

Een fase III, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van capivasertib + docetaxel versus placebo + docetaxel als behandeling voor patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC)

Gepubliceerd: 12-05-2022 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504996-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling van deze studie is het beoordelen van de werkzaamheid (gemeten aan de hand van OS) van capivasertib +...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53734

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CAPitello-280_Prostaatkanker MCRPC_Capivasertib +docetaxel

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Prostaatkanker

Aandoening

Prostate Cancer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: by the Spnnor AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Capivasertib, Docetaxel, Prostraatkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van deze studie is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van capivasertib in aanvulling op docetaxel versus placebo plus docetaxel bij patiënten met mCRPC.

De primaire doelstelling is het aantonen van superioriteit van capivasertib + docetaxel ten opzichte van placebo + docetaxel door beoordeling van de totale overleving (OS) bij patiënten met mCRPC in de algemene bevolking.

Zie rubriek 3 van protocol AM1

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire doelstellingen zijn

- Het aantonen van superioriteit van capivasertib + docetaxel ten opzichte van placebo + docetaxel door beoordeling van OS bij patiënten met mCRPC en PTEN-proficiënte tumoren (IHC).

- Het aantonen van superioriteit van capivasertib + docetaxel ten opzichte van placebo + docetaxel door beoordeling van OS bij patiënten met mCRPC en PTEN-deficiënte tumoren (IHC).

-Het aantonen van superioriteit van capivasertib + docetaxel ten opzichte van placebo + docetaxel door beoordeling van radiografische progressievrije overleving (rPFS) bij patiënten met mCRPC in de algemene bevolking.

- Het aantonen van superioriteit van capivasertib + docetaxel ten opzichte van placebo + docetaxel door beoordeling van tijd tot pijnprogressie (TTPP) bij patiënten met mCRPC in de algemene bevolking.

- Het aantonen van de superioriteit van capivasertib + docetaxel ten opzichte van placebo + docetaxel door beoordeling van de tijd tot het eerste symptomatische skeletgerelateerde voorval (SSRE) bij patiënten met mCRPC in de algemene bevolking.

Zie rubriek 3 van protocol AM1

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Capivasertib, een nieuwe verbinding van pyrrolopyrimidine, is een krachtige en selectieve orale remmer van alle 3 isovormen van AKT (Davies et al 2012). Een gerandomiseerde fase 2-studie (150 patiënten, gerandomiseerd 1:1) heeft gesuggereerd dat toevoeging van capivasertib-therapie aan het standaard behandelingsregime van docetaxel (met corticosteroïden en met een achtergrond van voortgezette androgeendeprivatietherapie [ADT]) een verbetering van de overleving kan opleveren ten opzichte van wat gezien wordt met alleen docetaxel bij patiënten met metastatische castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) (Crabbe et al 2020). Gezien de korte levensverwachting in het algemeen van mannen met mCRPC, is er een belangrijke on vervulde medische behoefte aan aanvullende behandelingen voor mannen met mCRPC die in staat zijn om overleving te verbeteren. De combinatie van capivasertib met een taxaanchemotherapie werd in fase 2-studies over het algemeen goed verdragen, met een beheersbaar veiligheidsprofiel, passend bij de omstandigheden. Deze fase 3-studie is gepland als reactie op positieve fase 2-resultaten en heeft als doel bevestigend bewijs te leveren voor de werkzaamheid en veiligheid van capivasertib in combinatie met docetaxel versus placebo + docetaxel als behandeling voor patiënten met mCRPC.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504996-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling van deze studie is het beoordelen van de werkzaamheid (gemeten aan de hand van OS) van capivasertib + docetaxel versus placebo + docetaxel, waarbij beide groepen doorlopend ADT krijgen. Het primaire eindpunt is OS bij patiënten die mCRPC hebben en eerder een hormonaal middel van de volgende generatie hebben gekregen (abirateron, enzalutamide, apalutamide of darolutamide). Het effect van capivasertib versus placebo wordt getest met behulp van een log-ranktest gestratificeerd volgens de randomisatiestratificatiefactoren. Als er onvoldoende voorvallen per strata zijn, worden sommige strata samengevouwen volgens regels die vooraf moeten worden gespecificeerd in het statistische analyseplan (SAP). Uit een gestratificeerd Cox proportioneel hazard model wordt de HR (capivasertib + docetaxel versus placebo + docetaxel) samen met het bijbehorende betrouwbaarheidsinterval (BI) gepresenteerd. Een HR < 1 zal de voorkeur geven aan capivasertib + docetaxel.

