

Een multicentrisch fase II-onderzoek naar AZD1775 plus chemotherapie bij patiënten met platinaresistente epitheliale eierstok-, eileider, of primaire buikvlieskanker

Gepubliceerd: 03-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: Het beoordelen van het objectieve responspercentage (objective response rate; ORR) bij behandeling met AZD1775 in combinatie met gemcitabine, carboplatine, paclitaxel of PLD bij proefpersonen met platinaresistente epitheliale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46453

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AZD1775+Chemotherapie: behandeling eierstok-, eileider- en buikvlieskanker

Aandoening

- Overige aandoening
- Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG
- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

buikvlieskanker, eierstokkanker, eileiderkanker

Aandoening

primaire buikvlieskanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: farmaceutisch bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: eierstokkanker, kanker van eileiders, primaire buikvlieskanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is het ORR voor de behandelingsgroepen die deel uitmaken van de werkzaamheidsbeoordeling, gedefinieerd als het percentage proefpersonen bij wie een complete of partiële respons wordt verkregen volgens de RECISTcriteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versie 1.1 (Eisenhauer et al., 2009).

Secundaire uitkomstmaten

1. DoR, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste gedocumenteerde tumorrespons tot de datum van gedocumenteerde progressie of overlijden door welke oorzaak dan ook.
2. ongewenste voorvallen die zich tijdens de behandeling voordoen (treatment-emergent adverse events; TEAE's), ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events; SAE*s) en gevallen van overlijden; klinisch significante veranderingen in laboratoriumparameters met betrekking tot de veiligheid volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute (NCI-CTCAE versie 4.03) en afwijkingen in de vitale functies

3. DCR, gedefinieerd als het percentage proefpersonen bij wie een complete respons (CR), partiële respons (PR) of stabiele ziekte (stable disease; SD) wordt verkregen volgens de RECIST-criteria versie 1.1.
4. De respons van CA-125 conform de criteria van de Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg), gedefinieerd als het percentage proefpersonen bij wie een reductie van 50% wordt verkregen in CA-125-spiegels ten opzichte van de nulmeting, indien de waarde bij de nulmeting $\times 2$ x de bovengrens van normaal (upper limit of normal; ULN) is in de 2 weken voorafgaand aan het begin van de behandeling. De respons moet bevestigd zijn en ten minste 28 dagen aanhouden.
5. Farmacokinetische parameters in plasma van AZD1775 plus carboplatine, AZD1775 plus paclitaxel, AZD1775 plus gemcitabine en AZD1775 plus PLD
6. Farmacokinetische parameters in plasma van AZD1775 plus carboplatine, AZD1775 plus paclitaxel, AZD1775 plus gemcitabine en AZD1775 plus PLD

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek is bedoeld om de dosis, het doseringsschema, de veiligheid en de verdraagbaarheid van AZD1775 in combinatie met verschillende chemotherapie-middelen te begrijpen en om de werkzaamheid ervan te beoordelen. De onderzoekshypothese voor het ontwikkelingsprogramma voor geneesmiddelen is dat toediening van AZD1775 in combinatie met chemotherapie bij vrouwen met platinaresistent eierstok-, eileider, of primair buikvliescarcinoom leidt tot verbetering van de progressievrije overleving ten opzichte van vrouwen die alleen chemotherapie krijgen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd om meer te weten te komen over het dosisniveau, het toedieningsschema, de veiligheid en de verdraagbaarheid van AZD1775 in combinatie met chemotherapeutica, zodat vervolgens kan worden onderzocht of ze een verbeterde werkzaamheid bieden.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het beoordelen van het objectieve responspercentage (objective response rate; ORR) bij behandeling met AZD1775 in combinatie met gemcitabine, carboplatine, paclitaxel of PLD bij proefpersonen met platinaresistente epitheliale eierstok-, eileider of primaire buikvlieskanker.

secundaire doelstellingen:

