

Verbeteren van peptide receptor radionuclide therapie met poly-ADP ribose polymerase remmer.

Gepubliceerd: 18-11-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513007-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze studie is om de veiligheid van deze combinatie te onderzoeken in een fase I studie met olaparib dosisescalatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neoplastische en ectopische endocrinopathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54089

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De PRRT-PARPi studie

Aandoening

- Neoplastische en ectopische endocrinopathieën
- Endocriene neoplasma's maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

neuro-endocriene tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Moleculaire geneeskunde

Overige ondersteuning: Oncode Instituut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dosis-escalatie, Neuro-endocrine tumor, PARPi, PRRT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De maximaal getolereerde dosis van olaparib in combinatie met PRRT bepalen in patiënten met een goed-gedifferentieerde gevorderde/gemetastaseerde NET welke progressief is na behandeling met PRRT.

Secundaire uitkomstmaten

Evalueren van de werkzaamheid, farmacokinetiek en biomarker respons van olaparib in combinatie met PRRT in patiënten met een goed-gedifferentieerde gevorderde NET welke progressief is na behandeling met PRRT.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuro-endocriene tumoren (NET) zijn een goed-gedifferentieerde vorm van kanker die afkomstig zijn van de sensorische en secretoire neuro-endocriene cellen, voornamelijk bronchopulmonaal en gastro-intestinaal gelokaliseerd. De zeldzaamheid en heterogeniteit van NET belemmert de ontwikkeling van geneesmiddelen en klinische proeven op dit gebied. Daarom zijn de systemische therapeutische opties beperkt bij patiënten die zich presenteren met gevorderde stadia van NET en hebben daardoor een beperkte prognose. Peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) met ¹⁷⁷Lutetium-DOTA-Tyr3,octreotate (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) is een effectieve behandeling voor patiënten met lokaal uitgebreide- of gemetastaseerde NET. Een grote multicenter fase 3 studie (NETTER-1) die gebruik maakt van het Rotterdamse protocol is succesvol afgerond. Patiënten gerandomiseerd voor PRRT met 4 cycli van ¹⁷⁷Lu-DOTATATE lieten een significante progressie vrije overleving zien van 28 maanden, vergeleken met 8 maanden in de controle groep. Het risico op progressie of overlijden was 79% lager bij patiënten die behandeld waren met PRRT en de kwaliteit van leven was beter. Echter, gedeeltelijke en complete respons na PRRT zijn beperkt tot respectievelijk 17% en 1% van de patiënten en ziekteprogressie treedt op na ongeveer 2.5 jaar.

