

Een open-label, gerandomiseerd, fase II-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van middelen die zich richten op herstel van DNA-schade in combinatie met olaparib versus olaparib als monotherapie bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerde drievoudig negatieve borstkanker, gestratificeerd per wijzigingen in homolog recombinaatierherstel (HRR)-gerelateerde genen (inclusief BRCA1/2) (VIOLETTE)

Gepubliceerd: 20-02-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Olaparib + AZD1775 - deze behandelingsgroep werd gesloten. Doelstellingen van het onderzoek zijn gedefinieerd voor de volgende patiëntpopulaties: · *Mutatie in borstkanker susceptibiliteitsgen (BRCA1/2)* = patiënten uit stratum A · *Mutatie in homolog...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50520

Bron

Verkorte titel

VIOLETTE

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

Borstkanker, Homoloog recombinaatierherstel (HRR)-gerelateerde genen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ceralasertib, Drievoudig negatieve borstkanker, homoloog recombinaatierherstel (HRR), Olaparib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS aan de hand van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (Blinded

Independent Central Review, BICR) volgens de respons-evaluatiecriteria voor

solide tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST 1.1)

Gevoeligheidsanalyse van PFS aan de hand van onderzoekersbeoordeling volgens

RECIST 1.1

Protocol v7.0 06May2020 p.136

Secundaire uitkomstmaten

De uitkomstmaten zijn in volgorde van bijvengenoemde secundaire doelstellingen.

SECUNDAIRE DOELSTELLINGEN

PFS aan de hand van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (Blinded Independent Central Review, BICR) volgens de respons-evaluatiecriteria voor solide tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST 1.1)

Gevoeligheidsanalyse van PFS aan de hand van onderzoekersbeoordeling volgens RECIST 1.1

Objectieve respons aan de hand van BICR volgens RECIST 1.1

Gevoeligheidsanalyse van objectieve respons aan de hand van onderzoekersbeoordeling volgens RECIST 1.1

DoR en verandering in de tumor aan de hand van BICR volgens RECIST 1.1

Gevoeligheidsanalyse van DoR en verandering in de tumor aan de hand van onderzoekersbeoordeling volgens RECIST 1.1

Tijd tot overlijden door gelijk welke oorzaak

PFS en objectieve respons aan de hand van BICR volgens RECIST 1.1

Gevoeligheidsanalyse van PFS en objectieve respons aan de hand van onderzoekersbeoordeling volgens RECIST 1.1

DoR en verandering in de tumor aan de hand van BICR volgens RECIST 1.1

Gevoeligheidsanalyse van DoR en verandering in de tumor aan de hand van onderzoekersbeoordeling volgens RECIST 1.1

Tijd tot overlijden door gelijk welke oorzaak

Mutatiestatus van 15 genen

Minimale concentratie in de stationaire toestand ($C_{min ss}$)

VEILIGHEIDSDOELSTELLINGEN

- Bijwerkingen (Adverse Events, AE*s), (in gradaties volgens de algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen [Common Terminology Criteria for Adverse Event, CTCAE] v4)
- laboratoriumonderzoek (klinische chemie, hematologie en urineonderzoek)
- vitale functies (polsslag en bloeddruk [BD])
- elektrocardiogram (ecg) gegevens
- Eastern Cooperative Oncology Group prestatiestatus (ECOG PS) (zie bijlage F van het protocol)

VERKENNENDE DOELSTELLINGEN

ctDNA-concentraties

Uitkomstmaten in de vragenlijst over levenskwaliteit van de Europese organisatie voor onderzoek en behandeling van kanker * kernvragenlijst

(European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Kan omvatten, maar is niet beperkt tot, gekwantificeerde eiwitten, messenger ribonucleïnezuur (mRNA), deoxyribonucleïnezuur (DNA) en/of oplosbare circulerende factoren zoals cytokinen. Bioinformatische relaties tussen deze markers kunnen ook worden beoordeeld.

