

Effect van een gereduceerde dosering op cognitieve bijwerkingen van enzalutamide in kwetsbare (m)CRPC patiënten

Gepubliceerd: 19-03-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Met deze studie willen we onderzoeken of patiënten op een gereduceerde dosering minder bijwerkingen ervaren ten opzichte van patiënten op de standaard dosering, zonder verlies van effectiviteit.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52805

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REDOSE

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Afdeling Apotheek

Overige ondersteuning: VGZ

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bijwerkingen, dosering, enzalutamide, mCRPC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Afname in CNS bijwerking vermoeidheid (gemeten met FACIT-Fatigue vragen lijst),
in kwetsbare mCRPC patienten die behandeld worden met een gereduceerde dosering
enzalutamide (120mg) in vergelijking met de standaard dosering (160mg) na 6
weken behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Afname in bijwerking vermoeidheid; na 12 weken en na 24 weken

Afname in bijwerking cognitie na 6,12 en 24 weken

verandering in depressie score na 6,12 en 24 weken

correlatie tussen blootstelling (dalspiegel) van enzalutamide en

n-desmethylenzalutamide met gemeten bijwerkingen bepalen

Evalueren hoeveel (%) van de patienten op de ge-alloceerde dosering blijven tot
het einde van de studie

beschrijven wat het effect van dosisreductie is op behandel respons (respons
volgens prostate cancer working group3)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker kent een gemiddelde overall
survival van circa 2 jaar. De laatste decennia zijn er verschillende

palliatieve behandel mogelijkheden bijgekomen zoals abirateron acetaat, enzalutamide, radium-223, docetaxel en cabazitaxel. Behandelkeuzes zijn afhankelijk van patientfactoren en ook bijwerkingenprofiel van de geneesmiddelen. Van de twee orale geneesmiddelen (enzalutamide en abirateron acetaat) zijn de bijwerkingenprofielen erg verschillend. Abirateron acetaat is geassocieerd met cardiovasculaire bijwerkingen en enzalutamide is geassocieerd met centraal zenuwstelsel bijwerkingen. Het mechanisme achter de bijwerkingen bij enzalutamide is nog niet opgehelderd, in dierenstudies bleek dat enzalutamide en de actieve metaboliet doordringen tot het centraal zenuwstelsel. Daarnaast is vermoeidheid gevonden als een dosis-gerelateerde bijwerking in de fase-1 studies. Bij doseringen van 240mg en hoger nam het aantal patienten die dosisreductie nodig hadden vanwege deze bijwerking erg toe. Na dosisreductie verdwenen de symptomen.

In een retrospectieve studie in Japanse patienten namen de bijwerkingen malaise en misselijkheid ook af na dosisreductie en leeftijd (>75jaar) was een voorspeller voor bijwerkingen. In de post-hoc analyse van de fase III studie (PREVAIL-trial) werd een hoger aantal valincidenten (13.8% vs 5.6%) gemeld bij oudere patienten(>75jr) behandeld met enzalutamide vs placebo (19,2% vs 7.9%). In de farmacokinetische analyse van de fase 3 data door gibbons et al, werd geen exposure-response verschil gevonden tussen 4 concentratie kwartielen (somspiegel enzalutamide+n-desmethylenzalutamide) en geen verschil in overall survival. De fase 1 studie van enzalutamide liet zien dat de androgeen receptor binding bij de 150mg groep (overeenkomend met een enzalutamide dalspiegel van 11,4mg/L) marginaal hoger was dan de 60mg groep (overeenkomend met een enzalutamide dalspiegel van 5mg/L). Dit geeft aan dat er een plateau is m.b.t. effectiviteit bij enzalutamide ~5-11,4mg/L. Onze hypothese is dat er een relatie is tussen geneesmiddelconcentraties en centraal zenuwstelsel bijwerkingen zoals vermoeidheid. Er is nog geen prospectieve studie gedaan naar het effect van een á priori dosisreductie van enzalutamide op centraal zenuwstelsel bijwerkingen.