1. Het evalueren van de duur van respons (DoR) bij behandeling met AZD1775 in combinatie met gemcitabine, carboplatine, paclitaxel of PLD
2. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AZD1775 in combinatie met paclitaxel, gemcitabine, carboplatine of PLD bij proefpersonen met platinaresistente epitheliale eierstok-, eileider, of primaire buikvlieskanker
3. Het beoordelen van het percentage ziekte onder controle (disease control rate; DCR) bij behandeling met AZD1775 in combinatie met carboplatine, paclitaxel, gemcitabine of PLD bij proefpersonen met platinaresistente epitheliale eierstok-, eileider, of primaire buikvlieskanker
4. Het beoordelen van de respons van het kankerantigen 125 (CA 125) bij behandeling met AZD1775 in combinatie met carboplatine, paclitaxel, gemcitabine of PLD bij proefpersonen met platinaresistente epitheliale eierstok-, eileider, of primaire buikvlieskanker.
5. Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van AZD1775 plus carboplatine, AZD1775 plus paclitaxel, AZD1775 plus PLD en AZD1775 plus gemcitabine
6. Het beoordelen van de geneesmiddelinteracties tussen AZD1775 en carboplatine, AZD1775 en paclitaxel, AZD1775 en gemcitabine, en AZD1775 en PLD.

Verkennde doelstellingen:

1. Het identificeren van genetische afwijkingen in borstkankergenen 1 en 2 (BRCA1 en BRCA2) en andere relevante genen, waaronder TP53, door middel van analyse van opgeslagen of vers tumorweefsel dat bij de nulmeting is afgenomen, en vaststellen of de aanwezigheid van een genetische afwijking voorspellend is voor de klinische uitkomsten.
2. Het analyseren van veranderingen in celvrij circulerend tumor-DNA in plasma (cfDNA) in de loop van de tijd, vanaf de nulmeting tot restadiëring en bij ziekteprogressie. (Deze verkennende analyse zal afzonderlijk van het klinisch onderzoeksverslag (CSR) worden gerapporteerd.)
3. Het verkrijgen van preliminaire schattingen van de algehele overleving (overall survival; OS) en de progressievrije overleving (progression-free survival; PFD) bij behandeling met AZD1775 in combinatie met gemcitabine, paclitaxel, carboplatine of PLD.
4. Het verzamelen en opslaan van deoxyribonucleïnezuur (DNA) voor toekomstig onderzoek naar genen of genetische variaties die van invloed kunnen zijn op de farmacokinetiek van, of de respons op, AZD1775 (d.w.z. de absorptie, distributie, metabolisatie, excretie, veiligheid en werkzaamheid) en/of op de

aanleg voor het ontstaan van kankers.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label inleidend onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid waarin in vier verschillende behandelingsgroepen AZD1775 in combinatie met andere geneesmiddelen op de volgende wijze zal worden toegediend: AZD1775 plus gemcitabine (groep A); AZD1775 plus wekelijks paclitaxel (groep B); AZD1775 plus carboplatine (groep C); en AZD1775 plus PLD (groep D (zie afbeelding 1)). Bij een subset van proefpersonen zullen onderzoeken plaatsvinden ter beoordeling van de veiligheid van elke behandelingsgroep (zie paragraaf 7.2.3.1).

In de groep met AZD1775 plus paclitaxel (groep B) zullen op daarvoor aangewezen locaties ongeveer 30 extra proefpersonen deelnemen in het kader van een aanvullende werkzaamheidsbeoordeling op basis van recente gegevens die wijzen op klinische activiteit.

In de behandelingsgroep met AZD1775 plus carboplatine (groep C) zullen in totaal op daarvoor aangewezen locaties ongeveer 23 proefpersonen deelnemen in het kader van een aanvullende werkzaamheidsbeoordeling op basis van recente gegevens die wijzen op klinische activiteit.

Om het toedieningsschema van AZD1775 in groep C verder te optimaliseren zal er een uitbreidingsgroep ten behoeve van de veiligheid zijn (aangeduid als groep C2) bestaande uit ongeveer 12 extra proefpersonen op daarvoor aangewezen locaties, die carboplatine i.v. in een dosis van AUC 5 krijgen op dag 1 van een cyclus van 21 dagen, in combinatie met AZD1775 tweemaal daags gedurende 2,5 dag per toedieningsweek (QW), in week 1 (D1-3), 2 (D8-10) en 3 (D15-17), of in week 1 (D1-3) en 2 (D8-10) (2 weken toediening gevolgd door 1 week zonder toediening). Deze aanvullende weken waarin AZD1775 wordt toegediend, zijn bedoeld voor nader onderzoek van recente preklinische en klinische gegevens die suggereren dat langdurige blootstelling aan AZD1775 kan zorgen voor een hogere klinische activiteit.

Aanvankelijk zullen er 6 proefpersonen deelnemen aan een 3-weekse toedieningscyclus van AZD1775; indien er tijdens de eerste cyclus bij 1 of minder proefpersonen dosisbeperkende toxiciteit (dose limiting toxicity; DLT) optreedt, worden er nog 6 proefpersonen in dezelfde toedieningscyclus opgenomen (in totaal 12 proefpersonen). Indien er echter bij 2 of meer van de eerste 6 proefpersonen DLT optreedt, kan de toediening van AZD1775 worden aangepast naar 2 weken toediening gevolgd door 1 week zonder toediening. Alle beslissingen over onder andere, maar niet uitsluitend, de toediening aan de verschillende cohorten, verhoging en verlaging van doses, zullen beoordeeld worden door het veiligheidsteam van het onderzoek (safety review team; SRT).

Er zullen beoordelingen van de gemodificeerde farmacokinetiek worden verkregen om het onderzoeken van alternatieve dosisoniveaus en/of toedieningsschema's te harmoniseren en mogelijk te maken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn vier verschillende behandelingsgroepen AZD1775 in combinatie met andere geneesmiddelen, die op de volgende wijze zal worden toegediend: AZD1775 plus gemcitabine (groep A); AZD1775 plus wekelijks paclitaxel (groep B); AZD1775 plus carboplatine (groep C); en AZD1775 plus PLD (groep D). AZD1775 plus gemcitabine(Arm A); AZD1775 plus weekly paclitaxel(Arm B); AZD1775 plus carboplatin (Arm C); and AZD1775 plus PLD (Arm D). A subset of patients will be evaluated for the safety assessment of each treatment arm (see Section 7.2.3.1 protocol). The AZD1775 plus paclitaxel arm (Arm B) will enrol approximately 30 additional patients at selected sites as part of a further efficacy evaluation based on emerging data that suggests clinical activity. The AZD1775 plus carboplatin arm (Arm C) will enrol approximately 23 patients overall at selected sites as part of a further efficacy evaluation based on emerging data that suggests clinical activity. To further optimise the dosing schedule of AZD1775 in Arm C, a safety expansion arm (referred to as Arm C2) of approximately 12 additional patients will be enrolled at selected sites to receive carboplatin AUC 5 IV on Day 1 of a 21 day cycle in combination with AZD1775 BID for 2.5 days per dosing week (QW), on Weeks 1 (D1-3), 2 (D8-10) and 3 (D15-17), or on Weeks 1 (D1-3) and 2 (D8-10) (2 weeks on followed by 1 week off).