De belangrijkste secundaire eindpunten van radiologische progressievrije overleving (rPFS), symptomatisch skeletgerelateerd voorval (symptomatic skeletal-related event, SSRE) en tijd tot pijnprogressie (TTPP) zullen worden getest volgens een meervoudige testprocedure (multiple testing procedure, MTP)

om de algemene type 1-fout (familywise error rate) in de sterke zin te behouden. Elk belangrijk secundair eindpunt zal slechts eenmaal geanalyseerd worden, met rPFS en TTPP geanalyseerd bij de tussentijdse OS-analyse, en SSRE geanalyseerd bij de definitieve OS-analyse.

Zie rubriek 3 van onderzoeksprotocol AM1

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, wereldwijde fase 3-studie met parallelle groepen, opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van capivasertib te vergelijken met placebo, wanneer toegevoegd aan docetaxel (+ corticosteroïden en met een achtergrond van voortgezette ADT) bij patiënten met mCRPC die al een hormonaal middel van de volgende generatie (abirateron, enzalutamide, apalutamide of darolutamide) hebben gekregen als behandeling voor hormoonongevoelige prostaatkanker (HSPC) of CRPC.

Patiënten zullen wereldwijd gerekruteerd worden uit ongeveer 23 landen en ongeveer 192 onderzoekscentra in Europa, Noord-Amerika, Zuid-Amerika, Australië en Azië (inclusief China en Japan).

De patiënten worden gerandomiseerd (verhouding 1:1) om capivasertib of overeenstemmende placebo te ontvangen, in combinatie met docetaxel (+ corticosteroïden volgens de standaardpraktijk in het centrum) met een achtergrond van ADT. Het randomisatieschema wordt gestratificeerd op basis van de volgende factoren:

- ** Kreeg twee of meer voorgaande lijnen met een hormonaal middel van de volgende generatie, met ten minste één lijn van een hormonaal middel van de volgende generatie gebruikt in een CRPC-setting (ja vs. nee)
- ** Viscerale metastasen aanwezig (ja vs. nee)
- ** Geografische locatie: Regio 1: Noord-Amerika, West-Europa en Australië Regio 2: Latijns-Amerika en Oost-Europa Regio 3: Azië.

Zie rubriek 4 van onderzoeksprotocol AM1

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksbehandelingsopties: Geschikte patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 (capivasertib + docetaxel: placebo + docetaxel) Zie rubriek 6 van onderzoeksprotocol AM1

Inschatting van belasting en risico

De combinatie van docetaxel en capivasertib zal naar verwachting de overleving verbeteren bij mannen met mCRPC in vergelijking met alleen docetaxel

Capivasertib heeft klinische activiteit aangetoond in verschillende kanker met lopende fase 3-studies bij patiënten met borst- en prostaatkanker. Klinische en

niet-klinische gegevens met capivasertib ondersteunen de hypothese dat AKT-remming een goede behandelingsstrategie voor mCRPC kan zijn. Het nut van deze combinatie wordt verder ondersteund door de resultaten van een gerandomiseerd fase 2-onderzoek dat verbetering toont in de groep met capivasertib plus docetaxel in vergelijking met docetaxel alleen met een verdraagbaar veiligheidsprofiel.

Veiligheidsgegevens met capivasertib zijn grotendeels afgeleid van monotherapie- en combinatiestudies in patiënten met gevorderde vaste tumoren, met name borstkanker en prostaatkanker. In het klinische programma van capivasertib was het veiligheidsprofiel tot nu toe consistent over de verschillende combinaties, zonder identificatie van combinatie- of indicatiespecifieke bijwerkingen van het geneesmiddel (ADR's).

Zie protocol AM1, deel 2.3 Voordeel/risico en brochure voor de onderzoeker ed.
14

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Histologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat zonder overheersende neuro-endocriene of kleincellige kankers
- Gemetastaseerde ziekte voorafgaand aan randomisatie, gedocumenteerd door duidelijk bewijs van ≥ 1 botlaesie (gedefinieerd als 1 laesie met positieve opname op de botscan) en/of ≥ 1 laesie in zacht weefsel (meetbaar of niet-meetbaar)
- De patiënt moet eerder behandeld zijn voor prostaatkanker met een hormonaal middel van de volgende generatie (NHA) (d.w.z. abirateron, enzalutamide, apalutamide of darolutamide) gedurende ten minste 3 maanden, en moet bewijs hebben van ziekteprogressie (radiologisch of via PSA-beoordeling) tijdens het ontvangen van de NHA
- Bewijs van mCRPC met progressie van de ziekte ondanks androgeendeprivatietherapie (ADT)
- Serumtestosterongehalte ≤ 50 ng/dl
- Kandidaat voor behandeling met docetaxel en steroïden
- Lopende ADT met LHRH-agonist, LHRH-antagonist of bilaterale orchiëctomie
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) performance status 0 tot 1 en verwachte minimale levensverwachting van 12 weken
- Bevestiging dat gearriveerd met formaline gefixeerd en in paraffine ingebed (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) tumorweefselmonster beschikbaar is, dat voldoet aan de minimale pathologie- en monstervereisten om naar het centraal laboratorium te worden verzonden
- In staat en bereid zijn om orale medicatie in te slikken en te bewaren
- Instemming om zich te onthouden (geen heteroseksuele betrekkingen te hebben) of anticonceptie te gebruiken, en instemming om geen sperma te doneren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Radiotherapie met een breed veld van bestraling binnen 4 weken vóór de start van de onderzoeksbehandeling
- Grote operatie(excl. plaatsing van vasculaire toegang, transurethrale resectie van prostaat, bilaterale orchidectomie, interne stents)binnen 4 weken vóór de start van de onderzoeksbehandeling
- Hersenmetastasen, of ruggenmergcompressie(tenzij ruggenmergcompressie

asymptotisch, behandeld en stabiel is en geen steroïden nodig heeft gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling)

-Een van de volgende hartcriteria

i.Gemiddelde rust gecorrigeerdQT-interval(QTc)>470 msec, gebaseerd op 3 opeenvolgende ECGs

ii.Elke klinisch belangrijke afwijking in ritme, geleiding of morfologie van het ecg in rust

iii.Alle factoren die het risico opQTc-verlenging of op aritmische voorvallen verhogen, zoals hartfalen, hypokaliëmie, potentieel voor torsades de pointes, aangeboren longQTsyndroom, familiegeschiedenis van longQT-syndroom of onverklaarbaar plotseling overlijden onder de leeftijd van 40 jaar, of eender welke gelijktijdige medicatie waarvan bekend is dat ze hetQT-interval verlengen

iv.Ondergaan of doormaken van een van de volgende procedures of aandoeningen in de voorafgaande3maanden: coronaire bypassgraft, vasculaire stent,

myocardinfarct, instabiele angina pectoris, congestief hartfalen NYHA-graad $\geq$ 2

v.Symptomatische hypotensie -systolische bloeddruk<90 mmHg en/of diastolische bloeddruk<50 mmHg

vi.Hemodynamische instabiliteit

-Klinisch significante afwijkingen van glucosemetabolisme zoals gedefinieerd door een van de volgende

i.Patiënten met diabetes mellitus(DM)type1 of DM type2 waarvoor behandeling met insuline vereist is

ii.HbA1c $\geq$ 8,0%(63,9 mmol/mol)

-Ontoereikende beenmergreserve of orgaanfunctie zoals aangetoond door laboratoriumbepalingen gespecificeerd in het protocol

