

Resultaten klinische studie

In deze samenvatting worden slechts de resultaten van één studie gerapporteerd. Onderzoekers moeten de resultaten van vele soorten studies bekijken om te begrijpen of een studiegeneesmiddel werkt, hoe het werkt en of het veilig is om het aan patiënten voor te schrijven. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van die van andere studies die de onderzoekers bekijken.

Sponsor: Pfizer Inc.

**Onderzocht(e)
geneesmiddel(en):** Xtandi® (enzalutamide [vroeger MDV3100])

Protocolnummer: MDV3100-10 (C3431013)

Studieperiode: 22 oktober 2013 tot 31 augustus 2022

Titel van deze studie: Veiligheidsstudie naar voortgezette behandeling met enzalutamide bij patiënten met prostaatkanker (PLATO)
[Een fase 4-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar voortgezette behandeling met enzalutamide na progressie bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die niet met chemotherapie behandeld zijn]

**Datum(s) van dit
verslag:** 14 augustus 2023

– Hartelijk dank–

Als u hebt deelgenomen aan deze studie, wil Pfizer, de sponsor, u bedanken voor uw deelname.

In deze samenvatting worden de studieresultaten beschreven. Neem contact op met de arts of het personeel van uw studiecentrum als u vragen hebt over de studie of de resultaten.

Waarom werd deze studie uitgevoerd?

Wat is gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker zonder behandeling met chemotherapie?

Prostaatkanker is de naam voor een kankersoort die ontstaat in de prostaat, een kleine klier ter grootte van een walnoot die zich aan de basis van de blaas bevindt bij mannen en onderdeel is van het mannelijk voortplantingssysteem. Prostaatkanker is een veel voorkomende kankersoort onder mannen en is vaak een langzaam groeiende kanker die weinig symptomen veroorzaakt.

Chemotherapie is een specifiek behandelingstype tegen kanker. 'Zonder behandeling met chemotherapie' betekent dat u geen chemotherapie heeft ondergaan. 'Metastatisch' betekent dat de kanker is uitgezaaid naar een ander deel van het lichaam dan de prostaat. In de vroege stadia van de ziekte, stimuleren mannelijke hormonen, of 'androgenen', gewoonlijk de groei van de prostaatkankercellen. 'Castratie' is een behandeling die de androgeenproductie in de testikels vermindert. 'Castratieresistent' betekent dat de prostaatkanker blijft verergeren ondanks een castratie, die doorgaans pas in een laat stadium van de ziekte plaatsvindt.

Wat is enzalutamide?

Enzalutamide is een capsule die kan worden ingeslikt en is een goedgekeurd medicijn voor de behandeling van mannen met prostaatkanker. Enzalutamide werkt door de verbinding tussen androgenen (een soort hormoon dat een rol speelt bij mannelijke eigenschappen en voortplanting) en androgeenreceptoren (een eiwit in het lichaam dat zich hecht aan androgenen) te verstoren. Dit kan de groei van prostaatkanker helpen afremmen.

Enzalutamide is goedgekeurd door de Amerikaanse (VS) Food and Drug Administration (FDA) voor de behandeling van mannen met gevorderde castratieresistente of gemetastaseerde castratiesensitieve prostaatkanker.

‘Castratiesensitief’ betekent dat de prostaatkanker verbeterde na castratie. Enzalutamide is een experimenteel geneesmiddel (het wordt nog getest) voor prostaatkanker in een vroeg stadium.

Wat was het doel van deze studie?

Het hoofddoel van deze studie was om artsen te helpen beslissen of enzalutamide een mogelijke behandeling kan zijn voor mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker als abirateron en prednison aan enzalutamide worden toegevoegd nadat de bloedwaarden van prostaatspecifiek antigeen (PSA) zijn gestegen na toediening van alleen enzalutamide. Abirateron en prednison zijn in de VS, de Europese Unie en andere landen goedgekeurd als behandeling bij mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker. Tijdens de studie zijn verschillende tests gebruikt om te bepalen of inname van enzalutamide samen met abirateron en prednison beter werkte dan alleen abirateron en prednison.