Inschatting van belasting en risico

Voor details, zie flowcharts op pagina 44-55 van het protocol (version 8, 19Jun2017). Zie ook E4, E6, E9 voor informatie over belasting en mogelijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Karlebyhus, Astraallen n.v.t.
Södertälje S-151 85
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Karlebyhus, Astraallen n.v.t.
Södertälje S-151 85
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)

- Heeft het formulier voor geïnformeerde toestemming gelezen en begrijpt het, en heeft schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven voordat er onderzoeksspecifieke verrichtingen worden uitgevoerd.
- Histologische of cytologische diagnose van epitheliale eierstok-, eileider- of primaire buikvlieskanker.
- Er is ziekteprogressie opgetreden binnen 6 maanden na afloop van ten minste 4 cycli van een eerstelijns platinabevattende behandeling tegen stadium III/IV-ziekte. Patiënten met refractaire ziekte (progressie tijdens platinabevattende behandeling) komen niet in aanmerking voor deelname.
- Niet meer dan 2-4 eerdere behandelingen tegen stadium III/IV-ziekte; daaronder worden verstaan experimentele behandeling, chemotherapie, hormoontherapie, biologische therapie en gerichte therapie.
- Eerdere behandeling met doxorubicine (of andere antracyclines) in een cumulatieve dosis * 360 mg/m² of een cumulatieve dosis epirubicine * 720 mg/m² (berekend met behulp van doxorubicine-equivalente doses: 1 mg doxorubicine = 1 mg PLD = 0,3 mg mitoxantron = 0,25 mg idarubicine). Proefpersonen zonder eerdere blootstelling aan een antracycline kunnen ook in het onderzoek worden opgenomen (geldt alleen voor onderzoeksgroep D).
- Ten minste 1 meetbare laesie volgens RECIST versie 1.1.
- Voorspelde levensverwachting * 12 weken.
- Moet * 18 jaar zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (geldt zowel voor medewerkers van AstraZeneca als voor medewerkers op de onderzoekslocatie).

2. Eerdere deelname aan het huidige onderzoek.
 3. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel gedurende de afgelopen 28 dagen.
 4. Gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel (behandeling met een goedgekeurd of experimenteel geneesmiddel) * 21 dagen of 5 halfwaardetijden (als dat korter is) vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Bij onderzoeksgeneesmiddelen waarvoor geldt dat 5 halfwaardetijden * 21 dagen, moeten er ten minste 10 dagen zijn verlopen tussen beëindiging van het vorige onderzoeksgeneesmiddel en het begin van deze onderzoeksbehandeling.
 5. Grote operatie * 28 dagen voor het begin van de onderzoeksbehandeling, of * 7 dagen voor kleinere chirurgische ingrepen. Er geldt geen verplichte wachttijd na plaatsing van een Port-a-Cath of na aanbrengen van een andere centraal-veneuze toegang.
 6. Zolang de patiënt de onderzoeksmedicatie krijgt, is geen andere behandeling (chemotherapie, immunotherapie, hormoontherapie tegen kanker, radiotherapie (behalve palliatieve, lokale radiotherapie), biologische therapie of behandeling met een ander nieuw middel) toegestaan.
 7. Toxiciteit > graad 1 uit eerdere therapie (met uitzondering van alopecia of anorexie).
 8. Niet in staat orale medicatie door te slikken. NB: De patiënt mag geen percutane endoscopische gastrostomiesonde (PEG-sonde) hebben of totale parenterale voeding krijgen.
 9. Bekende maligne ziekte van het centraal zenuwstelsel (CZS) met uitzondering van neurologisch stabiele, behandelde hersenmetastasen, gedefinieerd als metastase zonder aanwijzingen van progressie of hemorragie na ten minste 2 weken behandeling (waaronder radiotherapie van de hersenen). Mag gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan het begin van deelname geen systemische corticosteroïden meer gebruiken voor de behandeling van hersenmetastasen.
 10. De patiënt heeft geneesmiddelen op voorschrift of vrij verkrijgbare geneesmiddelen of andere producten (bijv. grapefruitsap) gebruikt waarvan bekend is dat ze gevoelige substraten zijn van CYP3A4 of substraten van CYP3A4 met een smalle therapeutische index, of dat ze matige tot sterke remmers of inductoren van CYP3A4 zijn, indien die middelen niet vanaf 2 weken vóór dag 1 van de toedieningsperiode kunnen worden gestaakt, en gedurende het onderzoek en tot 2 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel kan worden afgezien van het gebruik ervan.
 11. Voorzichtigheid is geboden als samen met AZD1775 remmers of substraten van P-gp, substraten van CYP1A2 met een smalle therapeutische index, gevoelige substraten van CYP2C19 of substraten van CYP2C19 met een smalle therapeutische index worden toegediend.
 12. In onderzoeken naar transporteiwitten (in vitro) is aangetoond dat AZD1775 een remmer is van het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP). Zie bijlage G bij het protocol voor het gebruik van BCRP-substraten.
 13. Eventueel gebruik van kruidengeneesmiddelen dient 7 dagen voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel te worden gestaakt. Raadpleeg voor meer informatie paragraaf 7.7.3 van het protocol, over niet-toegestane co-medicatie, en bijlage G.
 14. Iedere bekende overgevoeligheid of contra-indicatie voor bestanddelen van de onderzoeksbehandeling (AZD1775, doxorubicine, paclitaxel of carboplatine (en cisplatine)).
 15. Eén of meer van de volgende hartziekten, nu of in de afgelopen 6 maanden, gedefinieerd als * klasse 2 volgens de New York Heart Association (NYHA)
- * Instabiele angina pectoris

