

Een tweedelig, gerandomiseerd, open-label, multicenter, fase I onderzoek om het Effect van voeding op de farmacokinetiek, van een enkele dosis 400 mg olaparib in capsule vorm, vast te stellen bij patiënten met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 08-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De eerste doelstelling van dit onderzoek is het onderzoeken van de werking van voedsel op de farmacokinetiek (PK) van olaparib na orale toediening van de capsuleformulering aan patiënten met gevorderde solide tumoren. De tweede doelstelling is het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40586

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1-Olaparib/Capsules

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

kanker, Solide tumor

Aandoening

Cancer: Solid tumour (Malignant solid tumour)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Industry: Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase1, Olaparib capsules, Oncologie, Voeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek

In Deel A worden de volgende variabelen voor olaparib berekend, voor zover de data het toelaten: maximum plasmaconcentratie (C_{max}), tijd tot bereiken van maximum plasmaconcentratie (t_{max}), area under the plasma concentration time curve, van nul tot het laatst meetbare eindpunt (AUC_{0-t}), area under the plasma concentration time curve van nul tot oneindig (AUC), schijnbare klaring na orale toediening (CL/F), schijnbaar distributievolume (V_z/F), terminale snelheidsconstante (k_z) en terminale halfwaardetijd (t^*). Er mogen andere parameters vastgesteld worden als dit nodig wordt geacht.

In Deel B wordt PK niet gemeten.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid

Toetsing van de bijwerkingen (AE*s) bepaald door Common Terminology Criteria

for Adverse Events (Criteria voor Algemene Terminologie voor Bijwerkingen; CTCAE) v4.0, standaard 12 lead elektrocardiogrammen (ECG*s), lichamelijk onderzoek, vitale functies (inclusief bloeddruk en pols) en beoordeling van laboratoriumparameters (klinische chemie, hematologie en urine-analyse).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Olaparib is een geneesmiddel dat werkt door onderdrukking van het enzym PARP, dat tumorgroei bevordert; deze onderdrukking leidt tot het afsterven van tumorcellen. Er zijn meer dan 1700 patiënten met eierstok-, borst-, alvleesklier-, maag- en andere solide tumoren met olaparib behandeld.

Doel van het onderzoek

De eerste doelstelling van dit onderzoek is het onderzoeken van de werking van voedsel op de farmacokinetiek (PK) van olaparib na orale toediening van de capsuleformulering aan patiënten met gevorderde solide tumoren. De tweede doelstelling is het verder onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van olaparib na orale toediening van de capsuleformulering aan patiënten met gevorderde solide tumoren.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek bestaat uit 2 delen: Deel A stelt de werking van voedsel op olaparib vast; Deel B geeft de patiënten toegang tot olaparib na de PK-fase. De planning is dat er ongeveer 30 patiënten met gevorderde solide tumoren op worden genomen, waarbij ten minste 24 evalueerbare patiënten Deel A moeten voltooien.

Deel A is een gerandomiseerd, open-label, 3-perioden, cross-over PK-onderzoek. Elke patiënt ontvangt een enkelvoudige, orale dosis olaparib (400 mg, gegeven in capsuleformulering) in elk van de 3 behandelperiodes (één na een nacht vasten, één direct na een maaltijd met een hoog vetgehalte en één direct na een standaardmaaltijd), met ten minste 5 en niet meer dan 14 dagen (wash-out) tussen de doses. In elke behandelperiode komen de patiënten naar de kliniek op de avond voorafgaand aan de dosering, blijven daar tot 24 uur na iedere olaparibdosis en komen terug naar de kliniek voor toetsing op Dagen 3 en 4 van elke behandelperiode.

Patiënten kunnen na voltooiing van Deel A opgenomen worden in Deel B en doorgaan met het nemen van olaparibcapsules (400 mg tweemaal daags [bd]) als

zijzelf en de onderzoeker het erover eens zijn dat dit zinvol is, mits de baseline-veiligheidsbeoordelingen voor Deel B overeenkomen met de inclusie- en exclusiecriteria van het onderzoek. De patiënten moeten binnen 2 weken (minimaal 5 dagen, maximaal 14 dagen) na de laatste dosis die ze in Deel A hebben gekregen, beginnen met Deel B. De patiënten dienen de eerste 4 weken wekelijks naar de kliniek te komen; daarna wordt het om de 4 weken. Deel B duurt 6 maanden, gerekend vanaf de datum waarop de laatste patiënt startte met dit deel van het onderzoek. Tijdens en na Deel B mogen patiënten doorgaan met olaparib als zijzelf en de onderzoeker denken dat dit zinvol is, totdat hun ziekte voortschrijdt, de onderzoeker denkt dat er geen klinisch voordeel meer mee te behalen is of zijzelf om een andere reden stoppen met olaparib. Nadat Deel B is geëindigd zal de arts de patiënt weer volgens het normale schema zien voor routine-onderzoek en zullen er geen klinische gegevens worden verzameld, afgezien van ernstige bijwerkingen (SAE*s).

