

Olaparib dosis escalatie trial bij patiënten met indicatie voor radiotherapie voor laryngeale en orofaryngeale plaveiselcel kanker

Gepubliceerd: 09-07-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het bepalen van de maximaal tolereerbare dosis (MTD) van de combinatie behandeling van olaparib met radiotherapie in laryngeale en orofaryngeale SCC.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43772

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Olaparib en radiotherapie bij hoofd-hals kanker

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

hoofd-halskanker, plaveiselcel kanker in het hoofd-halsgebied

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, Financiële grant van AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hoofd-hals kanker, Olaparib, Radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal dosis-limiterende toxiciteiten.

Secundaire uitkomstmaten

1) Toxiciteit en veiligheids variabelen

-Acute toxiciteit: ernst, duur en relatie met de behandeling volgens CTCAE

versie 4.03 vanaf de start tot 3 maand na het eind van de behandeling

-Late toxiciteit: ernst, duur en relatie met de behandeling van mogelijk,

waarschijnlijk en zeker gerelateerde adverse events volgens CTCAE versie 4.03

die ontstaan na 3 maand na het eind van de behandeling tot 2 jaar na het eind

van de behandeling

-Slikfunctie behoud na 1 jaar

-Sonde voeding afhankelijkheid na 1 jaar

2) PK variabelen van olaparib (steady state AUC, steady state C-max, steady state C-min)

3) Pd variabelen (PARP remming in PBMCs)

4) Variabelen voor effectiviteit van de studie behandeling:

-Objectieve respons meting na 12 weken na het eind van de behandeling

-Loco-regionale controle gedefinieerd als de afwezigheid van (pathologisch

bewezen) rest tumor of terugkerend op de primaire lokatie en in de regionale

lymfeklieren

-Lokalisatie van de terugkeer in relatie tot het radiotherapieplan

-Progressie vrije overleving op 2 jaar na het eind van de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Geacceleerde radiotherapie is de voorkeursbehandeling voor laryngeale en orofaryngeale plaveiselcel kanker (SCC). Maar bij 20 tot 30 procent van alle deze patienten is er ziekte progressie, voornamelijk door gebrek aan loco-regionale controle. Radiosensitisers als cisplatin en cetuximab worden toegevoegd aan de radiotherapie behandeling in een vergevorderd stadium van hoofd-hals kanker. Deze radiosensitisers verbeteren de loco-regionale controle en overleving. Helaas zorgen deze radiosensitisers ook voor een significante toename van de toxiciteit. Toevoeging van een meer tumor-specifieke radiosensitizer zou de loco-regionale controle en overleving kunnen verbeteren zonder significante toename van de toxiciteit.

Radiotherapie doodt kankercellen door het toebrengen van de DNA schade. Het effect van radiotherapie wordt beperkt doordat de tumorcellen de DNA schade kunnen herstellen. Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) is een belangrijk enzym in base excision repair (BER) en single strand break DNA repair, beiden betrokken in de reparatie van bestralingsgeïnduceerde DNA schade. PARP remming en daarna de remming van door PARP gefaciliteerd DNA herstel, vergroot het anti-tumor effect van radiotherapie, zoals in pre-klinische studies is aangetoond. De radiosensitizing door PARP remming is proliferatie afhankelijk en is duidelijker aanwezig in homologe recombinatie (HR) deficiënte cellen. Hiermee biedt PARP remming de mogelijkheid om specifiek de tumor te sensitizeren. Genetische analyse suggereert dat HR deficiëntie veel voorkomend is in hoofd-hals SCC: ATM verlies wordt in 60% van de menselijke hoofd-hals SCC biopsies gevonden en FANCD1 defecten worden in 15-21% van de menselijke hoofd-hals SCC biopsies en cel-lijnen gevonden.

Het effect van radiotherapie is ook beperkt door tumor hypoxia doordat hypoxia leidt tot verminderde gevoeligheid van cellen voor bestraling. Sommige PARP-remmers, waaronder olaparib, verhogen de tumor perfusie in xenograft tumor modellen. Hierdoor vermindert de hypoxia en worden tumor cellen gevoeliger voor radiotherapie. Hypoxia is veelvoorkomend in hoofd-hals SCC, bovendien is een hoge hypoxische fractie van de tumor geassocieerd met slechte uitkomst in hoofd-hals patienten.

Olaparib is een sterke PARP remmer die is ontwikkeld als een anti-kanker medicijn voor HR deficiënte tumoren en als een versterker voor chemo- en radiotherapie. In mensen heeft olaparib een laag toxiciteits profiel als monotherapie, met verhoogde beenmerg toxiciteit wanneer het wordt gecombineerd

met chemotherapie. We verwachten van de combinatie van olaparib en radiotherapie bij Hoofd-hals patienten, dat de loco-regionale controle en daardoor de overleving zal verbeteren. Deze behandelingscombinatie is echter nog nooit bij mensen getest. Het doel van deze studie is om de veiligheid en tolerantie van de combinatie behandeling te testen in laryngeale en orofaryngeale SCC.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de maximaal tolereerbare dosis (MTD) van de combinatie behandeling van olaparib met radiotherapie in laryngeale en orofaryngeale SCC.

