

Een niet-gerandomiseerd, open-label, sequentieel, multicentrisch, tweedelig fase I-onderzoek om het effect van rifampicine, een CYP-inductor, te bepalen op de farmacokinetiek van olaparib, na orale toediening in tabletvorm bij patiënten met gevorderde solide tumoren.

Gepubliceerd: 24-09-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

* De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bestuderen van het effect van rifampicine op de farmacokinetiek (PK) van olaparib na orale toediening van de tabletformulering aan patiënten met solide tumoren in gevorderd stadium.* De secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40214

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Phase I / Olaparib / CYP inductie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Kanker, Solide tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Industry: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CYP inductie, Farmacokinetiek, Olaparib, Oncologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek

In deel A worden de volgende variabelen voor olaparib berekend, voor zover de gegevens dat toelaten:

maximale plasmaconcentratie (C_{max}), tijd tot maximale plasmaconcentratie (t_{max}), gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van nul tot het laatste meetbare tijdpunt (AUC_{0-t}), gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van nul tot oneindig (AUC), schijnbare plasmaklaring na orale toediening (CL/F), schijnbaar distributievolume (V_z/F), terminale eliminatieconstante (k_z) en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$).

De farmacokinetiek wordt niet gemeten in deel B.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid

Beoordeling van bijwerkingen (adverse events, AE*s), geclassificeerd volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0, lichamelijk

onderzoek, lichaamsfuncties (met bloeddruk en hartfrequentie) standaard 12-lead electrocardiogram (ECG) en beoordeling van laboratoriumparameters (klinische chemie, hematologie en urineanalyse).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Olaparib (AZD2281, KU-0059436) is een krachtige polyadenosine-5-difosfaatribose- [poly (ADP-ribose)] polymerase(PARP)-remmer (PARP-1, -2 en -3) die wordt ontwikkeld als een orale behandeling, zowel voor monotherapie (inclusief onderhoud) als voor combinatie met chemotherapie en andere middelen tegen kanker.

PARP-remming is een nieuwe benadering van het doelgericht aanpakken van tumoren met deficiënties in de reparatiemechanismen van desoxyribonucleïnezuur (DNA). PARP-enzymen zijn essentieel voor het repareren van enkelvoudige strengbreuken (SSB's). Remmende PARP's leiden tot persistentie van de SSB's, die vervolgens worden omgezet in ernstigere dubbele strengbreuken (DSB's) tijdens het proces van DNA-replicatie. Tijdens het celdelingsproces kunnen DSB's efficiënt worden gerepareerd tot normale cellen door homologe recombinatie. Tumoren met homologe recombinatiedeficiënties (HRD), zoals vormen van eierstokkanker bij patiënten met borstkankergen (BRCA)1/2-mutaties kunnen niet nauwkeurig de DNA-schade repareren, die dodelijk kan zijn voor cellen als die zich ophoopt. Bij dergelijke tumorvormen kan olaparib een mogelijk werkzame en minder toxische kankerbehandeling bieden in vergelijking met de momenteel beschikbare chemotherapiekuren.

Van olaparib is aangetoond dat het geselecteerde tumorcellijnen remt in vitro en in xenotransplantaten en primaire explantatiemodellen en ook in genetische BRCA-knock-outmodellen, zowel als zelfstandige behandeling als in combinatie met gevestigde vormen van chemotherapie. Cellen die deficiënt zijn in homologe recombinatie-DNA-factoren, met name BRCA1/2, zijn vooral gevoelig voor behandeling met olaparib.

Doel van het onderzoek

- * De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bestuderen van het effect van rifampicine op de farmacokinetiek (PK) van olaparib na orale toediening van de tabletformulering aan patiënten met solide tumoren in gevorderd stadium.
- * De secundaire doelstellingen zijn: beschrijving van de PK van olaparib na orale toediening van de tabletformulering in aanwezigheid en afwezigheid van rifampicine, het vaststellen van blootstelling aan rifampicine, het aantonen van inductie van cytochroom P450 (CYP) door rifampicine, en beoordeling van de

veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige en meervoudige orale doses olaparib bij patiënten met solide tumoren in gevorderd stadium.