De patiënten brengen opnieuw een bezoek aan de kliniek voor follow-upbeoordelingen ofwel 30 dagen (± 7 dagen) na de laatste dosis van de laatste behandelperiode in Deel A ofwel 30 dagen (± 7 dagen) na het stoppen met olaparib in Deel B. Als een patiënt stopt met het onderzoeksproduct tijdens Deel B, dan dient hij of zij ook langs te komen voor een bezoek *beëindiging onderzoeksbehandeling*.

Statistische methodes

Het onderzoek is zo opgezet dat er een schatting kan worden gemaakt van het verschil tussen PK-parameters van olaparib met voedsel (standaardmaaltijd of maaltijd met hoog vetgehalte) en tijdens vasten. Gebaseerd op de geschatte standaardafwijking (SD) binnen de patiëntenpopulatie voor log AUC uit Onderzoek D0810C00024 van 0,296 en aannemende dat er een werkelijk verschil veroorzaakt door voedsel is van 30% (schatting op basis van preklinische in-vivo gegevens), dan bieden 24 evalueerbare patiënten (4 per reeks, voor de 6 reeksen van de 3 behandelperiodes [voedingssituatie]) 90% power bij het aantonen dat de 90% betrouwbaarheidsinterval (CI) voor het voedsleffect (ratio van de geometrische kleinste-kwadratenmethode van AUC of Cmax in gevoede staat [standaardmaaltijd of maaltijd met een hoog vetgehalte] tot nuchtere toestand) volledig binnen het gebied van 0,59 tot 1,70 ligt, d.w.z. dat de mogelijkheid van 70% toename in AUC of Cmax wordt uitgesloten. Ongeveer 30 patiënten (5 per reeks) worden toegelaten om ervoor te zorgen dat ten minste 24 evalueerbare patiënten het onderzoek voltooien. nQuery v7.2 werd gebruikt om de sample-sizeberekeningen uit te voeren.

Het doel van de statistische analyse is de werking van voedsel op de PK van olaparib in te schatten. Na logtransformatie worden de Cmax en AUC (of AUC_{0-t}, als AUC niet goed te schatten is) van olaparib apart geanalyseerd met de gemengde variantie-analyse (ANOVA), de juiste behandelvoorwaarden (voedingssituatie: vasten, maaltijd met hoog vetgehalte of standaardmaaltijd), reeks en behandelperiode. Patiënten in de reeks worden in dit model behandeld als willekeurig effect. Er worden puntschattingen en een aangepast 90% CI berekend voor de verschillen in behandeling (standaardmaaltijd of maaltijd met hoog vetgehalte vergeleken met vasten). De puntschatting en de aangepaste 90%

CI*s worden exponentieel teruggetransformeerd om te komen tot de punt- en CI-schattingen voor de belangwekkende waarden (bijv. Cmax of AUC van olaparib bij de maaltijd met een hoog vetgehalte tot Cmax of AUC van olaparib bij vasten). Als de bovenlimieten van de 90% CI voor de verhouding tussen AUC (of AUC0-t zoals eerder genoemd) en Cmax <1,70 zijn, dan wordt de omvang van de werking van voedsel niet gezien als van klinisch belang, gebaseerd op blootstellings- en verdraagbaarheidsgegevens die uit het ontwikkelingsprogramma van olaparib gegenereerd zijn.

Ook zullen er een analyse van tmax, met gebruik van de Wilcoxon Signed Rank Test, en Lehmanns mediane schatting van verschil (standaardmaaltijd of met hoog vetgehalte vergeleken met vasten) en 90% CI*s gepresenteerd worden.

De veiligheidsgegevens zullen op een rij worden gezet en samengevat met behulp van beschrijvende statistiek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In Deel A ontvangt elke patiënt een enkelvoudige, orale dosis olaparib van 400 mg, gegeven in capsuleformulering, in elk van de 3 behandelperiodes (na vasten, na een maaltijd met een hoog vetgehalte en na een standaardmaaltijd). Elke dosis bestaat uit 8 x 50 mg capsules voor orale toediening. In Deel B ontvangen de patiënten gedurende hun deelname 400 mg olaparib oraal bd in capsuleformulering.

Inschatting van belasting en risico

De patient wordt gevraagd om tot 3 maal toe zich te laten opnemen en 3 verschillende soorten maaltijden te nuttigen, naast het innemen van medicatie die nog niet is goedgekeurd voor gebruik, waarbij er voor de patient zelf geen curatieve behandeling mogelijkheden meer zijn.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Louis pasteurlaan Louis pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Louis pasteurlaan Louis pasteurlaan 5

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 inclusie in the studie de patienten moeten voldoen aan onderstaande criteria:

1. geschreven informed consent geven voordat er een studie specifieke handeling plaatsvindt
2. Leeftijd van de patienten moeten >18 jaar zijn.
3. in de mogelijkheid zijn om een vette maaltijd (voorgeschiedteld door de site) te eten in een tijdsbestek van 30 minuten.
4. Histologisch of, indien van toepassing, cytologisch bevestigde kwaadaardig solide tumor ongevoelig of resistent voor standard therapie en waarvoor geen passende effectieve standard therapie bestaat.
5. Normaal orgaan- en benmergfunctie, gemeten binnen 28 dagen voorafgaand aan het ontvangen van study medicatie (IP) zoals hieronder gedefinieerd:
 - * Hemoglobine ≥ 10.0 g/dL, met geen bloodtransfusies in de afgelopen 28 dagen
 - * Absolute neutrofiel telling (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - * Witte bloed cellen (WBC) $> 3 \times 10^9/L$
 - * Bloedplaatjes telling $\geq 100 \times 10^9/L$
 - * Totaal bilirubine $\leq 1.5 \times$ instituut boven limiet van normaal (ULN) (behalve in het geval van de ziekte van Gilbert)
 - * Aspartaat aminotransferase of serum glutamic oxaloacetic transaminase (AST), alanine aminotransferase of serum glutamic pyruvic transaminase (ALT) $\leq 2.5 \times$ instituut ULN tenzij lever metastases aanwezig zijn, in dat geval dient het $\leq 5 \times$ ULN te zijn
 - * Serum creatinine $\leq 1.5 \times$ instituut ULN
6. Berekende serum creatinine clearance > 50 mL/min (using Cockcroft-Gault formule of bij 24-uur urine verzameling).
7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2 .
8. Patients moeten een levensverwachting hebben van ≥ 16 weken.

9. Bewijs van status voor vrouwen van niet-barend of mogelijk barend, of postmenopauzale status: negatieve urine of serum zwangerschapstest binnen 28 dagen van studie behandeling, bevestigt voorafgaand aan Dag 1 van de eerste behandelings periode in deel A. Postmenopauzaal is gedefinieerd als:

* Afwezigheid van menstruatie voor 1 jaar of langer na beindiging van exogene hormonale behandeling

* Luteïniserend hormoon en follikel-stimulerend hormoon niveaus in de postmenopauzale maat voor vrouwen met een leeftijd jonger dan 50 jaar*

Straling-veroorzaakte eierstok verwijdering waarbij >1 jaar geleden sinds laatste menstruatie* Chemotherapie-veroorzaakte menopauze waarbij >1 jaar interval sinds laatste menstruatie* Chirurgische sterilizatie (tweezijdige eierstok verwijdering of baarmoeder verwijdering).

10. Patienten dienen bereid te zijn en in de mogelijkheid om te voldoen aan het protocol voor de duur van de studie, inclusief het ondergaan van de behandeling, de geplande visites en onderzoeken.

