

SPLASH: Onderzoek ter evaluatie van de behandeling van uitgezaaide castratieresistente prostaatkanker met 177Lu-PNT2002-PSMA-therapie na tweedelijns hormonale behandeling

Gepubliceerd: 13-10-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515604-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In dit onderzoek willen we meer te weten komen over de veiligheid en effectiviteit van 177Lu-PNT2002. Dit is een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54469

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPLASH

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: POINT BioPharma,

Overige ondersteuning: industry; sponsored trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: PNT2002, Prostaatkanker, PSMA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsdoelstelling:

Bepalen van de werkzaamheid van 177Lu-PNT2002 versus abirateron of enzalutamide bij het vertragen van radiografische progressie bij patiënten met mCRPC die progressie vertonen na ARAT.

Primair eindpunt:

Radiografische-progressievrije overleving (rPFS) beoordeeld op basis van geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR) met gebruikmaking van de criteria van RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1) (weke delen) en de PCWG3-criteria (Prostate Cancer Working Group 3).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidsdoelstellingen:

- Beoordelen van de radiografische respons op 177Lu-PNT2002 versus abirateron of enzalutamide.
- Bepalen van het effect van 177Lu-PNT2002 versus abirateron of enzalutamide op de totale overleving bij patiënten die progressie vertonen na ARAT.
- Bepalen van het effect van 177Lu-PNT2002 versus abiraterone of enzalutamide

op het ontwikkelen van een symptomatische skeletgerelateerde gebeurtenis.

- Bepalen van het effect van 177Lu-PNT2002 versus abirateron of enzalutamide op de kinetiek van prostaat-specifiek antigeen (PSA) bij patiënten die progressie vertonen na ARAT.

Secundaire eindpunten

- Objectief responspercentage (ORR): percentage patiënten met een partiële of complete respons (PR of CR) op basis van BICR gebaseerd op de RECIST 1.1-criteria (weke delen) en de PCWG3-criteria (bot).

- Duur van de respons: tijd van de eerste datum van CR of PR op basis van BICR tot het eerste optreden van radiografische progressie (PD [progressive disease]) op basis van BICR aan de hand van PCWG3-gemodificeerde RECIST 1.1 of tot overlijden bij afwezigheid van progressie.

- Totale overleving (OS): tijd van randomisatie tot de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook.

- Tijd tussen randomisatie en eerste symptomatische skeletgerelateerde gebeurtenis.

- PSA-responspercentage volgens de PCWG3-criteria (eerste optreden van een daling van de PSA-waarde met 50% of meer ten opzichte van baseline, bevestigd door een tweede meting ten minste 3 weken later).

- Biochemische-progressievrije overleving: tijd van randomisatie tot de datum van de eerste PSA-stijging ten opzichte van baseline met $\geq 25\%$ en ≥ 2 ng/ml boven nadir, bevestigd door een tweede PSA-meting ≥ 3 weken later die progressie vaststelt op basis van PCWG3.

Veiligheidsdoelstelling

Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 177Lu-PNT2002 versus abirateron of enzalutamide

Veiligheidseindpunten:

- Frequentie en ernst van ongewenste voorvallen (AE*s) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE*s) volgens CTCAE versie 5.0.
- Veranderingen ten opzichte van baseline in bevindingen van lichamelijk onderzoek, vitale functies, klinische laboratoriumwaarden en ECG-waarden (elektrocardiogram).
- Aantal patiënten dat stopt met het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van AE*s.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gevorderde prostaatkanker blijft de ultieme uitdaging als het gaat om het verlagen van de prostaatkankerspecifieke sterfte. Er zijn in de afgelopen tien jaar belangrijke stappen gezet op het vlak van levensverlengende behandelingen. Hierdoor zijn de uitkomsten voor mannen met gevorderde prostaatkanker drastisch veranderd.