Onderzoeksopzet

Dit is een onderzoek in 2 delen bij patiënten met solide tumoren in gevorderd stadium: Deel A onderzoekt het effect van rifampicine op de PK-parameters van olaparib en in deel B krijgen patiënten blijvende toegang tot olaparib na de PK-fase; deel B levert aanvullende veiligheidsgegevens op. In het onderzoek zullen volgens de planning ongeveer 18 patiënten worden opgenomen; de bedoeling is dat ten minste 16 evalueerbare patiënten het onderzoek zullen voltooien. De patiënten nemen deel als enkel cohort in alle delen van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A krijgt elke patiënt een enkele orale dosis van 300 mg olaparib in de tabletformulering op de dagen 1 en 14 na een nacht vasten. Elke dosis bestaat uit 2 x 150 mg tabletten voor orale toediening. Elke patiënt krijgt eenmaal daags 600 mg rifampicine op de dagen 5 tot 17. Elke dosis bestaat uit 2 x 300 mg rifampicinecapsules voor orale toediening. De doses rifampicine worden 's morgens ingenomen, ten minste 30 minuten voor het ontbijt, behalve op dag 14. Op deze dag wordt rifampicine samen met olaparib toegediend na een nacht vasten. In deel B krijgen patiënten 300 mg olaparib (toegediend als 2 tabletten van 150 mg) tweemaal daags voor de duur van hun deelname.

Inschatting van belasting en risico

Preklinische en naar boven komende klinische verdraagbaarheidsgegevens van patiënten wijzen erop dat olaparib over het algemeen goed wordt verdragen door patiënten met gevorderde kanker (zie de IB voor details). Hoewel patiënten in eerste instantie misschien geen voordeel hebben van deelname aan deel A van het onderzoek vanwege de korte toedieningsperiode, kan er wel voordeel worden behaald in deel B. De gegevens die uit dit onderzoek worden verzameld ondersteunen de verdere ontwikkeling van olaparib voor de behandeling van kanker. De baten-risicobalans voor het uitvoeren van dit onderzoek naar olaparib bij patiënten is acceptabel.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Building 411A, Floor 4

Sodertalje SE-15185
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Building 411A, Floor 4
Sodertalje SE-15185
SE

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. Verstrekken van schriftelijke toestemming voor onderzoeksspecifieke procedures.
2. Leeftijd ≥ 18 jaar.
3. Een histologisch of, indien van toepassing, cytologisch bevestigde, maligne solide tumor die refractair of resistent is voor standaardbehandeling of waarvoor geen passende werkzame standaardbehandeling bestaat.
4. Patiënten met normale orgaan- en beenmergfuncties, gemeten binnen 28 dagen voorafgaand aan toediening van het onderzoeksproduct zoals hieronder gedefinieerd:
 - hemoglobine (Hb) $\geq 10,0$ g/dl, zonder bloedtransfusies in de voorgaande 28 dagen;
 - absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
 - witte bloedcellen (WBC) $> 3 \times 10^9/l$;
 - bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$;
 - totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ institutionele bovengrens van normaal (ULN) (behalve bij de ziekte van Gilbert);
 - aspartaataminotransferase (ASAT), alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ institutionele ULN; als er sprake is van levermetastasen geldt ALAT $\leq 5 \times$ ULN;
 - serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ institutionele ULN.

5. Berekenende serumcreatinineklaring >50 ml/min (met de formule van Cockcroft-Gault of met verzameling van urine gedurende 24 uur).
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) functionele status *2.
7. De patiënten moeten een levensverwachting hebben van *16 weken.
8. Bewijs van afwezigheid van zwangerschap bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen of van postmenopauzale status: negatieve urine- of serumzwangerschapstest in de 28 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling, bevestigd vóór de behandeling op dag 1 van de eerste behandelperiode in deel A.
Postmenopauzaal wordt gedefinieerd als:
 - amenorroe gedurende 1 jaar of langer na stopzetten van exogene hormoonbehandelingen;
 - niveaus van luteïniserend hormoon en follikelstimulerend hormoon in het postmenopauzale bereik voor vrouwen jonger dan 50 jaar;
 - door bestraling geïnduceerde ovariëctomie met de laatste menstruatie >1 jaar geleden;
 - door chemotherapie geïnduceerde menopauze met een periode van >1 jaar sinds de laatste menstruatie;
 - operatieve sterilisatie (bilaterale ovariëctomie of hysterectomie).
9. Patiënten zijn bereid en in staat om zich tijdens het onderzoek te houden aan het protocol, met inbegrip van de behandeling en de geplande afspraken en onderzoeken.
10. Patiënten moeten een stabiel regime van gelijktijdig gebruikte medicatie volgen (met uitzondering van electrolyte supplementen), gedefinieerd als geen veranderingen in de medicatie of dosis in de 2 weken voor het begin van de toediening van olaparib, met uitzondering van bisfosfonaten, denosumab en corticosteroiden die stabiel moeten zijn gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan het begin van de toediening van olaparib.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (betreft personeel en vertegenwoordigers van AstraZeneca en/of personeel van het onderzoekscentrum).
2. Eerdere deelname aan het huidige onderzoek.
3. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel (investigational medicinal product, IP) gedurende de afgelopen 14 dagen (of een langere periode afhankelijk van de gedefinieerde kenmerken van het gebruikte middel).
4. Patiënten die systemische chemotherapie of radiotherapie ondergaan hebben (behalve om palliatieve redenen) in de 2 weken voor de onderzoeksbehandeling (of een langere periode afhankelijk van de gedefinieerde kenmerken van de gebruikte middelen). De patiënt mag voor en tijdens het onderzoek een stabiele dosis bisfosfonaten of denosumab voor botmetastasen krijgen, als deze ten minste 4 weken voor de behandeling zijn gestart.
5. Patiënten die CYP3A4-remmers of -inductoren gebruiken of gebruikt hebben (zie rubriek 5.6.1 voor richtlijnen en wash-outperioden).
6. Toxiciteit (* Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] graad 2) veroorzaakt door eerdere kankerbehandeling, met uitzondering van alopecia.
7. Gebruik van grapefruit, grapefruitsap, sevilasinaasappelen, marmelade van sevilasinaasappelen of andere producten die grapefruit of sevilasinaasappelen bevatten, binnen 7 dagen voor de eerste toediening van het IP tot het einde van Deel A.

8. Patiënten met hersenmetastasen. Een scan om de afwezigheid van hersenmetastasen uit te sluiten is niet vereist.
9. Grote operatie binnen 2 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling en patiënten moeten hersteld zijn van alle gevolgen van een grote operatie.
10. Patiënten die beschouwd worden als met een hoog medisch risico wegens een ernstige onbehandelde of onbehandelbare aandoening, niet-maligne systemische ziekte, ongereguleerde epilepsie of actieve, onbehandelde of onbehandelbare infectie. Voorbeelden zijn, maar blijven niet beperkt tot, ongereguleerde ventriculaire aritmie, recent (minder dan 3 maanden geleden) myocardiinfarct, ongereguleerde epilepsie, instabiele compressie van het ruggenmerg, vena-cava-superiorsyndroom, uitgebreide, bilaterale, interstitiële longziekte op HRCT-scan (hogeresolutie-computertomografie) of een psychiatrische aandoening die het verkrijgen van schriftelijke toestemming onmogelijk maakt.
11. Patiënten met diabetes mellitus.
12. Patiënten met maag-, gastro-oesofageale of slokdarmkanker.
13. Patiënten die niet in staat zijn om oraal toegediende medicatie door te slikken en patiënten met gastro-intestinale aandoeningen of patiënten waarbij een aanzienlijk deel van het maag-darmkanaal is verwijderd die waarschijnlijk de absorptie van olaparib beïnvloed.
14. Vrouwen die borstvoeding geven.
15. Immuungecompromitteerde patiënten, bijv. patiënten van wie bekend is dat ze seropositief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
16. Patiënten met een bekende actieve leveraandoening (bijv. hepatitis B of C).
17. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor rifampicine of een van de hulpstoffen van het product.
18. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor olaparib of een van de hulpstoffen van het product.
19. ECG (elektrocardiogram) in rust bij screening met meetbaar QT-interval, gecorrigeerd voor hartfrequentie (QTc) >470 msec op twee of meer tijdpunten binnen een periode van 24 uur of met een familieanamnese van lang-QT-syndroom.
20. Comedicatie die gecontra-indiceerd is voor toediening in combinatie met rifampicine (zoals, maar niet uitsluitend): atazanavir, darunavir, fosamprenavir, ritonavir-geboosterd saquinavir, saquinavir of tipranavir.
21. Patiënten die gevaccineerd worden tegen seizoensgriep (met o.a. H1N1, H1N5) moeten deelname uitstellen tot 28 dagen na de vaccinatie.
22. Patiënten met geelzucht.
23. Patiënten met een gewicht <50 kg.
24. Patiënten die, naar het klinisch oordeel van de onderzoeker, niet aan het onderzoek kunnen deelnemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-12-2013
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Olaparib
Generieke naam:	AZD2281
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rifampicine / Rifadin
Generieke naam:	Rifampicine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2013-002969-19-NL
CCMO	NL46174.068.13