier-invasieve blaaskanker.

b. huidkanker (non-melanoom of melanoom) die de afgelopen 24 maanden is behandeld en die als volledig genezen wordt beschouwd.

c. Maligniteit die als genezen wordt beschouwd met een minimaal risico op herhaling.

5. Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor niraparib of AA of de bijbehorende hulpstoffen van niraparib/AA.

6. Elke medische aandoening waardoor prednison gecontra-indiceerd zou zijn.

7. Actief hepatitis B virus (bijv. hepatitis B surface antigen [HBsAg]

reactief) of actief hepatitis C virus (HCV) (bijv. vastgesteld HCV ribonucleïnezuur [RNA] [kwalitatief]).

8. Humaan immunodeficiëntie virus (HIV)-positieve deelnemers met 1 of meer van de volgende condities:

a. Geen zeer actieve antiretrovirale therapie ontvangen

b. Een verandering in antiretrovirale therapie binnen 6 maanden na aanvang van de screening (behalve als er, na overleg met de sponsor over exclusie criterium 15.c., een wijziging is aangebracht om een mogelijke geneesmiddelinteractie met het studiegeneesmiddel te voorkomen)

c. Antiretrovirale therapie ontvangen die de studiebehandeling kan verstoren (raadpleeg de sponsor voor beoordeling van medicatie voorafgaand aan insluiting in de studie)

d. CD4 telling <350 bij screening

e. Een verworven opportunistische infectie bepaald door immuun-deficiëntiesyndroom binnen 6 maanden na aanvang van de screening

9. <=21 dagen voorafgaand aan Studiedag 1 ontvangen of gehad

- a. chemotherapie of immuuntherapie voor de behandeling van prostaatkanker
- b. studiegeneesmiddel voor de behandeling van prostaatkanker
- 10. Actieve of symptomatische virale hepatitis of chronische leverziekte; ascites of bloedingsstoornissen secundair aan leverdisfunctie.
- 11. Matig of Ernstige leverfunctiestoornis Klasse B of C volgens het classificatiesysteem van Child-Pugh.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-12-2020

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: niraparib/abiraterone 100/500mg(G010)

Generieke naam: niraparib/abiraterone 100/500mg(G010)

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: niraparib/abiraterone 50/500mg(G009)

Generieke naam: niraparib/abiraterone 50/500mg(G009)

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Zejula

Generieke naam: NIRAPARIB

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Zytiga
Generieke naam: ABIRATERONE ACETATE
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-09-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	31-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-508150-26-00
EudraCT	EUCTR2019-000137-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04577833
CCMO	NL74660.056.20