

Olaparib dosis escalatie studie in combinatie met hoge dosis radiotherapie op de borst een regionale lymfeklieren bij patiënten met borstkanker

Gepubliceerd: 19-06-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van de studie is om de maximaal tolereerbare dosis te vinden van de combinatie van radiotherapie met olaparib bij patiënten met borstkanker zonder het gebruik van huidopbouw (arm A) of met het gebruik van huidopbouw (arm B)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44691

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Olaparib gecombineerd met radiotherapie bij borstkanker patiënten

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

uitgezaaide borstkanker; borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, subsidie van AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, olaparib, radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De incidentie van dose limiterende toxiciteiten (DLTs)

Secundaire uitkomstmaten

* Acute toxiciteit: ernst, duur en relatie van de behandeling van de adverse events volgens de CTCAE version 4.03 welke kunnen voorkomen vanaf de start tot 3 maand na het eind van de behandeling

* Late toxicity: duur en relatie van de behandeling van alle adverse events die misschien, mogelijk en zeker zijn gerelateerd aan de combinatie van de behandeling volgens de CTCAE version 4.03 ontstaan vanaf 3 maand tot 2 jaar na het eind van de behandeling.

* PK variabelen: steady state van AUC, steady state C-max, steady state C-min

* Pd variabelen: PARPremmers in PBMCs en tumor biopsien; *H2AX foci formation tov ex vivo irradiatie in PBMCs & circulerende tumor cellen

* Objectieve response rate bij 3 maanden na het eind van de behandeling dmv RECIST version 1.1 waarbij gebruik is gemaakt van MRI-mamma (alleen in patienten waarbij de tumor zich nog in de borst bevindt)

* Locoregional controle dmv fysiek onderzoek en klinische indicatie mbv radiologische en/of pathologische onderzoeken, in postoperatieve patienten wordt dit gedaan door de standard onderzoeken (zoals lichamelijk en radiologisch onderzoek) dat wordt bevestigd door de pathologie

. Localisatie van terugkeer van de tumor in relatie tot de geplannende

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij nederlandse vrouwen met 13.000 nieuwe diagnoses per jaar. De meeste borstkanker patienten krijgen radiotherapie als deel van de behandeling. Radiotherapie verbeterd de loco-regionale controle en overleving.

Radiotherapie doodt tumor cellen door induceren van DNA schade. Het effect van radiotherapie is beperkt doordat de tumorcellen de mogelijkheid hebben tot herstel van deze DNA schade. PARP remming zet door bestraling geïnduceerde DNA single strand breaks bij replicatie van de cel om in DNA double strand breaks die voor de cel dodelijk zijn. In preklinische in vitro en in vivo studies PARP remmers versterkken het effect van radiotherapie.

Olaparib is a actieve PARP iremmer die is ontwikkeld als een anti kanker middel for HR defecte tumoren en als versterker van radiotherapie en chemotherapie. Bij de combinatie van olaparib en radiotherapie wordt verwacht dat we de loco-regionale controle en overleving kunnen verbeteren

De combinatie is echter nog niet getest bij mensen. Het doel van de studie is om de veiligheid en tolerantie te bepalen van de combinatie van radiotherapie met olaparib.

.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om de maximaal tolereerbare dosis te vinden van de combinatie van radiotherapie met olaparib bij patienten met borstkanker zonder het gebruik van huidopbouw (arm A) of met het gebruik van huidopbouw (arm B)

Onderzoeksopzet

Het is een open-label, dosis escalerende studie, niet gerandomiseerd, single centrum fase I studie van olaparib gecombineerd met radiotherapie. voor borstkanker en regionale lymfeklieren.

Voor de dosis escalatie wordt gebruik gemaakt van het TITE-CRM ontwerp. Dosis escalatie wordt sepeeraat gedaan tussse arm A en arm B vanwege verwachting van verschillen in toxiciteit in de beide armen. Er wordt gebruik gemaakt van een

seperaat dosis niveau -DLT model om de MTD te bepalen in elke arm.

