

Een fase I, open label onderzoek voor het beoordelen van de veiligheid en tolerantie van Olaparib in combinatie met Melfalan bij de behandeling van patiënten met uitgezaaide solide tumoren met een defect in het homologe recombinitie mechanisme

Gepubliceerd: 21-02-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het uitvoeren van een studie die de haalbaarheid van een 2-armige fase 1 studie bepaald. Het bepalen van de aanbevolen dosering voor een fase 2 studie en het bepalen van de veiligheid van de combinatie van olaparib en melfalan in patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37339

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Olaparib en Melfalan, fase 1

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

solide tumoren, ver gevorderd

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: A Sister's Hope

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 1, Homologe Recombinatie Deficientie, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aanbevolen dosering voor fase II, bepaald door de dosis limiterende toxiciteit (DLT) gegradeerd volgens de NCI Common Terminology Criteria voor Adverse Events versie 4.0

Secundaire uitkomstmaten

- Bepalen van de farmacokinetiek van de titratie van olaparib naar melphalan.
- Bepalen van de farmacokinetiek van de titratie van melphalan naar olaparib.
- Bepalen van het farmacodynamisch profiel van de combinatie van olaparib en melphalan.
- Bepalen van de veiligheid en toxiciteit van de aanbevolen fase II dosering.
- Beschrijven van enig voorlopig bewijs van anti-tumor activiteit in patiënten met meetbare ziekte.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Homologe recombinitie is een DNA- reparatie mechanisme dat in staat is om dubbelstrengs DNA-breuken te repareren. Hierbij spelen de BRCA1 en -2 genen

een belangrijke rol. Inactivatie van een van deze genen geeft een verhoogde kans op het ontwikkelen van kanker. Kankersoorten die geassocieerd zijn met BRCA1 of -2 inactivatie kunnen dubbelstrengsbreuken niet repareren. Deze tumoren zijn daarom waarschijnlijk gevoeliger voor behandelingen met medicijnen die deze breuken veroorzaken zoals bifunctionele alkylatoren en Poly(ADP)Ribose Polymerase 1 (PARP1) remmers.

Door middel van Array CGH classifiers kunnen we in tumoren bepalen of deze een associatie hebben met een defect in het BRCA1 of -2 gen. In deze studie onderzoeken we de haalbaarheid van de combinatie van olaparib (een PARP1 remmer) en melfalan in BRCA1 of -2 mutatie dragers of patienten die een BRCA like CGH tumor hebben.

Doel van het onderzoek

Het uitvoeren van een studie die de haalbaarheid van een 2-armige fase 1 studie bepaald. Het bepalen van de aanbevolen dosering voor een fase 2 studie en het bepalen van de veiligheid van de combinatie van olaparib en melfalan in patienten met solide tumoren die kenmerken hebben van BRCA1 of -2 deficiëntie.

Onderzoeksopzet

Dit is een pilot open-label fase I studie naar de oraal toegediende olaparib in combinatie met melfalan iv. Twee cohorten zullen worden onderzocht. In een cohort wordt de melfalan geescaleerd bij patiënten die met een effectieve dosering olaparib worden behandeld.

In het andere cohort wordt de olaparib dosis geescaleerd in patiënten die met een lage dosis melfalan worden behandeld.

Het onderzoek zal bestaan **uit een escalatie fase om de dosis die veilig kan worden toegediend en wordt aanbevolen voor fase II onderzoek vast te stellen. In een expansiefase zal meer de veiligheid en de verdraagbaarheid van de combinatie olaparib en melfalan worden geëvalueerd.

Voor de beoordeling van de farmacokinetiek, zal op dag 0 alleen de olaparib worden toegediend als een interne controle voor PK.

De farmacokinetiek van de beide middelen als single agent is wel bekend. Verder zal de werkzaamheid worden geanalyseerd in een meer beperkte patiëntenpopulatie die de meeste kans hebben om te profiteren van de combinatie.