De onderzoekers wilden de volgende zaken nagaan:

- **Hoelang leefden deelnemers zonder dat hun prostaatkanker verergerde na inname van enzalutamide samen met abirateron en prednison in vergelijking met alleen abirateron en prednison?**
 - **Welke medische problemen vertoonden de deelnemers tijdens de studie?**
-

Wat gebeurde er tijdens de studie?

Hoe werd de studie uitgevoerd?

Onderzoekers hebben enzalutamide getest op een groep deelnemers om uit te zoeken hoelang deelnemers leefden zonder dat hun prostaatkanker verergerde na inname van enzalutamide samen met abirateron en prednison.

Onderzoekers hebben daarna de resultaten vergeleken van de deelnemers die enzalutamide samen met abirateron en prednison namen met de resultaten van deelnemers die een placebo samen met abirateron en prednison namen. Een placebo bevat geen geneesmiddel, maar ziet er hetzelfde uit als het studiegeneesmiddel.

Alle deelnemers zijn 'gescreend' om te kijken of ze in aanmerking kwamen voor de studie.

De studie bestond uit 2 delen.

Deel 1

- Alle deelnemers namen eenmaal daags oraal enzalutamide (160 mg). De deelnemers en onderzoekers wisten dat de deelnemers enzalutamide kregen. Dit wordt een 'open-label' behandeling genoemd.
- In week 13 zijn de PSA-bloedwaarden gemeten om te zien hoe de kanker reageerde op enzalutamide. PSA wordt voornamelijk geproduceerd in de prostaat. Verhoogde PSA-waarden kunnen een teken zijn dat de kanker verergert. Verlaagde PSA-waarden kunnen een teken zijn dat de kanker verbetert.
- Als de PSA van deelnemers in week 13 daalde of op hetzelfde niveau bleef als voordat enzalutamide werd ingenomen, kregen ze

enzalutamide tot hun PSA een bepaald niveau bereikte. Als de PSA van deelnemers in week 13 steeg, kregen ze geen enzalutamide meer en moesten ze ongeveer 30 dagen nadat de studiebehandeling werd stopgezet een opvolgingsbezoek omtrent veiligheid afleggen.

- Als de PSA na week 13 steeg, bekeek de studiearts of de deelnemer in aanmerking kwam voor Deel 2.

Deel 2

- Deelnemers werden willekeurig (zoals bij kop-of-munt) toegewezen om ofwel enzalutamide samen met abirateron en prednison in te nemen, ofwel een placebo samen met abirateron en prednison. De kans dat een deelnemer de placebo kreeg, was 1 op 2 of 50%. De kans dat een deelnemer enzalutamide kreeg, was ook 1 op 2 of 50%. De deelnemers en de onderzoekers wisten niet wie enzalutamide en wie de placebo gebruikte. Dit wordt een 'geblindeerde' behandeling genoemd. De deelnemers werden op basis van toeval aan elke groep toegewezen.
- Deelnemers namen ofwel eenmaal daags oraal enzalutamide (160 mg) ofwel eenmaal daags oraal de placebo. Alle deelnemers namen eenmaal daags oraal abirateron (1000 mg) en tweemaal daags oraal prednison (5 mg, 10 mg totaal per dag).