De laatste jaren hebben we gezien dat de komst van androgeenreceptor-asgerichte therapie (ARAT) aantoonbaar voordeel biedt voor patiënten met de status van niet-uitgezaaide CRPC (d.w.z. darolutamide, apalutamide, enzalutamide) en voor patiënten met de status van uitgezaaide CRPC (d.w.z. abirateron, enzalutamide). Dit heeft ertoe geleid dat ARAT is aangewezen als voorkeurs-eerstelijnsbehandeling voor CRPC. Ondanks de vooruitgang door deze nieuwe middelen blijft de totale overleving van patiënten die vroegtijdig worden behandeld kort, namelijk ongeveer 3 jaar. Daarom is er een dringende behoefte aan behandelingsalternatieven. Als patiënten progressie vertonen bij eerstelijns-ARAT, dan zijn de behandelingsopties momenteel beperkt tot een alternatieve therapie. Voor veel mannen met mCRPC zijn deze opties echter niet geschikt of niet-geïndiceerd en de totale overleving blijft laag. Er is dus een dringende medische behoefte aan een effectieve therapeutische optie met een nieuw werkingsmechanisme.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515604-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In dit onderzoek willen we meer te weten komen over de veiligheid en effectiviteit van 177Lu-PNT2002. Dit is een onderzoeksgeneesmiddel dat wordt onderzocht voor patiënten met mCRPC van wie hun ziekte progressie heeft vertoond na behandeling met abirateron, enzalutamide, apalutamide of darolutamide. 177Lu-PNT2002 is een radiofarmaceutisch middel, wat betekent dat het niet voor gebruik is goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), Health Canada of in enig ander land. Daarom mag het alleen in medisch-wetenschappelijke onderzoeken worden gebruikt. 177Lu-PNT2002 richt zich op een specifiek eiwit dat zich aan de buitenkant van prostaatkankercellen bevindt. Dit eiwit wordt prostaat-specifiek membraanantigeen (PSMA) genoemd. 177Lu-PNT2002 levert straling af aan uw kanker door zich te binden aan het PSMA, wat helpt om de kankercellen te vernietigen. Gegevens van eerder onderzoek met 177Lu-PNT2002 geven aan dat deze behandeling leidt tot lagere PSA-waarden en dat het mogelijk minder bijwerkingen veroorzaakt en minder effect op de kwaliteit van leven heeft dan de huidige standaardbehandelingen. In dit onderzoek vergelijken we de veiligheid en effectiviteit van 177Lu-PNT2002 met de veiligheid en effectiviteit van het gebruik van alleen standaardbehandelingen.

Onderzoeksopzet

Het SPLASH-onderzoek is een multicentrisch, open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek, met een oplaadperiode voor veiligheid en dosimetrie, ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van behandeling met de nieuwe PSMA-gerichte radioligand 177Lu-PNT2002 bij patiënten met mCRPC die progressie vertonen na ARAT.

Dit onderzoek bestaat uit 3 fasen: dosimetrie, gerandomiseerde behandeling, en langdurige follow-up.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit onderzoek bestaat uit 3 fasen: dosimetrie, gerandomiseerde behandeling, en langdurige follow-up. Dosimetriefase Het doel van de dosimetriefase is het evalueren van de dosimetrie in alle standaardorganen, met inbegrip van de nieren, speekselklieren en traanklieren. Afzonderlijke dosimetrische schattingen en samenvattende statistiek zullen worden gegenereerd door een centraal kernlaboratorium voor dosimetrie. Voorafgaand aan deelname aan de dosimetriefase ondertekenen patiënten een toestemmingsformulier (ICF) en ondergaan ze screeningsprocedures, waaronder een PSMA-PET-scan. In totaal zal aan 25 patiënten die aan alle geschiktheidsvoorwaarden voldoen gedurende 4 cycli om de 8 weken 6,8 GBq ($\pm 10\%$) 177Lu-PNT2002 worden toegediend. Fase van gerandomiseerde behandeling Zodra dosimetrie- en veiligheidsgegevens zijn gegenereerd om te bevestigen dat de

geselecteerde dosis voldoet aan vooraf gespecificeerde criteria die in paragraaf 5.7.2 worden genoemd en als de iDSMB toestemming heeft gegeven om door te gaan, begint de fase van gerandomiseerde behandeling. De fase van gerandomiseerde behandeling zal worden opengesteld voor Amerikaanse locaties nadat alle patiënten in de dosimetriefase de periode van follow-up na behandeling hebben voltooid (d.w.z. 8 weken na de laatste dosis) of eerder als de FDA hiermee instemt. Patiënten ondertekenen een toestemmingsformulier (ICF) en ondergaan screeningsprocedures, waaronder een PSMA-PET-scan. Randomisatie zal plaatsvinden in een verhouding van 2:1 naar de volgende groepen: > arm A, waarin ongeveer 260 patiënten 177Lu-PNT2002 krijgen (eenmaal per 8 weken 6,8 GBq ($\pm 10\%$) gedurende 4 cycli); > arm B, waarin ongeveer 130 patiënten enzalutamide (eenmaal daags 160 mg oraal) of abirateron (eenmaal daags 1000 mg oraal met tweemaal daags 5 mg prednison of eenmaal daags 0,5 mg dexamethason) krijgen. Fase van langdurige follow-up De fase van langdurige follow-up bestaat voor alle patiënten uit een telefoongesprek of een gepland bezoek aan de kliniek eenmaal per 3 maanden ter beoordeling van de overlevingsstatus, late bestralingsgerelateerde toxiciteiten (voor patiënten die 177Lu-PNT2002 kregen), nieuwe antikankerbehandelingen en progressie na elke nieuwe therapie gedurende ten minste 5 jaar vanaf C1D1 (als patiënten overgaan naar arm A (cross-over), 5 jaar vanaf de eerste dosis 177Lu-PNT2002), of tot overlijden of verlies voor follow-up.

Inschatting van belasting en risico

Risico's die verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel en de procedures worden gedetailleerd beschreven in de patienteninformatie folder en het formulier voor geïnformeerde toestemming.