Daarom zijn aanpassingen in de therapie met PRRT hard nodig. Omdat het toedienen van een hogere PRRT-dosis zal leiden tot stralingsgeïnduceerde bijwerkingen in gezonde weefsels (voornamelijk in de nieren en het beenmerg) wordt er veel onderzoek gedaan naar andere gerichte therapeutische strategieën die de dood van tumorcellen kunnen stimuleren. Naar aanleiding van preklinisch werk op het gebied van moleculaire mechanismen van straling geïnduceerde DNA schade respons, streven we ernaar de huidige beperkingen van PRRT te overwinnen door de therapeutische opties te vergroten. In PRRT bij NET, zijn therapeutische radionucliden gekoppeld aan eiwitten (^{177}Lu -DOTATATE) die specifiek kunnen binden aan somostatine receptoren die aanwezig zijn op het oppervlak van de tumorcel. De β -straling uitgezonden door ^{177}Lu -DOTATATE veroorzaakt zowel enkelstrengs- als dubbelstrengs breuken in het DNA van de tumorcel. Een bepaalde hoeveelheid DNA-schade kan worden hersteld, maar een grotere hoeveelheid zal celdood veroorzaken. Om te forceren dat meer kankercellen dood zullen gaan, zullen we hertstel van PRRT-geïnduceerde DNA schade voorkomen door de PARP-1 inhibitor olaparib te gebruiken. PARP 1 is nodig om de enkelstrengs breuken te herstellen. Wanneer deze breuken niet hersteld worden zullen ze overgaan in dubbelstrengs breuken tijdens de celdeling. De combinatie van PRRT en olaparib kan in potentie het percentage verhogen waarmee de tumorcellen PRRT-geïnduceerde dubbelstrengs breuken vergroten en daardoor ook de sterfte van tumorcellen. Lopend onderzoek in muismodellen laat een significante daling zien van de tumorgrootte in muizen die behandeld zijn met PRRT en olaparib in vergelijking met PRRT alleen, evenals een vertraging van tumor recidieven. We hebben een complete respons van 13% bereikt in de combinatiegroep PRRT en olaparib, terwijl geen van de muizen die met PRRT alleen is behandeld is genezen. Olaparib alleen had geen effect op de tumorgrootte en er werd geen acute toxiciteit in de muizen gezien. Samenvattend, deze klinische gegevens bieden voldoende rechtvaardiging om de klinische ontwikkeling van een combinatie van PRRT met een PARP-remmer voort te zetten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513007-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze studie is om de veiligheid van deze combinatie te onderzoeken in een fase I studie met olaparib dosisescalatie gedurende twee cycli van ^{177}Lu -DOTATATE (PRRT) herbehandeling bij patiënten met een gevorderde gastro-enteropancreatische NET (GEP-NET), welke progressief is na eerdere PRRT.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1 dosisescalatie, prospectieve studie met een enkele arm bij patiënten met een gevorderde NET met progressieve ziekte volgens de RECIST v1.1

die in aanmerking komen voor herbehandeling met PRRT. De studie zal worden uitgevoerd in het Erasmus MC. Patiënten die in aanmerking komen voor herbehandeling met PRRT krijgen 18 dagen olaparib vanaf 3 dagen voor de PRRT. Patiënten krijgen twee cycli PRRT, 7.4 GBq 177Lu-DOTATATE. Vier dosis van olaparib zullen onderzocht worden in een dosisescalatie naast de PRRT volgens het volgende schema: 100 mg eenmaal daags, 100 mg tweemaal daags, 200 mg tweemaal daags en 300 mg tweemaal daags.

Patiënten die zijn besproken in een multidisciplinair team en geaccepteerd zijn voor herbehandeling PRRT zullen benaderd worden voor deelname als ze voldoen aan de inclusie- en exclusie criteria.

De studie opzet is een 3+3 dosisescalatie met 3 patiënten per dosisniveau. Dit design, met vooraf gedefinieerde dosis per patiënt en opening van een hoger dosisniveau na volledige evaluatie van alle veiligheidsdata tot dag 57, is gekozen vanwege de subacute toxiciteit die geobserveerd is na PRRT. Indien er geen dosis beperkende toxiciteit wordt geobserveerd gedurende de eerste cyclus PRRT in 3 patiënten zullen de volgende deelnemers het volgende dosisniveau van olaparib krijgen. Indien er bij 1 patiënt dosis beperkende toxiciteit wordt gezien volgt er inclusie van maximaal drie patiënten op hetzelfde dosisniveau. indien er geen nieuwe dosis beperkende toxiciteit wordt gezien kan de dosisescalatie volgen. Wanneer er $\geq 2/3$ of $\geq 2/6$ patiënten met dosis beperkende toxiciteit zijn op één dosisniveau zal er geen verdere dosisescalatie volgen en zullen de volgende drie patiënten behandeld worden met de voorafgaande dosis. In het geval van onverwachte toxiciteit bij de 100mg startdosis is een eenmalige de-escalatie stap naar 1dd50mg toegestaan. De maximaal getolereerde dosis van olaparib is het hoogste dosisniveau waarin maximaal 1 dosis beperkende toxiciteit optreedt in zes patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

2x18 dagen tabletten olaparib slikken, 2 biopten tumorweefsel, 29 extra bloedafnames, 7 ECG's, 4 extra SPECT/CT scans.