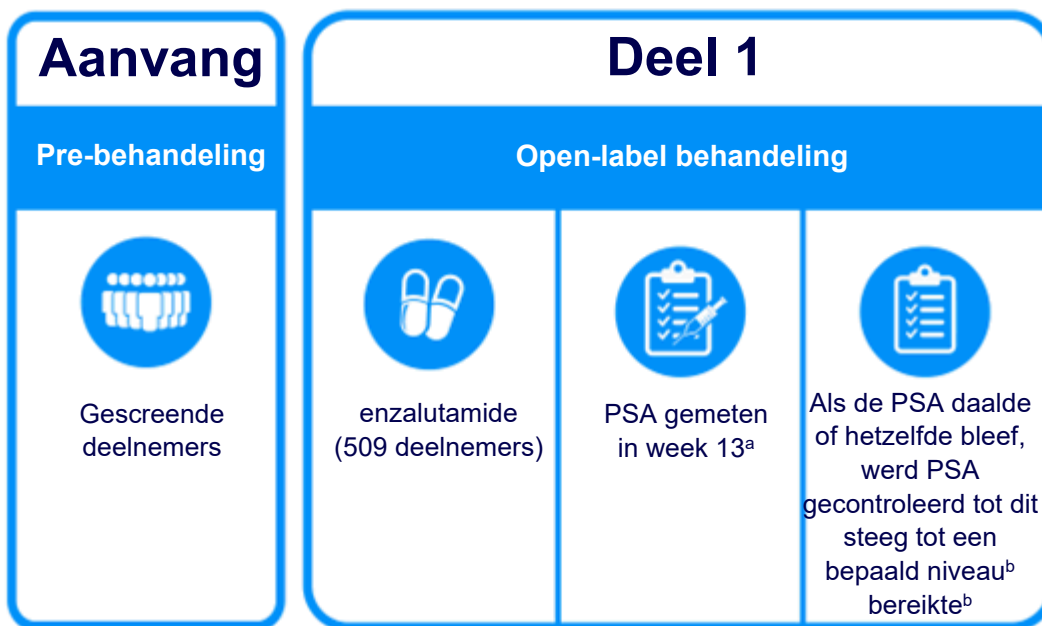
Deel 2 eindigde toen de studiearts besloot dat een deelnemer moest stoppen met de studiebehandeling of als de deelnemer wou stoppen met de studiebehandeling. Deelnemers moesten ongeveer 30 dagen nadat de studiebehandeling werd stopgezet een opvolgbezoek omtrent veiligheid afleggen. Er werd ook tot 4 maanden lang elke 4 weken contact gezocht met de deelnemers nadat de studiebehandeling werd stopgezet om na te gaan of ze een nieuwe behandeling tegen prostaatkanker hadden gestart.

Toen de inschrijving voor Deel 2 afsloot, bekeken de studieartsen of de deelnemers die nog in Deel 1 waren in aanmerking kwamen om verder te

gaan met gebruik van open-label enzalutamide of om over te stappen op open-label abirateron en prednison. Dit deel eindigde toen de studiearts besloot dat een deelnemer moest stoppen met de studiebehandeling of als de deelnemer wou stoppen met de studiebehandeling. Deelnemers moesten ongeveer 30 dagen nadat de studiebehandeling werd stopgezet een opvolgingsbezoek omtrent veiligheid afleggen.

