

Een fase I, open-label, multi-centrum studie om de veiligheid, verdraagzaamheid, farmacokinetiek en preliminaire anti-tumor activiteit van oplopende doseringen van AZD3514 bij patiënten met gemetastaseerde castratie resistente prostaatkanker vast te stellen.

Gepubliceerd: 06-07-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair: Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende doseringen van AZD3514 bij patiënten met gemetastaseerde castratie resistente prostaatkanker. Secundair: Het bepalen van de farmacokinetiek en preliminaire anti-tumor activiteit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34099

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SARD

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

castratie-resistente prostaatkanker, Prostaatkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: opdrachtgever (AstraZeneca)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AZD3514, Farmacokinetiek, Prostaatkanker, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD3514 in patienten met gemetastaseerde castratie resistente prostaatkanker.

Secundaire uitkomstmaten

Het bepalen van de maximaal tolereerbare dosis van AZD3514

AZD3514 farmacokinetiek

Bepaling van tumorresponse m.b.v. RECIST 1.1

Het verkrijgen van een bepaling van de activiteit van AZD3514 op de circulerende waarden van PSA

Het verkrijgen van een mogelijke bepaling van de anti-tumor activiteit van AZD3514 door het evalueren van de circulerende tumorcellen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor vele vormen van kanker bestaat een dringende behoefte aan nieuwe middelen. AZD3514 is een nieuw onderzoeksmiddel dat voorkomt dat testosteron dat al aanwezig is kan gaan werken op de tumorcellen door het versnellen van de afbraak van sommige eiwitten (androgeen receptor). De androgeen receptor is

gelocaliseerd aan het oppervlak van de prostaatkankercellen. Na stimulatie door testosteron stimuleert het de groei van prostaattumoren. Vandaar dat van AZD3514 wordt verwacht dat het een nieuwe behandeltherapie kan worden van prostaatkanker.

AZD3514 is nog niet eerder aan mensen toegediend. Het belangrijkste doel van dit onderzoek is dan ook om de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD3514 bij patiënten met gemetastaseerde castratie resistente prostaatkanker te bepalen. De informatie die wordt verkregen uit het onderzoek is belangrijk voor de verdere ontwikkeling van dit middel en voor de behandeling van toekomstige patiënten met dit middel.

Doel van het onderzoek

Primair: Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende doseringen van AZD3514 bij patiënten met gemetastaseerde castratie resistente prostaatkanker.

Secondair: Het bepalen van de farmacokinetiek en preliminaire anti-tumor activiteit van oplopende doseringen van AZD3514 bij patiënten met gemetastaseerde castratie resistente prostaatkanker.

Onderzoeksopzet

Fase I onderzoek bestaande uit twee onderdelen: dosis-escalatie onderzoek en dosis expansie onderzoek

Dosis escalatie onderzoek: een eerste groep van 3-6 patiënten start met een éénmalige dosering van AZD3514 in de vorm van capsules. Vervolgens is er een wash-out periode van 5-9 dagen. Daarna wordt het middel éénmaal daags gedurende minstens 21 dagen ingenomen.

Als deze dosering goed verdragen wordt, krijgt de volgende groep van 3-6 patiënten een hogere dosis AZD3514. Wordt ook deze dosis goed verdragen, dan krijgt de groep erna ook weer een hogere dosis. Op deze manier wordt de maximaal tolereerbare dosis vastgesteld.

In het dosis expansie onderzoek worden twee cohorten uitgebreid tot een maximum van 12 evalueerbare patiënten per cohort om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en biologische activiteit nog beter te onderzoeken. Een patiënt is evalueerbaar als hij/zij 21 dagen de dagelijkse dosering heeft ingenomen. De patiënt mag deelname aan het onderzoek continueren zolang de patiënt er enig klinisch voordeel van ondervindt en het middel goed verdraagt.

Ongeveer 50 patiënten worden in het onderzoek ingesloten. Naast het NKI/AVL doen ook nog twee centra in Engeland. First subject staat gepland op 4 augustus 2010 en last subject in staat gepland op 21 september 2011.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dag 1: Eenmalige dosering AZD3514, gevolgd door een periode van 5-9 dagen zonder

medicatie, gevolgd door een periode van minstens 21 dagen, waarin patiënten éénmaal daags een dosering AZD3514 krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden op verschillende dagen tijdens het onderzoek onderworpen aan de volgende handelingen: lichamelijk onderzoek, bloeddruk- en hartslag-, lengte- en gewichtmeting, ECG, bloed- en urineonderzoek, CT scan, MRI, botscan of een röntgenfoto, verzamelen van haarfollikels.

Tot nu toe is AZD3514 slechts aan dieren toegediend. De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

- Ziek gevoel of ziek (misselijk of braken), diarree, verminderde eetlust, gewichtsverlies
- Veranderingen in organen die bloedcellen aanmaken, die betrokken zijn bij het bestrijden van infecties, het verplaatsen van zuurstof door het lichaam en helpen bij het stollen van bloed
- Nierafwijkingen die effect hebben op hoe goed de nieren werken
- Leverafwijkingen, zoals veranderingen in bloedtesten die aangeven hoe goed de lever werkt
- Toename van het suikergehalte in het bloed
- Krimpen van de prostaat en de zaadblaasjes
- Longen, toename van aantal cellen betrokken bij bestrijden van infecties
- Het kan zijn dat AZD3514 langer blijft zitten in de bijnieren dan in andere organen. Bijnierafwijkingen zijn niet gemeld.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
2719 EE Zoetermeer
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
2719 EE Zoetermeer
NL

