

Olaparib dosis-escalatie studie bij patiënten met een niet-kleincellig longkanker, die behandeld worden met radiotherapie met of zonder dagelijkse Cisplatin.

Gepubliceerd: 05-09-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primaire doelstelling: het vaststellen van de maximaal tolereerbare dosis van Olaparib in combinatie met hoge dosis radiotherapie met en zonder dagelijkse dosis cisplatin in patiënten met een lokaal gevorderd NSCLC.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39751

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Olaparib+concurrent RT met of zonder Cisplatin in lokaal gevorderd NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, Subsidie van AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cisplatin, niet-kleincellig longcarcinoom, olaparib, radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De incidentie van dose limiterende toxiciteiten (DLTs) inclusief ernstige Late Esophagus Toxiciteit (sLet).

Secundaire uitkomstmaten

- extra veiligheids variabelen: (S)AE, laboratorium parameters, vitale kenmerken, longfunctie, lange termijn toxiciteit (toxiciteit gerelateerd aan de behandeling, optredend of persisterend vanaf 3 maanden tot 5 jaar na de behandeling)
- farmacokinetiek variabelen (AUC, Cmax, Cmin)
- farmacodynamiek variabelen (PARP inhibition, γH2AXfoci)
- objectieve tumor respons
- surrogate markers voor tumor respons: metabole respons bepaald door FDG-PET/CT-scan, verandering in circulerende tumorcellen, moleculaire/biologische parameters (tumor markers)
- lokaal regionale tumor controle na een jaar
- localisatie van recidieven in verhouding tot de verschillende dosis niveau's (binnen of buiten Planning Target Volume)
- progressie vrije overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gelijktijdige chemoradiotherapy (CCRT) is de behandeling van keuze voor patiënten met lokaal gevorderde NSCLC. De genezingskansen moeten echter worden verbeterd. Progressie van de ziekte wordt gezien in twee derde van de patiënt en is gedeeltelijk te wijten aan gebrek aan lokale controle en gedeeltelijk toe te schrijven aan metastasen op afstand.

Het belangrijkste mechanisme waarbij zowel bestraling als cisplatin tumorcellen doden is door een opeenstapeling van un- of misrepaired DNA schade. PARP-remmers verhogen de reactie van straling en chemotherapie (cisplatin) in preklinische studies, met inbegrip van long kanker modellen. PARP-remmers hebben aangetoond de specifieke homologe recombinatie-deficiënte tumorcellen te kunnen doden indien ze als monotherapie worden toegediend. Van ATM mutaties wordt verwacht dat ze de DSB (Double-Strand-Breaks) reparatie en homologe recombinatie status aantasten en daardoor versterken ze de schade, die geïnduceerd wordt door de gecombineerde PARP remmer (cisplatin) bestralingsbehandeling. Dus tumor gerichte behandeling met radio-chemosensitizatie in longkanker kan worden bereikt in de aanwezigheid van vaak waargenomen ATM genmutaties in longkanker. Olaparib laat een lage systemisch toxiciteitsprofiel zien wanneer dit gegeven wordt als monotherapie. In combinatie met chemotherapeutische middelen wordt meer toxiciteit gezien.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: het vaststellen van de maximaal tolereerbare dosis van Olaparib in combinatie met hoge dosis radiotherapie met en zonder dagelijkse dosis cisplatin in patiënten met een lokaal gevorderd NSCLC.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, dosis escalerende, niet gerandomiseerde, single-center fase I studie met olaparib gecombineerd met radiotherapie met en zonder dagelijkse lage dosis cisplatin voor lokaal gevorderde niet-klein cellige longkanker. De standaard behandeling voor patiënten met lokaal gevorderde niet-klein cellige longkanker is gelijktijdige chemoradiotherapie. Echter 20% van de patiënten ontvangt (sequentiële chemo-)radiotherapie ten gevolge van een te groot tumor volume in de thorax of ten gevolge van een slechte conditie. In het algemeen is toxiciteit die wordt geobserveerd bij gelijktijdige chemoradiatie ernstiger in vergelijking met sequentiële chemoradiatie of radiotherapie alleen. In deze studie zal de dosis olaparib daarom onafhankelijk worden geëscaleerd in twee verschillende studie armen: in patiënten met en zonder gelijktijdige chemotherapie. Het besluit om patiënten met of zonder

gelijktijdige chemotherapie te behandelen wordt gemaakt naar gelang de klinische praktijk.

