

Resultaten van het klinisch onderzoek

In deze samenvatting worden slechts de resultaten van één onderzoek weergegeven. Onderzoekers moeten naar de resultaten van veel soorten onderzoeken kijken om te begrijpen of een onderzoeksgeneesmiddel werkt, hoe het werkt en of het veilig is om aan patiënten voor te schrijven. De resultaten van dit onderzoek kunnen afwijken van de resultaten van andere onderzoeken die door de onderzoekers worden beoordeeld.

Opdrachtgever: Pfizer Inc.

Onderzocht geneesmiddel: Talzenna (PF-06944076)

Protocolnummer: C3441006 (MDV3800-06)

Datums van het onderzoek: 4 juli 2017 tot 31 maart 2023

Titel van dit onderzoek: Een onderzoek naar talazoparib bij mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker en DNA-reparatiestoornissen
[TALAPRO-1: Een fase 2, open-label onderzoek naar het responspercentage voor talazoparib bij mannen met DNA-reparatiestoornissen en gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die eerder op taxaan gebaseerde chemotherapie hebben ontvangen en die gevorderd is bij ten minste 1 nieuw hormonaal middel (enzalutamide en/of abirateronacetaat/prednison)]

Datums van dit rapport: 13 december 2023

— Bedankt —

Pfizer, de opdrachtgever, wil u bedanken voor uw deelname als u aan dit onderzoek hebt deelgenomen.

In deze samenvatting worden de resultaten van het onderzoek beschreven. Indien u vragen heeft over het onderzoek of de resultaten, neem dan contact op met de arts of het personeel van uw onderzoekslocatie.

Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

Wat is gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker?

Prostaatkanker is de naam voor kanker die begint in de prostaat, een kleine klier ter grootte van een walnoot die zich bij mannen bij de basis van de blaas bevindt en een onderdeel is van het mannelijke voortplantingsstelsel. Prostaatkanker is een veel voorkomende vorm van kanker bij mannen en is doorgaans een langzaam groeiende vorm met weinig symptomen.

'Gemetastaseerd' betekent dat de kanker zich naar een ander deel van het lichaam dan de prostaat heeft verspreid. In eerdere stadia van de ziekte stimuleren mannelijke hormonen, of 'androgenen' prostaatkankercellen om te groeien. 'Castratieresistent' betekent dat de prostaatkanker is verergerd ondanks behandeling die de productie van androgenen door de testes vermindert.

Wat is talazoparib?

Talazoparib (Talzenna[®]) is bekend als een PARP-remmer. PARP-remmers zijn geneesmiddelen die de normale activiteit van bepaalde eiwitten genaamd 'poly-ADP-ribose-polymerase' (PARP) stoppen. PARP's zijn eiwitten die aanwezig zijn in alle normale en kankercellen en die betrokken zijn bij de reparatie van DNA. PARP's zijn nodig om fouten te repareren die kunnen ontstaan in DNA als cellen zich delen. Als deze fouten niet gerepareerd worden dan sterven de cellen meestal en worden ze vervangen. Cellen met fouten in het DNA die niet sterven, kunnen kankercellen worden. Dit is bekend als een 'DNA-reparatiestoornis'.

PARP-remmers doden specifieke kankercellen selectief door middel van een mechanisme genaamd 'synthetische letaliteit', waarbij functieverlies in twee genen samen celdood veroorzaakt, maar niet bij functieverlies in één van deze genen. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat het gebruik van talazoparib en andere PARP-remmers de tumorgrootte kan verkleinen en tumorgroei kan afremmen bij sommige mannen met prostaatkanker. Talazoparib wordt gegeven in een capsule en wordt een keer per dag, steeds op hetzelfde moment, oraal ingenomen.

Wat was het doel van dit onderzoek?

De hoofddoelen van dit onderzoek waren om meer te leren over de veiligheid en de mogelijke effectiviteit van talazoparib bij mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker en DNA-reparatiestoornissen.

De onderzoekers wilden het volgende te weten komen:

Hoeveel deelnemers hadden een gedeeltelijke of volledige reactie op de behandeling met talazoparib?

Welke medische problemen hadden of meldden de deelnemers tijdens het onderzoek?

Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Hoe is het onderzoek uitgevoerd?

Onderzoekers hebben een groep deelnemers bestudeerd om meer te leren over de veiligheid en de mogelijke effectiviteit van talazoparib bij mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker en DNA-reparatiestoornissen.

Deelnemers die werden geselecteerd voor het onderzoek:

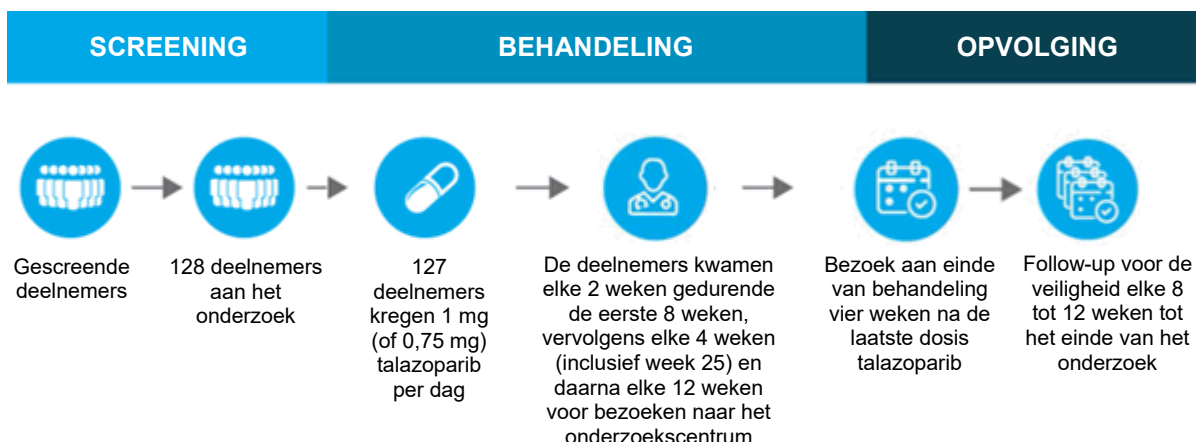
- Werden door een onderzoeksarts onderzocht, waarna werd bepaald dat ze geschikt waren om deel te nemen
- Waren man
- Hadden recent een biopsie van hun prostaatkanker ondergaan
- Hadden bevestigde prostaatkanker met DNA-reparatiestoornis (fout in DNA)

- Kregen ten tijde van het onderzoek geneesmiddelen of hun testes waren verwijderd met als doel de androgenen in het lichaam te verminderen. Deze strategie wordt ADT (androgeendeprivatietherapie) genoemd
- Hadden prostaatkanker die gemetastaseerd was en verergerde
- Hadden eerder behandeling ondergaan met 1 of 2 verschillende chemotherapiekuren

Eerst werd elke mogelijke deelnemer door een onderzoeksarts onderzocht om te controleren of hij aan de eisen van het onderzoek voldeed. Dit wordt de screeningperiode genoemd. De meeste deelnemers kregen een keer per dag 1 milligram (mg) talazoparib (deelnemers met een matige nierziekte kregen een keer per dag 0,75 mg talazoparib) en konden talazoparib blijven krijgen tot de kanker verergerde, ze onacceptabele medische problemen ervoeren, ze ervoor kozen te stoppen met talazoparib, ze overleden of ze niet langer profijt hadden van talazoparib. Deelnemers bleven gedurende het onderzoek ook ADT nemen. Dit was een open-label onderzoek, wat inhoudt dat de deelnemers, onderzoekers en de onderzoeksartsen wisten welke behandeling de deelnemers ontvingen.

Deelnemers moesten elke 2 weken gedurende de eerste 8 weken (inclusief week 9), vervolgens elke 4 weken (inclusief week 25) en daarna elke 12 weken voor bezoeken naar het onderzoekscentrum komen. Bij sommige van deze bezoeken ondergingen ze beeldvormingsonderzoeken om te zien of de prostaatkanker groeide of afnam. Deelnemers werden ook verwacht bij een bezoek aan einde van behandeling ongeveer 4 weken na de laatste dosis talazoparib en daarna voor follow-up voor veiligheid elke 8 tot 12 weken na afloop van het onderzoek.

Onderstaande afbeelding toont wat er gebeurde tijdens het onderzoek.



Waar vond dit onderzoek plaats?

Er werd naar deelnemers gezocht in 83 ziekenhuis, kankercentra en medische centra in Australië, België, Brazilië, Duitsland, Frankrijk, Hongarije, Italië, Nederland, Oostenrijk, Polen, Spanje, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en Zuid-Korea.

Wanneer vond dit onderzoek plaats?

Het onderzoek ging van start op 4 juli 2017 en eindigde op 31 maart 2023.

Wie heeft aan dit onderzoek deelgenomen?

In totaal hebben er 128 mannen meegedaan aan het onderzoek en hebben 127 mannen de onderzoeksbehandeling gekregen. Alle deelnemers waren tussen de 46 en 84 jaar oud.

Van de 127 deelnemers die onderzoeksbehandeling kregen, hebben er 93 (73%) de follow-upperiode afgerond.

Hoelang duurde het onderzoek?

Het volledige onderzoek nam ongeveer 6 jaar in beslag.

De opdrachtgever heeft de verzamelde informatie beoordeeld en een verslag opgesteld van de resultaten. Dit is een samenvatting van deze verslagen.

Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Hoeveel deelnemers hadden een gedeeltelijke of volledige reactie op de behandeling met talazoparib?

Van de 127 deelnemers die onderzoeksbehandeling kregen, zijn er 104 gevolgd voor de mogelijke effectiviteit van talazoparib. In totaal hadden 31 van de 104 deelnemers (30%) een reactie op de behandeling met talazoparib, waarbij 24 deelnemers (23%) een gedeeltelijke reactie en 7 deelnemers (7%) een volledige reactie hadden. Gedeeltelijke reactie betekent dat de deelnemer een vermindering van de tumorgrootte van ten minste 30% had. Volledige reactie betekent dat de tumoren van de deelnemer volledig zijn verdwenen.

Dit betekent niet dat iedereen in dit onderzoek deze resultaten vertoonde. Dit is een samenvatting van slechts enkele van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek. Andere onderzoeken kunnen andere resultaten opleveren.

Welke medische problemen hadden of meldden de deelnemers tijdens het onderzoek?

De onderzoekers hebben alle medische problemen genoteerd die de deelnemers tijdens het onderzoek hebben ervaren. Medische problemen van deelnemers kunnen veroorzaakt zijn door redenen die geen verband houden met het onderzoek (bijvoorbeeld veroorzaakt door een onderliggende ziekte zoals de prostaatkanker of door toeval). De medische problemen konden ook worden veroorzaakt door de onderzoeksbehandeling of een ander geneesmiddel dat de deelnemer gebruikte. Soms is de oorzaak van een medisch probleem onbekend. Artsen proberen te begrijpen welke effecten een onderzoeksgeneesmiddel op een deelnemer kan hebben door in

veel onderzoeken de medische problemen van een groot aantal behandelingsgroepen met elkaar te vergelijken.

Van de 127 deelnemers die de onderzoeksbehandeling kregen, meldden 125 deelnemers (98%) ten minste 1 medisch probleem tijdens de onderzoeksbehandeling. In totaal stopten 21 deelnemers (17%) met het nemen van de onderzoeksbehandeling vanwege medische problemen. In de tabel hieronder worden de meest voorkomende medische problemen gemeld – dat zijn problemen die bij minstens 20% van de deelnemers voorkwamen – die zich in de loop van het onderzoek voordeden.

Hieronder vindt u instructies voor het lezen van tabel 1 en 2.

Instructies voor het begrijpen van tabel 1 en 2.

- In de **eerste** kolom van tabel 1 staan de medische problemen die vaak tijdens het onderzoek werden gemeld. Alle medische problemen die door minstens 20% van de deelnemers werden gemeld, worden benoemd.
- De **tweede** kolom geeft weer hoeveel van de 127 deelnemers die behandeld werden met talazoparib elk medisch probleem meldden. Naast dit aantal staat het percentage van de 127 deelnemers die behandeld werden met talazoparib en die het medische probleem meldden.
- Als u deze instructies volgt, ziet u dat 67 van de 127 deelnemers (53%) een laag aantal rode bloedcellen had.

Tabel 1. Vaak gerapporteerde medische problemen door onderzoeksdeelnemers

Medisch probleem	Talazoparib (127 deelnemers)
Lager aantal rode bloedcellen	67 van de 127 deelnemers (53%)
Misselijkheid	45 van de 127 deelnemers (35%)
Verminderde eetlust	38 van de 127 deelnemers (30%)
Zwak voelen	32 van de 127 deelnemers (25%)
Zich vermoeid voelen	29 van de 127 deelnemers (23%)
Constipatie (minder vaak ontlasting dan normaal)	27 van de 127 deelnemers (21%)
Laag aantal plaatjes in het bloed (een cel die het bloed helpt te stollen)	27 van de 127 deelnemers (21%)

Hadden de onderzoeksdeelnemers ernstige medische problemen?

Een medisch probleem wordt als ‘ernstig’ beschouwd als het levensbedreigend is, er een ziekenhuisopname nodig is of het aanhoudende problemen veroorzaakt. In totaal meldden 51 van de 127 deelnemers (40%) ten minste 1 ernstig medisch probleem tijdens de onderzoeksbehandeling, en 15 van de 127 deelnemers (12%) meldden ten minste 1 ernstig medisch probleem tijdens de onderzoeksbehandeling dat werd

beschouwd als gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling. In de tabel hieronder worden de meest voorkomende ernstige medische problemen gemeld – dat zijn problemen die bij minstens 2% van de deelnemers voorkwamen – die zich in de loop van het onderzoek voordeden.

Tabel 2. Meest voorkomende ernstige medische problemen bij deelnemers aan het onderzoek

Ernstig medisch probleem	Talazoparib (127 deelnemers)
Bloedprop in long	9 van de 127 deelnemers (7%)
Lager aantal rode bloedcellen	9 van de 127 deelnemers (7%)
Verergering van prostaatkanker	5 van de 127 deelnemers (4%)
Urineweginfectie	4 van de 127 deelnemers (3%)
Rugpijn	4 van de 127 deelnemers (3%)
Pneumonie (longinfectie)	3 van de 127 deelnemers (2%)

In totaal overleden er 111 van de 127 deelnemers (87%) die de onderzoeksbehandeling kregen tijdens het onderzoek. De meeste van deze deelnemers zijn overleden aan verergering van de kanker en geen van de sterfgevallen werden beschouwd als gerelateerd aan het onderzoeksmiddel.

Waar vind ik meer informatie over dit onderzoek?

Indien u vragen heeft over het onderzoek, bespreek deze dan met de arts of het personeel op uw onderzoekslocatie.

Meer informatie over het onderzoeksprotocol vindt u op:

www.clinicaltrials.gov

Gebruik het onderzoeksnummer

NCT03148795

www.clinicaltrialsregister.eu

Gebruik het onderzoeksnummer **2016-002036-32**

Onthoud dat de onderzoekers kijken naar de resultaten van vele onderzoeken om uit te vinden welke geneesmiddelen kunnen werken en veilig zijn voor patiënten.

Indien u hebt meegedaan aan dit onderzoek
willen we u nogmaals **hartelijk danken**
voor uw vrijwillige deelname.

Wij proberen door onderzoek de beste
methodes te vinden om patiënten te helpen,
en u hebt ons daarbij geholpen!