

PROCADE: een multinationalaal, fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, non-inferioriteitsonderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van oraal HC-1119 versus enzalutamide bij metastatische castratieresistente prostaatkanker (mCRPC)

Gepubliceerd: 09-09-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstelling: • Bepalen van de werkzaamheid van HC-1119 in vergelijking met enzalutamide zoals beoordeeld via overall response rate (ORR) aan de hand van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1 (RECIST 1.1) tot 24...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55283

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HC1119-CS-03

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

metastatische castratieresistente prostaatkanker / prostaatkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hinoa Pharmaceuticals (USA), Inc.

Overige ondersteuning: Hinoa Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Enzalutamide, Gemetastaseerde Castratieresistente Prostaatkanker, HC-1119

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Overall Response Rate (ORR) van de met HC 1119 behandelde groep en de enzalutamide-groep aan de hand van RECIST v1.1 bij patiënten met meetbare wekedelenziekte in de eerste 24 weken

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire werkzaamheidsuitkomst is:

- Het aandeel patiënten die een PSA-respons (afname) $\geq 50\%$ ten opzichte van baseline bij 24 weken

Andere (verkennende) secundaire werkzaamheidsuitkomsten omvatten:

- Radiografische progressievrije overleving (rPFS) van de met HC 1119 behandelde groep en de enzalutamide-groep
- Overall survival (OS) van de met HC 1119 behandelde groep en de enzalutamide-groep
- Duur van de respons van de met HC 1119 behandelde groep en de enzalutamide-groep

- Tijd tot eerste skelet-gerelateerde voorval van de met HC 1119 behandelde groep en de enzalutamide-groep
- Tijd tot PSA-progressie en PSA-respons $\geq 90\%$ van de met HC 1119 behandelde groep en de enzalutamide-groep
- Beschrijvend samengevatte FACT-P- en EQ-5D-gegevens van de met HC 1119 behandelde groep en de enzalutamide-groep
- Brief Fatigue Inventory op baseline, na 13 weken en na 25 weken voor de met HC 1119 behandelde groep en de enzalutamide-groep.

Veiligheid:

De veiligheid van HC 1119 wordt beoordeeld aan de hand van de frequentie van ernstige ongewenste voorvallen (AE*s), de frequentie en ernst van AE*s, de frequentie van stopzetting van het onderzoeksmiddel vanwege AE*s, evenals de frequentie van nieuwe klinisch significante veranderingen in bevindingen bij lichamelijk onderzoek, vitale functies, laboratoriumwaarden en ECG*s.

Farmacokinetiek:

Plasmaconcentraties van HC 1119 en enzalutamide en metabolieten voor zowel populatiefarmacokinetiek als PK/PD-analyse worden verzameld op verschillende tijdstippen, zoals gedetailleerder wordt beschreven in het activiteitschema van het onderzoek (Schedule of Activities, SoA). Er wordt een volledig farmacokinetisch (PK)-profiel bij *steady state* verkregen voor zowel HC 1119 als enzalutamide en gerelateerde metabolieten bij een subset van 24 blanke (niet-Chinese) patiënten (12 patiënten die HC 1119 krijgen en 12 patiënten die

enzalutamide krijgen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker is de op één na belangrijkste oorzaak van sterfgevallen door kanker in Amerika bij mannen. Volgens schattingen van de American Cancer Society in 2013 zal bij maar liefst 238.590 Amerikaanse mannen prostaatkanker worden vastgesteld en zullen bijna 29.720 van deze mannen aan de ziekte overlijden (Siegel et al, 2013). Het verloop van prostaatkanker vanaf diagnose tot overlijden wordt doorgaans gecategoriseerd naar klinische status die gebaseerd is op de omvang van de ziekte, hormonale status (d.w.z. castratieresistentie) en de aanwezigheid of afwezigheid van detecteerbare metastases op radiografische beelden.

