

Een fase III, open label, gerandomiseerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van Olaparib (Lynparza*) in vergelijking met Enzalutamide of Abiraterone wordt bepaald bij mannen met gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker voor wie vorige behandelingen met een nieuw hormonaal middel niet gewerkt hebben en die homologe recombinitie herstellen mutaties hebben

Gepubliceerd: 20-12-2016 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het bepalen van de effectiviteit (op basis van radiologische progressie vrije overleving) en veiligheid van Olaparib versus Enzalutamide of Abiraterone (vrije keuze onderzoeker) in patiënten met gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45674

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROfound

Aandoening

- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

Castratie resistente prostaatkanker, prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever / sponsor: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gemetastaseerde castratie-resistente prostaat kanker, homologe recombinitie herstel gen mutaties, Olaparib (Lynparza®)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de werkzaamheid (op basis van radiologische progressie vrije overleving) van olaparib ten opzichte van enzalutamide of abiraterone (keuze van de onderzoeker) in patiënten met gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker met BRCA-1, BRCA-2 of ATM mutaties (cohort A).

Secundaire uitkomstmaten

- Het bepalen van de werkzaamheid (op basis van objective response) van olaparib ten opzichte van enzalutamide of abiraterone (keuze van de onderzoeker) in patiënten met BRCA-1, BRCA-2 of ATM mutaties (cohort A).
- Het bepalen van de werkzaamheid (op basis radiologische progressie vrije overleving) van olaparib ten opzichte van enzalutamide of abiraterone (keuze van de onderzoeker) in patiënten met gekwalificeerde HRR mutaties (cohort A en

B).

- Het bepalen van de werkzaamheid (op basis van tijdsduur tot pijn progressie)

van olaparib ten opzichte van enzalutamide of abiraterone (keuze van de

onderzoeker) in patiënten met BRCA-1, BRCA-2 of ATM mutaties (cohort A).

- Het bepalen van de werkzaamheid (op basis van overall survival) van olaparib

ten opzichte van enzalutamide of abiraterone (keuze van de onderzoeker) in

patiënten met BRCA-1, BRCA-2 of ATM mutaties (cohort A).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker is een heterogene ziekte en er bestaat geen genezing voor de patiënten die het gemetastaseerde castratie-resistente stadium van de ziekte hebben bereikt. Prostaatkanker is de meest voorkomende kankersoort bij mannen in Nederland.

Bij vroege start met enzalutamide of abiraterone behandeling is de gemiddelde overall survival ongeveer 3 jaar bij patiënten met gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker. Aangezien in een zelfde gezonde populatie de overleving gemiddeld 15 jaar betreft, is er behoefte aan effectieve en goed verdraagbare behandelingen voor deze patiëntenpopulatie.

Bij een klein percentage van de prostaattumoren is er sprake van een mutatie in de volgende genen: BRCA1, BRCA2 en ATM (<15%).

Mutaties in deze genen leiden tot tumoren die deficiënt zijn in homologe recombinatie waardoor ze geschikt zijn voor behandeling met een PARP remmer, waarbij het proces van synthetische letaliteit kan worden benut.

Olaparib is een middel, dat het eiwit PARP remt. PARP zorgt voor DNA herstel. Vaak ontstaat kanker door genetische abnormaliteit en als dat gebeurt kan de PARP effectiviteit verhoogd zijn. Olaparib kan de overleving van kankercellen voorkomen doordat het herstel van beschadigd DNA voorkomen wordt, waardoor de kankercellen doodgaan.

In deze fase III studie wordt de veiligheid en effectiviteit (op basis van radiologische progressie vrije overleving) van Olaparib ten opzichte van Enzatulamide of Abiraterone (keuze van de onderzoeker) onderzocht in patiënten

met gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker met een mutatie in één van de HRR genen.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de effectiviteit (op basis van radiologische progressie vrije overleving) en veiligheid van Olaparib versus Enzalutamide of Abiraterone (vrije keuze onderzoeker) in patiënten met gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker bij wie vorige behandelingen met een nieuw hormonaal middel niet gewerkt hebben en die homologe recombinitie herstel gen mutaties hebben.

Onderzoeksopzet

Fase III, open-label, gerandomiseerde studie. Randomisatie 2:1 naar:

- Olaparib (300 mg oraal bid)
- Enzalutamide (160 mg oraal od) of Abiraterone (1000 mg oraal met 5 mg prednison bid)

Ongeveer 340 patiënten worden behandeld tot aan progressie en zullen nadien in de follow up fase belanden. In geval van enzalutamide/abiraterone behandeling kan de patient in overleg met de arts na progressie switchen naar Olaparib (cross over arm).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met Olaparib 300 mg 2dd of Enzalutamide 160 mg 1dd of Abiraterone 1000 mg 1dd met 5 mg prednison 2dd.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden op verschillende dagen tijdens het onderzoek onderworpen aan de volgende behandelingen:

anamnese (bij de screening ook medische voorgeschiedenis), Lichamelijk onderzoek, WHO performance status, vitale functies (bloeddruk, hartslag, temperatuur), gewicht, Botsan en CT of MRI scan, ECG, Bloed en urine onderzoek, afname biopt (indien noodzakelijk).

Bijwerkingen, gezien in patiënten, veroorzaakt door olaparib zijn:

Zeer vaak (> 10%): anemie, neutropenie, lymfopenie. Misselijkheid, braken, dyspepsie, diarree. Verminderde eetlust. Hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie. Vermoeidheid (waaronder asthenie). Toename van bloedcreatinine, verhoging van gemiddeld corpusculair volume.

Vaak (1-10%): trombocytopenie. Stomatitis, buikpijn.

Verder zijn gemeld: secundair myelodysplastisch syndroom of secundaire acute myeloïde leukemie (in de meeste gevallen fataal); m.n. bij predisponerende factoren (voorgeschiedenis van kanker of dysplasie van het beenmerg, gelijktijdig gebruik van andere DNA-verstorende middelen en radiotherapie). Pneumonitis (in enkele gevallen fataal); m.n. bij predisponerende factoren (longmetastasen, onderliggende longziekte, voorgeschiedenis van roken, eerdere chemotherapie en radiotherapie).

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
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)

- Histologisch bevestigde diagnose van prostaatkanker
- Gedocumenteerd bewijs van gemetastaseerde castratie resistente prostaatkanker (mCRPC)
- Patiënten moeten progressief zijn na eerdere nieuwe hormonale therapie (bv abiraterone acetaat en/of enzalutamide) voor de behandeling van mCRPC.
- Voortdurende behandeling met LHRH analoog of bilaterale orchiectomie.
- Radiografische progressie bij aanvang studie onder androgeen deprivatie therapie
- Gedocumenteerde HRR mutatie in tumor weefsel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eventuele eerdere behandeling met een PARP remmer, waaronder olaparib
- Patiënten die eerder behandeld zijn met DNA beschadigende cytotoxische chemotherapie (eerdere chemotherapie met taxanen is toegestaan)
- Overige maligniteiten (inclusief MDS en MGUS) in de afgelopen 5 jaar met uitzondering van: adequaat behandelde non-melonoma huidkanker of andere solide tumoren curatief behandeld met geen bewijs van ziekte ≥ 5 jaren
- Patiënten met bekende hersenmetastasen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-05-2017
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: Lynparza
Generieke naam: Olaparib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: Xtandi
Generieke naam: Enzalutamide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: Zytiga
Generieke naam: Abiraterone
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 25-04-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2017
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Afgewezen	
Datum:	23-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2021
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	EUCTR2016-000300-28-NL
CCMO	NL59750.031.16
Ander register	nog niet bekend