

Een open-label, niet-gerandomiseerd, parallelgegroepeerd, multicenter, fase I onderzoek naar de veiligheid en het effect van olaparib bij 'steady-state' op de farmacokinetiek van de anti-hormonale middelen Anastrozol, Letrozol en Tamoxifen bij 'steady-state', en het effect van de anti-hormonale middelen op olaparib na toediening aan patiënten met gevorderde solide kanker

Gepubliceerd: 03-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

• Evalueren welk effect olaparib heeft op blootstelling aan anastrozol door de steady-state blootstelling aan anastrozol te bepalen bij aan- en bij afwezigheid van steady-state blootstelling aan olaparib • Evalueren welk effect anastrozol heeft op...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40826

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D081CC00001 - Olaparib en Anti-Hormonale Behandeling

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Solide Tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-Hormonale behandeling, Farmacokinetiek, Fase I, Olaparib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Farmacokinetiek

In deel A zullen de volgende variabelen worden berekend voor olaparib,

anastrozol, letrozol, tamoxifen en de metabolieten van tamoxifen

N-desmethyltamoxifen (N-DMT) en 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen) waar

de gegevens dat toelaten:

* maximale plasmaconcentratie bij steady state (C_{max} ss)

* gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve gedurende het

toedieningsinterval bij steady state ($AUC_{0-\infty}$)

* minimale plasmaconcentratie bij steady state (C_{min} ss)

Deze variabelen zullen berekend worden voor elk van de volgende

behandelingsperioden:

* olaparib, alleen toegediend

* anastrozol/letrozol/tamoxifen [en metabolieten], alleen toegediend

* anastrozol/letrozol/tamoxifen [en metabolieten], toegediend in combinatie met olaparib

In deel B worden geen farmacokinetische metingen gedaan.

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid

Beoordeling van bijwerkingen (adverse events, AE's) aan de hand van de CTCAE-criteria v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), lichamelijk onderzoek, vitale parameters (waaronder bloeddruk, polsslag), standaard 12 afleidingen-elektrocardiogram (ecg) en evaluatie van laboratoriumparameters (klinische chemie, hematologie en urineonderzoek).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Olaparib (AZD2281, KU-0059436) is een krachtige 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 gericht 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 recombinatie (HR)-deficiënties (HRD), zoals vormen van eierstokkanker of borstkanker bij patiënten met borstkankergen (BRCA) 1/2-mutaties, kunnen niet nauwkeurig de DNA-schade repareren, die dodelijk kan zijn voor cellen als die zich ophopen. Bij dergelijke tumorvormen kan olaparib een mogelijk werkzame en minder toxische behandeling tegen kanker bieden in vergelijking met de

momenteel beschikbare chemotherapiekuren.

Doel van het onderzoek

- Evalueren welk effect olaparib heeft op blootstelling aan anastrozol door de steady-state blootstelling aan anastrozol te bepalen bij aan- en bij afwezigheid van steady-state blootstelling aan olaparib
- Evalueren welk effect anastrozol heeft op blootstelling aan olaparib door de steady-state blootstelling aan olaparib te bepalen bij aan- en bij afwezigheid van steady-state blootstelling aan anastrozol
- Evalueren welk effect olaparib heeft op blootstelling aan letrozol door de steady-state blootstelling aan letrozol te bepalen bij aan- en bij afwezigheid van steady-state blootstelling aan olaparib
- Evalueren welk effect letrozol heeft op blootstelling aan olaparib door de steady-state blootstelling aan olaparib te bepalen bij aan- en bij afwezigheid van steady-state blootstelling aan letrozol
- Evalueren welk effect olaparib heeft op blootstelling aan tamoxifen, N-desmethyltamoxifen (N-DMT) en 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen) door de steady-state blootstelling aan tamoxifen te bepalen bij aan- en bij afwezigheid van steady-state blootstelling aan olaparib
- Evalueren welk effect tamoxifen heeft op blootstelling aan olaparib door de steady-state blootstelling aan olaparib te bepalen bij aan- en bij afwezigheid van steady-state blootstelling aan tamoxifen
- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van olaparib alleen en in combinatie met anastrozol/letrozol/tamoxifen