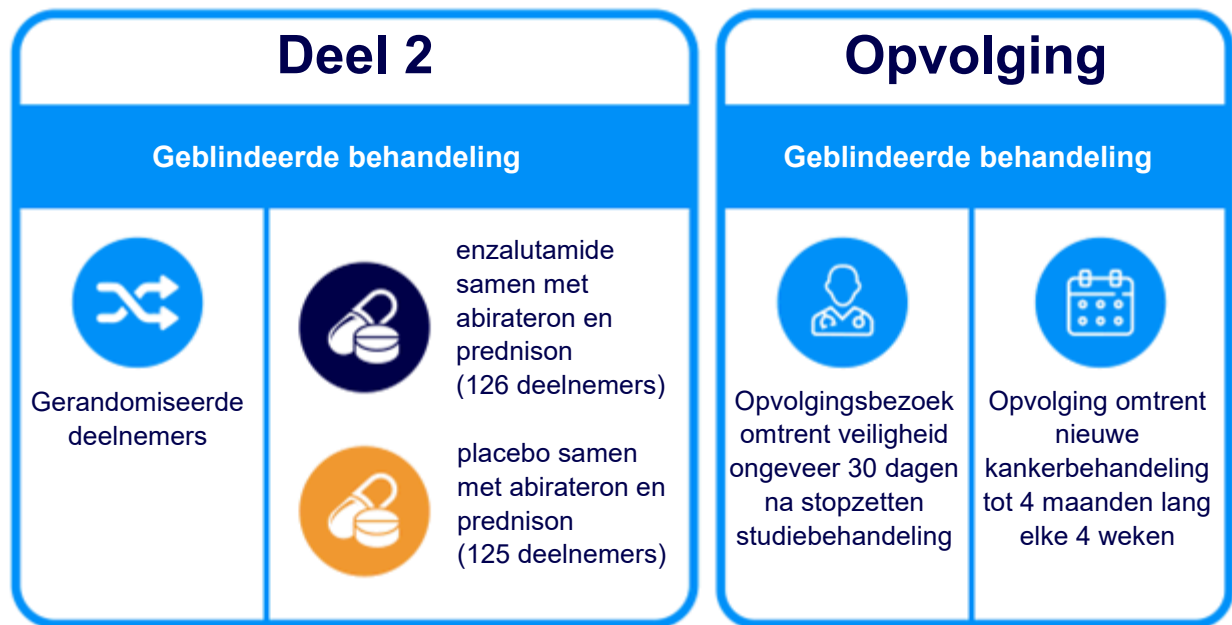
Afbeelding 1 geeft een overzicht van de studie.

Afbeelding 1. Hoe werd de studie uitgevoerd?



^aAls PSA steeg, stopte de behandeling. Deelnemers die stopten, moesten ongeveer 30 dagen nadat de studiebehandeling werd stopgezet een opvolgingsbezoek omtrent veiligheid afleggen.

^bToen inschrijving voor Deel 2 afsloot, waren 13 deelnemers overgestapt op abirateron en prednison. Deelnemers die overstapten, moesten ongeveer 30 dagen nadat de studiebehandeling werd stopgezet een opvolgingsbezoek omtrent veiligheid afleggen.



Waar vond deze studie plaats?

De sponsor voerde deze studie uit op 51 locaties in Noord-Amerika, Europa en Australië.

Wanneer vond deze studie plaats?

De studie ging van start op 22 oktober 2013 en eindigde op 31 augustus 2022.

Wie heeft aan deze studie deelgenomen?

De studie omvatte volwassen mannelijke deelnemers die bevestigde gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker hadden. Deelnemers mochten geen chemotherapie hebben ondergaan om hun prostaatkanker te behandelen.

In totaal hebben 509 mannen aan deze studie meegedaan. Alle deelnemers waren tussen de 40 en 95 jaar.

- Van de 509 deelnemers in de groep die enzalutamide nam, stopten 245 deelnemers (48,1%) met de studiebehandeling. De meestvoorkomende reden voor de deelnemers om te stoppen met de studiebehandeling was omdat hun kanker erger was geworden (92 deelnemers [18,1%]).
- Van de 13 deelnemers in de groep die enzalutamide nam die overgestapt zijn op abirateron en prednison, stopten 13 deelnemers (100%) met de studiebehandeling. De meestvoorkomende reden voor de deelnemers om te stoppen met de studiebehandeling was omdat hun kanker erger was geworden (11 deelnemers [84,6%]).
- Van de 126 deelnemers in de groep die enzalutamide samen met abirateron en prednison nam, stopten 125 deelnemers (99,2%) met de studiebehandeling. De meestvoorkomende reden voor de deelnemers om te stoppen met de studiebehandeling was omdat hun kanker erger was geworden (104 deelnemers [82,5%]). Er was 1 deelnemer (0,8%) die deze behandeling toegewezen kreeg maar niet behandeld is omdat hun kanker erger werd.
- Van de 125 deelnemers in de groep die placebo samen met abirateron en prednison nam, stopten 124 deelnemers (99,2%) met de studiebehandeling. De meestvoorkomende reden voor de deelnemers om te stoppen met de studiebehandeling was omdat hun kanker erger was geworden (107 deelnemers [85,6%]). Er was 1 deelnemer (0,8%) die deze behandeling toegewezen kreeg maar niet behandeld is omdat hun kanker erger werd.