Niet van toepassing

Protocol v7.0 06May2020 p.136-140

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het hoofdonderzoek wordt uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheiddoeltreffendheid van alleen olaparib te onderzoeken, of olaparib in combinatie met een nieuw geneesmiddel (ceralasertib) te onderzoeken in verschillende groepen met borstkankerpatiënten. Olaparib en ceralasertib worden de onderzoeksmiddelen genoemd. Dit onderzoek is *open-label*, wat betekent dat zowel u als de onderzoeksarts zal weten welk geneesmiddel u krijgt.

In dit onderzoek zal olaparib apart worden getest of in combinatie met ceralasertib worden onderzocht om te zien of de combinatie de doeltreffendheid van olaparib kan verbeteren.

Geneesmiddelen zoals olaparib en ceralasertib zijn gericht op belangrijke eiwitten die betrokken zijn bij het herstel van schade aan desoxyribonucleïnezuur (DNA) en kunnen kankercellen doden. De eiwitten voor homologe recombinatieherstel (Homologous Recombination Repair, HRR) zijn betrokken bij het herstel van DNA-schade. Als uw tumor defecten heeft aan de HRR-genen, dan kunt u anders reageren op de behandeling met olaparib en ceralasertib.

Op basis van de resultaten zullen er in dit onderzoek 3 groepen patiënten worden gevormd:

- A. Patiënten met mutaties in gen 1 en 2, die vatbaar zijn voor borstkanker (BRCA1/2)
- B. Patiënten met mutaties in andere genen die betrokken zijn bij DNA-herstel (HRR-genen)
- C. Patiënten zonder detecteerbare HRR-genmutaties

Elk van deze 3 groepen zal uit ongeveer 116 patiënten bestaan. De patiënten zullen worden toegewezen aan een van de 2 behandelingsgroepen:

- 1. Alleen olaparib (tablet)
- 2. ceralasertib (tablet) + olaparib

Doel van het onderzoek

Olaparib + AZD1775 - deze behandelingsgroep werd gesloten.

Doelstellingen van het onderzoek zijn gedefinieerd voor de volgende patiëntpopulaties:

- *Mutatie in borstkanker susceptibiliteitsgen (BRCAm)* = patiënten uit stratum A
- *Mutatie in homolog recombinaatiederstelgen (HRRm)* = patiënten uit stratum A en patiënten uit stratum B
- *Niet BRCAm HRRm* = patiënten uit stratum B
- *Alle* = patiënten uit gelijk welk stratum
- *Niet HRRm* = patiënten uit stratum C

PRIMAIRE DOELSTELLINGEN:

Het beoordelen van de werkzaamheid van de combinatie van ceralasertib+olaparib en de combinatie van AZD1775+olaparib in vergelijking met olaparib als monotherapie door het beoordelen van progressievrije overleving (progression free survival, PFS) bij BRCAm, Niet BRCAm HRRm en Niet HRRm patiënten.

SECUNDAIRE DOELSTELLINGEN:

Het beoordelen van de werkzaamheid van de combinatie van ceralasertib+olaparib en de combinatie van AZD1775+olaparib in vergelijking met olaparib als monotherapie door het beoordelen van PFS bij HRRm en alle patiënten.

Het beoordelen van de werkzaamheid van de combinatie van ceralasertib+olaparib en de combinatie van AZD1775+olaparib in vergelijking met olaparib als monotherapie in termen van objectieve responsrate (objective response rate, ORR) bij BRCAm, HRRm, Niet BRCAm HRRm, Alle en Niet HRRm patiënten.

Het beoordelen van de werkzaamheid van de combinatie van ceralasertib+olaparib en de combinatie van AZD1775+olaparib in vergelijking met olaparib als monotherapie in termen van

- duur van respons (duration of response, DoR)
 - verandering in de tumor
- bij BRCAm, Niet BRCAm HRRm, Niet HRRm patienten.

Het beoordelen van de werkzaamheid van de combinatie van ceralasertib+olaparib en de combinatie van AZD1775+olaparib in vergelijking met olaparib als monotherapie in termen van totale overleving (overall survival, OS) bij BRCAm, HRRm, Niet BRCAm HRRm, Alle en Niet HRRm patienten.

Het vergelijken van de werkzaamheid van de combinatie van ceralasertib+olaparib met de combinatie van AZD1775+olaparib in termen van

- PFS
- ORR

Bij: BRCAm, HRRm, Niet BRCAm HRRm, Alle, Niet HRRm patienten.