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerd, open-label, 2-delig fase I-onderzoek bij patiënten met gevorderde solide tumoren. In deel A van het onderzoek (verplicht) wordt het effect van olaparib op de farmacokinetiek (FK) van anastrozol, letrozol en tamoxifen en omgekeerd bepaald; in deel B kunnen de patiënten (indien ze in aanmerking komen) na de FK-fase de behandeling met olaparib blijven gebruiken. Dit tweede deel zal tevens aanvullende veiligheidsgegevens bieden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A Behandelingsperiode 1 Op dag 1 komen de patiënten naar het centrum (als ambulante patiënt) en beginnen met de orale toediening van olaparib 300 mg (toegediend als 2 tabletten van 150 mg) tweemaal daags (b.i.d.). Op dag 5 komen de patiënten opnieuw naar het centrum voor de laatste dosis olaparib van behandelingsperiode 1 (enkel de ochtenddosering). Er wordt bloed afgenomen en er worden veiligheidsbeoordelingen gedaan. Na behandelingsperiode 1 volgt een uitwasperiode van 4 dagen. Behandelingsperiode 2 Op dag 10 komen de patiënten naar het centrum (als ambulante patiënt) om te beginnen met eenmaal daagse toediening van tamoxifen 60 mg (cohort 1), anastrozol 1 mg (cohort 2) of

letrozol 2,5 mg (cohort 3). De patiënten van cohort 1 komen op dag 14 naar het centrum terug (als ambulante patiënt) om over te schakelen naar een onderhoudsdosis van 20 mg tamoxifen eenmaal daags. Alle patiënten komen naar het centrum de ochtend van dag 26 (cohort 1), dag 19 (cohort 2) of dag 38 (cohort 3) en blijven daar tot 24 uur na de toediening van de dosis voor bloedafnames en veiligheidsbeoordelingen. Behandelingsperiode 3 De patiënten krijgen dezelfde behandeling als in behandelingsperiode 2, nu gelijktijdig met olaparib 300 mg b.i.d. gedurende 5 dagen, te beginnen op dag 27 (cohort 1), dag 20 (cohort 2) of dag 39 (cohort 3). De patiënten komen terug naar het centrum op dag 31 (cohort 1), dag 24 (cohort 2) of dag 43 (cohort 3) en blijven daar tot 24 uur na toediening van de dosis voor bloedafnames en veiligheidsbeoordelingen. Optioneel deel B Bij voltooiing van deel A krijgen patiënten de mogelijkheid om te beginnen met deel B waarin ze de tabletten olaparib kunnen blijven gebruiken (300 mg b.i.d.), als zij en de onderzoeker het erover eens zijn dat dit aangewezen is en als ze bij de veiligheidsbeoordelingen voor de baseline van deel B voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria voor het onderzoek. In deel B zal olaparib als monotherapie worden gegeven, tenzij de onderzoeker een combinatie van olaparib en een endocriene therapie (anastrozol, letrozol of tamoxifen) aangewezen vindt. In dat geval zal het anti-hormonale geneesmiddel worden toegediend in overeenstemming met de gebruikelijke klinische praktijk. In deel B komen de patiënten de eerste 4 weken elke week op bezoek naar het centrum. Daarna leggen ze om de 4 weken een bezoek af. Deel B zal 12 maanden duren vanaf de datum waarop de laatste patiënt toetreedt tot dit deel van het onderzoek. Op dat moment wordt de database afgesloten. Tijdens en na deel B (d.w.z. na afsluiting van de database) kunnen patiënten olaparib blijven gebruiken, tot hun ziekte vordert, tot de onderzoeker oordeelt dat ze niet langer klinisch voordeel ondervinden of tot ze om eender welke andere reden stoppen met het gebruik van olaparib. Na afloop van deel B worden de patiënten verder gevolgd volgens hun gebruikelijke normale klinische schema en worden er geen klinische gegevens verzameld, behalve over ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's).

Inschatting van belasting en risico

Hoewel patiënten in eerste instantie misschien geen voordeel hebben van deelname aan deel A van het onderzoek vanwege de korte toedieningsperiode, kan er door geschikte patiënten wel voordeel worden behaald in deel B. Als de onderzoeker denkt dat het in het belang van de patiënt is, kan de patiënt olaparib blijven innemen tot het moment waarop hun ziekte verergert, de onderzoeker vindt dat ze niet langer klinisch voordeel ervan hebben of ze stoppen met het innemen van olaparib om een andere reden.

Zoals elk medicijn kan olaparib ongewenste effecten hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen vanwege olaparib zijn: nausea of braken, diarree, bovenbuikpijn, verminderde eetlust, vermoeidheid, dyspepsie, duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie, anemie, neutropenie en lymfopenie, stijging van het gemiddelde celvolume, creatinineverhoging.