Hoelang heeft de studie geduurd?

Hoelang deelnemers deelnamen aan de studie varieerde. In eerste instantie duurde de studie minder dan 3 jaar tot de eerste voltooiingsdatum. Daarna ging de studie door voor deelnemers die nog behandeld werden. In totaal duurde de volledige studie ongeveer 8 jaar en 10 maanden.

Toen de studie in augustus 2022 was voltooid, begon de sponsor met de evaluatie van de verzamelde informatie. De sponsor heeft daarna een rapport geschreven over alle veiligheidsresultaten tot aan 31 augustus 2022. Daarvóór heeft de sponsor ook een rapport geschreven over de veiligheids- en werkzaamheidsresultaten (hoe goed het geneesmiddel werkte) uit de informatie die tot 7 oktober 2016 is verzameld uit Deel 1 en Deel 2. Dit is een samenvatting van de twee rapporten.

Wat waren de resultaten van de studie?

Hoelang leefden deelnemers zonder dat hun prostaatkanker verergerde na inname van enzalutamide samen met abirateron en prednison in vergelijking met alleen abirateron en prednison.

Onderzoekers hebben bepaald hoelang deelnemers leefden zonder dat hun prostaatkanker verergerde op basis van de informatie die zij tot oktober 2016 hebben verzameld.

Medische problemen zijn samengevat op basis van de informatie die tot augustus 2022 zijn verzameld en worden in het volgende gedeelte getoond.

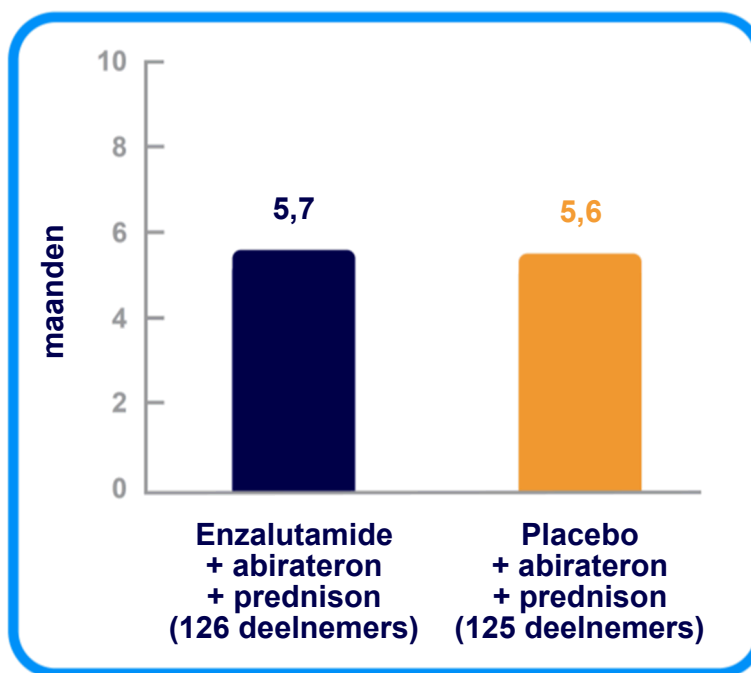
Heeft enzalutamide samen met abirateron en prednison deelnemers geholpen langer te leven zonder dat hun prostaatkanker verergerde in vergelijking met een placebo samen met abirateron en prednison?