Het vergelijken van de werkzaamheid van de combinatie van ceralasertib+olaparib met de combinatie van AZD1775+olaparib in termen van

- DoR
- verandering in de tumor

Bij: BRCAm, Niet BRCAm HRRm en Niet HRRm patienten.

Het vergelijken van de werkzaamheid van de combinatie van ceralasertib+olaparib met de combinatie van AZD1775+olaparib in termen van OS bij: BRCAm, HRRm, Niet BRCAm HRRm, Alle en Niet HRRm patienten.

Het verkennen van de frequentie en beschrijven van de aard van tumor HRR (waaronder BRCA-) mutatie(s) in tumormonsters en vergelijken daarvan met de germinale HRR (waaronder BRCA) mutatiestatus bij alle patienten

Het beoordelen van de blootstelling aan olaparib, ceralasertib en AZD1775 bij alle patiënten bij alle patienten.

VEILIGHEIDSDOELSTELLINGEN

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van ceralasertib+olaparib en de combinatie van AZD1775+olaparib in vergelijking met olaparib als monotherapie bij alle patienten.

VERKENNENDE DOELSTELLINGEN

Het beoordelen van de gevolgen van onderzoeksbehandeling op concentraties circulerend tumordeoxyribonucleïnezuur (ctDNA) bij alle patiënten door het verkennen van de relatie tussen ctDNA-kinetiek en klinische respons/progressie, klonale ontwikkeling van ziekte, voorspellende biomarkers van respons en resistentie bij alle patienten.

Het verkennen van het effect van onderzoeksbehandelingen op door de patiënt

gemelde resultaten (patient-reported outcomes, PRO*s) bij: BRCAm, HRRm, Niet BRCAm HRRm, Alle en Niet HRRm patienten.

Verkennd onderzoek naar factoren die van invloed kunnen zijn op de ontwikkeling van kanker en/of respons op onderzoeksbehandeling (waarbij respons breed wordt gedefinieerd om werkzaamheid, verdraagbaarheid of veiligheid te omvatten) kan worden uitgevoerd op de verzamelde en/of gearhiveerde biologische materialen die tumormonsters, biopten, bloed en van bloed afgeleide materialen kunnen omvatten, maar daar niet toe beperkt zijn bij alle patienten.

Het verzamelen en opslaan van DNA volgens de lokale en ethische procedures van elke land voor toekomstig verkennd onderzoek naar genen/genetische variatie die/dat invloed kunnen/kan hebben op de respons (d.w.z. verdeling, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid) om behandelingen van en/of gevoeligheid voor ziekte te bestuderen (optioneel) bij alle patienten.

Protocol v7.0 06May2020 p.18-22

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, open-label, gerandomiseerd fase 2-onderzoek in meerdere centra dat de veiligheid en werkzaamheid zal beoordelen van olaparib als monotherapie versus olaparib in combinatie met een remmer van Ataxia Telangiectasia- en Rad3-gerelateerd eiwit (ATR) (AZD6738) en olaparib als monotherapie versus olaparib in combinatie met een remmer van WEE1 (AZD1775) in tweede- of derdelijnsbehandeling bij patiënten met drievoudig negatieve borstkanker (TNBC), gestratificeerd per kwalificerende tumormutatie(s) in gelijk welk van 15 genen die betrokken zijn bij het homologe recombinatieherstel (HRR) signaalpad.

Er zullen 3 behandelingsgroepen zijn (ongeveer 150 patiënten in elke behandelingsgroep):

- Olaparib + AZD1775 - deze behandelingsgroep werd gesloten na de ISRC-vergadering op 17 april 2019.
- Olaparib + ceralasertib
- Olaparib