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 eventuele onderzoeksspecifieke procedures
2. Man of vrouw van 18 jaar of ouder
3. Een histologisch of cytologisch bevestigde kwaadaardige tumor in een gevorderde of metastatische toestand die voldoet aan een van de criteria hieronder:
 - o Patiënten dienen resistent of refractair te zijn voor standaardbehandeling als een dergelijke behandeling bestaat OF
 - o Patiënten voor wie geen passende werkzame standaardbehandeling bestaat OF

- o Patiënten met gevorderde borstkanker voor wie anastrozol, letrozol of tamoxifen geïndiceerd is, kunnen ook in het onderzoek worden opgenomen (postmenopauzale patiënten met borstkanker komen in aanmerking voor alle cohorten; premenopauzale patiënten met borstkanker komen echter alleen in aanmerking voor het tamoxifen-cohort).
 - 4. Patiënten moeten een normale orgaan- en beenmergfunctie hebben, gemeten in de 28 dagen voorafgaand aan toediening van het onderzoeksproduct zoals hieronder gedefinieerd:
 - o Hemoglobine (Hb) $\geq 10,0$ g/dl, zonder bloedtransfusies in de afgelopen 28 dagen
 - o Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - o Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$
 - o Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ de institutionele bovengrens van normaal (ULN) (behalve in het geval van de ziekte van Gilbert)
 - o Aspartaataminotransferase (ASAT)/alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ institutionele ULN; als er sprake is van levermetastasen geldt ALAT $\leq 5 \times$ ULN
 - o Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ institutionele ULN
 - 5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0, 1 of 2
 - 6. Patiënten moeten een levensverwachting hebben van ≥ 16 weken
 - 7. 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:
- o Leeftijd ≥ 60 jaar
 - o Leeftijd < 60 jaar en geen menstruatie gedurende 1 jaar of langer zonder chemotherapie en/of hormonale behandeling
 - o Niveaus van luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en estradiol in het plasma in het postmenopauzale bereik voor vrouwen jonger dan 60 jaar
 - o Door bestraling geïnduceerde ovariëctomie met de laatste menstruatie > 1 jaar geleden
 - o Of operatieve sterilisatie (bilaterale ovariëctomie of hysterectomie)
- 8. 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
 - 9. Patiënten moeten een stabiel regime van gelijktijdig gebruikte medicatie volgen (met uitzondering van elektrolytsupplementen), gedefinieerd als geen veranderingen in de medicatie of dosis in de 2 weken voor het begin van de onderzoeksbehandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (geldt voor medewerkers van AstraZeneca, vertegenwoordigers van AstraZeneca en/of medewerkers van de onderzoeksinstelling)
2. Eerdere deelname aan het huidige onderzoek
3. Blootstelling aan een onderzoeksproduct (investigational product, IP) (inclusief een PARP-remmer) in de 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke het langst duurt) voorafgaand aan opname
4. Eerdere chemotherapie in de 3 weken voor opname in het onderzoek

5. Eerdere radiotherapie in de 2 weken voor opname in het onderzoek
6. Als eerder endocriene behandeling is gegeven, is een toereikende uitwasperiode nodig: ten minste 2 weken voor anastrozol, ten minste 4 weken voor letrozol en ten minste 10 weken voor tamoxifen
7. ECG in rust met een vastgestelde QTC >470 msec op 2 of meer tijdstippen in een periode van 24 uur of familiale voorgeschiedenis van lange-QT-syndroom. Als de ECG een QTC >470 msec aantoont, is de patiënt alleen geschikt wanneer een herhaalde ECG een QTC <470 msec aantoont.
8. Patiënten die CYP3A4-remmers of -inductoren krijgen, tenzij deze zijn uitgewassen voor de start met de onderzoeksbehandeling.
9. Aanhoudende toxiciteiten (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] graad ≥ 2) veroorzaakt door een eerdere behandeling tegen kanker, met uitzondering van alopecia en/of perifere neuropathie van CTCAE graad 2.
10. Patiënten met myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie.
11. Grote operatie in de 2 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling: patiënten moeten hersteld zijn van alle gevolgen van een grote operatie.
12. Patiënten met een hoog medisch risico vanwege een ernstige, ongecontroleerde aandoening, niet-maligne systemische ziekte of actieve, ongecontroleerde insulden of actieve, ongecontroleerde infectie.
13. Patiënten die niet in staat zijn om oraal toegediende medicatie door te slikken en patiënten met maagdarmsstelselaandoeningen of een aanzienlijke resectie van het maagdakanaal waardoor waarschijnlijk de absorptie van de onderzoeksmedicatie wordt beïnvloed.
14. Patiënten met maag-, gastro-oesofageale of slokdarmkanker
15. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
16. Patiënten met bekende actieve hepatitis B of C of humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
17. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor olaparib (alle cohorten), tamoxifen (cohort 1), anastrozol (cohort 2), letrozol (cohort 3) of een van de hulpstoffen van deze producten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-10-2014
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Anastrozol
Generieke naam:	Anastrozol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Femara
Generieke naam:	Letrozol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not Applicable
Generieke naam:	Olaparib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tamoxifen
Generieke naam:	Tamoxifen
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-000542-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02093351
CCMO	NL49401.029.14