Om deze vraag te beantwoorden, keken de onderzoekers naar de mediaantijd die deelnemers leefden zonder dat hun kanker verergerde na gebruik van de studiebehandeling. Een 'mediaan' is het middelste cijfer in een groep cijfers. De onderzoekers keken dus naar de duur dat elke deelnemer leefde zonder dat hun kanker verergerde, in volgorde van

langste naar kortste. De mediaan is het middelste cijfer, en deelnemers zouden dezelfde kans hebben om langer of korter te leven dan dit middelste cijfer zonder dat hun kanker verergerde.

De mediaantijd die deelnemers leefden zonder dat hun kanker verergerde na inname van enzalutamide met abirateron en prednison was 5,7 maanden, terwijl de mediaantijd dat deelnemers leefden zonder dat hun kanker verergerde na inname van een placebo samen met abirateron en prednison 5,6 maanden was.

Afbeelding 2. Mediaantijd zonder dat kanker verergerde



Op basis van deze resultaten concludeerden de onderzoekers dat de resultaten vergelijkbaar waren tussen enzalutamide samen met abirateron en prednison en de placebo samen met abirateron en prednison. De studieresultaten toonden niet aan dat de ene behandeling beter was dan de andere en er daadwerkelijk voor zorgde dat deelnemers langer leefden zonder dat hun kanker verergerde.

Dit betekent niet dat iedereen in deze studie dezelfde resultaten vertoonde. Dit is slechts een samenvatting van de voornaamste bevindingen van deze studie. Andere studies kunnen andere resultaten hebben.

Welke medische problemen vertoonden de deelnemers tijdens de studie?

De onderzoekers hebben alle medische problemen genoteerd die de deelnemers tijdens de studie hebben ervaren. Deelnemers konden medische problemen hebben om redenen die geen verband hielden met de studie (bijvoorbeeld veroorzaakt door een onderliggende ziekte of door toeval). De medische problemen konden ook veroorzaakt zijn door een studiebehandeling of door een ander medicijn dat de deelnemer gebruikte. Soms is de oorzaak van een medisch probleem onbekend. Door medische problemen tussen vele behandelingsgroepen in vele studies te vergelijken, proberen artsen te begrijpen welke effecten een studiegeneesmiddel op een deelnemer kan hebben.

476 van de 509 deelnemers (93,5%) uit de groep die enzalutamide nam, hadden ten minste één medisch probleem. 13 van de 13 deelnemers (100%) uit de groep die enzalutamide nam en overstapte op abirateron en prednison, hadden ten minste 1 medisch probleem. 114 van de 125 deelnemers (91,2%) uit de groep die enzalutamide samen met abirateron en prednison nam, hadden ten minste 1 medisch probleem. 115 van de 124 deelnemers (92,7%) uit de groep die placebo samen met abirateron en prednison nam, hadden ten minste 1 medisch probleem. In totaal hebben 59 deelnemers de behandeling stopgezet wegens medische problemen. De medische problemen omvatten niet de deelnemers die niet behandeld zijn doordat hun kanker verergerde. De meestvoorkomende medische problemen – welke door meer dan 15% van de deelnemers in alle groepen werden gemeld – zijn hieronder beschreven.

Hieronder vindt u instructies voor het lezen van tabel 1.

Instructies om Tabel 1 te begrijpen.

- In de **1e** kolom van Tabel 1 staan de medische problemen die vaak tijdens de studie werden gemeld. Alle medische problemen die door meer dan 15% van de deelnemers in een groep zijn gemeld, worden opgelijst.
- In de **2e** kolom staat hoeveel van de 509 deelnemers die enzalutamide kregen, elk medisch probleem hebben gemeld. Naast dit getal staat het percentage van de 509 deelnemers die dat soort medisch probleem meldden.
- In de **3e** kolom staat hoeveel van de 13 deelnemers die enzalutamide kregen maar overstapten op abirateron en prednison, elk soort medisch probleem meldden. Naast dit getal staat het percentage van de 13 deelnemers die dat soort medisch probleem meldden.
- In de **4e** kolom staat hoeveel van de 125 deelnemers die enzalutamide samen met abirateron en prednison kregen, elk medisch probleem hebben gemeld. Naast dit getal staat het percentage van de 125 deelnemers die dat soort medisch probleem meldden.
- In de **5e** kolom staat hoeveel van de 124 deelnemers die de placebo samen met abirateron en prednison kregen, elk medisch probleem hebben gemeld. Naast dit getal staat het percentage van de 124 deelnemers die dat soort medisch probleem meldden.

- Met deze instructies kunt u het volgende opmaken:
 - 101 van de 509 deelnemers (19,8%) uit de groep die enzalutamide nam, hebben misselijkheid gemeld.
 - 0 van de 13 deelnemers (0,0%) uit de groep die van enzalutamide overstapte op abirateron en prednison, hebben misselijkheid gemeld.
 - 23 van de 125 deelnemers (18,4%) uit de groep die enzalutamide samen met abirateron en prednison nam, hebben misselijkheid gemeld.
 - 12 van de 124 deelnemers (9,7%) uit de groep die de placebo samen met abirateron en prednison nam, hebben misselijkheid gemeld.

Tabel 1. Vaak gemelde medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	Enzalutamide (509 deelnemers)	Van enzalutamide overgestapt op abirateron + prednison (13 deelnemers)	Enzalutamide + abirateron + prednison (125 deelnemers)	Placebo + abirateron + prednison (124 deelnemers)
Misselijkheid	101 van de 509 deelnemers (19,8%)	0 van de 13 deelnemers (0,0%)	23 van de 125 deelnemers (18,4%)	12 van de 124 deelnemers (9,7%)
Constipatie	85 van de 509 deelnemers (16,7%)	0 van de 13 deelnemers (0,0%)	22 van de 125 deelnemers (17,6%)	14 van de 124 deelnemers (11,3%)

Tabel 1. Vaak gemelde medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	Enzalutamide (509 deelnemers)	Van enzalutamide overgestapt op abirateron + prednison (13 deelnemers)	Enzalutamide + abirateron + prednison (125 deelnemers)	Placebo + abirateron + prednison (124 deelnemers)
Vermoeidheid	206 van de 509 deelnemers (40,5%)	0 van de 13 deelnemers (0,0%)	21 van de 125 deelnemers (16,8%)	19 van de 124 deelnemers (15,3%)
Val	55 van de 509 deelnemers (10,8%)	2 van de 13 deelnemers (15,4%)	15 van de 125 deelnemers (12,0%)	10 van de 124 deelnemers (8,1%)
Gebroken rib	5 van de 509 deelnemers (1,0%)	2 van de 13 deelnemers (15,4%)	1 van de 125 deelnemers (0,8%)	1 van de 124 deelnemers (0,8%)
Verminderde eetlust	83 van de 509 deelnemers (16,3%)	2 van de 13 deelnemers (15,4%)	15 van de 125 deelnemers (12,0%)	11 van de 124 deelnemers (8,9%)
Rugpijn	113 van de 509 deelnemers (22,2%)	1 van de 13 deelnemers (7,7%)	27 van de 125 deelnemers (21,6%)	28 van de 124 deelnemers (22,6%)
Gewrichtspijn	79 van de 509 deelnemers (15,5%)	3 van de 13 deelnemers (23,1%)	22 van de 125 deelnemers (17,6%)	16 van de 124 deelnemers (12,9%)

