

Een gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, crossover onderzoek ter beoordeling van het effect van Veliparib (ABT-888) op hartrepolarisatie bij proefpersonen met recidiverende of refractaire solide tumoren.

Gepubliceerd: 25-11-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het effect van veliparib op QTcF te beoordelen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40461

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M12-020

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kanker, solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie B.V.

Overige ondersteuning: AbbVie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hartrepolarizatie, Niet op behandeling reagerende solide tumoren, Terugkerende solide tumoren, Veliparib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van dit onderzoek is het beoordelen van het effect van veliparib op de QTcF. Dit wordt beoordeeld zodra 36 patiënten alle 3 de doseringen hebben gehad.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Poly (ADP-ribose)-polymerase (PARP) 1 en 2 zijn nucleaire enzymen die DNA-schade herkennen en herstel ervan bevorderen. Inactieve PARP's 1 en 2 binden aan beschadigd DNA, wat leidt tot de auto-activatie. De geactiveerde PARP enzymen poly (ADP-ribosyl)eren vervolgens nucleaire eiwitten waaronder eiwitten die reparatie van zowel enkel- als dubbelstrengs DNA breuken mogelijk maken. Remming van PARP leidt derhalve tot minder efficiënt DNA-herstel na een cytotoxische behandeling.

DNA-beschadigende middelen waaronder cytotoxische chemotherapie en bestraling, blijven de hoeksteen van de behandeling voor veel patiënten met kanker. Veliparib is een krachtige orale PARP-remmer die de reparatie van DNA-schade geïnduceerd door chemotherapeutische middelen, zoals alkyleringsmiddelen, Platina, straling en topoisomerase inhibitoren vertraagt.

De effecten van veliparib op cardiale repolarisatie is onderzocht in in vitro en in vivo modellen . Uit deze non-klinische studies bleek dat er een

potentieel risico van klinische QT / QTc-verlenging bestaat bij gebruik van veliparib, indien het gebruikt wordt op de maximaal tolereerbare dosis voor monotherapie in mensen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het effect van veliparib op QTcF te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase 1, enkele dosis, placebo-gecontroleerd, enkel-blind, gerandomiseerd crossover studie met met 3 perioden, 6 groepen met verschillende volgordes. Ongeveer 48 proefpersonen (36 voltooiende) met solide tumoren zullen deelnemen.

In de studie wordt het effect van veliparib op QTcF beoordeeld. Nadat aan de selectiecriteria voldaan is, zullen 48 proefpersonen worden ingedeeld in gelijke aantallen in zes groepen.

Afhankelijk van de groep waaraan de proefpersoon is ingedeeld, wordt een enkele dosis veliparib (200 mg of 400 mg) of placebo oraal toegediend op Periode 1 Dag 1. Op dag 1 van de volgende periodes wordt een van de andere middelen oraal toegediend. Periode 1, 2 en 3 duren elk 3 tot 7 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zullen extra visites brengen aan het ziekenhuis. De studie duurt 3 periodes. Elk van die periodes duurt 3 tot 7 dagen. Tijdens die visites zullen er - naast de standaard bloedafnames - extra bloedafnames worden gedaan voor onderzoek. Voor en na toediening van de onderzoeksmiddelen zullen er meerdere ECGs in drievoud gedaan worden.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patiënt bestaat uit extra bezoeken aan het onderzoekscentrum, extra bloedafnames naast de standaard bloedafnames, en extra ECGs

In deze studie krijgen patiënten eenmalig twee verschillende doses veliparib en een maal een placebo gedurende een periode van 9-21 dagen. Uitgaande van preklinische en klinische data is het niet aannemelijk dat het middel werkt tegen de kanker als het op deze manier wordt toegediend. Aangezien er wel duurzame respons is gezien bij patiënten die het middel dagelijks als monotherapie of gecombineerd met cytotoxische therapie kregen, is het voor de patiënten mogelijk om na deelname aan dit onderzoek aan een extensiestudie deel te nemen.

Gastrointestinale toxiciteiten zoals misselijkheid en overgeven zijn de meest voorkomende toxiciteiten bij veliparib monotherapie en komen zelfs voor na een enkele dosis. Daarnaast zijn er twee gevallen geweest van epileptische aanvallen in een fase-1 studie bij de hoogste doseringen (400 en 500 mg tweemaal daags). Bij beide gevallen waren er meerdere oorzaken aan te wijzen. Uitgaande van de preklinische data worden deze aanvallen wel gezien als een mogelijk risico van veliparib. Gevallen van anemie zijn waargenomen in klinische studies met continu gedoseerde PARP-remmer monotherapie, waaronder veliparib. Zoals het middel toegediend wordt in dit onderzoek worden hematologische bijwerkingen niet verwacht.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
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)

- Uitgezaaide of niet opereerbare maligniteiten waar geen (curatieve) behandeling (meer) voor bestaat.
- Patiënten met hersenmetastases moeten klinisch controleerbare neurologische symptomen hebben.
- De patiënt is in staat te slikken en orale medicatie binnen te houden en heeft geen ongecontroleerde braakneigingen.
- De patiënt heeft adequate beenmerg-, nier- en leverfunctie gedefinieerd volgens de normaalwaarden van het lokale laboratorium.
- Deelnemer dient vrijwillig het toestemmingsformulier, dat is goedgekeurd door de EC, te tekenen, voordat een studie specifieke procedure plaatsvindt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënt heeft een gecorrigeerd QT interval met Fredericia's correctie (QTcF) > 470 ms bij screening of voor baseline dosering.
- Ongecorrigeerd serum kalium, magnesium, calcium of vrije thyroxine (FT4) en thyroid stimulerende hormoon (TSH) buiten de normale referentie waarden, of graad 2 hyponatriëmie of hypernatriëmie.
- De patiënt heeft een zeer afwijkende ECG morfologie die de evaluatie van de QTc bemoeilijkt;
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van abnormaliteiten van cardiale conductie waaronder:
 - PR interval > 220 ms of < 115 ms;
 - aanwijzingen voor een tweede- of derdegraads atrioventriculaire (AV) blok;
 - aanwijzingen voor ventriculaire pre-excitatie;
 - intraventriculaire conductie vertraging met een QRS duur > 136 ms;
 - bradycardie met een sinusritme < 47 bpm
- De patiënt heeft een significante voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen waaronder congenitaal lang-QT syndroom, angina, myocardiale ischemie of infarct, trombose of trombo-embolie in de afgelopen 6 maanden, myocarditis, angina bij inspanning, ongecorrigeerde hypocalcemia (≤ 8.2 mg/dL), idiopathische cardiomyopathie, amyloïdie, tumor, sarcoïdose, sclerodermie, syncope, epilepsie, hypertone cardiomyopathie, of andere klinisch significante hartziekten of afwijkingen op de baseline ECG die eventueel kunnen leiden tot een vertekende analyse.
- De patiënt heeft 21 dagen voor de eerste dosering studiemedicatie een anti-kanker therapie gekregen, of heeft nog een graad 2 of hogere klinisch significante bijwerking/ toxiciteit van de vorige therapie.
- Het gebruik van medicatie met een bekend risico van QT verlenging en Torsades de Pointes 7 dagen voor de eerste dosering studiemedicatie;
- Gebruik van tabak of nicotine-houdende producten 12 uur voor de eerste dosis

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-05-2014
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Veliparib
Generieke naam:	Veliparib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-002028-18-NL

NCT02009631

NL46329.042.13