Protocol v7.0 06May2020 p.18

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens dit onderzoek zal de patient het volgende ondergaan: Informed Consent formulier lezen en ondertekenen Persoonlijk en Medische geschiedenis wordt afgenomen Lichamelijk onderzoek en meten van vitale functies Urine onderzoek Zwangerschapstest Bepaling van de Tumor d.m.v. CT en/of MRI scan ECG Vragenlijsten invullen Bloedafname Inname van studie

medicatie

Inschatting van belasting en risico

Risico's in verband met onderzoeksdeelname

Bloedmonsters

Tijdens het onderzoek zullen er bloedmonsters worden afgenomen uit een ader in uw arm. Het afnemen van een bloedmonster kan enig ongemak en blauwe plekken veroorzaken en er bestaat een kans op infectie, roodheid, bloeding of bloedpropjes welke ontstekingen, zwelling en pijn kunnen veroorzaken. Andere risico's zijn duizeligheid en flauwvallen, maar deze komen zelden voor. In zeer zeldzame gevallen kan er zenuwbeschadiging optreden.

Elektrocardiogram (ecg of hartfilmpje)

Er zullen kleine pleisters op uw borst, schouders en heupen worden bevestigd en een machine zal de elektrische activiteit van uw hart meten. Misschien moeten er in deze gebieden kleine plukjes van uw haar worden weggeknipt. Deze pleisters kunnen plaatselijk wat irritatie veroorzaken, zoals jeuk, roodheid of blauwe plekken van de huid waar de machinestickers geplaatst zijn en kunnen bij verwijdering enig ongemak geven.

Als het haar onder de plakkers afgeschoren moet worden, kan er ook irritatie door het scheren optreden.

Biopsie

U kunt een korte, scherpe pijn ervaren tijdens de procedure, bloeding in het geval van een laag aantal bloedplaatjes (bloedcellen), blauwe plekken, zwelling, infectie of ongemak op de biopsieplaats ervaren. Deze zijn normaal gesproken gemakkelijk te hanteren, maar kunnen ernstiger worden en ziekenhuisopname noodzakelijk maken. De plaats waar het tumormonster wordt afgenomen moet mogelijk gehecht worden. De hechtingen moeten door een onderzoeksverpleegkundige of onderzoeksarts ongeveer 1 week na de biopsie worden verwijderd. De biopsieplaats moet bedekt, schoon en droog gehouden worden totdat deze is genezen. Optionele tumorweefselbiopten worden alleen bij progressie verkregen.

Computertomografiescan (CT-scan)

Als u een CT-scan ondergaat wordt u tijdens de scan blootgesteld aan een beperkte en medisch aanvaardbare dosis straling. De hoeveelheid straling waaraan u tijdens een CT-scan wordt blootgesteld, varieert afhankelijk van de omvang van uw lichaam dat gescand wordt. Er is altijd een klein risico op schade door blootstelling aan straling. Het wordt aangenomen dat door blootstelling aan straling bij CT-scans uw kans op het ontwikkelen van kanker iets toeneemt, maar dit risico wordt zeer klein geacht. Bespreek de hoeveelheid straling van deze scans met uw onderzoeksarts.

U kunt zich wat ongemakkelijk of angstig voelen wanneer u in de CT-scanner ligt. Voorafgaand aan de scan kan een contrastmiddel worden geïnjecteerd in een

van uw aderen; dit is een soort kleurstof die zich door uw lichaam verspreidt en zorgt voor duidelijke beelden. De injectie van de contraststof kan wat ongemak en een blauwe plek veroorzaken.

Sommige mensen kunnen een allergische reactie hebben op de contrastvloeistof die bij deze testen in hun aders wordt gespoten. De contrastvloeistof die in uw lichaam wordt ingespoten kan ervoor zorgen dat u een metaalsmaak in de mond krijgt, het warm krijgt en misselijk wordt en moet braken. Ook kan de contrastvloeistof een allergische reactie veroorzaken die licht tot ernstig kan zijn en levensbedreigend zou kunnen zijn. De allergische reacties kunnen jeuk of uitslag veroorzaken. Ernstigere allergische reacties kunnen leiden tot moeite met ademen, een gevaarlijke lage bloeddruk of nierschade. Als u weet dat u een allergische reactie op intraveneus contrastvloeistof heeft gehad in het verleden, meld dit dan bij het onderzoekspersoneel.