Tabel 1. Vaak gemelde medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	Enzalutamide (509 deelnemers)	Van enzalutamide overgestapt op abirateron + prednison (13 deelnemers)	Enzalutamide + abirateron + prednison (125 deelnemers)	Placebo + abirateron + prednison (124 deelnemers)
Spierzwakte	21 van de 509 deelnemers (4,1%)	2 van de 13 deelnemers (15,4%)	6 van de 125 deelnemers (4,8%)	6 van de 124 deelnemers (4,8%)
Spierspasmen	10 van de 509 deelnemers (2,0%)	2 van de 13 deelnemers (15,4%)	4 van de 125 deelnemers (3,2%)	9 van de 124 deelnemers (7,3%)
Opvlieger	90 van de 509 deelnemers (17,7%)	1 van de 13 deelnemers (7,7%)	8 van de 125 deelnemers (6,4%)	3 van de 124 deelnemers (2,4%)
Hoge bloeddruk	52 van de 509 deelnemers (10,2%)	0 van de 13 deelnemers (0,0%)	25 van de 125 deelnemers (20,0%)	11 van de 124 deelnemers (8,9%)

Hadden de deelnemers aan de studie ernstige medische problemen?

Een medisch probleem wordt als 'ernstig' beschouwd als het levensbedreigend is, er ziekenhuiszorg nodig is of het blijvende problemen veroorzaakt.

- 163 van de 509 deelnemers (32,0%) uit de groep die enzalutamide nam, hadden ernstige medische problemen. Het ernstigste medisch probleem was bloed in de urine (11 van de 509 deelnemers [2,2%]).
- 4 van de 13 deelnemers (30,8%) uit de groep die enzalutamide nam en overstapte op abirateron en prednison, hadden ernstige medische problemen. De ernstige medische problemen waren gewrichtspijn (1 deelnemer [7,7%]), buikgriep (1 deelnemer [7,7%]), verminderde bloeddorstroming naar het hart (1 deelnemer [7,7%]) en kanker- of niet-kankergezwellen die verergerden (1 deelnemer [7,7%]).
- 47 van de 125 deelnemers (37,6%) uit de groep die enzalutamide samen met abirateron en prednison nam, hadden ernstige medische problemen. Het meestvoorkomende ernstige medisch probleem was druk op de wervelkolom (5 deelnemer [4,0%]).
- 37 van de 124 deelnemers (29,8%) uit de groep die de placebo samen met abirateron en prednison nam, hadden ernstige medische problemen. Het meestvoorkomende ernstige medisch probleem was longontsteking (3 deelnemer [2,4%]).

In totaal zijn 57 deelnemers tijdens de studie overleden. Het aantal deelnemers dat tijdens de studie is overleden is inclusief alle ingeschreven deelnemers, ongeacht of zij de studiebehandeling namen. 32 van de 509 deelnemers (6,3%) uit de groep die enzalutamide nam, zijn overleden. De meesten overleden door andere oorzaken. 1 van de 13 deelnemers (7,7%) uit de groep die enzalutamide nam en overstapte op abirateron en prednison, is overleden. Deze persoon overleed door een medisch probleem. 14 van de 126 deelnemers (11,1%) uit de groep die enzalutamide samen met abirateron en prednison nam, zijn overleden. De meesten overleden doordat de kanker verergerde. 10 van de 125 deelnemers (8,0%) uit de groep die de placebo samen met abirateron en prednison nam, zijn overleden. De meesten overleden doordat de kanker verergerde.

Waar vind ik meer informatie over deze studie?

Neem contact op met de arts of het personeel van uw studiecentrum als u vragen hebt over de resultaten van uw studie.

Voor meer details over uw studieprotocol kunt u terecht op:

[www.pfizer.com/research/
research_clinical_trials/trial_results](http://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results) Gebruik het protocolnummer
C3431013

Het volledige wetenschappelijke verslag van deze studie is online beschikbaar op:

www.clinicaltrials.gov Gebruik de studiereferentie
NCT01995513
www.clinicaltrialsregister.eu Gebruik de studiereferentie
2013-000722-54

De onderzoekers bekijken de resultaten van veel studies vooraleer zij besluiten welke geneesmiddelen het beste werken en het veiligst zijn voor patiënten.

Nogmaals bedankt voor uw vrijwillige deelname aan deze studie. Wij doen onderzoek en proberen daarbij de beste methodes te vinden om patiënten te helpen, en u hebt ons daarbij geholpen!