Onderzoeksopzet

Het is een open-label, dosis-escalerende, niet-gerandomiseerde, enkel centrum fase I studie van eenmaal daags olaparib gecombineerd met conventionele radiotherapie voor laryngeale en stadium orofaryngeale SCC. Alle patienten krijgen hetzelfde bestralingsschema met dose escalerende olaparib. De olaparib dosis wordt geescaleerd met behulp van een time-to-event continuous-reassessment-model (TITE-CRM) ontwerp.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Radiotherapie (standaard behandeling): Radiotherapie wordt gegeven met een conventioneel fractioneringsschema van 35 fracties. Vijf fracties per week. De gehele bestralingsperiode bedraagt 7 weken. Volgens NKI-AVL procedures zal of een sequentiele boost of een simultaan geïntegreerde boost (SIB) techniek worden gebruikt. Olaparib (experimentele therapie): de vooraf bepaalde dosis niveaus van olaparib zijn 25mg QD en 50mg QD. Olaparib wordt eenmaal daags ingenomen vanaf 1 week voor start van de bestraling(week -1). In dose level 1 (25mgQD) wordt olaparib in week -1 in de ochtend op een vast tijdstip ingenomen en gedurende de eerste vier weken van de radiotherapie (inclusief de weekeinden) in de avond voor de radiotherapie. In dose level 2 (25mgQD) wordt hetzelfde behandelingsschema aangehouden maar dan gedurende de gehele 7 weekse bestralingsperiode. Als olaparib in dose level 3 (25mgQD) en dose level 4 (50mgQD) wordt ingenomen wordt dit in de week voor de bestraling (week -1) op een vast tijdstip in de ochtend ingenomen en tijdens de bestralingen 1,5-2 uur voor de bestraling, uitgezonderd de weekeinden

Inschatting van belasting en risico

Het mogelijke risico is een verhoging van de radiotherapie effecten, vooral huidreacties, slijmvliesontstekingen en fibrose. Andere bijwerkingen zijn onbekend en is het doel van deze studie. De patienten zullen de bijwerkingen van de standaard bestraling ervaren en daarboven de mogelijke verhoogde bijeffecten van de toevoeging van olaparib.

Gedurende 1 dag zal de patient worden opgenomen voor de farmacokinetiek.

Gedurende de gehele studiedeelname, over een periode van een jaar, zullen er 18 bloedafnames zijn waarvan 12 voor veiligheid en 10 voor research doeleinden. Gedurende de standaard biopsie zal er ook een biopsie voor research doeleinden worden afgenomen.

Alle patienten die deelnemen aan deze studie zullen twee standaard MRIs ondergaan, een voor de start van de behandeling en een gedurende de week voorbehandeling met olaparib alleen. In de patienten met een orofarynx tumor gebruiken we de eerste MRI voor de start van de behandeling; de tweede MRI en beide MRIs bij larynx kanker zullen gebruikt worden voor alleen research doeleinden. In de standaard MRI wordt 15ml contrast Dotarem (Gadoteric acid, concentration 0.5M) iv toegediend. Er zijn geen bijwerkingen van dit contrastmiddel bekend als dit wordt herhaald een week na toediening van de eerste dosis. De herhaal MRI veroorzaakt een verwaarloosbaar risico voor de patient.

Gedurende de eerste 3 maanden na het eind van de bestraling zal de patient regelmatig worden gezien voor follow up visites tov de standaard behandeling