In elke arm zullen 3 patienten worden behandeld met de start dosis. Voor arm A is dit 50 mg BID en voor arm B is dit 25 mg BID. Daarna zullen de patienten worden toegewezen in een bepaald dosis niveau waarbij de TITE-CRM methode voor elke arm apart wordt gebruikt en met de volgende restricties:

1. Een patient mag niet naar een dose level als niet tenminste 3 patienten de minimale follow-up van 3 maanden na het einde van de therapie hebben afgemaakt in een lager dosis niveau.
2. Het toegewezen dosis niveau mag niet toenemen met meer dan 1 niveau. Er is geen beperking in verlagen van niveaus

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Radiotherapie op de gehele borst en regionale lymfeklieren: 46.69 Gy in 23 fracties. Voor de postoperatieve groep is dit 42.56 Gy (zonder indicatie voor boost) of 46.20 Gy (met een indicatie voor boost) Via de SIB methode nog 14.49 Gy als boost. op de macroscopische tumor. Totale dosis: 61.18 Gy in 23 fracties. Beide eventueel aangevuld met bestraling op de lymfeklieren - Olaparib: start niveau: arm A: 50 mg BID; arm B: 25 mg BID

Inschatting van belasting en risico

Patienten zullen de bijwerkingen van de standaard bestraling ondervinden en daar bovenop de potentiële bijwerkingen die door de toevoeging van Olaparib veroorzaakt worden. Deze bijwerkingen zijn nog niet bekend. Naast de dagopname voor de farmokinetiek gedurende 1 dag zal deelname aan dit onderzoek niet het aantal follow-up bezoeken en/of lichamelijke onderzoeken vereisen. Echter, tijdens de reguliere bloedafnames, zal er extra bloed worden afgenomen voor de farmokinetiek en andere onderzoeksdoeleinden zoals vermeld staat in het toestemmingsformulier.

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. patiënten moeten voldoen aan alle inclusiecriteria voor patiënten waarbij de tumor nog aanwezig is in de borst (zie verder onder punt 3) OF aan alle inclusiecriteria voor postoperatieve patiënten (zie punt 4)
- 3 Voor patiënten waarbij de tumor nog aanwezig is in de borst:
 - a. histologisch bewezen borstkanker of terugkerende ziekte van de borst kanker welke inoperabel en/of gemetastaseerd of een inflammatoire borstkanker
 - b. tumor moet toegankelijk zijn voor biopsie
4. Voor postoperatieve patiënten:
 - a. histologisch bewezen borstkanker
 - b. mastectomy of lumpectomy die radiacaal of focal irradiacaal is na een re-excisie
 - c. hoog risico van loco-regionale terugkeer van de ziekte gedefinieerd als:
 - cN2-3 & (y)pN1-3 & non-operated pre-chemo, or pre-operative in case no neoadjuvant chemotherapy is given, PET-positive or PA-proven lymph nodes;
 - or as judged by both the principle investigator and the treating physician
5. WHO PS 0-2
6. levensverwachting van tenminste 6 maanden
7. Goede bloed, nier en leverfuncties
 - . Hemoglobine * 6.2 mmol/l

- * Leucocyten * $3.0 \times 10^9/l$
 - * Absolute neutrophilen * $1.5 \times 10^9/l$
 - * Thrombocyten * $100 \times 10^9/l$
 - * Total bilirubin * 1.5 x UNL
 - * ASAT/ALAT * 2.5 x UNL
 - * Alkaline phosphatase < 5 x UNL of bij de aanwezigheid van metastasen: *5 x ULN
 - * Creatinine klaring * 50 ml/min; gemeten of uitgerekend
8. Bewijs van niet-zwanger zijn voor vrouwen met kinddragende mogelijkheden: negatieve urine of serum zwangerschapstest binnen 21 dagen voor de studie behandeling. Niet kinddragende mogelijkheid of overgang is gedefinieerd als:
- . Amenorrhoe voor 1 jaar of meer gevolgd door gestopte hormonale behandeling
 - . LH en FSH niveaus in post menopauzale bereik voor vrouwen jonger dan 50 jaar.
 - . Radiatie geïnduceerde ovariectomie waarbij de laatste menstruatie langer dan 1 jaar geleden is
 - . chemotherapie geïnduceerde overgang met een interval langer dan 1 jaar sinds de laatste menstruatie
 - . chirurgische sterilisatie (bilateraal of hysterctomie)
9. Patienten in de vruchtbare leeftijd moeten accoord gaan met een dubbele effectieve anti conceptie
10. getekend en gedateerd schriftelijke toestemmingsverklaring
- Alleen groep A:
- 11a indicatie voor borstbestraling zonder huidopbouw
- Alleen voor groep B:
- 11b indicatie voor bestraling met huidopbouw