Doel van het onderzoek

Met deze studie willen we onderzoeken of patienten op een gereduceerde dosering minder bijwerkingen ervaren ten opzichte van patienten op de standaard dosering, zonder verlies van effectiviteit.

Onderzoeksopzet

Een open label gerandomiseerde (1:1) gecontroleerde fase 4 studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

randomisatie naar een groep met gereduceerde dosering (120mg) en een groep met standaard dosering (160mg) vragenlijsten en test om bijwerkingen te meten

Inschatting van belasting en risico

In deze studie worden patiënten behandeld met enzalutamide, dit is een geregistreerd middel. Hoewel de interventiegroep een gereduceerde dosering krijgt denken we dat dit veilig is. Uit het oorspronkelijke fase 1 onderzoek is gebleken uit 16-F-5 α -dihydrotestosterone(FDHT) scans die bij dit onderzoek werden opgenomen dat de androgeen receptor binding bij de 150mg groep (overeenkomend met enzalutamide dalspiegel 11.4mg/L) slechts marginaal hoger was dan in de 60mg groep (overeenkomend met een enzalutamide dalspiegel van 5mg/L). Dit geeft aan dat er een plateau is m.b.t. effectiviteit bij enzalutamide C_{min} van 11.4mg/L (standaarddeviatie 3.0) en is waarschijnlijk een blootstelling van 5 mg/L al voldoende voor effectiviteit. In deze studie monitoren we de plasmaconcentraties om ervoor te zorgen dat de dalspiegel enzalutamide bij patiënten $\geq$ 5mg/L is. Bij de eerste 10 patiënten in iedere randomisatiegroep wordt een extra pk sample 7-10 dagen na start afgenomen. Op basis van dit sample kunnen we nagaan bij hoeveel patiënten een te lage blootstelling kan worden voorkomen door met behulp van een Bayesian Estimation de dalspiegel op steady-state te berekenen. Als met het vroege sample alle patiënten die uiteindelijk te lage blootstelling hebben kunnen worden geïdentificeerd zal deze benadering bij de rest van de studie worden doorgevoerd. Standaard zullen we de plasmaconcentratie monitoren na 6, 12 en 24 weken om te voorkomen dat patienten subtherapeutische doseringen krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- kwetsbare patiënten met prostaatkanker die starten met enzalutamide (kwetsbaar gedefinieerd als een score op G8 assessment <12 punten EN een score groter of gelijk aan 1 voor centraal zenuwstelsel bijwerkingen gedefinieerd volgens de CTCAE criteria Fatigue, Concentration impairment, cognitive disturbance, amnesia, depressed level of consciousness, memory impairment, hypersomnia)
- leeftijd >18 jaar
- patiënten die in staat zijn en geschreven informed consent willen geven voor screening en enrolment
- Patiënten waarvan het mogelijk is om bloedsamples te verzamelen
- Patiënten die de vragenlijsten willen beantwoorden
- patiënten met een levensverwachting >6 maanden
- patiënten die de nederlandse test en vragenlijsten kunnen begrijpen en beantwoorden, vastgesteld door de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

andere oorzaken voor cognitie verandering

- verandering in dosering van opioïden/sedativa/benzodiazepinen
- gebruik van psychostimulantia zoals methylfenidaat tot 1 week voor start van de studie
- diagnose met medische conditie die van invloed zijn op cognitie: dementie, alzheimer, parkinson, psychiatrische stoornissen die cognitie beïnvloeden buiten dan depressie of angst die gerelateerd zijn aan de ziekte
- actieve infectie of andere comorbiditeiten die bijdragen aan vermoeidheid of

cognitie verandering binnen 4 weken van start van de studie
- klinisch relevante anemie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-06-2019
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-000779-33-NL
CCMO	NL65223.091.18