Deze studie startte met een klassiek *3+3* studie opzet voor de dosis escalatie van olaparib. Om eerst te onderzoeken of olaparib het risico op pneumonitis niet substantieel verhoogd, was een extra escalatiestap geïnccludeerd waarin niet de olaparib dosis maar de gemiddelde long dosis (MLD) werd geëscaleerd. Er waren geen dosis limiterende toxiciteiten (DLTs) in het eerste dosis niveau en er werd geen verhoogd risico op pneumonitis gezien. Echter, er werd meer ernstige late oesofagus toxiciteit (sLET) geobserveerd dan verwacht. Daarom besloot het studieteam om 1) te switchen naar een time-to-event continuous-reassessment-model (TITE-CRM) opzet om ook late toxiciteit als DLT te kunnen includeren en om 2) een additionele target voor de MTD definitie toe te voegen, namelijk: niet meer dan 15% van patiënten ervaart ernstige late oesofagus toxiciteit.

In het vierde amendement is echter deze additionel target (ernstige late oesofagus toxiciteit (sLET)) onderdeel geworden van de DLT definitie. Dit komt omdat de dagelijkse praktijk is aangepast op 2 punten: 1) er is een nieuwe radiotherapie dose constraint voor de oesofagus (Dmax+5 mm = 66Gy) en 2) alle chemoradiatie patiënten krijgen dagelijks IV hydratatie waardoor de kans op het ontwikkelen van oes toxiciteit wordt verlaagt.

TITE-CRM maakt gebruik van een dosis niveau - toxiciteit model om de MTD te identificeren, waarbij patiënten worden gewogen op basis van hun follow-up duur. Omdat in deze studie de MTD is gedefinieerd door twee targets (niet meer dan 15% kans op DLT & niet meer dan 15% kans op sLET), zullen er twee verschillende modellen worden gebruikt in elke arm: een dosis niveau - DLT model en een dosis niveau - sLET model. Alle patiënten in dezelfde arm zullen worden geïnccludeerd in beide modellen van die arm. De eerste drie patiënten in elke arm zullen worden behandeld op het begin dosis niveau (d.w.z. 25mg QD in de arm met gelijktijdige chemotherapie en 25mg BID in de arm zonder gelijktijdige chemotherapie). Daarna zullen patiënten worden toegewezen aan een dosis niveau op basis van de volgende sequentiële stappen:

1. Vaststellen van het dosis niveau waartoe een patient zou worden toegewezen op basis van het dosis niveau - DLT model
2. Vaststellen van het dosis niveau waartoe een patient zou worden toegewezen op basis van het dosis niveau - sLET model
3. In het geval van discrepantie in de dosis niveaus zoals vastgesteld in stap 1 en stap 2, kies het laagste dosis niveau om verder te gaan met stap 4.
4. Pas de dosis escalatie restricties (zie hieronder) toe om het dosis niveau te bepalen dat de patiënt krijgt toegewezen.

In het vierde amendement is de MTD gedefinieerd door één target (niet meer dan 15% kans op DLT inclusief de sLET). Hierdoor zijn de bovengenoemde sequentiële stappen 2 en 3 vervallen.

Tevens wordt het start dosis niveau in de sequentiële (chemo-)radiatie arm

verlaagd naar 25 mg QD. In de CCRT arm blijkt deze dosis namelijk te toxisch te zijn voor de genoemde MTD. In de sequentiele (chemo-)radiatie zijn nog geen patiënten geïncludeerd en de verwachte (slokdarm) toxiciteit in deze arm zonder concurrent chemotherapie is echter aanzienlijk veel lager (Auperin, 2010, JCO)

Dosis escalatie restricties:

1. Een patient mag niet aan een dosis niveau worden toegewezen tenzij ten minste drie patiënten op een dosis niveau lager een minimale follow-up duur van 3 maanden na het einde van de behandeling hebben bereikt. In de tussentijd kunnen maximaal 3 extra patiënten worden geïncludeerd op het dosis niveau.
2. Het toegewezen dosis niveau mag niet meer dan 1 niveau verschillende met het toegewezen dosis niveau van de laatste patiënt.

De totale DLT evaluatie periode voor elke patient is vanaf de start van de behandeling tot maximaal 1 jaar na het einde van de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De standaard behandeling bestaat uit radiotherapie (1), sequentiele chemoradiatie (2) of gelijktijdige chemoradiatie (3). Daarnaast krijgen alle patienten olaparib als experimentele behandeling gedurende de bestraling.

1. Radiotherapie alleen: radiotherapie: een totale dosis van 66Gy zal worden gegeven in 24 dagelijkse fracties. De gemiddelde behandelingsdosis is 5 weken.