Inschatting van belasting en risico

Zowel PRRT met 177Lu-DOTATATE en olaparib zijn behandelingen die reeds gebruikt worden bij kanker en waarvan de bijwerkingen bekend zijn. Echter weten we nog niet wat de effecten zijn van de combinatietherapie. Om hier meer over te weten te komen is deze fase 1 dosisescalatie studie nodig. De patiënten krijgen de PRRT behandeling volgens protocol en zal daarbij twee keer 18 dagen olaparib moeten slikken. De patiënten worden frequent gecontroleerd op bijwerkingen en effecten van de combinatietherapie om de risico's zo laag mogelijk te houden.

Het is nodig om bloed af te nemen om de toxiciteit te bepalen en biopten om het effect op de tumorcellen te evalueren.

Er zal in totaal ongeveer 350 ml bloed afgenomen worden.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Histologisch bewezen lokaal gevorderde of gemetastaseerde, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumor
- Ziekte progressie gebaseerd op de RECIST v1.1 na initiële- of herbehandeling met PRRT met 177Lu-DOTATATE met een progressie vrij interval van minstens 12 maanden sinds 1e cyclus van de vorige PRRT of zonder passende systemisch alternatieve behandelopties
- Patient komt in aanmerking met 2 cycli herbehandeling met PRRT

- Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 op diagnostische CT/MRI
- Aanwezigheid van somatostatine receptoren op alle doellaesies op CT/MRI, gebaseerd op een positieve opname van 68Ga-DOTATATE/-TOC PET-CT scan
- Patiënten van 18 jaar of ouder
- Karnofsky Performance Score (KPS) > 60

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Hemoglobine gehalte <6.2 mmol/L; leukocyten aantal <3x10⁹/L; bloedplaatjes <100x10⁹/L; neutrofielen <1.5x10⁹/L
- Nierinsufficiëntie gedefinieerd als kreatinine klaring <50ml/min, gemeten in 24-uurs urine
- Leverfunctie of -enzym stoornissen gedefinieerd als totaal bilirubine >3 x ULN, alanine aminotransferase (ALT) of aspartate aminotransferase (AST) >2.5 XULN of serum albumine <3.0 g/dL tenzij de protrombine tijd afwijkend is
- Zwangerschap, lactatie en onvermogen om te voldoen aan effectieve anticonceptiemiddelen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd
- Slecht gedifferentieerd graad 3 neuro-endocrien carcinoom van alle origine
- Chirurgie, radioembolisatie, chemoembolisatie, chemotherapie en radiofrequentie ablatie binnen 12 weken voorafgaand aan de inclusie van de studie. Interferonen, everolimus, sunitinib of andere systemische therapieën binnen 4 weken voorafgaans aan de inclusie van de studie
- Ongecontroleerd congestief hartfalen (NYHA II, III, IV)
- Patiënten met andere significante medische of psychische aandoeningen, welke op het moment niet onder controle met behandeling, welke mogelijk kan interfereren met de voltooiing van de studie
- Eerdere uitwendige bestraling op meer dan 25% van het beenmerg
- Andere bekende maligniteiten (met uitzondering van huidkanker anders dan melanomen en carcinomen in situ van de cervix uterina) tenzij behandeld en bewezen geen recidief te hebben gehad in de afgelopen 5 jaar
- Patiënten die een sterke CYP3A4 remmer gebruiken in de week voor de start van de behandeling of een CYP3A4 activator in de 4 weken voorafgaand aan de start van de behandeling
- Voorgeschiedenis van andere klinisch relevante stoornissen, aandoeningen of ziektes (uitgezonderd van eerder genoemde) die volgens de onderzoeker mogelijk een risico kunnen vormen of kunnen interfereren met studie procedure
- Bekende allergieën of intolerantie voor de (niet) te onderzoeken medicijnen
- Onvermogen om informed consent te geven
- Terminale zorg

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 24-03-2022

Aantal proefpersonen: 24

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Lutathera

Generieke naam: ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Lynparza

Generieke naam: Olaparib

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-513007-14-00
EudraCT	EUCTR2021-001064-15-NL
CCMO	NL79259.078.21
Ander register	NL9857