Toekenning van het cohort gebeurt door patiënt en arts op basis van voorkeur totdat een van de cohorten is vol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De dosis escalatie fase zal volgen een traditioneel 3 +3 design in twee cohorten worden uitgevoerd. In cohort 1 zal de dosering van melfalan worden geëscaleerd op de achtergrond van een effectieve olaparib dosis. Als u bij het escaleren van de dosering van de melfalan tot

aan de huidige gebruikte dosis voor de behandeling van patiënten met multiple myeloma (25 mg/m²) geen DLT is waargenomen, zal daarna de dosering van de olaparib worden geëscaleerd naar de huidige aanbevolen dosis. Indien nog steeds geen DLT is waargenomen zal de melfalan dosering worden verhoogd boven de 25 mg/m² volgens het modified Fibonnaci schema. In cohort 2 zal de dosering van de olaparib worden verhoogd in combinatie met een lage dosis melfalan. Als er geen DLT optreedt, zal melfalan worden verhoogd tot de huidige monotherapie dosis.

Inschatting van belasting en risico

De patiënt ervaart de bijwerkingen van het onderzoek van de doeltreffende behandeling met olaparib en melfalan.

Patiënten worden opgenomen in het ziekenhuis voor de eerste cyclus van de behandeling voor nauwkeurige controle van de vitale functies de eerste 2 uur na de melfalan infusie en voor farmacokinetische afnames.

In de eerste cyclus wordt de patiënt gezien op de polikliniek op dag 4, 8 en 15.

In de tweede en volgende cycli wordt de patiënt gezien op dag 1 (dosering), dag 8 en 15.

Patiënt wordt gevraagd om deel te nemen aan de optionele onderzoeken van biomarker en farmacogenetische onderzoek. Dit omvat een tumor biopt (3 tijdstippen), bloedafname (5 keer x 10 ml) en urine-onderzoek (4 keer). Voor deze onderzoeken zal afzonderlijk informed consent wordt gevraagd.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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)

- Voor registratie moet schriftelijk informed consent gegeven worden
- Mannelijke of vrouwelijke patienten met een histologisch of cytologisch bewezen gemetastaseerd of lokaal voortgeschreden maligne solide tumor met kenmerken van BRCA-1 or -2 deficiëntie:
 - o BRCA-1 or -2 mutatie dragers, alle tumoren toegestaan
 - o Patienten met mammacarcinoom met een BRCA-likeCGH tumor
- Patienten moeten progressive ziekte hebben na of tijdens standaard behandeling.
- Leeftijd > 18 jaar
- Performance status (PS): <2 (ECOG scale) en een levensverwachting van minimaal 12 weken
- Patienten moeten orale medicatie kunnen slikken.
- Vrouwelijke patienten die vruchtbaar zijn moeten een negatieve urine of serum zwangerschaps test binnen 7 dagen voor start van de studie.
- Laboratorium bepalingen binnen 7 dagen voor start van behandeling:
 - Hematologie:
 - Hemoglobine >10.0 g/dl (6.2 mmol/l)
 - absolute neutrophielen >1.5 x10⁹/L
 - trombocyten >100 x 10⁹/L;
 - Chemie:
 - Totaal bilirubine : <1.25 x maximale waarde (upper normal limit, ULN)
 - AST (SGOT), ALT (SGPT) : <2.5 x maximale waarde (ULN); in geval van lever metastasen < 5 * ULN
 - Serum creatinine klaring >= 50 ml/min (Cockcroft-Gault)
- Afwezigheid van psychologische, familiäre, sociologische of geografische conditie die protocol behandeling en follow up kan hinderen; deze condities moeten besproken worden met de patient voor registratie in the studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patients die eerder chemotherapie, radiotherapie (behalve om palliatieve redenen), biologische therapie of een niet geregistreerd medicijn hebben gehad binnen 4 weken voor start van de studie of patienten die niet zijn hersteld van bijwerkingen van medicatie die langer dan 4 weken geleden gegeven is.
- Patienten met symptomatische hersen metastasen. Een scan om de afwezigheid van hersenmetastasen te bevestigen is niet noodzakelijk.
- Patienten met gastrointestinale afwijkingen die mogelijk interfereren met de opname van de studiemedicatie (bijv. darmafsluitingen of malabsorptie).
- Patienten mogen geen behandeling krijgen met remmers of inducers van het Cytochrome P450 systeem.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-02-2012

Aantal proefpersonen: 60

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Alkeran

Generieke naam: Melphalan

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam:	Olaparib
Generieke naam:	Olaparib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2011-005278-46-NL
CCMO	NL39007.031.11