

Relatie tussen homologe recombinatie deficiëntie en response op behandeling met olaparib in patienten met terugkerende eierstokkanker.

Gepubliceerd: 02-10-2018 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Op een klein stukje tumormateriaal kunnen wij in het laboratorium een test doen om te bepalen hoe goed het DNA schade herstel van de kanker cel werkt. Deze test noemen we de Reparatie Capaciteit (RECAP) test. Het hier voorgestelde onderzoek is nodig...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50644

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Functionele analyse BRCAness

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Voortplantingsorgaaneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

Eierstokkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eierstokkanker, Homologe recombinitie, Olaparib, RAD51

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vaststellen of de uitkomst of de uitslag van de RAD51 assay (RECAP test)

voorspelt welke patiënten gevoelig zijn (response rate volgens RECIST 1.1) voor behandeling met PARP-remmers.

Secundaire uitkomstmaten

Vergelijk 1 jaar PFS van olaparib voor de BRCA mutante groep vs non-BRCA mutante HRD groep vs HR proficiente groep.

Correlatie uitslag RAD51 test en totale overleving

Bepalen van aantal informatieve RAD51 testen

Vergelijking uitslag RAD51 test en Lynparza 15-genen panel

Bepalen van Graad 3/4 toxiciteit

Exploratief:

- Identificatie moleculaire markers geassocieerd met de uitkomst van de RAD51 assay.
- ctDNA analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ons lichaam wordt constant blootgesteld aan DNA schade. Dit kan veroorzaakt worden door factoren van buitenaf (straling), maar ook processen in ons lichaam zelf. Normaal gesproken kunnen de cellen in ons lichaam DNA schade goed repareren. In tumorcellen verlopen deze processen vaak anders dan in normale cellen. In tumoren met een BRCA1 of BRCA2 mutatie kunnen bepaalde typen DNA schade niet goed gerepareerd worden. Bij de behandeling van dergelijke kankers wil men dit zwakke punt van de kankercel uitbuiten door een behandeling te geven die juist DNA schade aanricht in de kankercel. Deze schade kan vervolgens niet gerepareerd worden door de kankercel, waardoor die afsterft. Dergelijke behandeling bestaat uit bijvoorbeeld platinum bevattende chemotherapie of PARP-remmers zoals olaparib. Omdat de normale cellen de DNA schade wel kunnen herstellen hebben deze minder last van de behandeling en zullen deze gezonde cellen weer volledig herstellen. Dit mechanisme biedt de mogelijkheid om een hele gerichte therapie toe te passen die de tumor cellen doodt en minder bijwerkingen oplevert. Behalve tumoren met een BRCA1 of BRCA2 mutatie is het bekend dat er ook tumoren zijn zonder zo'n mutatie maar met hetzelfde defect aan het DNA schade herstel mechanisme. Recent is er, middels samenwerking tussen LUMC en Erasmus MC een test ontwikkeld om die tumoren die kunnen opsporen. Deze test heet RECAP (REparatie CAPaciteit) test.

Doel van het onderzoek

Op een klein stukje tumormateriaal kunnen wij in het laboratorium een test doen om te bepalen hoe goed het DNA schade herstel van de kanker cel werkt. Deze test noemen we de Reparatie Capaciteit (RECAP) test. Het hier voorgestelde onderzoek is nodig om te bepalen of de uitslag van de RECAP test inderdaad voorspelt welke patiënten gevoelig zijn voor een bepaalde behandeling, bijvoorbeeld met PARP-remmers.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospective, Nederlandse, multicenter, eenarmige fase II studie. Alle patienten zullen worden behandeld met de PARP remmer Olaparib. Na informed consent en voor de start van de behandeling zal er een tumor biopt of ascites worden afgenomen om de repair capaciteit van de tumor vast te kunnen stellen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor start therapie een biopsie of bloedafname voor de RECAP test. De behandeling bestaat uit olaparib tabletten 300 mg bid oraal tot aan ziekte progressie

Inschatting van belasting en risico

Risico en belasting voor de patient is minimaal. Alleen veilig toegankelijke uitzaaiingen zullen worden gebiopterd.

Afname van ascites is standaard klinische handeling. Eventueel kan er milde

pijn zijn of wat bloed verlies.

Verdere risico's zijn mogelijke effecten van behandeling met PARP remmer olaparib. Olaparib is reeds geregistreerd als onderhouds therapie voor patiënten met een recidief platinumgevoelig ovarium carcinoom na opnieuw een reactie op platinum bevattende chemotherapie.. Meest voorkomende bijwerkingen zijn anemie, buikpijn, overgeven, misselijkheid en kort ademigheid.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

For inclusion in the study patients should fulfil the following criteria:

1. Patienten met recidief hoog gradig sereus of endometrioid EOC (> 3 maanden na platinum bevattende chemotherapie en niet wullen of in aanmerking komend voor platinum based therapie) met de mogelijkheid voor een tumor biopsie of ascites drainage voor start behandeling
2. Diagnose hoog gradig sereus of endometrioid EOC histologisch bewezen .
3. Geschreven Informed Consent
4. vrouw ≥ 18 jaar
5. Normale orgaan en beenmerg functie, gemeten binnen 28 dagen voor start olaparib, gedefinieerd als:
 - * Hb ≥ 10.0 g/dL , zonder bloedtransfusie de laatste 28 dagen
 - * Absoluut neutrofiel getal (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - * Thrombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$
 - * Total bilirubine $\leq 1.5 \times$ institutional upper limit of normal (ULN)
 - * Aspartate aminotransferase (AST) (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)) / Alanine aminotransferase (ALT) (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT)) $\leq 2.5 \times$ ULN tenzij lever metastasen, dan $\leq 5 \times$ ULN
 - * Creatinine klaring geschat mbv de Cockcroft-Gault equation of ≥ 51 mL/min
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-2
7. Levens verwachting ≥ 16 weeks.
8. Postmenopausaal or bewijs van afwezigheid van zwangerschap voor premenopausale/vruchtbare vrouwen: negatieve urine of serum zwangerschaps test binnen 28 dagen voor start studie medicatie en voor start van behandeling op dag 1.
Postmenopausaal is als volgt gedefinieerd:
 - * Amenorrhoea > 1 year, na staken endocriene therapie
 - * Luteinizing hormone (LH) en Follicle stimulating hormone (FSH) waarden in de post menopausale range voor vrouwen onder 50 jaar
 - * radiatie-geïnduceerde oophorectomy en laatste menstruatie > 1 jaar
 - * chemotherapy-geïnduceerde menopause en laatste menstruatie > 1 jaar
 - * chirurgische sterilisatie (bilateral oophorectomy of hysterectomy)
9. Patients compliant willen en kunnen zijn.
10. Evalueerbare ziekte (meetbaar en/of niet-meetbaar) als beoordeeld bij baseline middels RECIST 1.1 mbv CT of MRI.
11. Voor inclusie in i) optioneel genetische onderzoek en ii) optioneel biomarker onderzoek, dienen patienten te voldoen aan de volgende criteria:
 - * Geschreven informed consent voor genetisch onderzoek
 - * Geschreven informed consent voor biomarker onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

12. Deelname in een andere studie met een onderzoeksmiddel gedurende de afgelopen maand.
13. Eerdere behandeling met PARP remmer, inclusief olaparib.
14. *andere maligniteit de afgelopen 5 jaar, muv: adequaat behandelde non-melanoom huidkanker, curatief behandelde in situ cancer, stadium 1 en graad 1 endometrial carcinoom, of andere solide tumoren inclusief mammacarcinoom en lymfoom (zonder beenmerg betrokkenheid) curatief behandeld zonder aanwijzing voor ziekte voor ≥ 3 years.
15. Radiotherapy binnen 3 weken voor studie behandeling.
16. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A remmers (bv. itraconazole, telithromycin, clarithromycin, protease inhibitors boosted with ritonavir or cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) of gemiddel sterke CYP3A remmers (bv. ciprofloxacin, erythromycin, diltiazem, fluconazole, verapamil). De benodigde washout periode voor start olaparib is 2 weken.
17. Gelijktijdig gebruik van sterke (bv. phenobarbital, enzalutamide, phenytoin, rifampicin, rifabutin, rifapentine, carbamazepine, nevirapine and St John's Wort) of gemiddelde CYP3A inducers (eg. bosentan, efavirenz, modafinil). De benodigde washout periode voor start olaparib 5 weken voor enzalutamide of phenobarbital en 3 weken voor de overige middelen.
18. Persisterende toxiciteit (Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) $\geq$ grade 2) tgv eerdere antitumor therapie, exclusief alopecia.
19. Symptomatische ongecontroleerde hersen metastasen. stabiele dosering corticosteroiden is toegestaan indien deze minimaal 4 weken zijn gestart voor start olaparib. Patienten met spinal cord compressie tenzij ze hiervoor behandeld zijn en klinisch stabiel gedurende 28 days.
20. Grote chirurgie binnen 2 weken en patienten dienen te zijn hersteld van elk effect van enige eerdere chirurgie.
21. Patienten met medisch risico obv een serieus ongecontroleerde medische aandoening of infectie. Voorbeelden inclderen, maar zijn niet gelimiteerd tot, ongecontroleerde ventriculaire aritmie, recent (binnen 3 maanden) hart infarct, ongecontroleerd CVA, onstabiel of dreigende dwarslesie, vena cava superior syndroom, extensieve interstitiele long ziekte of enige psychiatrische ziekte dat het informed consent belemmert.
22. Patienten die geen orale medicatie kunnen innemen of met een verminderde orale absorptie.
23. patienten die borstvoeding geven.
24. Immuun gecompromiteerde patienten.
25. Bekende hypersensitiviteit van olaparib of bestanddelen van het product.
26. Bekende actieve hepatitis (bv Hepatitis B of C)
27. Eerdere allogene beenmerg of navestreng transplantatie.
28. Bekend myelodysplastisch syndroom / acute myeloide leukaemie of kenmerken suggestief voor MDS/AML.

29. Bloed transfusie in de afgelopen 120 dagen en trombocyten transfusie in de afgelopen 28 dagen vor start behandelng.
30. Rust ECG met QTc > 470 msec op 2 of meer tijdspunten binnen 24 hr of familie geschiedenis met een lang QT syndrome.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	22-01-2019
Aantal proefpersonen:	55
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lynparza
Generieke naam:	Olaparib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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

EudraCT

ID

EUCTR2018-003492-35-NL

Register

CCMO

ID

NL65631.058.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 17-12-2024

Totaal aantal deelnemers: 28

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely