

Een open-label, niet-gerandomiseerd, multicenter, vergelijkend fase-I-onderzoek naar de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van olaparib na een enkelvoudige orale dosis van 300 mg bij patiënten met gevorderde solide tumoren en een normale of verminderde nierfunctie.

Gepubliceerd: 27-08-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

- De primaire doelstelling van dit onderzoek is de farmacokinetiek te bestuderen van olaparib na een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aan patiënten met gevorderde solide tumoren en een lichte of matige nierfunctiestoornis in vergelijking met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40271

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1-Olaparib/Nierfunctie

Aandoening

- Overige aandoening
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

kanker, Solide tumor

Aandoening

Cancer: Solid tumour (Malignant solid tumour)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: nierfunctie, Olaparib, Oncologie, farmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek (primaire variabelen)

In deel A worden de volgende variabelen berekend voor olaparib wanneer de gegevens dat toestaan: maximale plasmaconcentratie (C_{max}), tijd tot het bereiken van de maximale plasmaconcentratie (t_{max}), oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdscurve van nul tot het laatst meetbare tijdstip (AUC_{0-t}), oppervlak onder plasmaconcentratie-tijdscurve van nul tot oneindig (AUC), schijnbare plasmaklaring na orale toediening (CL/F), terminale halfwaardetijd (t^*), schijnbaar verdelingsvolume (V_z/F), constante terminale snelheid ($^{**}z$) en renale klaring (CLR).

De farmacokinetiek wordt niet gemeten in deel B.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid

Beoordeling van bijwerkingen (adverse events, AE's), geclassificeerd volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, standaard 12-afleidingen-elektrocardiogram (ECG's), lichamelijk onderzoek, lichaamsfuncties (waaronder bloeddruk, hartslag) en beoordeling van laboratoriumparameters (klinische chemie, hematologie en urineanalyse).

Verkenkend

In deel A plasma-eiwitbinding 1 uur na toediening, gebruikt voor het berekenen van vrije C_{max} (C_{max} van ongebonden olaparib), vrije AUC (AUC van ongebonden olaparib) en ongebonden CL/F (CL/F van ongebonden olaparib).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Olaparib (AZD2281, KU-0059436) is een krachtige polyadenosine-5-difosfaatribose- [poly (ADP-ribose)] polymerase(PARP)-remmer (PARP-1, -2 en -3) die wordt ontwikkeld als een orale behandeling, zowel voor monotherapie (inclusief onderhoud) als voor combinatie met chemotherapie en andere middelen tegen kanker. PARP-remming is een nieuwe benadering van het doelgericht aanpakken van tumoren met deficiënties in de reparatiemechanismen van desoxyribonucleïnezuur (DNA). PARP-enzymen zijn essentieel voor het repareren van enkelvoudige strengbreuken (SSB's). Remmende PARP's leiden tot persistentie van de SSB's, die vervolgens worden omgezet in ernstigere dubbele strengbreuken (DSB's) tijdens het proces van DNA-replicatie. Tijdens het celdelingsproces kunnen DSB's efficiënt worden gerepareerd tot normale cellen door homologe recombinatie. Tumoren met homologe recombinatiedeficiënties (HRD), zoals vormen van eierstokkanker bij patiënten met borstkankergen (BRCA)1/2-mutaties kunnen niet nauwkeurig de DNA-schade repareren, die dodelijk kan zijn voor cellen als die zich ophoopt. Bij dergelijke tumorvormen kan olaparib een mogelijk werkzame en minder toxische kankerbehandeling bieden in vergelijking met de momenteel beschikbare chemotherapiekuren. Van olaparib is aangetoond dat het geselecteerde tumorcellijnen remt in vitro en in xenotransplantaten en primaire explantatiemodellen en ook in genetische BRCA-knock-outmodellen, zowel als zelfstandige behandeling als in combinatie met gevestigde vormen van chemotherapie. Cellen die deficiënt zijn in homologe recombinatie-DNA-factoren, met name BRCA1/2, zijn vooral gevoelig voor

behandeling met olaparib.

Doel van het onderzoek

- De primaire doelstelling van dit onderzoek is de farmacokinetiek te bestuderen van olaparib na een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aan patiënten met gevorderde solide tumoren en een lichte of matige nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie.
- De secundaire doelstelling is de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van enkelvoudige of meerdere orale doses olaparib bij patiënten met gevorderde solide tumoren en een lichte of matige nierfunctiestoornis en bij patiënten met een normale nierfunctie.
- De verkennende doelstelling van dit onderzoek is de veranderingen te onderzoeken bij eiwitbinding van olaparib en de daaropvolgende effecten op de farmacokinetiek ervan bij patiënten met verschillende graden van nierfunctie.

