

EEN INTERNATIONAAL MULTICENTRISCH, OPEN-LABEL FIRST-IN-HUMAN FASE I/FASE II-ONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID, VERDRAAGBAARHEID, BIODISTRIBUTIE EN ANTITUMORACTIVITEIT VAN 177LU*3BP-227 VOOR HET BEHANDELEN VAN PROEFPERSONEN MET SOLIDE TUMOREN DIE NEUROTENSINE-RECEPTOR 1 TOT EXPRESSIE BRENGEN

Gepubliceerd: 05-09-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstellingen Fase I Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van gefractioneerde intraveneuze (i.v.) toedieningen van 177Lu-3BP-227 bij proefpersonen met metastatische of lokaal gevorderde kankers die NTSR1 tot expressie brengen. Fase...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50308

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ipsen D-FR-01087-001

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

gemetastaseerde of lokaal gevorderde kankers met Neurotensine Receptor 1 (NTSR1) expressie.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ipsen Pharma SAS

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 177Lu-3BP-227, fase I/II, neurotensine-receptor 1, tumor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I

Voor de dosisescalatie is het primaire eindpunt MTCA of de maximaal toegediende cumulatieve activiteit (maximum administered cumulative activity, MACA), als de MTCA niet is geïdentificeerd tijdens het dosisescalatie gedeelte. De primaire variabelen die worden gebruikt voor het bepalen van MTCA zijn de incidentie van DLT's (zoals hierboven bepaald) en de stralingsblootstelling van de organen gedurende twee behandelingscycli. De DLT-periode voor de bepaling van het primaire eindpunt begint bij de eerste toediening van 177Lu-3BP-227 en eindigt 6 weken na de tweede toediening.

Het beoordelen van de veiligheid omvat DLT's, frequentie en aard van ongewenste voorvallen (AE's), abnormale bevindingen bij lichamelijk onderzoek, vitale

functies, 12-afleidingen-ECG en 24-uurs 3-afleidingen-Holter-ECG,

verslechtering gerelateerd aan ECOG-prestatiestatus en afwijkingen in klinische laboratoriumtests (inclusief hematologie, chemisch bloedonderzoek, hormoonanalyse, urine-analyse en zwangerschapstest).

In het geval dat de dosisuitbreidingscohorten worden geïmplementeerd voor fase I, is het primaire eindpunt veiligheid en verdraagbaarheid, gemeten aan de hand van het type, de ernst, de verwachte bijwerking en de frequentie ervan.

Fase II

Het primaire eindpunt is ORR gemeten met CT of MRI met behulp van RECIST versie 1.1. Tumorresponsbeoordelingen worden elke 8 weken of op het moment van optreden van de eerste klinische tekenen van ziekteprogressie uitgevoerd, zoals bepaald door de onderzoeker.

Secundaire uitkomstmaten

Fase I

Farmacokinetiek, biodistributie en dosimetrie

Voor biodistributie en dosimetrie van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 zijn de secundaire eindpunten:

a) Maximale opname (%); maximaal bereikte concentratie (C_{max}); tijd na injectie om maximale concentratie (T_{max}) te bereiken; gebied onder de curve (AUC) bij de doelwitlaesies, te onderscheiden organen en bloed; terminale t_{1/2} van activiteitsconcentraties in het bloed.

b) Hoogst geabsorbeerde dosis, specifiek geabsorbeerde dosis voor de

doelwitlaesies (Gy/GBq), specifiek geabsorbeerde dosis per orgaan (Gy/GBq) en

cumulatief geabsorbeerde orgaandosisen (Gy).

Voor PK van 3BP-227 zijn de secundaire eindpunten:

c) Farmacokinetische parameters waaronder, maar niet beperkt tot, C_{max}, AUC, t_{1/2}, klaring (CL), distributievolume (V_d), cumulatieve hoeveelheid onveranderd geneesmiddel uitgescheiden in de urine (A_e), renale klaring van het geneesmiddel uit plasma (CL_R), zoals gemeten in plasma en urine op gedefinieerde tijdstippen.

Farmacodynamica/doeltreffendheid

a) Objectief responspercentage en ziektecontrole (disease control rate, DCR), zoals bepaald door RECIST versie 1.1 bij proefpersonen die IMP kregen toegediend.

b) Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en totale overlevings percentage (overall survival, OS), zoals bepaald vanaf het begin van de onderzoeksbehandeling tot het optreden van de gebeurtenis en/of het einde van de observatieperiode.

c) Evaluatie van de metabole tumorrespons met PERCIST (versie 1.0) of praktisch PERCIST.

d) Veranderingen in serumtumormarkers die relevant en specifiek zijn voor de onderliggende tumorziekte vanaf de dag van de eerste toediening van de behandeling tot EOCT, die gepland is 6 weken na de tweede toediening van de dosis ¹⁷⁷Lu 3BP 227.

Fase II

Doeltreffendheid

a) Ziektecontrole, tijd tot progressie, tijd tot respons, reactieduur volgens

RECIST versie 1.1.

b) Kwalitatieve en kwantitatieve veranderingen in tumour-to-background opname met PERCIST versie 1.0

c) Progressievrije overleving en OS zoals bepaald vanaf het begin van de onderzoeksbehandeling tot het optreden van een gebeurtenis en/of 6 en 12 maanden na het begin van de onderzoeksbehandeling.

d) Veranderingen in serumtumormarkers die relevant en specifiek zijn voor de onderliggende tumorziekte vanaf baseline tot EOCT.

Resultaten gerapporteerd door proefpersonen

a) Veranderingen in scores voor gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van baseline tot EOCT, gemeten met gevalideerde vragenlijsten.

Veiligheid

a) Veiligheid en verdraagbaarheid gemeten aan de hand van het type, de ernst, de verwachtingsgraad en de frequentie van de bijwerkingen.

Farmacokinetiek, biodistributie en dosimetrie

a) Voor PK, biodistributie en dosimetrie zijn de eindpunten vergelijkbaar als voor fase I

Biobank (optioneel):

Er zullen stalen van ribonucleïnezuur uit serum en volbloed worden bewaard voor
5 - EEN INTERNATIONAAL MULTICENTRISCH, OPEN-LABEL FIRST-IN-HUMAN FASE I/FASE II-ONDE ...
26-06-2025

verdere biomarker-analyse na het einde van het onderzoek. Analyse van aanvullende biomarkers uit de stalen van de biobank zal buiten het kader van de studie worden uitgevoerd en afzonderlijk worden gerapporteerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze fase I / II-studie is de eerste toediening van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 bij mensen onder gecontroleerde studieomstandigheden. De studie zal gegevens over veiligheid en anti-tumoractiviteit genereren en zal naar verwachting een beter inzicht verschaffen in het werkingsmechanisme van ¹⁷⁷Lu-3BP-227. De resultaten die worden waargenomen met betrekking tot anti-tumoractiviteit tijdens dosisverhoging, zullen bepalen of fase I-expansiecohorten zullen worden uitgevoerd om de veiligheid van andere activiteitsniveaus en / of ander toedieningsschema (bijv. hyperfractionering) of het onderzoek naar de werkzaamheid van ¹⁷⁷Lu-3BP verder te onderzoeken. ¹⁷⁷Lu-3BP-227 in de context van indicatiespecifieke cohorten of meerdere indicaties.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Fase I

Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van gefractioneerde intraveneuze (i.v.) toedieningen van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 bij proefpersonen met metastatische of lokaal gevorderde kankers die NTSR1 tot expressie brengen.

Fase II

Beoordelen van ORR van gefractioneerde i.v.-toedieningen van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 bij proefpersonen met metastatische of lokaal gevorderde kankers die NTSR1 tot expressie brengen.

Secundaire doelstellingen

Fase I

- a) Bepalen van de verdeling in het lichaam van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 en van de farmacokinetiek (pharmacokinetics, PK) van zowel ¹⁷⁷Lu-3BP-227 als 3BP-227.
- b) Bepalen van de stralingsdosimetrie van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 (stralingsblootstelling van organen).
- c) Beschrijven van de preliminaire antitumoractiviteit van ¹⁷⁷Lu-3BP-227

Fase II

- a) Verder bepalen van het veiligheidsprofiel van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 aan de radioactiviteit aanbevolen door de resultaten van fase I.
- b) Verder beoordelen van de respons op behandeling met ¹⁷⁷Lu-3BP-227 op basis

van RECIST versie 1.1 en/of positronemissietomografie (positron emission tomography, PET) responseevaluatiecriteriën voor solide tumoren (PET Response Criteria in Solid Tumours, PERCIST) versie 1.0.

c) Verder bepalen van de verdeling in het lichaam en van de dosimetrie van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 en van de PK van zowel ¹⁷⁷Lu-3BP-227 als 3BP-227.

d) Beschrijven van de invloed van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van behandelde proefpersonen.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, open-label fase I/II-onderzoek met ¹⁷⁷Lu-3BP-227 bij proefpersonen met een inoperabelmetastatische of lokaal gevorderde solide tumor die NTSR1 tot expressie brengt en die zijn gevorderd na hun beschikbare behandelingsopties en/of die in aanmerking komen voor behandeling met ¹⁷⁷Lu-3BP-227 volgens de klinische beoordeling van de onderzoeker en/of hun individuele ziekte-toestand. Het onderzoek bestaat uit een fase I met een dosisescalatie gedeelte (en mogelijk uitbreidingscohorten) en een fase II voor ofwel geselecteerde indicaties ofwel meerdere indicaties in een "korf" benadering (basket approach).

Fase I

Tijdens fase I zullen proefpersonen geselecteerd worden met gevorderde, recidiverende en/of metastatische tumoren die NTSR1 tot expressie brengen en ontstaan zijn in één van de volgende locaties:

- Pancreas (pancreatisch ductaal adenocarcinoom, PDAC)
- Colon en rectum (colorectale kanker; colorectal cancer, CRC)
- Maag (maagkanker; gastric cancer, GC; adenocarcinoom of gastro-intestinale stromale tumor, GIST) of
- Gebied van hoofd en hals (plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals; squamous-cell carcinoma of head and neck, SCCHN).
- Bot (Ewing-sarcoom, ES)

Voor het deel van de dosisescalatie is gepland dat ongeveer 80 proefpersonen ¹⁷⁷Lu-3BP-227 screeningsdosis zullen ontvangen om personen met een positieve ¹⁷⁷Lu-3NP-227 tumoropname te identificeren. Na bevestiging van de geschiktheid wordt verwacht dat maximaal 30 personen de therapeutische dosis ¹⁷⁷Lu-BP-227 in maximaal zes cohorten met vier escalatiestappen ontvangen. Er zullen per cohort drie tot vijf proefpersonen worden behandeld om een minimum van drie evalueerbare proefpersonen per radioactiviteitsniveau te verkrijgen die zijn behandeld aan de volledige geplande hoeveelheid radioactiviteit en die in twee toedieningen is gefractioneerd. Zodra vijf proefpersonen zijn ingeschreven in een cohort, wordt de inschrijving in dat cohort gestopt. Zodra het deel van de dosisescalatie is voltooid, kan het niveau van de maximaal getolereerde cumulatieve activiteit (maximum tolerated cumulative activity, MTCA) in een aanvullend cohort herhaald worden.

De cumulatieve aanvangsactiviteit is 5 GBq gefractioneerd in twee toedieningen

(2 x 2,5 GBq). De cumulatieve maximale activiteit is 15 GBq activiteit (2 x 7,5 GBq). Als de MTCA echter niet wordt bereikt en de limiterende orgaandosisniveaus niet zijn overschreden, kan een aanvullend cohort met drie toedieningen van 7,5 GBq worden toegevoegd, wat resulteert in een cumulatieve activiteit van 22,5 GBq.

Merk op dat voor elk cohort in het deel van de dosisescalatie, als een patiënt klinisch voordeel heeft en een aanvaardbaar tolerantieprofiel, en als de orgel dosislimieten niet worden overschreden, de proefpersonen elke 4 weken na het einde van het hoofdonderzoek (end of the core trial, EOCT) tot vier extra toedieningen van 177Lu-3BP-227 kunnen ontvangen.

De MTCA wordt gedefinieerd als de maximale cumulatieve activiteit die kan worden toegediend na gefractioneerde i.v.-toedieningen van ten minste 4 weken uit elkaar, zodat:

- Niet meer dan 33% van de proefpersonen een dosisbeperkende toxiciteit (dose limiting toxicity, DLT) ervaart tijdens cyclus 1 of 2 en
- De cumulatieve straling in elk doelorgaan de aanvaardbare grenzen niet overschrijdt.

De DLT's zijn bepaald voor elk van de volgende IMP-gerelateerde AE's volgens de schaal van het National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 5.0, die optreden tijdens de gedefinieerde DLT-beoordelingsperiode (vanaf de eerste toediening van 177Lu-3BP-227 tot EOCT/ED):

- Graad-4-neutropenie gedurende zeven of meer opeenvolgende dagen;
- Febriele neutropenie of neutropenische infectie (gedefinieerd als een gedocumenteerde infectie met afgenomen aantal neutrofielen, graad 3 of 4) gedurende;
- Trombocytopenie graad 3 of 4 (verlaagd aantal bloedplaatjes) met klinisch betekenisvolle bloeding (d.w.z. een dringende ziekenhuisopname of transfusie om de bloeding te controleren);
- Graad-4-trombocytopenie gedurende zeven of meer opeenvolgende dagen;
- Elke laboratoriumafwijking graad 3 anemie (Hb <8,0 g / dL; transfusie geïndiceerd) of graad 4 anemie (levensbedreigende gevolgen; dringende interventie geïndiceerd);
- Elke laboratoriumafwijking graad 3 of hoger van aspartaataminotransferase/alanine-aminotransferase (AST/ALT) met begeleidend bilirubine van graad 2 of hoger (de wet van Hy);
- Elke nierletsel / toxiciteit van graad 3 of hoger (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²);
- Elke graad 3 of meer GI AE niet opgelost tot graad *2 binnen 48 uur ondanks optimale adequate medische behandeling, met de volgende specificaties:
 - graad 3 misselijkheid, braken (onvoldoende orale calorie- of vochtinname; sondevoeding, totale parenterale voeding of ziekenhuisopname geïndiceerd)
 - Graad 3 diarree (toename van *7 ontlasting per dag ten opzichte van baseline; ziekenhuisopname geïndiceerd; ernstige toename van de stomaproductie vergeleken

met baseline; beperking van zelfzorg ADL) of graad 4 diarree (levensbedreigende gevolgen; dringende interventie aangewezen)

- obstipatie graad 3 (obstipatie met handmatige evacuatie aangewezen; beperking van zelfzorgactiviteiten in het dagelijks leven) of obstipatie graad 4 (levensbedreigende gevolgen; dringende interventie aangewezen);
- Elke toxiciteit gerelateerd aan 177Lu-3BP-227 resulterend in een behandelingsvertraging van meer dan vier weken als gevolg van of vertraagd herstel tot baseline of resolutie van een AE tot graad 2 (met uitzondering van alopecia en lymfopenie);

Onderzoeksoepzet na resultaten van de dosisesescalatie in fase I

Na het voltooiën van het fase I dosisesescalatie gedeelte of na het bereiken van het MTCA en na gezamenlijke bevestiging van het veiligheidsbeoordelingscomité (safety review committee, SRC) en de opdrachtgever rekening houdend met de verzamelde gegevens voor elke proefpersoon zullen er cohorten van proefpersonen bestudeerd worden om de veiligheid en doeltreffendheid van 177Lu-3BP-227 verder te bepalen.

In het geval van aanvaardbare verdraagbaarheid en duidelijke antitumoractiviteit bij alle ingesloten proefpersonen in fase I, zal in een fase II "korf" opzet studie de antitumoractiviteit van 177Lu-3BP-227 worden onderzocht bij proefpersonen met tumoren die NTSR1 tot expressie brengen. Schattingen van de steekproefomvang voor deze opzet worden verstrekt als onderdeel van een protocol amendement. Als de antitumoractiviteit echter wordt aangestuurd door een type tumor, worden tumorspecifieke fase II-cohort(en) geïnitieerd met een optimaal ontwerp in twee fasen volgens Simon (Optimal Simon's Two Stage design) (zie fase II).

Als de veiligheidsevaluatie en doseringsschema's of 177Lu-3BP-227 niet volledig kunnen worden onderzocht tijdens het deel van de dosisesescalatie in fase I, zal het dosisuitbreidingsgedeelte dienen om dit doel te bereiken. Dit dosisuitbreidingsgedeelte omvat maar is niet beperkt tot, schema's van hoge ladingsdosissen gevolgd door gefractioneerde lagere dosis of evaluatie van 177Lu 3BP 227 in combinatie met andere antitumorale behandelingen (nader te bepalen). Het uitbreidingsgedeelte zal ook dienen om onzekerheden van antitumorresponsen te verhelderen.

Het aantal cohorten en het aantal proefpersonen zullen worden bepaald op basis van nieuwe gegevens van het dosisesescalatie gedeelte en de modellerings- en simulatiebenadering.

Fase II

Het onderzoek in fase II zal worden uitgevoerd met ofwel een "korf" opzet studie of met specifieke cohorten met optimaal ontwerp in twee fasen volgens Simon, volgens de hierboven beschreven scenario's.

Op basis van beschikbare preklinische en klinische gegevens wordt op dit

9 - EEN INTERNATIONAAL MULTICENTRISCH, OPEN-LABEL FIRST-IN-HUMAN FASE I/FASE II-ONDE ...

26-06-2025

ogenblik verwacht dat er hoogstwaarschijnlijk in twee cohorten, één met PDAC en een andere met CRC, ongeveer 125 proefpersonen zullen worden ingesloten met behulp v

Onderzoeksproduct en/of interventie

De specifieke activiteit van het IMP voor zowel de screeningsformulering als behandelingsformuleringen 25 >g 3BP-227 per 1 GBq van ¹⁷⁷Lu. De IMP-formulering voor de screening bestaat uit 1 GBq bij een totaal volume van 10 ml. De IMP-formulering voor de behandeling bestaat uit 2,5 tot 7,5 GBq ¹⁷⁷Lu-3BP-227 bij een totaal volume van 20 ml. De totale radioactiviteit van de IMP-formulering voor de behandeling zal worden gefractioneerd en in twee i.v.-infusies gescheiden door ten minste 4 weken (28 dagen). Gelijktijdig met elke IMP-toediening wordt een 100 ml zoutoplossing intraveneus toegediend gedurende een periode van 30 minuten.

Inschatting van belasting en risico

De duur van het onderzoek hangt af van hoeveel behandelingscycli de proefpersoon zal ontvangen en hoe lang hij / zij zal worden gevolgd tijdens de lange-termijn follow-up. In het geval dat de proefpersoon 2 behandelingscycli heeft en een langdurige follow-up van 24 maanden, zal zijn / haar deelname ongeveer 28 maanden duren en 26 studiebezoeken omvatten. De studie bestaat uit een screeningbezoek, 8 bezoeken per toedieningscyclus, 1 follow-upbezoek en 8 bezoeken tijdens de follow-up.

Tijdens het onderzoek zal de proefpersoon 3 tot 4 MRI / CT-scans ondergaan, 1 PET-scan, en 1 of 2 optionele tumorbipten. Bij 9 bezoeken zal een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, bij 14 bezoeken zal bloed worden verzameld en bij 9 bezoeken zal een urinemonster worden genomen. Bij 6 bezoeken wordt een ECG gemaakt en op dag-1 van elke cyclus wordt er een holter-opname gemaakt.

De volgende veiligheidsmaatregelen zijn genomen om het risico te minimaliseren. Elke proefpersoon die op de sites wordt geworven, wordt 24 uur na de toediening in het ziekenhuis opgenomen voor observatie. Het radioactiviteitsniveau zal worden bewaakt totdat het tot veilige niveaus is gedaald voor ontslag. De proefpersonen zullen tijdens het onderzoek en tijdens de lange termijn follow-up periode tot verlies aan opvolging, intrekking van toestemming, overlijden of maximaal 5 jaar wat het eerst voorkomt.

Hoewel veelbelovende veiligheidsgegevens werden verzameld uit de behandelingspoging, moeten de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 voor tumoren die NTSR1 tot expressie brengen, worden beoordeeld in een goed ontworpen prospectief klinisch onderzoek.

Het dosisescalatie-deel van het onderzoek is ontworpen om de veiligheid, verdraagbaarheid, dosimetrie en voorlopige antitumoractiviteit van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 na gefractioneerde i.v. toedieningen bij personen met inoperabel gemetastaseerde of lokaal gevorderde tumoren die NTSR1 tot expressie brengen,

te onderzoeken . De veiligheidstest bestaat uit dosimetrieonderzoeken om de radioactieve blootstelling van organen te evalueren. Om de baten-risicoverhouding te optimaliseren, is het essentieel om de juiste doelpopulatie voor therapie te identificeren. In deze studie zal de doelpopulatie worden geïdentificeerd door de tumoropname van ^{177}Lu -3BP-227 te beoordelen na screening.

Subject-specifieke dosimetrie zal worden uitgevoerd op een regelmatige basis tot 48 uur en optioneel tot 72 uur, na elke toediening om de opname te beschrijven door de tumor en de organen geïdentificeerd als risicovol gedurende het gehele verloop van de behandeling. De cumulatieve orgaandoses van nier, beenmerg en lever zullen continu worden gecontroleerd, evenals voor de andere organen die als risicovol worden aangemerkt. Als een vorige cumulatieve radioactieve dosis aangeeft dat de orgaanbeperking bij de volgende cyclus wordt overschreden, kan de activiteit van de volgende cyclus worden verminderd of kan de cyclus worden uitgesteld.

De risico's die aan dit onderzoek zijn verbonden, worden goed gecontroleerd door geplande voorzorgsmaatregelen in het onderzoeksontwerp en de doelpopulatie, evenals met het potentiële voordeel van de behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Ipsen Pharma SAS

avenue du Canada 3
Les Ulis 91940
FR

Wetenschappelijk

Ipsen Pharma SAS

avenue du Canada 3
Les Ulis 91940
FR

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)

Proefpersonen die in aanmerking komen voldoen aan alle onderstaande inclusiecriteria.

Fase I

- (1) Ondertekend informed consent-formulier voorafgaand aan alle onderzoeksprocedures.
- (2) Leeftijd 18 jaar of ouder.
- (3) Histologisch of cytologisch bevestigde niet geneesbare metastatische of lokaal gevorderde ziekte en ontving voorafgaande zorgstandaard chemotherapie/behandling en heeft geen verdere geschikte behandelingsmogelijkheden en een gedocumenteerde beslissing door een multidisciplinair oncologisch bestuur inclusief een specialist van de betreffende pathologie.
- (4) Proefpersonen hebben:
 - (a) PDAC, of
 - (b) CRC (colorectaal adenocarcinoma), of
 - (c) GC (maag adenocarcinoom), of
 - (e) gastro-intestinale stromale tumoren (GIST), of
 - (d) SCCHN, of
 - (e) ES
- (5) Tumor toont:
 - (a) opname van ¹⁷⁷Lu-3BP-227 (screeningsformulering) in bekende primaire of metastatische sites als beoordeeld door de onderzoeker groter dan omringend weefsel; of
 - (b) opname van ¹¹¹In-3BP-227 in bekende primaire of gemetasseerde plaatsen (voor proefpersonen die deelnamen aan onderzoek D-FR-01087-002), zoals door de onderzoeker beoordeeld als groter dan achtergrond.
- (6) Meetbare ziekte (volgens RECIST versie 1.1).
- (7) Criterium 7 wordt verwijderd door protocolwijziging.
- (8) Documentatie van progressieve ziekte in de 6 maanden voorafgaand aan de start van het onderzoek (behandeling).
- (9) Prestatiestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0 of 1

12 - EEN INTERNATIONAAL MULTICENTRISCH, OPEN-LABEL FIRST-IN-HUMAN FASE I/FASE II-ONDE ...

26-06-2025

(tenzij de functiestoornis gerelateerd is aan chirurgie bij ES en met de opdrachtgever is overeengekomen)

(10) Adequate orgaanfunctie zoals bewezen door:

(a) Leukocytes * 3000/*l

(b) Absoluut aantal neutrofielen * 1500/ μ l

(c) Trombocyten * 75.000/ μ l

(d) Hb > 9g/dl of > 10 g/dl (als voorgeschiedenis van hartziekte)

(e) Totaal serumbilirubine * 2 x upper normal institutional limits (ULN)

(f) Aspartaataminotransferase/alanineaminotransferase * 2,5 x ULN (* 5 x ULN als proefpersoon levermetastasen heeft)

(g) Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid * 55ml/min.

(11) Geschatte levensverwachting van 3 maanden.

(12) Vrouwelijke proefpersonen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven bij binnenkomst van het onderzoek en tijdens het verloop van het onderzoek en mogen niet zwanger worden gedurende ten minste 6 maanden na de laatste studiebehandeling. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken (zie opmerking hieronder).

(13) Mannelijke proefpersonen mogen geen kinderen verwekken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste studiebehandeling en moeten bovendien overeenkomen om gedurende deze periode een condoom te gebruiken om zijn partner te beschermen tegen besmetting met het IMP. Voor mannen met partners die zwanger kunnen worden, is effectieve anticonceptie een combinatie van mannelijk condoom met dop, diafragma of spons met zaaddodend middel (methoden met dubbele barrière), maar deze worden niet als zeer effectief beschouwd. Een man wordt als onvruchtbaar beschouwd als hij een bilaterale orchidectomie of succesvolle vasectomie heeft gehad. Effectieve anticonceptie omvat een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd als ze zeer effectieve anticonceptie gebruikt (zie opmerking hieronder), maar de mannelijke persoon moet ermee instemmen om een condoom te gebruiken om zijn partner te beschermen zoals hierboven beschreven.

(14) Moet bereid zijn en in staat zijn om te voldoen aan de restricties van het onderzoek, om in het ziekenhuis te blijven gedurende de vereiste periode tijdens de onderzoeksperiode en bereid zijn om terug te keren naar het ziekenhuis voor de follow-upevaluatie, zoals gespecificeerd in het protocol.

Fase II

De inclusiecriteria voor fase II zullen worden herzien op basis van het gekozen scenario en indicatie(s) geselecteerd voor onderzoek op basis van de resultaten van fase I en zullen worden gedocumenteerd als onderdeel van een protocolamendement.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Wie in aanmerking komt, mag geen van de volgende zaken hebben:

Fase I/II

(1) Voorafgaand gekregen behandeling

- (a) Elke antitumortherapie sinds de laatste gedocumenteerde ziekteprogressie
- (b) Elke chemotherapie binnen 3 weken of nitrosourem binnen 6 weken voorafgaand aan de toediening van de eerste behandeling met het geneesmiddel voor onderzoek (investigational medicinal product, IMP)
- (c) Elke curatieve radiotherapie binnen 4 weken of palliatieve radiotherapie binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste IMP toediening
- (d) Alle monoklonale antilichamen binnen 4 weken of tyrosinekinasesremmers binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste IMP toediening
- (e) Elk ander IMP binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste IMP toediening, als de vorige compound een op mechanismen gebaseerd moleculair targeted agent is waarvan de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) niet goed bepaald is.

(2) Hersenmetastasen.

- (3) Nefrectomie, niertransplantatie of gelijktijdige nefrotoxische therapie waardoor het individu een hoog risico loopt op renale toxiciteit tijdens de studie.

(4) Alleen niet-meetbare metastatische botlaesies

(5) Bestaande of geplande colostomie tijdens onderzoeksdeelname.

(6) Elke voorgeschiedenis van inflammatoire darmaandoeningen.

(7) Elke ongecontroleerde significant medische, psychiatrische of chirurgische aandoening of laboratoriumuitslag, die een risico zou vormen voor de veiligheid van de proefpersoon, of de deelname aan het onderzoek of de interpretatie van de individuele resultaten van de proefpersoon nadelig zou beïnvloeden.

(8) Klinisch significante afwijkingen op het elektrocardiogram (ECG) bij screening inclusief gecorrigeerd QT-interval (formule van Fridericia) > 450 msec voor mannen of 470 msec voor vrouwen bij screening.

(9) Eerder ontvangen radiotherapie met uitwendige bestraling in een gebied dat meer dan 30% van het beenmerg of de nieren omvat.

(10) Criterium 10 wordt verwijderd door protocolwijziging.

(11) Elk onopgelost National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Graad 2 of hoger (behalve alopecia) van eerdere antitumorbehandeling en/of medische/chirurgische procedures/interventies.

(12) Gekende allergie voor het IMP of de hulpstoffen die in dit onderzoek worden toegediend, inclusief contrastmiddelen voor beeldvormingsonderzoek.

(13) Positieve zwangerschapstest (vrouwelijke proefpersonen).

(14) Waarschijnlijk therapieontrouw of niet-coöperatief tijdens het onderzoek naar het oordeel van de onderzoeker.

(15) Niet in staat om de aard, reikwijdte en mogelijke consequenties van het onderzoek te begrijpen, naar het oordeel van de onderzoeker.

(16) De medewerkers van de opdrachtgever of het personeel van het onderzoekscentrum die rechtstreeks aan dit onderzoek zijn gelieerd, en hun naaste familieleden. Naaste familie is bepaald als een echtgeno(o)t(e), ouder, kind of broer of zus, biologisch of wettelijk geadopteerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 15-05-2020

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: 177Lu-3BP-227

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	18-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2021
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	ID
EudraCT	EUCTR2017-001263-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03525392
CCMO	NL64607.042.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 06-08-2021

Datum resultaten gemeld: 26-01-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

20-12-2021