

# Een fase 1 studie met ABT-767 in BRCA-1 of BRCA-2 mutatie dragers met gevorderde solide tumoren en in patiënten met hooggradige sereuze eierstok-, eileider- of primaire buikvlieskanker.

Gepubliceerd: 04-11-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

In dit onderzoek zullen de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische aspecten van ABT-767 en het effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van ABT-767 worden onderzocht bij patiënten met een BRCA1 of BCRA2 mutatie met solide tumoren...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44086

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

M10-976

### 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:** Farmaceutische Industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** BRCA-1/2 mutatie, Fase 1, Oncologie, PARP inhibitor

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid: samenvattingen en analyses zullen worden uitgevoerd met patienten die zijn onderverdeeld in doseringsniveaus. Exploratieve werkzaamheidsanalyses worden uitgevoerd met de verzamelde data van de verlengde "safety" cohort.

Farmacokinetiek: Bloedmonsters worden op bepaalde tijdstippen tijdens de studie verzameld om de farmacokinetiek van ABT-767 te bestuderen.

Farmacodynamiek: PBMCs zullen worden onderzocht op PAR niveaus om de PARP inhibitie te evalueren. Daarnaast zullen exploitatie analyses worden uitgevoerd om de colleratie te vinden tussen de PK en de klinische uitkomsten

Veiligheid: de bijwerkingen, laboratorium profielen, lichamelijk onderzoek, ECG en de vitale functies worden bestudeerd tijdens deze studie.

### Secundaire uitkomstmaten

nvt

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Preklinische onderzoeken hebben aangetoond dat ABT-767 de gevoeligheid van tumorcellen vergroot waardoor chemotherapeutisch stoffen effectiever zijn in het doden van kankercellen en tumors laat slinken, vooral tumoren met de BRCA1 of BRCA2 mutatie.

ABT-767 is een PARP-inhibitor. PARP is een enzym dat kankercellen ondersteunt in het herstellen van letsel of schade door straling of bepaalde types therapiën tegen kanker. Hierdoor zijn behandelingen tegen kanker vaak minder effectief. ABT-767 inhibeert de activiteit van PARP wat het herstel van kankercellen voorkomt.

## Doel van het onderzoek

In dit onderzoek zullen de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische aspecten van ABT-767 en het effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van ABT-767 worden onderzocht bij patiënten met een BRCA1 of BRCA2 mutatie met solide tumoren (o.a. in de borst, eierstok, prostaat of de alvleesklier) of patiënten met hooggradige sereuze eierstok-, eileider- of primaire buikvlieskanker.

## Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, open-label, multicentrische studie om de veiligheid en farmacokinetische eigenschappen van ABT-767 te onderzoeken.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

ABT-767 wordt oraal toegediend. In het eerste deel van het onderzoek (the dose escalation phase) krijgen de patiënten 4 dagen voor de eerste dag van Cyclus 1 (28 dagen) de eerste dosering ABT 767. Patiënten moeten 8 uur voor en 4 uur na deze dosering vasten, zodat het effect van voedsel op ABT-767 kan worden onderzocht. Vanaf dag 1 van cyclus 1 nemen de patiënten dagelijks ABT-767 in. Op basis van de farmacokinetische samples wordt nog bepaald of een éénmaal daags of tweemaal daags dosering van ABT-767 optimaal is. De ABT-767 dosis is afhankelijk van de cohort waarin de patient zit en kan dus verschillen per patiënt. In de uitgebreide veiligheids cohort nemen 30 patiënten dagelijks de RPTD.

## Inschatting van belasting en risico

Dit is de eerste klinische studie met ABT-767 in menselijke patiënten en er is nog geen informatie bekend over de bijwerkingen in patiënten. Volgens preklinische studies zijn de volgende bijwerkingen mogelijk: koorts, minder circulerende bloedcellen, afgenomen aantal spermacellen, afgenomen

botdensiteit, veranderingen van de zwezerik, en schade aan het darmkanaal. Het is niet bekend in hoeverre dit kan voorkomen bij mensen. Bijwerkingen kunnen variëren van mild tot levensbedreigend.

Tijdens screening, C1D-4, C1D1 and C1D8 zal een ECG worden gemaakt. Tijdens screening en aan het begin van elke oneven cyclus, met uitzondering van cyclus 1, zal een radiologisch onderzoek naar de grootte van de tumoren worden uitgevoerd.

De duur van deze fase 1 studie is niet vastgelegd en daarom is het moeilijk om van te voren aan te geven hoe vaak de patiënten naar het ziekenhuis moeten komen.

## 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

4 - Een fase 1 studie met ABT-767 in BRCA-1 of BRCA-2 mutatie dragers met gevorderde ... 25-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

1. De proefpersonen moeten ouder zijn dan 18 jaar
  2. De proefpersonen moeten een histologische of cytologische bevestiging hebben van locale gevorderde of metastatische solide tumor(en), met;
    - a. een vastgestelde BRCA1 of BRCA2 mutatie , of
    - b. de proefpersonen moeten hooggradige sereuze eierstok-, eileider- of primaire buikvlieskanker hebben.
  3. De proefpersonen hebben een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance status tussen 0 en 2.
  4. De proefpersonen moeten de volgende sufficiënte beenmerg-, nier- en leverfunctie hebben:
    - a. Beenmerg: ANC  $\geq 1,500/\text{mm}^3$  ( $1.5 \times 10^9/\text{L}$ ); bloedplaatjes  $\geq 100,000/\text{mm}^3$  ( $100 \times 10^9/\text{L}$ ) (hemoglobine blijft onbevestigd bij transfusie).
    - b. Sufficiënte nierfunctie dat blijkt uit een serum creatinine waarde  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  en anders een berekend creatinine klaringswaarde  $\geq 50 \text{ mL/min}$  bepaald door de Cockcroft-Gault formule of een creatinine klaringswaarde  $\geq 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  volgens een 24-uurs urine afname.
    - c. Sufficiënte leverfunctie die blijkt uit een serum bilirubine  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  en zowel een AST als een ALT  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ . Voor proefpersonen met levermetastase geldt de AST en de ALT  $< 5 \times \text{ULN}$
    - d. PTT moet  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  en INR  $< 1.5$ . Proefpersonen op anticoagulantia, zoals Coumadin, zijn toegestaan in deze studie en zullen een PPT en INR hebben die bepaald wordt door de onderzoeker.
  5. Vrouwen in vruchtbare leeftijd moeten anticonceptie gebruiken voor het begin van de studie, tijdens deelname aan studie en tot 90 na het beëindigen van de therapie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten, binnen 21 dagen voor het begin van de behandeling, een negatief serum zwangerschapstest hebben en een negatief urine zwangerschapstest op de eerste dag dat de studiemedicatie wordt toegediend.
- Expansie Cohort #1: Proefpersonen met BRCA1 of BRCA2 gemuteerde gevorderde solide tumoren
- \* De proefpersonen moeten een histologische of cytologische bevestiging hebben van metastatische of in-operabele maligniteiten waarvoor geen andere therapie beschikbaar is. Proefpersonen dienen een gedocumenteerde mutatie (deletie) hebben in het BRCA1 of BRCA2 gen
  - \* Proefpersonen dienen tenminste 1 toegankelijke laesie te hebben voor het verkrijgen van tumor weefsel via een tumorbiopsie
  - \* Meetbare ziekte, gedefinieerd als tenminste 1 unidimensionale meetbare laesie op een CT scan zoals gedefinieerd in RECIST versie 1.1.
- Expansie Cohort #2: gevorderd ovarium kanker, met een bekende mutatie van het BRCA1 of BRCA2 gen of zonder mutatie in het BRCA1 of BRCA2 gen.
- \* De proefpersonen dienen een histologische of cytologische bevestiging hebben van

metastatische of in-operabele maligniteiten waarvoor geen andere therapie beschikbaar is.

- \* Proefpersonen dienen een bekende status, positief dan wel negatief te hebben wat betreft gedocumenteerde mutatie (deletie) in het BRCA1 of BRCA2 gen
- \* Proefpersonen met ovarium kanker en niet-meetbare ziekte met een verhoogd CA-125 gehalte in het serum volgens GCIG criteria kunnen ook voor inclusie in aanmerking komen.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Alleen voor het vervolg cohort geldt: proefpersonen die voorheen een PARP inhibitor hebben gebruikt.
- \* Proefpersonen die, voor de eerste dag van de studie en binnen een periode van 28 dagen of 5 halfwaardetijden (welke korter is), therapieën tegen kanker hebben gebruikt inclusief chemotherapie, immunotherapie, radiotherapie, \*biologic\* of andere studie medicatie.
- \* Proefpersonen waarbij CNS metastase is geconstateerd.
- \* Proefpersonen die last hebben van onopgeloste toxiciteiten als gevolg van voorgaande therapieën tegen kanker, gedefinieerd als Common Terminology criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0) graad 2 of hogere klinisch significante toxiciteit ( m.u.v. alopecia).
- \* Proefpersonen die, binnen 28 dagen voor de eerste studiedag, een zware operatie hebben gehad.
- \* Klinisch significante oncontroleerbare aandoening(en) of enige medische aandoening die, volgens de onderzoeker, de proefpersoon blootstelt aan een onacceptabel hoog risico voor toxiciteit.
- \* Psychiatrische ziektes/sociale situaties waardoor niet meer wordt voldaan aan de studie eisen.
- \* Vrouwen die borstvoeding geven of zwanger zijn

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-03-2011  
Aantal proefpersonen: 100  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Niet van toepassing  
Generieke naam: Niet van toepassing

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-11-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-02-2011  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 12-07-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 20-07-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 31-10-2012  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

7 - Een fase 1 studie met ABT-767 in BRCA-1 of BRCA-2 mutatie dragers met gevorderde ... 25-05-2025

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 01-11-2012                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 19-11-2012                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 26-11-2012                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 13-06-2013                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 20-06-2013                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 04-07-2014                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 04-08-2014                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 09-07-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam             |

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2016

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                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2010-020795-37-NL |
| CCMO     | NL33609.078.10         |