Het grootste deel van de prostaatkankergroei en tumorprogressie is afhankelijk van androgenen. De blokkering van de androgeenreceptor (AR)-activiteit via androgeendeprivatie-therapie (ADT) is gedurende meer dan 5 decennia de hoeksteen geweest van hormonale behandeling. Het AR-eiwit van volledige lengte is een ligand geactiveerde transcriptiefactor die de biologische effecten van androgeen medieert. Zonder een functioneel AR van volledige lengte heeft de toevoeging van androgeen geen biologische effecten. De AR heeft verschillende functionele domeinen inclusief een C-terminal ligandbindend domein, een DNA bindend domein, het N-terminal-domein (NTD) en een scharnierregio. Androgenen zoals testosteron en dihydrotestosteron binden zich aan het ligandbindende domein van de AR, wat resulteert in veranderingen in conformatie en post-translationele modificaties, nucleaire translocatie en uiteindelijk in binding aan de regulerende regio's van DNA of doelgenen, ook wel androgeenrespons-elementen. Zodoende reguleert de AR de transcriptie van genen die betrokken zijn bij de groei en overleving van prostaatweefsel. Hoewel tumoren vaak aanvankelijk gevoelig zijn voor chemische of chirurgische therapieën die de concentratie testosteron (d.w.z. ADT) verlagen, betekent ziekteprogressie ondanks castraatconcentraties van testosteron over het algemeen een transitie naar de dodelijke variant van de ziekte en bezwijken de meeste patiënten uiteindelijk aan de ziekte.

Castratieresistente prostaatkanker (CRPC) wordt gedefinieerd door stijgende concentraties prostaatspecifiek antigeen (PSA) of progressieve ziekte in de setting van serumconcentraties testosteron binnen het castraatbereik (< 50 ng/dl). Voorafgaand aan de goedkeuring van docetaxel in 2004 waren de therapeutische opties voor deze ziekte beperkt en was de behandeling grotendeels palliatief. Zoals eerder beschreven wordt het nu echter algemeen erkend dat persistente AR-signalering ondanks *castraat*-concentraties serumandrogenen progressie van prostaatkanker bevordert en dat verdere aanpak van de AR-route effectief kan zijn.

De behandeling van patiënten met metastatische castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) heeft zich de afgelopen 5 jaar snel ontwikkeld. Ondanks deze vorderingen zijn echter nog steeds aanvullende behandelopties nodig om de klinische uitkomsten en de overleving bij patiënten met prostaatkanker te verlengen. HC 1119 is een nieuwe chemische entiteit die is uitgevonden door Hinoa Pharmaceuticals Inc en die wordt ontwikkeld als gedeutereerd derivaat van enzalutamide voor de behandeling van vormen van prostaatkanker. Deuterium is een stabiele, niet-radioactieve isotoop van waterstof. Vanwege het kinetische isotoop-effect kunnen geneesmiddelen met deuterium significant lagere metabolismesnelheden hebben, en daardoor een langere halfwaardetijd (Sanderson 2009; Katsnelson 2015; Gant 2014). Daarom hebben gedeutereerde geneesmiddelen het potentieel om de werkzaamheid van geneesmiddelen te verbeteren dankzij de toegenomen circulatietijd of om geneesmiddelveiligheid te verbeteren door het dosisniveau te verlagen zonder werkzaamheid te verliezen. Hinoa Pharmaceuticals Inc. heeft een uitgebreid preklinisch veiligheidsprogramma uitgevoerd om IND-registratie in China te ondersteunen overeenkomstig voorschriften van de China Food and Drug Administration (CFDA) voor nieuwe chemische entiteiten (categorie 1.1 op basis van de CFDA-regulering).

Dit onderzoek is bedoeld om de werkzaamheid en veiligheid van HC 1119 in een dosis van 80 mg/dag met die van enzalutamide in een dosis van 160 mg/dag te vergelijken bij asymptomatische of licht symptomatische patiënten met progressieve metastatische prostaatkanker die ziekteprogressie vertonen ondanks ADT.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Bepalen van de werkzaamheid van HC-1119 in vergelijking met enzalutamide zoals beoordeeld via overall response rate (ORR) aan de hand van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1 (RECIST 1.1) tot 24 weken

Belangrijkste secundaire doelstelling:

- Bepalen van de werkzaamheid van HC-1119 in vergelijking met enzalutamide zoals beoordeeld via PSA50 (afname van $\geq 50\%$ ten opzichte van baseline) bij 24 weken.