Onderzoeksopzet

Dit is een onderzoek in 2 delen: Deel A onderzoekt de farmacokinetiek (PK) van olaparib bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. In deel B krijgen patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis of een normale nierfunctie blijvend toegang tot olaparib na de PK-fase; deel B levert aanvullende veiligheidsgegevens op. Patiënten met een normale nierfunctie en een lichte nierfunctiestoornis worden geworven vóór patiënten met een matige nierfunctiestoornis. Farmacokinetische gegevens en veiligheidsgegevens over ten minste 3 maanden van ten minste 3 patiënten met een lichte nierfunctiestoornis zal worden beoordeeld voordat patiënten met een matige nierfunctiestoornis zullen worden geworven voor het onderzoek, eerst in deel A en daarna in deel B. Als de veiligheid, verdraagbaarheid en PK-gegevens van de 3 patiënten met een lichte nierfunctiestoornis die continu olaparib gedurende 3 maanden krijgen veiligheidscomplicaties aan het licht brengen met betrekking tot de continue toediening aan patiënten met een matige nierfunctiestoornis, dan zullen patiënten met een matige nierfunctiestoornis niet meedoen aan het onderzoek.

De planning is dat ongeveer 42 patiënten van 18 tot 75 jaar oud met gevorderde solide tumoren zullen worden opgenomen met ten minste 36 beoordeelbare patiënten die deel A moeten afronden (12 patiënten met een matige nierfunctiestoornis, 12 met een lichte nierfunctiestoornis en 12 met een normale nierfunctie).

Deel A is een open-label PK-onderzoek met parallelle groepen. Elke patiënt krijgt een enkelvoudige dosis olaparib 300 mg (gegeven in tabletvorm). Patiënten komen naar het ziekenhuis op dag 1, de avond voor de toediening (dag 1), blijven er opgenomen tot 24 uur na de toediening van olaparib (dag 2) en komen vervolgens terug naar het ziekenhuis op dag 3 (48 uur), dag 4 (72 uur) en dag 5 (96 uur). Bloed- en urinemonsters worden verzameld voor het vaststellen

van olaparib.

Na afronding van deel A kunnen patiënten worden opgenomen in deel B en de tabletten olaparib blijven innemen (300 mg tweemaal daags [bd]) als zij en de onderzoeker het erover eens zijn dat dit passend is, op voorwaarde dat de veiligheidsbeoordelingen op baseline voor deel B overeenstemmen met de inclusie- en exclusiecriteria van het onderzoek.

Patiënten moeten binnen 2 weken (minimaal 5 dagen, maximaal 14 dagen) na toediening in deel A beginnen met deel B. Gedurende de eerste 4 weken brengen de patiënten wekelijks een bezoek aan het ziekenhuis; daarna zijn bezoeken om de 4 weken. Deel B duurt 12 maanden vanaf de datum waarop de laatste patiënt aan dit deel van het onderzoek gaat meedoen.

Tijdens en na deel B kunnen patiënten olaparib blijven innemen, als zij en de onderzoeker vinden dat dit passend is, tot het moment waarop hun ziekte verergert, de onderzoeker vindt dat ze niet langer klinisch voordeel ervan hebben of ze stoppen met het innemen van olaparib om een andere reden. Na het eind van deel B worden patiënten gecontroleerd volgens het normale klinische standaardschema en er worden geen klinische gegevens verzameld, behalve ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's).

Patiënten komen terug naar het ziekenhuis voor follow-upbeoordelingen 30 dagen (± 7 dagen) na toediening in deel A of 30 (± 7 dagen) na stopzetting van olaparib in deel B. Als een patiënt stopt met olaparib tijdens deel B, komt hij/zij ook naar een bezoek om de onderzoeksbehandeling stop te zetten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A krijgt elke patiënt een enkele orale dosis van 300 mg olaparib (toegediend als 2 tabletten van 150 mg). In deel B krijgen patiënten 300 mg olaparib (toegediend als 2 tabletten van 150 mg) tweemaal daags voor de duur van hun deelname.

