

Farmacokinetisch boosten van olaparib om blootstelling, tolerantie en kosten-effectiviteit te verbeteren (PROACTIVE-studie)

Gepubliceerd: 24-08-2021 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516414-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deel A Primair doel 1. Vaststellen van equivalentie Area-Under-the-Curve (AUC) van de verlaagde, gebooste dosering van olaparib...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ovarium- en eileideraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54399

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROACTIVE

Aandoening

- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, Ovariumkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Boosten, Cobicistat, Olaparib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A

1. AUC_{0-12u} voor de normale en gebooste olaparib behandeling wordt vastgesteld met non-compartmentele analyse voor het primaire doel. Hiervoor zullen PK monsters worden verzameld na één week van iedere behandeling op de volgende tijdstippen: 0, *, 1, 1*, 2, 3, 4, 6, 8 uur na olaparib inname. Indien mogelijk, zullen ook PK monsters worden afgenomen na 10 en 12 uur.

Deel B

1. Progressie-vrije overleving is gedefinieerd als de tijd van randomizatie tot de datum van danwel objectieve radiologische progressie, ofwel biochemische progressie gecombineerd met klinische progressie, of dood;
 - a. Objectieve radiologische progressie wordt vastgesteld volgens RECIST versie 1.1;
 - b. Biochemische progressie wordt vastgesteld met serum CA-125 volgens de GCIG criteria;
 - c. Klinische progressie wordt vastgesteld door de behandelend arts.
2. Het aantal patiënten die een dosisreductie nodig hebben door toxiciteit wordt vastgelegd.

Secundaire uitkomstmaten

Deel A

1. Inter- en intrapatiënt variabiliteit van olaparib PK met en zonder cobicistat wordt berekend met non-compartmentele analyse van PK data;
2. Bijwerkingen en veiligheid worden gemonitord en geclassificeerd conform de CTCAE versie 5.0 om de veiligheid van geboost olaparib te beschrijven.

Deel B

1. Gezondheidsstatus en tevredenheid van patiënten worden gemonitord met de CTSQ en EQ-5D-5L vragenlijsten;
2. ctDNA wordt gemeten in bloedplasma monsters;
3. Bijwerkingen en veiligheid worden gemonitord en geclassificeerd conform de CTCAE versie 5.0 om de veiligheid van geboost olaparib te beschrijven.
4. Kosten voor de kosten-effectiviteitsanalyse worden gemeten met de iMTA PCQ en iMTA MCQ.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Olaparib (Lynparza®) is a poly-adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP)-remmer, oorspronkelijk gebruikt voor de onderhoudsbehandeling van vrouwen met Breast Cancer (BRCA)-gemuteerd platinasensitief recidief hooggradig sereus epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom. De afgelopen twee jaar zijn verscheidene therapeutische indicaties toegevoegd aan de registratie, zoals eerstelijns BRCA-gemuteerd, platinasensitief hooggradig sereus epitheliaal ovarium-, tuba- of peritoneaal carcinoom, BRCA-gemuteerd, Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-negatief, lokaal gevorderd of gemetastaseerd borstkanker en BRCA-gemuteerd gemetastaseerd castratie-resistent prostaatkanker. Aangezien olaparib erg duur is (~€5700/maand), zal deze groeiende behandelpopulatie een significante impact hebben op de zorgkosten. Om zorg betaalbaar en toegankelijk te houden voor alle patiënten, zijn er innovatieve strategieën nodig om dure medicijnen lager te doseren, zonder verlies van effectiviteit. Voor olaparib kan farmacokinetisch (PK) boosten worden toegepast. PK boosten is een overkoepelende benaming voor het toedienen van een niet-therapeutisch actieve sterke remmer van een metabool enzym,

bijvoorbeeld cytochroom P450 3A (CYP3A), samen met een therapeutisch geneesmiddel dat wordt gemetaboliseerd door datzelfde enzym. Boosten verhoogd op deze manier de concentratie van het therapeutische geneesmiddel waardoor lagere doseringen moeten worden toegediend aan patiënten. Hierdoor kan gelijktijdige toediening van een verlaagde dosering olaparib met cobicistat, een niet-therapeutische sterke remmer van CYP3A, leiden tot equivalente blootstelling aan olaparib. Daarnaast kan CYP3A-remming leiden tot verminderde farmacokinetische variabiliteit, aangezien metabole capaciteit een belangrijke oorzaak is voor (intra- en interindividuele) variabiliteit in systemische blootstelling. Voorspelbare olaparib blootstelling zal het aantal patiënten dat onbedoeld wordt onder- of overbehandeld verlagen. Tot slot kan tumorweefsel mogelijk CYP3A produceren als detoxificatie- of resistentie-mechanisme. Theoretisch gezien zou PK boosten ook CYP3A-gemedieerde geneesmiddel-resistentie kunnen overkomen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516414-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deel A

Primair doel

1. Vaststellen van equivalentie Area-Under-the-Curve (AUC) van de verlaagde, gebooste dosering van olaparib met de normale dosering.

Secundaire doelen

1. Vaststellen of boosten de inter- en intrapatiënt PK variabiliteit verlaagd;
2. Veiligheid van geboost olaparib beschrijven.