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)

- Schriftelijke toestemming voor deelname
- 20 jaar of ouder
- Histologisch of cytologisch bewijs van prostaatkanker
- Gedocumenteerd bewijs van gemetastaseerde prostaatkanker waarvoor geen standaardtherapie meer voorhanden is
- Aanwezigheid van progressieve ziekte gedefinieerd als
 - * Biochemische progressie van de prostaatkanker, gedefinieerd als minstens twee stapsgewijze toenames in een serie van 3 PSA waarden verkregen van een gecastreerde patient. De 3 geselecteerde PSA waarden hoeven niet achtereenvolgend te zijn en hoeven niet de meest recente verkregen PSA waarde te bevatten, maar moeten wel voldoen aan de volgende criteria:
 - i. Er moet tenminste 14 dagen zitten tussen elke PSA waarde, en elke waarde mag niet ouder zijn dan 1 jaar voor inclusie in het onderzoek
 - ii. De laatste PSA waarde in de serie van 3 moet of een toename zijn van > 25% van de eerste PSA of een absolute toename van > 10 ng/mL van de eerste PSA waarde
 - iii. De laatste PSA waarde in de serie van 3 moet > 1.2 ng/mL in patiënten die een radical prostatectomie hebben ondergaan en > 5 ng/mL in alle andere patiënten
 - iv. Elk van de 3 PSA waarden moet verkregen zijn van een medisch of chirurgisch gecastreerde patiënt
 - v. Alle PSA toenames moeten gemeten worden na stoppen met anti-androgen therapie
 - vi. Alle 3 PSA waarden moeten verkregen zijn na het starten van een laatste lijn van systemische therapie, dit geldt ook voor corticosteroiden ongeacht de therapeutische intentie
 - * Progressie zoals gedefinieerd door RECIST 1.1
 - * Twee of meer nieuwe botmetastases van botscans van een vorige meting
- Serum testosteron concentratie < 50 ng/dL
- WHO performance status 0-1
- Mannen moeten condooms gebruiken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Behandelingen met het volgende:

- * nitrosourea of mitomycine C binnen 6 weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel
- * onderzoeksmiddelen of studiemedicatie van een vorig klinisch onderzoek binnen 30 dagen voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel
- * eerdere blootstelling aan een selectieve androgeen receptor down regulator
- * andere chemotherapie, immunotherapie of antikanker middelen binnen drie weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel
- * hormonale therapie (bijv. steroïden) binnen 4 weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel (6 weken voor anti-androgenen). Het gebruik van LHRH analogen is toegestaan. Het gebruik van steroïden zoals prednisolon, prednison of dexamethason (maar ook andere) is toegestaan indien toegediend als supportive care agent.
- * potente remmers of inducers van CYP3A4 binnen twee weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel (drie weken voor St. Janskruid)
- * AZD3514 in dit onderzoek
- * ingrijpende operatie binnen 4 weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel
- * radiotherapie met een groot bestralingsgebied binnen 4 weken of radiotherapie met een klein bestralingsgebied voor palliatie binnen 2 weken voor de eerste dosering van het onderzoeksmiddel

- Elke niet opgeloste toxiciteit boven CTCAEv4 graad 1 van eerdere antikanker therapie, met uitzondering van haaruitval

- Compressie van het ruggemerg of hersenmetastases, tenzij asymptomatisch, behandeld en stabiel en onafhankelijk van steroïden gedurende tenminste 4 weken voor start van onderzoeksmiddel

- Enig bewijs van ernstige of ongecontroleerde systemische ziekten, waaronder ongecontroleerde hypertensie, ziekte met verhoogde kans op bloedingen, of actieve infectie, waaronder hepatitis B en C en HIV.

- Afwijkende cardiale conditie (paragraaf 4.2 van het protocol)

- Inadequate beenmergreserve of orgaanfunctie aangetoond door een van de volgende labwaarden:

- * neutrofielen $< 1.5 \times 10^9/L$
- * trombocyten $< 100 \times 10^9/L$
- * hemoglobine $< 90 \text{ g/L}$
- * ALT $> 2.5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde zonder levermetastases of $> 5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde in de aanwezigheid van levermetastases
- * AST $> 2.5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde zonder levermetastases of $> 5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde in de aanwezigheid van levermetastases
- * Totaal bilirubine $> 1.5 \times$ de bovenste limiet van de normaalwaarde
- * Kreatinine $> 1.5 \times$ bovenste limiet van de normaalwaarde en bij een kreatinine klaring $< 50 \text{ ml/min}$

- Hardnekkige misselijkheid en braken, chronische gastrointestinale ziektes, het onvermogen om het onderzoeksmiddel door te slikken of significante darm resectie waardoor adequate resorptie van AZD3514 verhindert wordt

- Overgevoeligheid voor actieve of inactieve bestanddelen van AZD3514 of middelen met dezelfde chemische structuur of klasse als AZD3514
- Oordeel van de onderzoeker dat patiënt niet moet meedoen aan het onderzoek, wanneer het zeer waarschijnlijk is dat de patiënt zich niet kan houden aan de studieprocedures, restricties en vereisten
- Betrokkenheid bij de planning of uitvoering van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 23-08-2010

Aantal proefpersonen: 17

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-08-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	18-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2010-020232-19-NL
CCMO	NL32630.031.10