In deze studie is de analyse van de tumor en de germline DNA dmv NGS optioneel. Als de patienten aan deze analyse deelnemen dan is er de mogelijkheid dat er bevindingen worden ontdekt die een verhoogde kans geven op het ontwikkelen van kanker of andere ziekten voor zowel de patient als zijn familie. Patienten worden over deze mogelijkheid ingelicht en er zal genetische counselling worden aangeboden in het geval er een variant wordt gevonden die klinisch relevant is en waarvoor behandel en/of preventiemogelijkheden beschikbaar zijn.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
AMSTERDAM 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
AMSTERDAM 1066CX
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 bewezen plaveiselcel carcinoom van de larynx (T2N0M0 or T1-2N1-2bM0 or T3N0-2bM0 of patienten met lokaal uitgebreide ziekte die geen concurrerende chemotherapie zullen krijgen) histologisch bewezen plaveiselcel carcinoom van de oropharynx (T1-2N1-2bM0 or T3N0-2bM0 of patienten met lokaal uitgebreide ziekte die geen concurrerende chemotherapie zullen krijgen)
3. in het geval van orofarynx: tumor HPV negative
4. WHO PS 0-1
5. Levensverwachting van tenminste 6 maanden
- 6 Goede hematologische, nier- en lever functies
 - a. Hemoglobine ≥ 6.2 mmol/L
 - b. Leucocytes $\geq 3.0 \times 10^9/L$
 - c. Absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - d. Thrombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$
 - e. Total bilirubin $\leq 1.5 \times UNL$
 - f. ASAT/ALAT $\leq 2.5 \times UNL$
 - g. Creatinine ≥ 50 ml/min; measured or calculated
7. bewijs van niet-zwangerschap voor potentieel vruchtbare patienten; negatieve urine of serum zwangerschapstest binnen 21 dagen voor de studie behandeling
- 8 potentieel reproductieve patienten moeten akkoord gaan om praktiserend twee effectieve medisch goedgekeurde anticonceptie te gebruiken tot 3 maand na de behandeling
9. getekende en gedateerde toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Concurrerende actieve maligniteit, anders dan gelokaliseerde, niet-melanoom huidkanker of carcinoma-in-situ van de cervix (behalve als de definitieve behandeling langer dan 3 jaar geleden is voor de start van de behandeling en verder ziekte vrij is)
2. Anti-kanker therapie inclusief chemotherapie, radiotherapie, endocrine therapie, immunotherapie of gebruik van andere onderzoeksmiddelen binnen 3 weken voor de start van de studie (of een langere periode afhankelijk van de medicatiekarakteristieken bijv. 6 weken voor mitomycin or nitrosourea). Patienten mogen doorgaan met het gebruik van LHRH agonisten voor kanker; bisphosphonates voor bot ziekte en corticosteroiden.
3. Grote operatie binnen twee weken voor de start van de studie behandeling.
4. Participatie in andere trial met onderzoeksmiddelen of behandeling
5. Gastrointestinal ziektes die invloed kunnen hebben op de absorptie van de studie medicatie of patienten die geen orale medicatie kunnen innemen.
6. Sonde voeding voor de start van de behandeling.
7. eerdere radiotherapie in het hoofd-hals gebied.
8. Bloed transfusies in 4 weken pre studie
9. hardnekkige toxiciteiten (CTC $\geq$ graad 2) met de uitzondering van alopecia, veroorzaakt door eerdere anti-kanker therapie
10. QT-interval >470 msec
11. Significante cardio vasculaire ziekte gedefinieerd als:
 - a. Geschiedenis van congestief hart falen gedefinieerd als NYHA classe III
 - b. Geschiedenis van instabiele angina pectoris of myocardiaal infarct tot 3 mnd pre-studie;
 - c. Aanwezigheid van ernstige hartklep afwijkingen
 - d. Aanwezigheid van een ventriculair arrhythmia die behandeling vereist;
 - e. Uncontroleerbare hypertensie
12. Patienten met een matige medische conditie door:
 - a. niet-maligne systemische ziekte
 - b. actieve, uncontroleerbare infectie waardoor parenterale antibiotica nodig is
 - c. een serieuze, uncontroleerbare medische ziekte; voorbeelden zijn inclusief maar niet beperkt tot:
 - i. uncontroleerbare belangrijke seizure ziekte
 - ii. instabiele rugemerg compressie
 - iii. superior vena cava syndroom
 - iv. uitgebreide bilaterale lung ziekte op HRCT scan
 - v. enige psychische afwijking dat voorkomt dat er een informed consent wordt verkregen.
13. enige psychische , familiale, sociale of geografische condities waardoor mogelijk haperingen in het opvolgen van de studiehandelingen en vervolg bezoeken kan optreden.
14. Patienten waarvan bekend is dat men serologisch positief is voor human immunodeficiency virus (HIV) en anti virus therapie krijgen.
15. Patienten die bekend zijn met een actieve hepatische ziekte (zoals bijv. Hepatitis B of C)
16. Patienten met myelodysplastisch syndroom/acute myeloid leukaemie of waarden die suggestief zijn voor MDS/AML in peripheral blood smear.
17. gelijktijdige medicatie:
 - a. enige eerdere behandeling met een PARP inhibitor, inclusief olaparib
 - b. Patient die de volgende klasse van remmers van CYP3A4 ontvangen (zie paragraaf 6.4.2

voor handleiding van afbouwperiode)

- Azole antifungals
- Macrolide antibiotics
- Protease inhibitors

18. Borstvoeding gevend vrouwen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 24-09-2014

Aantal proefpersonen: 36

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Olaparib

Generieke naam: Olaparib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-02-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2018
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	EUCTR2011-002963-79-NL
CCMO	NL38482.031.13

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 26-03-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

9 - Olaparib dosis escalatie trial bij patienten met indicatie voor radiotherapie vo ... 2-05-2025

26-03-2024