Magnetische resonantiebeeldvorming (MRI):

Een MRI-scan is een methode om de zachte weefsels van uw lichaam te bekijken. MRI-scanners maken gebruik van sterke magneten en sommige MRI-scanners hebben een hele nauwe ruimte waarin u bovenop een grote magneet moet liggen. U moet stil blijven liggen totdat de foto's zijn gemaakt. Een MRI-onderzoek duurt minder dan een uur.

Een MRI-scan is pijnloos en stelt u niet bloot aan röntgenstraling. Bij de meeste mensen is dit proces veilig. Proefpersonen met metaal in de buurt van belangrijke organen kunnen mogelijk geen MRI ondergaan. Het metaal kan uit het lichaam en in de richting van de grote magneet worden getrokken. Dit kan letsel veroorzaken. Overleg met de onderzoeksarts als u metaal in uw lichaam heeft of als u zich ongemakkelijk voelt in kleine ruimtes.

Voorafgaand aan deze scans kan er een contrastmiddel in een van uw aderen worden geïnjecteerd. Een contrastmiddel is een soort verf dat zich door uw lichaam verspreidt en de beelden duidelijker maakt. De injectie van de contraststof kan wat ongemak en een blauwe plek veroorzaken. Er bestaat bij sommige personen die contrastmiddel krijgen een risico op mogelijk ernstige allergische reacties. Sommige mensen met nierziekte kunnen een ernstige verdikking van de huid, pijn en/of zwelling van de gewrichten en, in zeldzame gevallen, long- en hartproblemen krijgen en zelfs overlijden. Sommige mensen kunnen zich angstig voelen door de nauwe ruimte in de machine of door de luide, herhaalde geluiden die de machine maakt. Het grootste risico van een MRI is de kans dat metalen voorwerpen door de lucht vliegen naar de magneet en dat deze u raken. Om dit risico te vermijden worden alle personen die de MRI geven of krijgen gevraagd om alle metaal te verwijderen van hun kleding en alle metalen voorwerpen uit hun zakken te halen. Breng de onderzoeksarts op de hoogte als u metaal in uw lichaam heeft na een operatie. In dat geval kunt u geen MRI-scan ondergaan. Als u een pacemaker heeft, mag u ook geen MRI-scan krijgen.

D5336C00001 NLD Main ICF 11Jun2020 V4.0

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Forskargatan 18
Södertälje SE 151 85
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Forskargatan 18
Södertälje SE 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)

Protocol V2.0 section 3.1

Bij de screening deel 1, voordat het testen op HRR-mutatie wordt uitgevoerd, moet door de patiënten die geen bekende BRCA status hebben en die voor dit onderzoek worden overwogen, voldaan worden aan de criteria die aangegeven zijn met een sterretje (*). , Voor inclusie in het onderzoek moeten patiënten voldoen aan de volgende criteria:

1. * Geven van geïnformeerde toestemming voordat onderzoekspecifieke

procedures worden uitgevoerd

2. * De patiënten moeten mannen of vrouwen zijn met een leeftijd van * 18 jaar

3. * Progressieve kanker bij toetreding tot het onderzoek

4. * Histologisch of cytologisch bevestigde TNBC met bewijs van gemetastaseerde ziekte (gedefinieerd als ER- en PgR-negatief [IHC nucleaire kleuring < 1% positief] en HER2-negatief [IHC 0, 1+ of IHC 2+ met corresponderende ISH niet-geamplificeerde verhouding minder dan 2,0 of ISH niet-geamplificeerde verhouding minder dan 2,0] volgens de HER2-adviesrichtlijnen van ASCO-CAP 2013

5. * Patiënten moeten ten minste 1 en niet meer dan 2 eerdere

behandelingslijnen hebben ontvangen voor gemetastaseerde ziekte met een anthracycline (bijv. doxorubicine, epirubicine) en/of een taxaan (bijv. paclitaxel, docetaxel) tenzij gecontra-indiceerd, in ofwel de neo-adjuvante, adjuvante ofwel gemetastaseerde setting.

* Patiënten die platina hebben ontvangen (cisplatine of carboplatine, ofwel als monotherapie of in combinatie) voor gevorderde borstkanker zijn geschikt om aan het onderzoek te beginnen, op voorwaarde dat er geen bewijs is geweest van ziekteprogressie tijdens de chemotherapie met platina.