Andere secundaire doelstellingen:

- Bepalen van de werkzaamheid van HC 1119 in vergelijking met enzalutamide zoals beoordeeld via (radiografische) progressievrije overleving (radiographic progression-free survival, rPFS);
- Bepalen van de werkzaamheid van HC 1119 in vergelijking met enzalutamide zoals beoordeeld via overall survival (OS);
- Bepalen van de werkzaamheid van HC 1119 in vergelijking met enzalutamide zoals beoordeeld aan de hand van de duur van de respons;
- Bepalen van de werkzaamheid van HC 1119 in vergelijking met enzalutamide zoals beoordeeld via tijd tot progressie van prostaatspecifiek antigeen (PSA);

- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oraal toegediend HC 1119 in vergelijking met enzalutamide

Verkennde secundaire doelstellingen:

- Bepalen van het effect van HC 1119 in vergelijking met enzalutamide op het eerste skelet-gerelateerde voorval;
- Evalueren van het effect van HC 1119 in vergelijking met enzalutamide zoals beoordeeld via PSA-respons $\geq 90\%$;
- Evalueren van het effect van HC 1119 in vergelijking met enzalutamide op de kwaliteit van leven met behulp van de Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P);
- Evalueren van het effect van HC 1119 in vergelijking met enzalutamide met behulp van de instrumenten van de European Quality of Life 5-Domain Scale (EQ-5D);
- Evalueren van het effect van HC 1119 op de Brief Fatigue Inventory in vergelijking met enzalutamide;
- Evalueren van het effect van HC 1119 op elektrocardiografische (ECG) veranderingen in vergelijking met enzalutamide;
- Verzamelen van gegevens over plasmaconcentraties van HC 1119 en enzalutamide en gerelateerde metaboliet(en);
- Construeren van een populatiefarmacokinetisch (PK-) model van HC 1119 en gerelateerde metaboliet(en);
- Bepalen van het PK-profiel van HC 1119 en enzalutamide en gerelateerde metabolieten bij een subset van blanke (niet-Chinese) patiënten;
- Verkennend onderzoeken van de mogelijke relatie tussen de PK van HC 1119 en gerelateerde metaboliet(en) en farmacodynamiek (PD) (veiligheids- (bijv. QT/QTc) en werkzaamheidsgerelateerde parameter(s))

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een multinationalaal, fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, non-inferioriteitsonderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van oraal HC-1119 (80 mg/dag) versus enzalutamide (160 mg/dag) bij asymptomatische of licht symptomatische patiënten met progressieve metastatische castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) bij wie androgeendeprivatie-therapie (ADT) niet is aangeslagen, vergeleken met enzalutamide.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Enzalutamide-capsules plus met HC 1119 overeenkomende placebo of HC 1119-capsules plus met enzalutamide overeenkomende placebo worden op dezelfde manier aan patiënten toegediend via orale toediening.

Inschatting van belasting en risico

De inschatting van de tijdsinvestering voor deze studie is ± 48 uur voor een

studieduur van 13 maanden (excl. ongeplande visites, substudies en langetermijn follow-up). De verwachte tijdsinvestering voor de patiënt die deelneemt aan de ECG substudie en de PK substudie zijn respectievelijk enkele uren en ±48 uur.

Tijdens het onderzoek kunnen zich bij de proefpersoon ongemakken en risico*s voordoen door HC-1119 en door de onderzoeksprocedures. Bij alle onderzoeksproducten/geneesmiddelen bestaat de kans op complicaties en bijwerkingen die op dit moment nog niet bekend zijn. Deze kunnen licht of ernstig zijn en in sommige gevallen kunnen ze zelfs zeer ernstig zijn, lang aanhouden of nooit meer verdwijnen.

Zeer vaak voorkomend (bijwerkingen die optraden bij 10 of meer op 100 mensen die HC-1119 gebruikten):

- Abnormale lichamelijke zwakte

Vaak voorkomend (bijwerkingen die optraden bij 1 tot 9 op 100 mensen die HC-1119 gebruikten):

- Zwelling van armen, benen
- Koorts
- Vermoeidheid
- Opvliegers
- Laag aantal witte bloedcellen
- Laag aantal bloedplaatjes
- Verhoging van bepaalde enzymen die in de lever gemaakt worden
- Verhoogd gehalte van ureum in bloed
- Zwelling van buik
- Pijn in de bovenbuik
- Harde stoelgang
- Hoge bloeddruk
- Hoge vetgehalten (lipiden) in het bloed
- Laag albuminegehalte in bloed
- Laag natriumgehalte in bloed
- Verlies van eetlust
- Pijn in gewrichten
- Wazig zien
- Verhoogd creatininegehalte in bloed
- Verhoogde bloedsuikerspiegel
- Verhoogd aantal triglyceriden
- Verandering in het hartritme
- Verminderd tastgevoel
- Verminderd smaakvermogen
- Duizeligheid
- Misselijkheid
- Braken
- Pijn in handen en voeten
- Laag aantal rode bloedcellen