- Alle aanwijzingen van ziekten (inclusief ernstige of ongecontroleerde systemische ziekten, waaronder ongecontroleerde hypertensie,voorgeschiedenis van interstitiële longontsteking / pneumonitis of interstitiële longziekte, niertransplantatie en actieve bloedingsziekten), waardoor het naar het oordeel van de onderzoeker ongewenst is dat de patiënt deelneemt aan het onderzoek of waardoor de naleving van het protocol in gevaar zou komen

- Bekende actieve hepatitis BORCinfectie, hiv met een aantal CD4+ T-cellen<350 cellen/uL of een voorgeschiedenisvan een aids-definiërende opportunistische infectie in de afgelopen 12 maanden

- Refractaire misselijkheid en braken,malabsorptiesyndroom,chronische gastro-intestinale aandoeningen, onvermogen om het geformuleerde product in te slikken of eerdere significante darmresectie, of een andere aandoening die voldoende absorptie van capivasertib zou uitsluiten

-Elke andere ziekte, die, naar mening van de onderzoeker, een redelijk vermoeden geeft van een ziekte of aandoening die een contra-indicatie is voor het gebruik van een experimenteel geneesmiddel, de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden,de patiënt een hoog risico op complicaties van de behandeling kan geven of het verkrijgen van geïnformeerde toestemming kan verstoren.Bewijs van dementie, veranderde mentale toestand, of elke psychiatrische aandoening die het begrijpen of geven van geïnformeerde toestemming zou verbieden

-Eerdere allogene beenmergtransplantatie of transplantatie van een vast orgaan

- Voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit, met uitzondering van maligniteit die met curatieve intentie behandeld werd zonder gekende actieve ziekte ≥ 2 jaar vóór de eerste dosis van de onderzoeksinterventie en met een laag potentieel risico op recidief. Uitzonderingen zijn onder meer adequaat geresecteerde niet-melanoom huidkanker en curatief behandeld in situ ziekte
- Aanhoudende toxiciteiten (CTCAE graad ≥ 2) veroorzaakt door eerdere antikankerbehandeling, met uitzondering van alopecie. Patiënten met onomkeerbare toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet wordt verwacht dat ze worden verergerd door de onderzoeksinterventie naar het oordeel van de onderzoeker (bijv. gehoorverlies) kunnen worden opgenomen
- Behandeling met een van de volgende
 - i. Eerdere chemotherapie voor CRPC. Chemotherapie voor gemetastaseerde of gelokaliseerde HSPC (inclusief docetaxel) is toegestaan op voorwaarde dat chemotherapie ≥ 6 maanden vóór randomisatie werd voltooid en progressie van de prostaatkanker optrad ≥ 6 maanden na voltooiing van de behandeling.
 - ii. Eerdere blootstelling aan AKT-remmers of PI3K inhibitoren
 - iii. Eventuele experimentele middelen of onderzoeksgeneesmiddelen uit een eerder klinisch onderzoek binnen de 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat langer is) van de eerste dosis onderzoeksbehandeling
 - iv. Elke andere immunotherapie, immunosuppressiva (anders dan corticosteroïden) of antikankermiddelen (behalve ADT) binnen de 3 weken na de eerste dosis onderzoeksbehandeling
 - v. Sterke remmers of sterke inductoren van cytochroom P450 (CYP) 3A4 binnen de 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling (3 weken voor sint-janskruid)
 - vi. Gebruik van een levende vaccinatoediening 30 dagen voor aanvang van de studiebehandeling
- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze aanzienlijk het QT-interval verlengen en in verband gebracht met Torsade de Pointes binnen 5 halfwaardetijden van de eerste dosis onderzoeksbehandeling
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor actieve of inactieve hulpstoffen van capivasertib, docetaxel of geneesmiddelen met een vergelijkbare chemische structuur of klasse
- Elke beperking of contra-indicatie op basis van de lokale voorschrijfinformatie die het gebruik van docetaxel zou verbieden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	14-10-2022
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Capivasertib
Generieke naam:	NAP
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Docetaxel
Generieke naam:	Bendadocel 20 mg/mL 80 mg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2024
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	CTIS2023-504996-26-00
EudraCT	EUCTR2021-005201-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05348577
CCMO	NL80687.056.22