* Patiënten die eerder op platina-gebaseerde chemotherapie hebben ontvangen zijn geschikt als het platina werd toegediend als mogelijk curatieve behandeling voor een eerdere niet-borstkanker (zoals eierstokkanker) zonder bewijs van ziekte gedurende * 5 jaar vóór toetreding tot het onderzoek of als adjuvante/neo-adjuvante behandeling van borstkanker, mits er ten minste 12 maanden zijn verstreken tussen de laatste dosis van de op platina gebaseerde behandeling en de randomisatie.

6. Bevestigde aanwezigheid van kwalificerende HRR-mutatie of afwezigheid van een HRR-mutatie in tumorweefsel door middel van de Lynparza HRR-test.

7. *Ten minste één meetbare laesie die nauwkeurig kan worden beoordeeld bij de baseline door middel van computertomografie (CT) (magnetische resonantiebeeldvorming [MRI] waar CT gecontra-indiceerd is) en geschikt is voor herhaalde beoordeling volgens RECIST 1.1.

8. Patiënten moeten normale orgaan- en beenmergfunctie hebben gemeten binnen 28 dagen voorafgaand aan de randomisatie zoals hieronder gedefinieerd:

(a) Hemoglobine (Hb) * 10,0 g/dl zonder bloedtransfusies (erytrocytenconcentraat) in de voorafgaande 28 dagen

(b) Absoluut aantal neutrofielen (ANC) * $1,5 \times 10^9/l$

(c) Aantal bloedplaatjes * $100 \times 10^9/l$ zonder transfusie van bloedplaatjes in de voorafgaande 28 dagen

(d) Totaal bilirubine * $1,5 \times$ de institutionele bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) tenzij de patiënt gedocumenteerd syndroom van Gilbert heeft

(e) Aspartaataminotransferase (AST)/alanine-aminotransferase (ALT) * $2,5 \times$ de institutionele ULN tenzij er levermetastasen aanwezig zijn in welk geval ze * 5 de ULN moeten zijn

(f) De creatinineklaring (CrCl) moet bij patiënten worden geschat door middel van de Cockcroft-Gault-vergelijking van * 51 ml/min:

Geschatte CrCl = $(140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times \text{gewicht (kg)} \times F$ a serumcreatinine (mg/dl) $\times 72$

a waarbij F=0,85 voor vrouwen en F=1 voor mannen

9. * ECOG PS 0-1 binnen 28 dagen van de randomisatie.
10. * Postmenopauzaal of bewijs van onvruchtbaarheidsstatus voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: negatieve zwangerschapstest op urine of serum binnen 28 dagen van de onderzoeksbehandeling en bevestigd vóór de behandeling op dag 1.
11. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en hun partners, die seksueel actief zijn, moeten instemmen met het gebruik van 2 zeer effectieve vormen van anticonceptie in combinatie (zoals beschreven in bijlage E) vanaf het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming, gedurende de periode van de onderzoeksbehandeling en ten minste 1 maand na de laatste dosis van het/de onderzoeksmiddel(en), of ze moeten zich volledig/echt onthouden van elke vorm van seksuele geslachtsgemeenschap (zoals beschreven in bijlage E).
12. Mannelijke patiënten moeten gedurende de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel(en) een condoom gebruiken bij seksuele geslachtsgemeenschap met een zwangere vrouw of een vrouw in de vruchtbare leeftijd. Vrouwelijke partners van mannelijke patiënten moeten ook een zeer effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (zie bijlage E voor aanvaardbare methoden) gedurende 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel(en) als ze in de vruchtbare leeftijd zijn.
13. De patiënt is bereid en in staat zich te houden aan het protocol gedurende de duur van het onderzoek, inclusief het ondergaan van behandeling en geplande bezoeken en onderzoeken.
14. * Patiënten moeten een levensverwachting hebben van * 16 weken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Protocol V2.0 section 3.2

Patiënten mogen niet aan het onderzoek deelnemen als aan een of meer van de volgende exclusiecriteria wordt voldaan:

1. * Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (is van toepassing op medewerkers van AstraZeneca en/of medewerkers in het onderzoekscentrum).
2. Cytotoxische chemotherapie, hormonale of niet-hormonale gerichte behandeling binnen 21 dagen na cyclus 1 dag 1 is niet toegestaan. Palliatieve radiotherapie moet 21 dagen of langer voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 zijn voltooid. De patiënt kan een stabiele dosis bisfosfonaten of denosumab krijgen voor botmetastasen, voorafgaand en tijdens het onderzoek, zolang hiermee minimaal 5 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling is begonnen.
3. * Meer dan 2 eerdere lijnen van cytotoxische chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte.
 - Eerdere behandelingen met hormonale behandeling en niet-hormonale gerichte behandeling zijn toegestaan en worden niet gerekend als een eerdere lijn van cytotoxische chemotherapie.,
 - Ten behoeve van dit protocol wordt de combinatie van een aromataseremmer en everolimus niet beschouwd als een cytotoxische chemotherapie.,
 - Behandeling met biologische geneesmiddelen worden niet

beschouwd als een eerdere behandelingslijn.

4. * Eerdere randomisatie in het huidige onderzoek.

5. * Eerdere behandeling met een PARP-remmer (waaronder olaparib) of een andere DDR-remmer (tenzij de behandeling korter was dan 3 weken en er ten minste 12 maanden zijn verstreken tussen de laatste dosis en de randomisatie. Patiënten die de eerdere behandeling niet verdroegen worden uitgesloten).

6. * Blootstelling aan een klein molecuul IP binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (de langste periode geldt hier) vóór de randomisatie. De minimale uitwasperiode voor immunotherapie zal 42 dagen bedragen.

7. * Patiënten met MDS/AML of met kenmerken die wijzen op MDS/AML.

8. * Patiënten met secundaire primaire kanker, **UITZONDERINGEN**: adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker, curatief behandelde in-situ kanker van de cervix, ductuscarcinoom in-situ (Ductal Carcinoma in Situ, DCIS), stadium 1 graad 1 endometriumcarcinoom of andere vaste tumoren, curatief behandeld zonder bewijs van ziekte gedurende * 5 jaar voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek (waaronder lymfomen [zonder beenmergbetrokkenheid]).

9. Gemiddeld gecorrigeerd QTc-interval in rust met behulp van de formule van Fridericia (QTcF) > 470 msec/vrouwelijke patiënten en > 450 msec voor mannelijke patiënten (zoals berekend volgens institutionele normen), verkregen door 3 ecg's die 2-5 minuten na elkaar bij toetreding tot het onderzoek zijn opgenomen, of congenitaal lang QT-syndroom.

Niet meer van toepassing vanaf CSP V6.0 - AZD1775 mag niet worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van Torsades de pointes tenzij alle risicofactoren die aan Torsades bijdragen zijn verholpen. AZD1775 is niet onderzocht bij patiënten met ventriculaire aritmieën of een recent myocardinfarct.

10. Gelijk welk van de volgende hartaandoeningen, nu of binnen de voorafgaande 6 maanden, gedefinieerd door New York Heart Association (NYHA) * klasse 2:

- Instabiele angina pectoris, - Congestief hartfalen, - Acut myocardinfarct, - Geleidingsafwijking die niet door een pacemaker of medicatie onder controle is, - Significante ventriculaire of supraventriculaire aritmieën (patiënten met chronisch rate-controlled atriumfibrilleren in afwezigheid van andere cardiale afwijkingen komen in aanmerking)

11. Gelijktijdig gebruik van bekende sterke remmers van cytochroom P (CYP) 3A (bijv. itraconazol, telithromycine, clarithromycine, proteaseremmers versterkt met ritonavir of cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) of matige remmers van CYP3A (bijv. ciprofloxacin, erythromycine, diltiazem, fluconazol, verapamil). De vereiste uitwasperiode vóór het starten van de onderzoeksbehandeling is 2 weken.

niet meer van toepassing vanaf CSP V7.0: Patiënt heeft voorgeschreven of niet voorgeschreven geneesmiddelen of andere producten waarvan bekend is dat ze gevoelige CYP3A4-substraten zijn of CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index, of matige tot sterke remmers/induceerders van CYP3A4 die niet 2 weken vóór dag 1 van het doseren kunnen worden stopgezet en gedurende het hele onderzoek worden onthouden tot 2 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel (zie bijlage H).