2. Sequentiële chemoradiatie: de geadviseerde chemotherapie schema's voorafgaand aan de radiotherapie zijn als volgt: - cisplatin 75 mg / m² zal worden gegeven in 3 uur in 1000ml NaCl 0,9% op dag 1 van elke 3-wekelijkse cyclus, en na prehydratation met 1000ml NaCl 0.45%/glucose 2,5% in 12. Posthydratation zal bestaan uit 3000ml NaCl/gluc met 500 mg/L Magnesiumsulfaat, 20mmol/L KCl en 2,9 ml Calcium gluconaat, gegeven in 15-24 uur. De keuze van het tweede chemotherapie middel zal afhangen van het histopathologisch onderzoek:

- In het algemeen zal plaveiselcelcarcinoom behandeld worden in combinatie met Gemcitabine (1250mg/m² in 500 ml 0,9% NaCl op dag 1 en 8). De dag 8 dosering van de laatste Gemcitabine, voorafgaand aan de start van radiotherapie zal niet worden gegeven.
- In geval van een niet-plaveiselcelcarcinoom NSCLC wordt Pemetrexed (500 mg/m² in 500 ml 0,9% NaCl op dag 1) als het 2de middelagent wordt bepleit. Na de 2de cyclus vindt een respons beoordeling plaats volgens de RECIST criteria en het radiotherapie plan zal worden gemaakt. Een totaal van 3-4 cycli kan gegeven worden.

- andere internationaal aanvaarde schema's zijn 3-wekelijkse Carboplatin (AUC6) met Paclitaxel 200 mg/m² en 3-wekelijkse Docetaxel (75 mg/m²) met cisplatin 75 mg/m²). - Carboplatin (AUC5) wordt gegeven als er contra-indicaties voor cisplatin aanwezig zijn. Radiotherapie zal 3-4 weken na de laatste cyclus gestart worden wanneer en ziekte controle vastgesteld is, afhankelijk van het schema (in geval van Gemcitabine zal een periode van 4 weken worden aangehouden om uitgebreide lung toxiciteit te voorkomen). Vastgestelde toxiciteit, die toe te schrijven is aan de inductie chemotherapie moet opgelost zijn (in het algemeen CTCAE < 2). Een totale dosis van 66 Gy wordt in 24 fracties gedurende 5 weken gegeven.

3. Gelijktijdige chemoradiatie: Cisplatin: dagelijkse dosis cisplatin 6 mg / m² (5 dys per week), 1-1,5 hr voor de bestraling (week 1 tot 5), als een 5-minuten intraveneuze infusie gegeven (in 50 ml NaCl 0,9%). Radiotherapie: een totale dosis van 66 Gy wordt in 24 fracties gedurende 5 weken gegeven. Experimentele behandeling met olaparib: Olaparib wordt oraal ingenomen, afhankelijk van het dosis niveau

éénmaal daags (QD) of tweemaal daags (BID). De vastgestelde dosis niveaus zijn 25mg QD, 25mg, 50, 100, 150, 200 en 300mg BID. In dosis niveaus waarin olaparib twee maal daags wordt gegeven, wordt olaparib met een interval van 12 uur ingenomen vanaf 2 dagen voor de start van de bestraling, inclusief de weekenden tot en met twee dagen na de laatste bestraling, resulterend in een totale behandelduur van 36 opeenvolgende dagen. Er is geen specifieke tijdsinterval tussen de bestraling en olaparib inname in BID dosis niveaus. Indien olaparib éénmaal daags wordt ingenomen, zal het alleen op de dagen van de bestraling worden gegeven 1,5 tot 2 uur voor de bestraling.