Deel B

Primaire doelen

1. Vaststellen of effectiviteit op progressie-vrije overleving (PFS) in patiënten hooggradig ovarium kanker die olaparib krijgen als onderhoudsbehandeling na respons op eerstelijns platinabevattende chemotherapie, behandeld met de lage gebooste dosering van olaparib non-inferieur is aan de normale dosering olaparib;
2. Vaststellen of de tolerantie op dosisreducties door toxiciteit in patiënten die behandeld worden met de lage gebooste dosering van olaparib non-inferieur is aan de normale dosering olaparib.

Secundaire doelen

1. Onderzoeken of gezondheidsstatus, tolerantie en voldoening van patiënten die behandeld worden met de lage gebooste dosering van olaparib non-inferieur is aan de normale dosering olaparib;
2. Evalueren of van de gebooste versus normale olaparib behandeling kan worden vastgesteld met celvrij tumor DNA (ctDNA) as farmacodynamische biomarker;
3. Toxiciteit van de lage gebooste dosering van olaparib beschrijven in vergelijking met de normale dosering olaparib;

4. Kosten-effectiviteit van de lage gebooste dosering van olaparib vergelijken met de normale dosering.

Onderzoeksopzet

Deel A:

Multicenter, gerandomiseerd, open-label, cross-over, geneesmiddelinteractie studie in 18 patiënten

Deel B:

Multicenter, gerandomiseerd, open-label, non-inferiority studie in 142 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

The referentiebehandeling is de normale dosering olaparib tabletten van 300 mg BID, 250 mg BID of 200 mg BID op basis van de conditie van de patiënt en voorschrift van de arts. The onderzoeksbehandeling is de lagere dosering olaparib tabletten van 100mg BID, 150mg OD of 100mg OD, gecombineerd met de PK booster cobicistat 150 mg BID.

Inschatting van belasting en risico

Een mogelijk voordeel van de interventie is verminderde PK variabiliteit in patiënten die worden behandeld met geboost olaparib.

De risico's van deze studie zijn verwaarloosbaar aangezien beide behandelregimes volgens de registratietekst van olaparib zijn. Mogelijke additionele risico's zijn bijwerkingen gerelateerd aan cobicistat behandeling en mogelijke interacties met andere medicatie, die zal worden nagelopen voor start van de gebooste therapie.

Bij patiënten in deel A bleek de blootstelling hoger bij de gebooste behandeling dan de standaard behandeling, echter bleek in deze selecte populatie de blootstelling bij de gebooste behandeling vergelijkbaar met de gemiddelde populatie bij de standaard behandeling. Daarom is het risico op meer bijwerkingen in de gebooste arm in deel B verwaarloosbaar. Daarnaast ervaren veel patiënten die met olaparib worden behandeld bijwerkingen. Deze bijwerkingen zijn mild en goed behandelbaar met dosisreducties. De meest voorkomende bijwerkingen zijn beenmergdepressies en deze beïnvloeden de kwaliteit van leven nauwelijks, mits goed gemonitord. Aangezien alle patiënten conform reguliere zorg adequaat zullen worden gemonitord, is het additionele risico op bijwerkingen in de gebooste arm vergelijkbaar als in de standaard behandeling.

De belasting voor proefpersonen is voornamelijk tijd-gerelateerd door de studiebezoeken, vragenlijsten, extra bloedmonsters in deel A van de studie en mogelijk tumorbipten in deel B van de studie. De helft van de proefpersonen zullen een extra medicijn, cobicistat, moeten slikken wat de belasting van medicatie-inname kan verhogen. In deze proefpersonen zullen we potentiële

geneesmiddelinteracties nauwlettend monitoren om veiligheid te garanderen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525GA
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)

Deel A

- Patiënten die starten of behandeld worden met olaparib tabletten, volgens registratietekst en behandelend arts;
- Patiënten die het informed consent kunnen en willen ondertekenen voorafgaand

aan screening;

- 18 jaar of ouder;
- Mogelijkheid om de uitkomst te meten in de betreffende patiënt (bijv beschikbaarheid patiënt en het kunnen en willen ondergaan van herhaalde bloedafnames);
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0-1.

Deel B

- Patiënten die starten of behandeld worden met olaparib tabletten, volgens registratietekst en behandelend arts;
- Patiënten die het informed consent kunnen en willen ondertekenen voorafgaand aan screening;
- 18 jaar of ouder;
- Mogelijkheid om de uitkomst te meten in de betreffende patiënt (bijv beschikbaarheid patiënt en het kunnen en willen ondergaan van bloedafnames voor PK en PD doeleinden);
- Verwachte duur van olaparib-behandeling van ten minste 3 maanden of langer;
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0-3.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel A + B

- Gelijktijdig gebruik van andere antikanker behandelingen;
- Gelijktijdig gebruik van potente inducers of remmers van CYP3A4, ingeschat met de KNMP "G-standaard";
- Bekende contra-indicatie voor behandeling met cobicistat zoals beschreven staat in de summary of product characteristics;

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 02-02-2022
Aantal proefpersonen: 160
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Lynparza
Generieke naam: olaparib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tybost
Generieke naam: cobicistat
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 25-05-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CTIS	CTIS2024-516414-38-00
EudraCT	EUCTR2021-004032-28-NL
CCMO	NL78695.091.21