Inschatting van belasting en risico

Preklinische en naar boven komende klinische verdraagbaarheidsgegevens van patiënten wijzen erop dat olaparib over het algemeen goed wordt verdragen door patiënten met gevorderde kanker (zie de IB voor details). Hoewel patiënten in eerste instantie misschien geen voordeel hebben van deelname aan deel A van het onderzoek vanwege de korte toedieningsperiode, kan er wel voordeel worden behaald in deel B. De gegevens die uit dit onderzoek worden verzameld ondersteunen de verdere ontwikkeling van olaparib voor de behandeling van kanker. De baten-risicobalans voor het uitvoeren van dit onderzoek naar olaparib bij patiënten is acceptabel.

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)

Voor opname in het onderzoek als een patiënt met een nierfunctiestoornis moet aan het volgende criterium worden voldaan:

1. Patiënten moeten een stabiele (lichte of matige) nierfunctiestoornis hebben, afhankelijk van de creatinineklaring geschat met de cockroft-gaultformule (matig 31 tot 50 ml/min; licht 51 tot 80 ml/min) gedurende ten minste 2 maanden voor de start van het onderzoek.

Voor opname in het onderzoek als een patiënt met een normale nierfunctie moet aan het volgende criterium worden voldaan:

2. Berekende serumcreatinineklaring ≥ 81 ml/min (met de cockroft-gaultformule).

Alle patiënten moeten aan de volgende criteria voldoen:

3. Verstrekken van schriftelijke toestemming voor eventuele onderzoeksspecifieke procedures.

4. Patiënten moeten *18 en *75 jaar oud zijn.
5. Een histologisch of, indien van toepassing, cytologisch bevestigde kwaadaardige solide tumor die refractair of resistent is voor standaardbehandeling of waarvoor geen passende werkzame standaardbehandeling bestaat.
6. BMI tussen 18-30 kg/m²
7. Normale lever- en beenmergfunctie gemeten binnen 28 dagen voorafgaand aan toediening van het onderzoeksproduct zoals hieronder gedefinieerd:
 - * Hemoglobine (Hb) *10,0 g/dl, zonder bloedtransfusies in de voorgaande 28 dagen
 - * Absolute neutrofielentelling (ANC) *1,5 x 10⁹/l
 - * Witte bloedcellen (WBC) >3 x 10⁹/l
 - * Aantal bloedplaatjes *100 x 10⁹/l
 - * Totaal bilirubine * 1,5 x de institutionele bovengrens van normaal (ULN) (behalve in het geval van de ziekte van Gilbert)
 - * Aspartaataminotransferase of serumglutamaatoxaalacetaattransaminase (AST), alanineaminotransferase of serumglutamaatpyruvaattransferase (ALT) *2,5 x de institutionele ULN behalve wanneer er levermetastases zijn in welk geval dit *5 x ULN moet zijn.
8. Functionele status *2 op de schaal van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
9. Patiënten moeten een levensverwachting hebben van *12 weken.
10. Bewijs van afwezigheid van zwangerschap bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen of postmenopauzale status: negatieve urine- of serumzwangerschapstest in de 28 dagen voorafgaand aan onderzoeksbehandeling, bevestigd voor de behandeling op dag 1 van de eerste behandelperiode in deel A.
Postmenopauzaal wordt gedefinieerd als:
 - * Amenorroeïsch gedurende 1 jaar of langer na stopzetten van exogene hormoonbehandelingen
 - * Niveaus van luteïniserend hormoon en follikelstimulerend hormoon in het postmenopauzale bereik voor vrouwen jonger dan 50 jaar
 - * Door bestraling geïnduceerde ovariëctomie met de laatste menstruatie >1 jaar geleden
 - * Door chemotherapie geïnduceerde menopauze met een periode van >1 jaar sinds de laatste menstruatie
 - * Operatieve sterilisatie (bilaterale ovariëctomie of hysterectomie).
11. Patiënten zijn bereid en in staat om het protocol te volgen gedurende het onderzoek, waaronder het ondergaan van de behandeling en geplande afspraken en onderzoeken.
12. Patiënten moeten een stabiel regime van gelijktijdig gebruikte medicatie volgen (met uitzondering van electrolyte supplementen), gedefinieerd als geen veranderingen in de medicatie of dosis in de 2 weken voor het begin van de toediening van olaparib, met uitzondering van bisfosfonaten, denosumab en corticosteroïden die stabiel moeten zijn gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan het begin van de toediening van olaparib.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten dienen niet opgenomen te worden in het onderzoek als aan een van de volgende exclusiecriteria wordt voldaan:

1. Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (geldt voor de

medewerkers van AstraZeneca, vertegenwoordigers van AstraZeneca en/of medewerkers van de onderzoeksinstelling).