- Jeuk
- Uitslag
- Verhoogd eiwitgehalte in de urine
- Infectie van de neusholte en keel
- Hoog cholesterolgehalte in het bloed
- Laag kaliumgehalte in het bloed
- Laag eiwitgehalte in het bloed
- Diarree
- Gewichtsverlies

Zeer vaak voorkomend (bijwerkingen ervaren door meer dan 1 op de 10 mensen die enzalutamide namen):

- Vermoeidheid
- Botbreuken
- Opvliegers
- Hoge bloeddruk

Ongemakken en risico's onderzoeksprocedures

Bloedafname en injecties:

Wanneer er bloed bij de patiënt wordt afgenomen, kan de patiënt last krijgen van wat tijdelijk ongemak, blauwe plekken, zwelling en/of (in zeldzame gevallen) infectie op de prikplaats.

Vragenlijsten:

Op diverse momenten tijdens het onderzoek wordt aan de patiënt gevraagd hoe het met hem gaat. Door enkele van deze vragen kan de patiënt zich ongemakkelijk voelen.

CT-scan:

De patiënt wordt kort blootgesteld aan straling (röntgenstralen).

Blootstelling aan straling verhoogt mogelijk het risico op het ontstaan van kanker.

Magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI):

Een MRI gaat niet gepaard met een stralingsrisico. Een MRI kan echter zeer gevaarlijk zijn als bij de patiënt in het lichaam bepaalde voorwerpen of hulpmiddelen zijn geïmplant.

Gebruik van contrastvloeistoffen bij CT- en MRI-scan:

Sommige mensen krijgen allergische reacties (zoals galbulten en jeuk) op het contrastmiddel. Ernstige reacties (bijvoorbeeld bloeddrukdaling, ademhalingsproblemen of een hevige allergische reactie en overlijden) zijn zeldzaam.

Botscan:

Dit is een onderzoek met een nucleair geneesmiddel. Dit houdt in dat bij de procedure een zeer kleine hoeveelheid van een radioactieve stof wordt gebruikt,

een zogeheten *tracer*. Een botscan brengt echter geen groter risico met zich mee dan standaard röntgenfoto's. De tracers in de radioactieve kleurstof die bij een botscan worden gebruikt geven zeer weinig straling af. Het risico van een allergische reactie op de tracers is laag.

Stralingsbelasting

Bij een CT-scan en botscans wordt gebruikgemaakt van röntgenstralen en radioactieve tracers. De totale stralingsbelasting waaraan de patiënt wordt blootgesteld in dit onderzoek is ongeveer 8 tot 10 mSv per CT-scan van de borstkas, buik of bekkenstreek van de patiënt en 4,4 mSv per botscan. Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ~2,5 mSv per jaar. De straling die tijdens het onderzoek wordt gebruikt kan leiden tot schade aan de gezondheid van de proefpersoon. Dit risico is echter klein.

ECG

ECG-draden kunnen licht ongemak veroorzaken tijdens plaatsing en verwijdering. Er is een allergische reactie mogelijk op de gel die wordt gebruikt om de elektrodes te bevestigen.

Contactpersonen

Publiek

Hinova Pharmaceuticals (USA), Inc.

Morehouse Drive, Suite 320 5405
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

Hinova Pharmaceuticals (USA), Inc.

Morehouse Drive, Suite 320 5405
San Diego CA 92121
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen moeten aan de volgende inclusiecriteria voldoen:

1. Leeftijd 18 jaar of ouder en bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven.
2. Histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat zonder significante en relevante neuro-endocriene differentiatie of kleincellige kenmerken, beoordeeld door de onderzoeker.
3. Lopende androgeendeprivatie therapie (ADT) met een gonadotropine *releasing* hormoon (GnRH)-analoog, -antagonist of bilaterale orchidectomie (d.w.z. chirurgische of chemische castratie).
4. Voor patiënten die geen bilaterale orchidectomie hebben ondergaan, moet er een plan zijn om effectieve therapie met een GnRH-analoog of -antagonist te handhaven gedurende het gehele onderzoek.
5. Serumconcentratie testosteron $\leq 1,7$ nmol/l (50 ng/dl) bij het screeningsbezoek.
6. Patiënten die bisfosfonaat- of denosumabtherapie krijgen, moeten hiervan stabiele doses hebben gebruikt gedurende ten minste vier weken (voor de dag 1 visite).
7. Progressieve ziekte bij opname in het onderzoek, gedefinieerd als een of meer van de volgende drie criteria die zich hebben voorgedaan terwijl de patiënt behandeld werd met ADT zoals gedefinieerd in geschiktheids criterium nr. 2:
 - a. PSA-progressie, gedefinieerd door minimaal twee stijgende PSA-concentraties met een interval ≥ 1 week tussen elke bepaling. Patiënten die een antiandrogeen middel hebben gekregen, moeten na stopzetting hiervan (≥ 4 weken sinds laatste dosis flutamide of ≥ 6 weken sinds laatste dosis bicalutamide of nilutamide) progressie vertonen. De PSA-waarde bij het screeningsbezoek dient ≥ 2 µg/l (2 ng/ml) te zijn
 - b. Progressie van wekedelenziekte zoals bepaald via RECIST 1.1
 - c. Progressie van botziekte zoals bepaald via PCWG3 met twee of meer nieuwe laesies op een botscan
8. Metastatische ziekte gedocumenteerd via meetbare wekedelenziekte aan de hand van CT/MRI volgens RECIST 1.1-criteria. Patienten mogen alle soorten

uitgezaaide ziekte hebben (bijvoorbeeld botmetastases) zolang ze ook meetbare wekedelen leasies hebben volgens RECIST 1.1.

9. Geen voorafgaande cytotoxische chemotherapie voor prostaatkanker.

10. Asymptomatische of licht symptomatische prostaatkanker.

11. Performancestatus volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0-1 volgens klinische beoordeling door de onderzoeker.

12. Geschatte levensverwachting van ≥ 6 maanden.

13. In staat om het onderzoeksmiddel door te slikken en om zich aan de onderzoeksvoorschriften te houden.

14. Alle seksueel actieve patiënten zijn verplicht een condoom te gebruiken en moeten eveneens voldoen aan 1 van de volgende voorwaarden:

a. Patiënt is onvruchtbaar (door orchidectomie) of heeft een vrouwelijke partner die geen kinderen kan krijgen (d.w.z. dat ze postmenopauzaal is, chirurgisch is gesteriliseerd of een hysterectomie heeft ondergaan)

b. De patiënt en zijn vrouwelijke partner moeten om zwangerschap te voorkomen akkoord gaan met het gebruik van een adequate anticonceptiemethode vanaf de eerste dag van dosistoediening tot 3 maanden na de laatste dosis. Een adequate anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als:

i. Vastgesteld gebruik van orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptiemiddelen.

ii. Plaatsing van een spiraaltje of een intra-uterien systeem.

iii. Afsluitkapje (pessarium of cervixkapje) in combinatie met zaaddodend(e) schuim/gel/film/crème/zetpil.

iv. Tubaligatie gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan screening.

15. Mannelijke patiënten die sex hebben met een zwangere vrouw zijn verplicht een condoom te gebruiken vanaf de eerste doseringdag tot 3 maanden na de laatste dosis van de behandeling met de onderzoeksgeneesmiddelen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen mogen aan GEEN van de volgende exclusiecriteria voldoen:

1. Ernstige gelijktijdige ziekte, infectie of co-morbiditeit die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor inschrijving.

2. Bekende of vermoede hersenmetastase of actieve leptomeningitis.

3. Regelmatig dagelijks gebruik van opiaat-analgetica voor pijn door prostaatkanker in de vier weken vóór inschrijving (bezoek op dag 1).

4. Witte bloedcellen $< 3,000/\mu\text{L}$, of absolute neutrofielentelling $< 1.500/\mu\text{L}$ of bloedplaatjestelling $< 100.000/\mu\text{L}$ of hemoglobine $< 5,6 \text{ mmol/l}$ (9 g/dl) bij het screeningsbezoek (OPMERKING: patiënten mogen geen groeifactoren of bloedtransfusies of enige andere therapeutische interventie hebben ontvangen in de 14 dagen voordat de hematologische laboratoriumwaarden worden verkregen bij het screeningsbezoek).

5. Totaal bilirubine, alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaat-aminotransferase (AST) $> 2,5$ keer de bovengrens van normaal bij het

screeningsbezoek; geen therapeutische interventie binnen 14 dagen voor screening.