- * Congestief hartfalen
 - * Acut myocardiinfarct
 - * Geleidingsstoornis die niet onder controle is met een pacemaker of medicatie
 - * Significante ventriculaire of supraventriculaire aritmieën (patiënten met chronisch atriumfibrilleren met regulering van de frequentie ('rate control') in afwezigheid van andere hartafwijkingen komen wel in aanmerking voor deelname).
16. AZD1775 mag niet worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van torsades de pointes, tenzij alle risicofactoren die aan de torsades de pointes bijdroegen, gecorrigeerd zijn. AZD1775 is niet onderzocht bij patiënten met ventriculaire aritmieën of een recent myocardiinfarct.
17. Gecorrigeerd QT-interval (QTc) > 470 msec bij opname in het onderzoek of aangeboren lang-QT-syndroom. Het QTc-interval wordt berekend aan de hand van de formule van Fridericia (conform de standaardwerkwijzen van de instelling) verkregen uit 3 ECG's die met tussenpozen van 2-5 minuten bij opname in het onderzoek zijn verkregen.
18. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
19. Ernstige actieve infectie op het moment van opname in het onderzoek of een andere ernstige onderliggende medische aandoening waardoor de patiënt mogelijk niet goed in staat zou zijn de onderzoeksbehandeling te krijgen.
20. Aanwezigheid van andere actieve kankers of een voorgeschiedenis van behandeling wegens invasieve kanker in de afgelopen 3 jaar. Patiënten met stadium 1-kanker die in de afgelopen 3 jaar definitieve lokale behandeling hebben gehad, en bij wie recidive niet waarschijnlijk wordt geacht, komen wel in aanmerking voor deelname. Alle patiënten met eerder behandeld carcinoom in situ (d.w.z. niet-invasief) komen in aanmerking voor deelname, evenals patiënten met eerdere niet-melanome huidkankers.
21. Psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden waardoor de proefpersoon zich niet aan de vereisten van het protocol kan houden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-01-2018
Aantal proefpersonen: 6
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: AZD1775 capsule 100 mg
Generieke naam: AZD1775 capsule 100 mg
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: AZD1775 capsule 25 mg
Generieke naam: AZD1775 capsule 25 mg
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: diverse fabrikanten
Generieke naam: paclitaxel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-10-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO
Datum: 22-03-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO
Datum: 30-03-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO

Datum:	21-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2015-000886-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02272790
CCMO	NL62988.031.17