

Onderzoek naar de bruikbaarheid van de 89-Zr-GC1008 PET scan bij de behandeling van primaire hersentumoren met GC1008

Gepubliceerd: 03-11-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelen: Deel 1: Onderzoeken van de bruikbaarheid van 89ZR-GC1008 PET imaging bij patiënten met een verdenking op een snelgroeiende maligne hersentumor om vast te stellen of GC1008 de hersentumor bereikt en de opname in de tumoren te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36507

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling en imaging van primaire hersentumoren met GC1008

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

(gerecidiveerd) glioblastoma multiforme, primaire hersentumoren, snelgroeiend maligne glioom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Genzyme, Genzyme levert de GC1008 en vergoeding van PET scans

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GC1008, PET imaging, primaire hersentumoren, recidief snel groeiend gliomen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1:

Kwantificeren van de opname van ⁸⁹Zr-GC1008 zoals vastgesteld met PET imaging

Deel 2: kwantificeren van de opname van ⁸⁹Zr-GC1008 zoals vastgesteld met PET imaging bij patiënten met recidief maligne gliomen

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1:

- Correlatie van ⁸⁹Zr-GC1008 opname in de tumor met tumor histologie, immunohistochemie voor TGF- β , VEGF expressie en TGF- β tumor levels bepaald door ELISA.
- ⁸⁹Zr-GC1008 biodistributie in mensen

Deel 2:

- Radiologische response rate
- overleving
- 6 maanden progressie vrije overleving
- correlatie van ⁸⁹Zr-GC1008 tumor opname met behandelings uitkomst
- correlatie van ⁸⁹Zr-GC1008 tumor opname pre-operatief en bij recidief in de

subgroep die een 89Zr-GC1008 PET scan voor primaire chirurgie onderging.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Maligne gliomen zijn snel progressieve hersentumoren met een 5 jaars overleving van 30% (anaplastisch astrocytoma) en 10% (glioblastoma multiforme (GBM)). De standaardbehandeling voor primaire tumoren bestaat uit chirurgie, radiotherapie en temozolomide. Voor recidief tumoren bestaat geen standaard therapie.

TGF- β is een groeifactor die betrokken is bij proliferatie, angiogenese, invasie en metastasevorming in tumoren. In GBM komen TGF- β en TGF- β receptoren tot overexpressie. TGF- β is betrokken bij verschillende stappen bij de ontwikkeling en invasie van GBM. Plasma TGF- β is verhoogd bij patiënten met GBM en na tumor resectie nemen de hoeveelheid plasma TGF- β af. (Progressie vrije overleving is slechter voor patiënten met maligne gliomen die veel TGF- β activiteit hebben. Fase I/II studies met TGF- β 2 antisense oligodeoxynucleotide AP12009 laat veel belovende resultaten zien.

GC1008 is een monoclonaal antilichaam tegen TGF- β . Het zou daardoor tumorgroei van maligne gliomen kunnen remmen en een potentiële behandeling voor patiënten met recidief maligne gliomen kunnen zijn. Het is hiervoor van belang om te weten of GC1008 de tumoren daadwerkelijk bereikt. Met behulp van een 89Zr-GC1008 PET scan kan de hoeveelheid GC1008 die de tumor bereikt worden gekwantificeerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Deel 1: Onderzoeken van de bruikbaarheid van 89ZR-GC1008 PET imaging bij patiënten met een verdenking op een snelgroeiende maligne hersentumor om vast te stellen of GC1008 de hersentumor bereikt en de opname in de tumoren te kwantificeren.

Deel 2: 89ZR-GC1008 PET imaging bij patiënten met een recidief maligne glioom en een fase 2 studie met therapeutisch GC1008 bij patiënten met een recidief maligne glioom

Secundaire doelen:

Deel 1: correlatie van 89ZR-GC1008 tumor opname met tumor histologie, immunohistochemie voor TGF- β , VEGF expressie en TGF- β tumor levels volgens ELISA

Deel 2: Evalueren van tumor response als een vroege evaluatie van klinische activiteit

- Correlatie van 89ZR-GC1008 tumor opname met behandelings uitkomst (progressievrije overleving en overleving)

- Correlatie van 89-ZR-GC1008 tumor opname pre-operatief en bij recidief in de subgroep die ook voor primaire chirurgie een 89ZR-GC1008 scan onderging.

Onderzoeksopzet

Het betreft een studie bestaande uit 2 delen.

Deel 1 is een imaging studie waarbij met een 89Zr-GC1008 PET scan de opname van 89Zr-GC1008 in snelgroeiende maligne hersentumoren wordt gekwantificeerd.