niet meer van toepassing vanaf CSP V7.0: Transporteronderzoek (in vitro) heeft

aangetoond dat AZD1775 een remmer is van het borstkanker resistentie-eiwit (BCRP). Raadpleeg bijlage H voor het gebruik met BCRP-substraten.

niet meer van toepassing vanaf CSP V7.0: Patiënten moeten 7 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling stoppen met het gebruik van kruidengeneesmiddelen. Raadpleeg bijlage H voor nadere details.

12. Gelijktijdig gebruik van bekende sterke (bijv. fenobarbital, enzalutamide, fenytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, carbamazepine, nevirapine en Sint-Janskruid) of matige CYP3A-induceerders (bijv. bosentan, efavirenz, modafinil). De vereiste uitwasperiode vóór het starten van de onderzoeksbehandeling is 5 weken voor enzalutamide of fenobarbital en 3 weken voor andere middelen.

13. Aanhoudende toxiciteiten (* CTCAE graad 2) veroorzaakt door eerdere kankertherapie, exclusief alopecia en CTCAE graad 2 perifere neuropathie.

14. Ingrijpende chirurgie binnen 2 weken na het begin van de onderzoeksbehandeling: de patiënten moeten zijn hersteld van eventuele effecten van ingrijpende chirurgie.

15. * Immuungecompromitteerde patiënten, patiënten van wie bekend is dat ze seropositief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

16. * Patiënten met bekende actieve hepatitis (d.w.z. hepatitis B of C).

17. * Patiënten die geacht worden een hoog medisch risico te lopen vanwege een ernstige, niet-gecontroleerde medische aandoening, een niet-kwaadaardige systemische ziekte of een actieve, niet-gecontroleerde infectie.

- Voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot ongecontroleerde ventriculaire aritmie, recent (binnen 3 maanden) myocardinfarct, onbeheerde belangrijke aanvalstoornis, onstabiele ruggengraatcompressie, vena cava superior-syndroom, uitgebreide interstitiële bilaterale longziekte in een hoge resolutie CT-scan of een psychiatrische aandoening waardoor geen geïnformeerde toestemming kan worden verkregen, en gelijk welke andere medische conditie die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt blootstelt aan een onaanvaardbaar risico op toxiciteit.

18. * Patiënten met symptomatische niet-gecontroleerde hersenmetastasen.

- Een scan om de afwezigheid van hersenmetastasen te bevestigen is niet vereist. Patiënten met compressie van de ruggengraat tenzij ze geacht worden hiervoor definitieve behandeling te hebben ontvangen en bewijs van klinisch stabiele ziekte (stable disease, SD) gedurende 28 dagen., - * Patiënten met een voorgeschiedenis van behandelde metastasen van het centraal zenuwstelsel (CZS) zijn geschikt, op voorwaarde dat ze aan alle volgende criteria voldoen: Ziekte buiten het CZS is aanwezig. Geen klinisch bewijs van progressie sinds het voltooien van op het CZS gerichte behandeling. Minimaal 3 weken tussen voltooien van radiotherapie en cyclus 1 dag 1 en herstel van significante (graad * 3) acute toxiciteit zonder doorlopende noodzaak voor > 10 mg prednison per dag of een equivalente dosis van een andere corticosteroïde. Bij gebruik van corticosteroïden dient de patiënt een stabiele dosis corticosteroïden te ontvangen die ten minste 4 weken vóór de behandeling is gestart.

19. * Patiënten die oraal toegediende medicatie niet kunnen doorslikken en patiënten met gastro-intestinale aandoeningen waarvan het waarschijnlijk is dat zij de absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel verstoren.

20. * Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor olaparib, AZD1775, AZD6738, of voor een van de hulpstoffen van het product.

21. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-04-2019
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AZD6738
Generieke naam:	Ceralasertib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lynparza
Generieke naam:	Olaparib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	07-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2017-002361-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03330847
CCMO	NL63865.028.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	24-09-2020
Totaal aantal deelnemers:	3