6. Creatinine klaring < 30 ml/minuut, berekend volgens de Cockcroft-Gault methode bij het screeningsbezoek. Creatinine klaring (mL/min) = $[(140 - \text{leeftijd (jaren)}) * \text{gewicht (kg)}] /$

$[72 * \text{Serum Creatinine (mg/dL)}]$

7. Albumine < 30 g/l (3,0 g/dl) bij het screeningsbezoek, geen therapeutische interventie binnen 14 dagen voor screening.

8. Voorgeschiedenis van een andere maligniteit in de voorafgaande twee jaar dan curatief behandelde niet melanomateuze huidkanker.

9. Behandeling met flutamide in de vier weken vóór inschrijving (bezoek op dag 1).

10. Behandeling met bicalutamide of nilutamide in de zes weken vóór inschrijving (bezoek op dag 1).

11. Behandeling met 5- α -reductaseremmers (finasteride, dutasteride), oestrogenen, in de vier weken vóór inschrijving (bezoek op dag 1).

12. Behandeling met systemische biologische therapie voor prostaatkanker (anders dan goedgekeurde botgerichte middelen) in de 4 weken vóór inschrijving (bezoek op dag 1).

13. Gebruik van kruidenmiddelen die hormonale activiteit tegen prostaatkanker kunnen hebben en/of waarvan bekend is dat ze de PSA-concentratie verlagen (bijv. zaagpalm) of een dosis systemische corticosteroïden hoger dan het equivalent van 10 mg prednison/prednisolon per dag in de vier weken vóór inschrijving (bezoek op dag 1).

14. Voorafgaand gebruik van of deelname aan een klinisch onderzoek naar een middel dat de androgeensynthese blokkeert (bijv. abirateron) of dat de androgeenreceptor (AR) blokkeert (bijv. apalutamide, darolutamide, enzalutamide, proxalutamide).

15. Deelname aan een eerder klinisch onderzoek naar HC 1119.

16. Gebruik van een experimenteel middel in de vier weken vóór inschrijving (bezoek op dag 1).

17. Bestraling voor behandeling van de primaire tumor in de drie weken vóór inschrijving (bezoek op dag 1).

18. Radionuclidetherapie (Radium 223) voor behandeling van metastases de 4 weken voor inclusie (dag 1 bezoek).

19. Klinisch significante cardiovasculaire ziekte of aandoening, waaronder:

- Myocardinfarct in de voorafgaande zes maanden
- Ongecontroleerde angina in de voorafgaande drie maanden
- Congestief hartfalen van klasse 3 of 4 volgens New York Heart Association (NYHA) of een voorgeschiedenis van congestief hartfalen van NYHA-klasse 3 of 4, tenzij een binnen drie maanden uitgevoerd echocardiogram of multi-gated acquisition scan (MUGA) voor screening resulteert in een linkerventrikel-ejectiefractie van $\geq 45\%$
- Voorgeschiedenis van klinisch significante ventriculaire aritmieën (bijv. ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren, torsades de pointes)
- Voorgeschiedenis van Mobitz II derdegraads hartblok zonder permanente aanwezigheid van een pacemaker

- Bradycardie zoals aangetoond via een hartfrequentie van < 50 slagen per minuut op het ECG bij screening
- Patiënten met aangetoonde hoge bloeddruk bij het screeningsbezoek
- 20. Behandeling met sterke CYP2C8 remmers en inducers, CYP3A4 inducers, medicatie waarvan bekend is dat het QT interval verlengt (zie Appendix C)
- 21. Insulten in de medische geschiedenis of andere aandoening die de kans op een insult kan vergroten
- 22. Aandoeningen die de kans vergroten dat de proefpersoon een verhoogd risico heeft op vallen of breuken, naar mening van de onderzoeker.
- 23. Maagdarfstoornis die invloed heeft op de absorptie (bijv. gastrectomie, actieve maagzweer in de afgelopen drie maanden).
- 24. Grote operatie in de vier weken voorafgaand aan de inschrijving (bezoek op dag 1).
- 25. Heeft actieve infectie met HBV gemeten door hepatitis B oppervlakte antigen (HBsAg) test, HCV gemeten door RNA test en HIV gemeten door antilichaam test
- 26. Heeft bekende actieve, tuberculose.
- 27. Bekende overgevoeligheid tegen HC-1119, enzalutamide, of andere bestanddelen
- 28. Zeldzame erfelijke problemen met fructose intolerantie door sorbitol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-10-2021
Aantal proefpersonen:	18
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:	09-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2022
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
EudraCT	EUCTR2019-001144-22-NL
CCMO	NL70062.056.19