Inschatting van belasting en risico

Patiënt ervaart de bijwerkingen van de standaard CCRT regime. Tevens kunnen zij last hebben van bijwerkingen veroorzaakt door de toevoeging van Olaparib. Deze bijwerkingen zijn nog niet bekend. Naast de dagopname voor de farmacokinetiek gedurende 1 dag zal deelname aan deze studie geen extra follow-up bezoeken en / of lichamelijk onderzoek vereisen. Echter voor farmacokinetiek en onderzoeksdoeleinden zal er extra bloed afgenomen worden (tabel 9.3) zoals vermeld staat in het toestemmingsformulier, in de CCRT-arm zal dit 11 keer tijdens de gewone bloedafnames (maximaal 59 ml extra bloed) plaatsvinden, in het RT alleen arm zal dit 5 keer tijdens de gewone bloedafnames en 9 keer op een extra tijdstip plaatsvinden.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. Histologisch of cytologisch bewezen NSCLC
3. alleen voor chemoradiotherapie patienten: stadium II/III niet-operabele ziekte, zonder maligne pleuravocht
4. alleen voor (sequentiële chemo-)radiotherapie patienten: indicatie voor radiacale locoregionale radiotherapie
5. Acceptabele longfunctie met een Fev1 van $\geq 30\%$ en DLCO van $\geq 40\%$ voorspeld
6. NYHA I-II functionele status
7. Verwachte risico op radiatie longtoxiciteit is minimaal: MLD ≤ 20 en maximale dosis op het ruggemerg is 50 Gy
8. WHO performance status 0-1
9. Levensverwachting van tenminste 6 maanden
10. Adequate hematologische, nier en lever functies
 - a. Hemoglobine ≥ 6.2 mmol/l
 - b. Leucocyten $> 3.0 \times 10^9/l$
 - c. ANC $> 1.5 \times 10^9/l$
 - d. Thrombocyten $> 100 \times 10^9/l$
 - e. Totale bilirubine $< 1.5 \times \text{UNL}$
 - f. ASAT/ALAT $< 2.5 \times \text{UNL}$
 - g. Alkalische fosfatase $< 5 \times \text{UNL}$
 - h. Creatinine klaring ≥ 70 ml/min; gemeten in 24-uurs urine of berekend m.b.v. Cockcroft-Gault formula
 - i. Urine test strook proteinuria $< 2+$. Indien proteinuria ≥ 2 , 24-uurs urine moet < 500 mg eiwit bevatten
11. Geen bestaande sensorische neurotoxiciteit graad ≥ 1 (CTCAE)
12. Patienten in de vruchtbare leeftijd dienen 2 soorten anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek en 3 maanden daarna
13. Getekend informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gelijktijdige actieve maligniteit behalve niet-melanoom huidkanker of carcinoma in situ van de cervix (indien de behandeling meer dan 1 jaar geleden is afgerond en de patient nog steeds ziektevrij is)
2. Behandeling met chemotherapie, radiotherapie, endocriene therapie, immunotherapie of andere onderzoeksmedicatie binnen 3 weken voor start van de studie (of een langere periode afhankelijk van de gedefinieerde karakteristieken van het middel bv 6 weken voor mitomycine of nitrousoorea). Patiënten mogen doorgaan met het slikken van LHRH agonisten voor kanker; bisphosphanaten voor botziekte en corticosteroïden
3. Patiënten die behandeld zijn met sequentiële chemoradiotherapie mogen niet deelnemen aan de studie indien er geen ziektecontrole (=alle soorten respons behalve ziekte progressie) is na de inductie chemotherapie
4. Eerdere behandeling met chemotherapie in het laatste jaar; ipsilaterale radiotherapie op de borst
5. Eerdere interstitiële pneumonitis (diffuse alveolar damage, niet-maligne oorzaken voor pneumonitis, ARDS, alveolitis, cryptogene organiserende pneumonie, obliterende bronchiolitis, niet-maligne oorzaken voor longfibrose, geschiktheid wordt bepaald door de onderzoeker), actieve infectie op de dag van registratie
6. Significante cardiovasculaire ziekte gedefinieerd als:
 - congestief hartfalen, welke behandeling vereist
 - instabiele angina pectoris of myocard infarct 6 maanden voor start studie
 - ernstige valvulaire hartziekte
 - ventriculaire hartritme stoornis, welke behandeling vereist
 - ongecontroleerde hypertensie
7. Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische conditie die deelname aan het protocol en het follow-up schema zou beïnvloeden. Deze condities zouden voor start van registratie onderzocht moeten worden
8. Behandeling in een andere studie met een onderzoeksmiddel of behandelingsmodaliteit
9. Ernstige actieve infectie, die behandeling met parenterale antibiotica vereist
10. Patiënten met leverziekte zoals patienten, die bekend zijn met Hepatitis B of C. Deze patienten hebben een grotere risico op bijwerkingen van de Olaparib
11. Immuungecompromiteerde patienten zoals HIV
12. Myelodysplastisch syndroom/acuut myeloïde leukemie of tekenen suggestief voor MDS/AML op een perifere bloed uitstrijk
13. Elke medische conditie die volgens de onderzoeker een te hoog risico veroorzaakt op participatie in de study
14. Gastrointestinale afwijkingen die de opname van het onderzoeksmiddel zou kunnen beïnvloeden of patienten die niet in staat zijn om medicijnen te slikken
15. Concomitante medicijnen:
 - a. Eerdere behandeling met een PARP inhibitor, inclusief olaparib
 - b. Patiënten die de volgende klassen van CYP3A4 remmers gebruiken (zie sectie 7.4 voor de richtlijnen en de wash out periode)
 - Azole antischimmel middelen
 - Macrolide antibiotica

- Protease remmers
- 16. Bestaande toxiciteiten $\geq$ graad 2, van elke oorzaak
- 17. Zwangere of zogende vrouwen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 06-06-2012

Aantal proefpersonen: 72

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: cisplatin

Generieke naam: cisplatin

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Olaparib

Generieke naam: Olaparib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2014
Soort:	Amendement
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	EUCTR2011-001289-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01562210
CCMO	NL35195.031.11