

Een fase 1, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, eenmalige, oplopende dosis studie, om de veiligheid, verdraagzaamheid en farmacokinetiek van een intraveneuze injectie cRGD-ZW800-1 te onderzoeken in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 25-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

hoofddoelstelling- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkelvoudige dosis van cRGD - ZW800-1 bij gezonde vrijwilligers bepalen .secundaire doelstellingen- De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van cRGD - ZW800-1 bepaald door meting...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43465

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een fase 1 onderzoek van cRGD-ZW800-1 in gezonde vrijwilligers

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Kanker, Maligne tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: The CHDR is the sponsor of the study and is funding the study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cRGD-ZW800-1, Farmacokinetiek, Veiligheid, Verdraagzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid is het primaire eindpunt van de studie. Dit zal worden beoordeeld door data over het optreden van door de behandeling-opkomende bijwerkingen (TEAEs) vanaf het moment van toediening gedurende de onderzoeksperiode en veranderingen in het serum biochemie, hematologie, urineonderzoek, vitale functies, ECG, injectieplaats status en bevindingen van lichamelijk onderzoek. Daarnaast zal ook een analyse van de PK van cRGD-ZW800-1 worden uitgevoerd.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Accurate en real-time detectie van tumoren tijdens de operatie blijft uitdagend. Sensitiviteit van beschikbare beeldvormende modaliteiten is vaak ontoereikend met betrekking tot detectie van de resectiemarge of metastasen. In navolging op SPECT en PET tracers, kunnen tumor specifieke liganden ook worden geconjugeerd aan NIR (near-infrared, 700-900 nm) fluoroforen en worden gevisualiseerd met behulp van specifieke intra-operatieve NIR imaging systemen.

Traditioneel zijn NIR fluoroforen ontwikkeld voor verscheidene preklinische toepassingen, waaronder labeling van specifieke liganden en kan worden gebruikt om de bestemming van intraveneus toegediende antikanker therapieën te begrijpen en biodistributie, penetratie en cellulaire lokalisatie te bepalen. Momenteel worden NIR fluorescent gelabelde tracers ook gebruikt als een diagnostisch hulpmiddel voor nauwkeurige lokalisatie van kankercellen in real-time tijdens de operatie.

Hier bestuderen we cRGD-ZW800-1, een cyclisch pentapeptide (cRGD) geconjugeerd aan de 800 nm NIR fluorofoor ZW800-1. De cyclische 3-aminozuursequentie (RGD) is klinisch een bekende peptide dat bindt aan verscheidene integrinen ($\alpha\beta1$, $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, $\alpha\beta6$, $\alpha\beta8$, $\alpha5\beta1$, $\alpha8\beta1$ en $\alpha11\beta3$), met name geassocieerd met neoangiogenese. Tumoren groter dan 1-2 mm zijn afhankelijk van de vorming van nieuwe bloedvaten om voldoende hoeveelheden zuurstof en voedingsstoffen te verwerven. Sommige van deze integrines tonen ook overexpressie op kwaadaardige cellen en in tumorstroma. Zo kunnen bijvoorbeeld borst-, colorectale, pancreas en longtumoren gedetecteerd worden. RGD gebaseerde moleculen zijn al onderzocht in verschillende fase I en fase II-imaging studies met behulp van PET en SPECT en in een fase III studie als een anti-kanker therapie (cilengitide).

Uitgebreide preklinische, voorbereidende werkzaamheden met cRGD-ZW800-1 zijn uitgevoerd door onze groep en toonde duidelijke demarcatie van melanomen en colorectale, lever, pancreas, long- en hoofd-hals tumoren in xenograft muismodellen, terwijl als gevolg van de renale klaring ook urineleiders kunnen worden herkend.

Aangezien er geen klinische ervaring met cRGD-ZW800-1, zal dit de eerste in menselijke studie zijn waarin cRGD-ZW800-1 zal worden onderzocht bij gezonde vrijwilligers. In deze studie worden twee enkele oplopende intraveneuze doseringen cRGD-ZW800-1 of placebo toegediend aan gezonde vrijwilligers.

Doel van het onderzoek

hoofddoelstelling

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkelvoudige dosis van cRGD - ZW800-1 bij gezonde vrijwilligers bepalen .

secundaire doelstellingen

- De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van cRGD - ZW800-1 bepaald door meting van de fluorescentie van bloed en urine .
- Om de temporele relatie te beschrijven van elke fluorescentie van oppervlakkige weefsels (huid , aders) bij het toedienen van cRGD - ZW800-1.

Onderzoeksopzet

Dit is een oplopende dosis, gerandomiseerde , placebogecontroleerde design bij

gezonde vrijwilligers . Twee oplopende doseringen cRGD - ZW800-1 zullen worden onderzocht in twee cohorten. Binnen de eerste cohort geldt een sentinel aanpak: 1 : 1 voor actieve stof:placebo. De andere proefpersonen in dit cohort worden gerandomiseerd actief : placebo in een 3 : 1 verhouding. In een tweede cohort zullen 5 proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 4 : 1 actieve stof: placebo.

Inschatting van belasting en risico

Lasten: De lasten voor de deelnemers bestaan uit een eenmalige investering van 1 volle dag en 2 1-uurs bezoeken, mogelijk bijwerkingen en de naleving van leefregels.

Risico's: De risico's voor de deelnemers in verband met cRGD-ZW800-1 zijn op dit moment niet bekend; Veiligheid is daarom een **primaire doelstelling in de huidige studie. Andere risico's voor de proefpersonen hebben voornamelijk betrekking op de iv injectie en veneuze bloedafname. Iv injectie en het gebruik van de canule (1 canule voor intraveneuze injectie en 1 canule veneus bloedmonster) geven een **klein risico op infectie en hematoom. Gebaseerd op consistente waarnemingen in de preklinische effectiviteit en farmacologisch veiligheidsonderzoek wordt verwacht dat verkleuring van de huid en urine kan optreden. Op basis van ervaringen met andere fluorescerende probes kan niet worden uitgesloten dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden, maar er zijn geen aanwijzingen dat hier sprake van zal zijn bij cRTD-ZW800-1.

Voordelen: Er zijn geen directe voordelen verwacht voor patiënten die deelnemen aan dit onderzoek, maar de deelnemers kunnen anderen helpen door bij te dragen aan de kennisbasis voor het ontwerpen van toekomstige studies bij kankerpatiënten.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

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)

1. De proefpersoon is 18-65 jaar oud bij de screening.
2. De proefpersoon is in staat en bereid om te voldoen aan de procedures van dit onderzoek en een gesigneerd en gedateerd informed consent is verkregen voordat een studiegerelateerde procedure wordt uitgevoerd.
3. Vrouwelijke proefpersonen moeten ofwel chirurgisch steriel, na de menopauze of premenopauze met een negatieve urine zwangerschapstest bij de screening en net voor de toediening van cRGD-ZW800-1 zijn. Premenopausale vrouwelijke proefpersonen die niet chirurgisch steriel zijn, moeten een effectieve methode van anticonceptie toepassen gedurende ten minste 90 dagen na toediening welke bestaat uit een hormonaal anticonceptiemiddel of IUD. Voor andere anticonceptiemethoden bij premenopauzale vrouwen die niet chirurgisch steriel moeten akkoord gaan met het gebruik van een effectieve methode van anticonceptie.
4. De proefpersoon heeft een lichaamsgewicht ≤ 90 kg en de body mass index is ≤ 30 kg/m².
5. De proefpersoon heeft een normale of klinisch aanvaardbare medische anamnese, lichamelijk onderzoek, en de vitale bevindingen bij de screening (binnen 21 dagen vóór de toediening van onderzoeksgeneesmiddel).
6. De ECG bij de screening ECG en de testresultaten van het klinisch laboratorium van de proefpersoon zijn binnen de normale grenzen, of als de resultaten buiten de normale grenzen zijn, ze kunnen worden beschouwd als klinisch insignificant.
7. De proefpersoon heeft negatieve testresultaten bij screening ophepatitis B, hepatitis C en humaan immunodeficiëntie virus.
8. De proefpersoon heeft negatieve testresultaten bijdrugs en alcohol screening.

9. Het ontbreken van enige psychologische, familiale, sociologische of geografische toestand die potentieel de naleving van het studieprotocol en het follow-up schema kunnen belemmeren; deze voorwaarden moeten met de patiënt vóór de inschrijving in het proces worden besproken.
10. Voor registratie moet schriftelijk toestemming worden gegeven volgens ICH / GCP, en nationale / lokale wetgevingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven of zwanger zijn.
2. Onacceptabele, bekende diagnoses of ziekten bij aanvang, bijvoorbeeld bekende hart- of longziekte, nier- of leverfunctiestoornissen, ECG of abnormale laboratoriumwaarden, etc.
3. Gebruik van medicijnen, behalve contraceptieve medicatie.
4. Eerdere inclusie in deze studie.
5. Deelname aan een klinisch onderzoek binnen 90 dagen na de screening of meer dan 4 keer in het voorgaande jaar.
6. Geschiedenis van anafylactische reacties.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-04-2017
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	cRGD-ZW800-1
Generieke naam:	n.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2016-000397-38-NL
CCMO	NL56621.058.16