11. Patient moet op stabiele concomitant medicatie staan, gedefinieerd als geen verandering in medicatie of dosis ten minste 2 weken voorafgaand aan de start van olaparib gebruik, behalve voor bisfosfonaten, denosumab and corticosteroiden, deze dienen stabiel te zijn voor ten minste 4 weken voor de start van olaparib gebruik.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten kunnen niet aan de studie deelnemen als een van de onderstaande exclusie criteria van toepassing is:

1. Betrokken bij de planning of uitvoering van deze studie (van toepassing op zowel AstraZeneca personeel, hun agenten en/of personeel van de sites).
2. Eerdere deelname in een lopende studie
3. Behandeling met onderzoekmedicatie (IP) gedurende de laatste 14 dagen (of een langere periode afhankelijk van de gedefinieerde karakteristieken gebruikt door de agenten).
4. Elke eerdere behandeling met PARP vertrager, waaronder olaparib.
5. Andere kwaadaardige tumoren voor tenminste 5 jaar behalve: adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker, curatief behandelde plaatselijke baarmoederhalskanker plaatselijke borstkanker (DCIS), Stage 1, grade 1 baarmoeder carcinoom, of andere solide tumoren inclusief lymfoma (zonder beenmerg betrokkenheid) curatief behandeld met geen bewijs van ziekte gedurende ≥ 5 jaar.
6. Patienten die systematische chemo-of radiotherapie ontvangen (behalve voor palliatieve reden) binnen 2 weken voorafgaand aan de studie behandeling. De patient kan een stabiele dosis van bisfosfonaten of denosumab voor bot metastazen onvangen, voor en gedurende de studie wanneer deze ten minste 4 weken voorafgaand aan de behandeling is gestart.
7. Patienten die vertragers of op in gangzetters van CYP3A4 (hebben ontvangen of nog steeds ontvangen).
8. Toxiciteiten ($\geq$ CTCAE Grade 2) veroorzaakt door eerdere therapie voor kanker, met uitzondering van kaalheid.
9. Patienten met symptomatische ongecontroleerde hersen metastasen. Een scan om de

afwezigheid van hersen metastasen te bevestigen is niet vereist. Patienten met asymptomatische hersen metastasen of met symptomatische maar stabiele hersen metastasen kunnen een stabiele dosis corticosteroiden ontvangen voor en gedurende de studie wanneer deze is begonnen, ten minste 4 weken voor de behandeling.

10. Intensieve operatie binnen 2 weken van start studie behandeling en daarnaast moeten patiënten hersteld zijn alle effecten van de intensieve operatie.

11. Patienten die niet in staat zijn om te vasten voor 14 uur.

12. Patienten waarbij een licht medische risico wordt ingeschat vanwege een serieus, niet controleerbaar medische afwijking, niet-kwaadaardig systematische ziekte, ongecontroleerde aanvallen, of actieve ongecontroleerbare infectie. Voorbeelden, (maar niet beperkt tot deze voorbeelden), ongecontroleerde ventriculaire aritmie, recentelijk (binnen 3 maanden) myocardinfarct, ongecontroleerde intensieve toeval aandoening, onstabiele compressie van het ruggenmerg, holle ader syndroom, uitgebreide tweezijdige interstitiale long ziekte, zichtbaar op hoge resolutie computer tomografie (HRCT) scan, of elke psychiatrisch afwijking dat het niet mogelijk maakt om geïnformeerde toestemming te geven.

13. Patienten met een geschiedenis van hart falen of linker ventriculaire dysfunctie.

14. Patienten met diabetes type I of diabetes type II

15. Patienten met kanker in de maag, maag-slokdarm of slokdarm.

16. Patienten die niet de oraal teogediende medicatie kunnen slikken en patiënten met gastro-intestinale afwijkingen die mogelijk effect hebben op de absorptie van olaparib, en patiënten die eerder een gastro-intestinale resectie hebben ondergaan.

17. Vrouwen die borstvoeding geven.

18. Immuungecompromiseerde patiënten, bv, patiënten bij wie bekend is serologisch positief te zijn voor het human immunodeficiency virus (HIV).

19. Patienten bekend met een actieve lever ziekte (bv, hepatitis B of C).

20. Patienten waarbij een overgevoeligheid van olaparib bekend is of elke andere hulpstoffen van het product

21. ECG in rust, met meetbaar QTc >470 msec van 2 of meer tijdpunten binnen periode van 24 uur of een familie geschiedenis van QT syndroom.

22. Patienten die de seizoens griep vaccinatie (including H1N1, H1N5) ontvangen moeten deelname uitstellen 28 dagen na de vaccinatie.

23. Klinisch oordeel van de onderzoeker dat de patient niet moet deelnemen aan de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 22-07-2013
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Olaparib
Generieke naam: AZD2281

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-05-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-07-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
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:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
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	EUCTR2013-001255-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01851265

Register

CCMO

ID

NL44481.068.13