Deel 2 is een imaging studie waarbij met een 89Zr-GC1008 PET scan de opname van 89Zr-GC1008 in recidief maligne gliomen wordt gekwantificeerd en een fase 2 studie waarbij patiënten met recidief maligne gliomen worden behandeld met GC1008.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor deel 1: - éénmalig injectie met 89ZR-GC1008 - 1 of 2 89Zr-GC1008 PET scan(s)* - ECG + bloedonderzoek Voor deel 2: - éénmalig injectie met 89ZR-GC1008 - 1 of 2 89Zr-GC1008 PET scan(s)* - 6 kuren met GC1008 infusen 1 maal per 3 weken + controle elke 3 weken gedurende de eerste 3 cycli. - ECG + bloedonderzoek * Alleen patiënten met een goede performance score die dicht bij het ziekenhuis wonen, zal worden gevraagd om een tweede scan te laten maken. Deze extra scans vinden plaats op dag 2 na tracer injectie en hebben als doel om de accumulatie van de GC1008 in de tumor in de tijd te kunnen vastleggen. De belasting van het ondergaan van een 2e scan is echter beperkt, want patiënten hoeven hiervoor geen nieuwe tracerinjectie te krijgen. Verder zal er zoveel mogelijk voor worden gezorgd dat patiënten die in deel 1 twee scans hebben ondergaan bij deelname aan deel 2 slechts één scan ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

voor deel 1:

- Polikliniekbezoek met ECG, lichamelijk onderzoek en bloed- en urine onderzoek voorafgaand aan studiedeelname
- Injectie met GC1008 gekoppeld aan de tracer via een infuus, met een observatie periode van 2 uur.
- PET scan op de 4e dag na injectie en voor een deel van de patiënten ook op de 2e dag na injectie.
- Extra polikliniek bezoek + lichamelijk onderzoek op de dag(en) van de PET scan(s)
- Extra bloedafnames na de tracerinjectie en de PET scan(s)

aantal extra polibezoeken: 3-4

aantal extra bloedafnames: 3-4 in totaal 60 ml

risico's: stralingsbelasting 89ZR-GC1008 PET scan, mogelijkheid allergische reactie op eiwit in tracer

voor deel 2:

- Polikliniekbezoek met ECG, lichamelijk onderzoek en bloed- en urine onderzoek voorafgaand aan studiedeelname
- Injectie met GC1008 gekoppeld aan de tracer via een infuus,
- PET scan op de 4e dag na injectie en voor een deel van de patiënten ook op de 2e dag na injectie.
- Extra polikliniekbezoek met lichamelijk onderzoek op de dag(en) van de PET scan(s)
- Extra bloedafnames na de tracerinjectie en de PET scan(s)
- Policonroles en infuus met GC1008 elke 3 weken gedurende 6 kuren, waarvoor de eerste 2 behandelingen tijdens 2 dagen opname, daarna poliklinisch
- MRI scans na elke 9 weken

aantal extra polibezoeken: 14

aantal extra opnames: 2x 2 dagen

aantal extra bloedafnames: 13x in totaal 270 ml

risico's: stralingsbelasting 89ZR-GC1008 PET scan, mogelijkheid allergische reactie op eiwit in tracer, bijwerkingen van behandeling met GC1008

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

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)

Deel 1:

1. >18 jaar
2. WHO 0,1,2
3. patiënten met verdenking op maligne glioom op contrast MRI binnen 4 weken voor inclusie
4. patiënten moeten in staat zijn geschreven informed consent te geven om deel te nemen.

Consent mag niet door derden worden getekend. ;Deel II:

Patiënten met een recidief maligne glioom.

Patiënten mogen chirurgie hebben ondergaan voor de recidief tumor. Indien een patient geopereerd is, is resterende en meetbare ziekte niet nodig, maar het recidief moet wel zijn bevestigd door de operatie. Als er een operatie plaatsvindt, moet er een postoperatieve MRI worden gemaakt binnen 48 uur volgend op de operatie. Er moet een minimum interval van ten minste 4 weken tussen operatie en de start van de behandeling met TGF betha zijn en patiënten moeten volledig zijn hersteld van de operatie. Patiënten die niet worden geopereerd, moeten op zijn minst 1 bidimensionale target lease met een diameter van ten minste 2 cm hebben op MRI 4 weken voor het starten van de behandeling. ;1. > 18 jaar

2. WHO 0,1,2

3. serum albumine $\geq 3,0$ g/dL

4. adequaat orgaan functioneren inclusief:

beenmerg: Hemoglobine ≥ 10 g/dL, absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$,

trombocyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$

lever: serum bilirubine $\leq 1.5 \times$ maximale normaalwaarde (patiënten met Gilbert mogen worden geïncludeerd als hun totale bilirubine $\leq 3,0$ mg/dl is , alanine aminotransferase (ALT) en aspartate aminotransferase (AST) $\leq 2.5 \times$ ULN.

nier: geschatte of gemeten creatinine klaring ≥ 60 ml/min

overigen: normale protrombine tijd (PT) en partial tromboplastine tijd (PTT)

6. patiënten moeten negatieve testen (antilichaam en/of antigeen) hebben voor hepatitis B en C en HIV, tenzij het resultaat past bij eerdere vaccinatie of eerdere infectie met volledig herstel.