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere anti-kanker therapie inclusief chemotherapie, radiotherapie, immunotherapie of het gebruik van een ander onderzoeksproduct binnen een periode van 3 weken voor start van de therapie (of langer, afhankelijk van de medicijn karakteristieken, maw 6 weken voor mitomycin ornitrosourea. Patienten mogen doorgaan met het gebruik van tamoxifen, aromatase inhibitor en, LHRH agonist tegen kanker;, bisphosphonaaten tegen botmetastasen en corticosteroiden. Denomusab tegen bot metastasen is niet toegestaan.
2. grote operatie binnen 2 weken voor de start van de behandeling
3. deelname aan een trial met een onderzoeksproduct of -behandeling
4. patient met systematische, ongecontroleerde hersenmetastasen
5. eerdere radiotherapie op dezelfde borst of op dezelfde thoraxwand
6. bloedtransfusie in de 4 weken voorafgaande aan de studie behandeling
7. Voortschrijdende toxiciteit (CTC hoger en gelijk gr 2) met de uitzondering van alopecia, veroorzaakt door eerdere anti-kanker therapie.
8. QT-interval groter dan 470 msec
9. significante cardiovasculaire ziekte die wordt gedefinieerd door:
 - a. geschiedenis van hartproblemen gedefinieerd als NYHA class III
 - b. geschiedenis van onstabiele angina pectoris of myocardiaal infarct tot 3 maand voor de

trial

- c. aanwezigheid van ernstige hartklep problemen
- d. aanwezigheid van ventrikel arhythmia waarvoor behandeling noodzakelijk is.
- e. oncontroleerbare hypertensie
- 10. patiënten met een slechte medische conditie door:
 - a. niet maligne systeem ziekte
 - b. actieve, oncontroleerbare infectie waarvoor parenterale antibiotica
 - c. een serieuze, oncontroleerbare medische afwijking waarvan als voorbeeld (maar niet beperkt tot)
 - i. oncontroleerbare toevallen
 - ii. instabiele ruggemerg compressie
 - iii. superieur vena cava syndroom
 - iv. uitgebreide bilaterale longziekte op HRCT scan
 - v. enige psychiatrische afwijking waardoor informed consent niet mogelijk is.
- 11. enig psychologisch, familiale, sociale of geografische conditie die deelname in de weg staat
- 12. patiënten bekend met serologisch positief HPV en antivirale therapie krijgen
- 13. Patiënten met bekende actieve Hepatitis B of C
- 14. Patiënten met myelodysplastisch syndroom/ acute myeloid leukemie of waarden die MDS/AML suggeren
- 15. gastro-intestinale afwijkingen die invloed kunnen hebben op de absorptie van de studiemedicatie
- 16. gelijktijdige medicatie:
 - a. een vorige behandeling met een PARP-remmer, inclusief Olaparib
 - b. patiënten die de volgende klasse van CYP3A4 remmers krijgen:
 - i. azole fungals
 - ii.: macrolide antibiotica's
 - iii: protease remmers
- 17. hypersensitiviteit van de olaparib
- 18. borstvoeding gevende vrouwen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-10-2013
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Olaparib
Generieke naam:	Olaparib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2011-001586-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02227082
CCMO	NL36278.031.13