Contactpersonen

Publiek

POINT BioPharma,

4850 West 78th Street
IN 46268 Indianapolis
US

Wetenschappelijk

POINT BioPharma,

4850 West 78th Street
IN 46268 Indianapolis
US

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 van 18 jaar of ouder.
2. Histologische, pathologische en/of cytologische bevestiging van adenocarcinoom van de prostaat.
3. Ongeschikt voor of niet bereid tot het volgen van opties voor behandeling met chemotherapie.
4. Patiënten moeten op het moment van de toestemmingverlening progressieve mCRPC hebben
5. Progressie na eerdere behandeling met één ARAT (abirateron of enzalutamide of darolutamide of apalutamide) in het kader van CSPC of CRPC.
6. Positieve PSMA-PET-scan (d.w.z. 68Ga-PSMA-11 of 18F-DCFPyL) zoals bepaald door de centrale beoordelaar van de sponsor.
7. Circulerend testosterongehalte na castratie (<1,7 nmol/l of <50 ng/dl).
8. Adequate orgaanfunctie, onafhankelijk van transfusie:
9. Met hiv besmette patiënten die gezond zijn en een laag risico hebben op aan aids gerelateerde ziekten worden geïncludeerd voor dit onderzoek.
10. Voor patiënten met partners die zwanger zijn of kinderen kunnen krijgen, is een condoom vereist samen met een zeer effectieve anticonceptiemethode tijdens de studie en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van studiegeneesmiddelen.
11. Bereid om te beginnen met ARAT (met enzalutamide of abirateron), vooraf gespecificeerd door de onderzoeker, indien gerandomiseerd naar behandelarm B.
12. ECOG-performancestatus 0 tot 1.
13. Bereid en in staat om te voldoen aan alle onderzoeksvereisten en aan de instructies met betrekking tot de behandelingen (met inbegrip van 177Lu-PNT2002), het tijdschema en de aard van de vereiste beoordelingen.
14. Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Indien vermeld in het pathologieverslag, prostaatkanker met bekende significante (>10% aanwezig in de cellen) sarcomatoïde componenten of spindelcelcomponenten. Elke kleincellige component in de kanker zou tot uitsluiting moeten leiden.
2. Eerdere behandeling voor prostaatkanker ≤28 dagen vóór randomisatie, met uitzondering van eerstelijns lokale uitwendige bestraling, ARAT, behandeling met een LHRH-agonist of -antagonist of niet-radioactieve botgerichte middelen.
3. Eerdere cytotoxische chemotherapie voor CRPC; chemotherapie voor hormoongevoelige prostaatkanker is toegestaan als de laatste dosis >1 jaar voor de toestemmingverlening is toegediend.
4. Eerdere behandeling met systemische radionucliden
5. Eerdere immunotherapie, met uitzondering van sipuleucel-T.
6. Eerdere PSMA-gerichte radioligandtherapie, bijv. Lu-177-PSMA 617, I 131 1095.
7. Eerdere PARP-remmer voor prostaatkanker.
8. Patiënten die progressie hebben vertoond na 2 of meer ARAT-lijnen.
9. Patiënten die een botgerichte therapie krijgen, zijn uitgesloten als ze niet ten minste 4 weken vóór randomisatie een stabiele dosis hebben gekregen.
10. Toediening van een onderzoeksmiddel ≤60 dagen of, als dit korter is, 5 halfwaardetijden vóór randomisatie.
11. Zware chirurgische ingreep ≤30 dagen vóór randomisatie.
12. Geschatte levensverwachting van <6 maanden zoals beoordeeld door de hoofdonderzoeker.
13. Aanwezigheid van levermetastasen van >1 cm op abdominale beelden.
14. Een superscan op een botsan gedefinieerd als een botsan die een duidelijk verhoogde opname van radio-isotopen in skeletweefsel laat zien in vergelijking met weke delen, in combinatie met geen of zwakke activiteit van de tractus urogenitalis.
15. Dosisescalatie of start van opioïden voor kankergerelateerde pijn ≤30 dagen voorafgaand aan de toestemming tot en met de randomisatie..
16. Bekende aanwezigheid van uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel.
17. Contra-indicaties voor het gebruik van geplande ARAT.
18. Actieve maligniteit anders dan laaggradige niet-spierinvasieve blaaskanker en huidkanker anders dan melanoom.
19. Gelijktijdige aandoening die het vermogen van de patiënt om de onderzoeksprocedures te ondergaan kan aantasten.
20. Ernstige psychologische, familiale, sociologische of geografische situatie die de naleving van het onderzoeksprotocol en het schema van follow-upbezoeken zou kunnen belemmeren. Patiënten die moeten reizen, moeten in staat zijn om herhaalde bezoeken af te leggen, zelfs als zij in de controle-arm zitten.
21. Symptomatische ruggenmergcompressie of klinische of radiologische bevindingen die wijzen op dreigende ruggenmergcompressie.
22. Gelijktijdige ernstige medische aandoeningen (zoals beoordeeld door de onderzoeker), waaronder, maar niet beperkt tot, congestief hartfalen klasse III

of IV volgens de New York Heart Association, instabiele ischemie, niet onder controle gebrachte symptomatische aritmie, een voorgeschiedenis van congenitaal lang QT-syndroom, ongecontroleerde infectie, bekende actieve hepatitis B of C of andere significante comorbide aandoeningen die naar de mening van de onderzoeker deelname of medewerking aan het onderzoek zouden verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-06-2022
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	177Lu-PNT2002
Generieke naam:	177Lu-PNT2002
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	68Ga-PSMA-11
Generieke naam:	68Ga-PSMA-11
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	68Ga-PSMA-11 per lokaal centrum protocol/faciliteit
Generieke naam:	68Ga-PSMA-11

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2024
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
CTIS	CTIS2024-515604-39-00
EudraCT	EUCTR2021-002641-15-NL
CCMO	NL78551.091.21