2. Eerdere deelname aan het huidige onderzoek.

3. Deelname in een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel (investigational medicinal product, IP) gedurende de afgelopen 14 dagen (of een langere periode afhankelijk van de gedefinieerde kenmerken van het gebruikte middel).

4. Patiënten met een niertransplantaat en terminale nierinsufficiëntie (end-stage renal disease, ESRD).

5. Patiënten die een systemische chemotherapie of radiotherapie krijgen (behalve om palliatieve redenen) in de 2 weken voor onderzoeksbehandeling (of een langere periode afhankelijk van de gedefinieerde kenmerken van de gebruikte middelen). De patiënt mag een stabiele dosis bisfosfonaten of denosumab voor botmetastases krijgen voor en tijdens het onderzoek wanneer deze ten minste 4 weken voor de behandeling zijn gestart.

6. Patiënten die CYP3A4-remmers of -inductoren hebben gekregen of krijgen in de wash-outperiode.

7. Alleen voor deel A geldt dat geneesmiddelen die de creatinineklaring beïnvloeden zoals cefalosporine-antibiotica, ascorbinezuur, trimethoprim, cimetidine en quinine niet gebruikt dienen te worden in de 7 dagen voorafgaand aan toediening van olaparib.

8. Behandeling in de voorgaande 3 maanden van een geneesmiddel waarvan bekend is dat het een duidelijk gedefinieerd potentieel heeft voor hepatotoxiciteit (bijv. halothaan).

9. Aanhoudende toxiciteiten (*CTCAE graad 2) veroorzaakt door eerdere behandeling van kanker, met uitzondering van alopecia.

10. Patiënten met myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie.

11. Patiënten met symptomatische ongecontroleerde hersenmetastases. Een scan om de afwezigheid van hersenmetastases uit te sluiten is niet vereist. Patiënten met asymptomatische hersenmetastases of met symptomatische, maar stabiele hersenmetastases kunnen een stabiele dosis corticosteroïden krijgen voor en tijdens het onderzoek wanneer deze ten minste 4 weken voor de behandeling waren gestart.

12. Grote operatie in de 2 weken voor het starten van onderzoeksbehandeling en patiënten moeten hersteld zijn van alle gevolgen van een grote operatie.

13. Patiënten die geacht worden een slecht medisch risico te hebben vanwege een ernstige ongecontroleerde medische aandoening, niet-maligne systemische ziekte, ongecontroleerde epileptische aanvallen of actieve ongecontroleerde infectie. Voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ongecontroleerde ventriculaire aritmieën, recent (binnen 3 maanden) myocardinfarct, ongecontroleerde grote epileptische aanvallen, instabiele ruggenmergcompressie, vena-cava-superiorsyndroom, uitgebreide bilaterale interstitiële longaandoening op een computertomografiescan van hoge resolutie (HRCT-scan) of een psychiatrische aandoening die het niet toelaat geïnformeerde toestemming te verkrijgen.

14. Patiënten met een geschiedenis van hartfalen of disfunctie van de linkerventrikel.

15. Patiënten die maagkanker, gastro-oesofageale kanker of slokdarmkanker hebben.

16. Patiënten die oraal toegediende medicatie niet kunnen doorslikken en patiënten met maag-darmstelselaandoeningen of patiënten waarbij een aanzienlijk deel van het maag-darmkanaal is verwijderd die waarschijnlijk de absorptie van olaparib beïnvloed.

17. Vrouwen die borstvoeding geven.

18. Immuungecompromitteerde patiënten, bijv. patiënten van wie bekend is dat ze seropositief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

19. Patiënten met een bekende actieve leveraandoening (bijv. hepatitis B of C).

20. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor olaparib of een van de hulpstoffen van het product.
21. ECG in rust bij screening met een meetbare QTC >470 msec op 2 of meer tijdstippen in een periode van 24 uur of familiale voorgeschiedenis van lange-QT-syndroom.
22. Klinische beoordeling door de onderzoeker dat de patiënt niet dient mee te doen aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-01-2014

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Olaparib

Generieke naam: AZD2281

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-08-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum:	30-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2013-002225-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01894256
CCMO	NL45346.068.13