7. op het moment van inclusie moeten grote operaties, radiotherapie, chemotherapie, immunotherapie of biotherapie/targeted therapies tenminste 4 weken geleden zijn (meer dan 6 weken als er behandeld werd met nitrosourea, mitomycine of monoclonale antilichamen

zoals bevacizumab). Patienten moeten zijn hersteld van toxiciteit van vorige behandelingen tot $\leq$ graad 1, exclusief alopecia. Gelijktijdige kanker behandelingen zijn niet toegestaan (behalve corticosteroiden). (bij patiënten die lang werkende middelen hebben gebruikt, moet een behandelingsvrij interval van 2 halfwaardetijden worden overwogen).

8. patiënten moeten in staat zijn geschreven informed consent te geven om te kunnen deelnemen. Patiënten kunnen geen consent geven via derden.

9. mannelijke en vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken terwijl ze aan de studie deelnemen en de studiemedicatie ontvangen, en voor ten minste 3 maanden na de laatste behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor deel 1:

1. meningeale carcinomatosis , oncontroleerbare epileptische aanvallen, of ziekte waardoor neurologische problemen (dreigen te) ontstaan (bv. instabiele wervelmetastasen)

2. zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven

3. een bekende allergie tegen een component of 89ZR-GC1008

4. patiënten die, volgens de onderzoeker significante medische of psychosociale problemen hebben waardoor exclusie gerechtvaardigd is. voorbeelden van significante problemen zijn:

- andere ernstige niet maligniteit gerelateerde medische aandoeningen die het risico op SAE's significant vergroten

- aandoeningen, psychiatrische problematiek, middelenmisbruik of andere zaken die volgens de onderzoeker informed consent, consistente follow up of compliantie uitsluiten. ;Voor deel

2:

1. voorgeschiedenis met ascites of pleuravocht, tenzij succesvol behandeld, volledig hersteld en sinds > 4 maanden niet meer behandeld

2. actieve tromboflebitis, tromboembolieën, stollingsafwijkingen, bloeding, of gebruik van antistollingsmedicatie (inclusief anti-stollings medicatie zoals aspirine, clopidogrel,

ticlopidine, dipyridamole, en andere middelen die langdurig trombocyten disfunctie veroorzaken). patiënten met een voorgeschiedenis met diep veneuze trombose kunnen

meedoen als ze succesvol behandeld, compleet hersteld en langer dan 4 maanden niet meer behandeld zijn.

3. hypercalciemie: calcium $>11,0$ mg/dl (2.75 mmol/l), die niet reageert op standaard therapie (bv bisfosfonaten).

4. zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, omdat effecten van GC1008 op de foetus en pasgeborenen onbekend zijn

5. patiënten waarbij een andere maligniteit is gediagnostiseerd - tenzij er na in opzet curatieve therapie sprake is van een ziektevrije periode van tenminste 5 jaar en de kans op recidief van de eerdere maligniteit $<5\%$ is. Patiënten met een curatief behandeld

plaveiselcelcarcinoom van de huid in een vroeg stadium, basaal cel carcinoom van de huid of cervicale intraepiteliale neoplasia (CIN) kunnen aan de studie deelnemen

6. patiënten met een orgaantransplantatie, inclusief allogene beenmerg transplantaties

7. gebruik van experimentele middelen binnen 4 weken voor inclusie in de studie (binnen 6 weken als de behandeling met een lang-werkend middel zoals een monoclonaal antilichaam

was)

8. patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, inclusief: patiënten behandeld met cyclosporine A, tacrolimus, of sirolimus.

9. significante of ongecontroleerde medische aandoening, zoals hartfalen, myocardinfarct, symptomatisch coronariairlijden, significante ventriculaire aritmieën in de laatste 6 maanden, of significant longlijden. Patiënten met een voorgeschiedenis met astma of actief mild astma kunnen deelnemen

10. actieve infectie, inclusief onverklaarde koorts (temperatuur > 38.1°C) of antibioticagebruik binnen 1 week voor inclusie

11. systemische autoimmuun ziekte (bv. systemische lupus erythematosus, actieve reumatoïde artritis etc).

12. een bekende allergie tegen een component van 89ZR-GC1008

13 patiënten die, volgens de onderzoeker, significante medische of psychosociale problemen hebben waardoor exclusie gerechtvaardigd is. voorbeelden van significante problemen zijn:

- andere ernstige niet maligniteit gerelateerde medische aandoeningen die het risico op SAE's significant vergroten

- aandoeningen, psychiatrische problematiek, middelenmisbruik of andere zaken die volgens de onderzoeker informed consent, consistente follow up of compliantie uitsluiten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-01-2012
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	89-Zr-GC1008
Generieke naam:	89-Zr-GC1008
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	fresolimumab
Generieke naam:	GC1008

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2011
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2010-021639-15-NL
CCMO	NL33546.042.10