

Een nieuwe manier om het opsporen van kanker en uitzaaiingen te verbeteren door het scannen met peptiden die beschermd worden door enzymremmers: PepProtect 1

Gepubliceerd: 12-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

1. Het monitoren van de veiligheid en de tolerantie van racecadotril in combinatie met ¹¹¹In-DOTA-MG112. Het in de patient bestuderen of de neutral endopeptidase (NEP)remmer racecadotril de in vivo stabiliteit van het radiopeptide ¹¹¹In-DOTA-MG11...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44441

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PepProtect 1

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

medullair schildklier carcinoom, medullair schildklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Stichting Coolsingel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: enzymremmers (neutral endopeptidase), medullair schildklier carcinoom, peptide scintigrafie (SPECT/CT), stabilisatie in vivo

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het monitoren van de veiligheid en de tolerantie van racecadotril in combinatie met ¹¹¹In-DOTA-MG11: bijwerkingen en effecten conform internationale standard CTCAE 4.03
2. Het in de patient bestuderen of de neutral endopeptidase (NEP)remmer racecadotril de in vivo stabiliteit van het radiopeptide ¹¹¹In-DOTA-MG11 verbetert; percentage intact radiopeptide in het bloed, 10 min. na toediening

Secundaire uitkomstmaten

1. onderzoeken of de tumor uptake van ¹¹¹In-DOTA-MG11 wordt verhoogd gelijktijdig met het verbeteren van de in vivo stabiliteit van ¹¹¹In-DOTA-MG11 door toediening van racecadotril.
2. Onderzoeken van de sensitiviteit van de scintigrafie (planair en SPECT/CT) van ¹¹¹In-DOTA-MG11 in combinatie met racecadotril, om medullair schildkliercarcinoom laesies te ontdekken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een van de belangrijkste problemen voor het succesvol gebruiken van peptide-tracers bij patiënten voor diagnose en therapie is de stabiliteit van de verbindingen. Helaas zijn de meeste gelabelde peptiden zeer instabiel in het menselijk lichaam, ze worden door enzymen afgebroken. Peptiden, waaronder radiopeptiden, kunnen chemisch gemodificeerd worden om de stabiliteit tegen enzymatische afbraak te verbeteren, maar de volgende evaluatie om kandidaten van keuze te onthullen blijft uitdagend, aangezien stabilisatie vaak de receptoraffiniteit beïnvloedt.

Recent is een radicaal andere aanpak ontwikkeld; we hebben een zeer effectieve methode gevonden die de stabiliteit van peptide-tracers in de bloedstroom verbeterd. In muismodellen leidt deze methode tot een ongeëvenaarde verbetering van de opname in de tumor zonder de achtergrondkwaliteit te beperken. Met een enkele co-injectie van een geschikte enzymremmer stabiliseerden we circulerende peptidetracers, daarbij de hoeveelheid en de binding aan de receptoren van de tumorcellen verhogend, hierbij werd de tumor-to-background-ratio indrukwekkend vergroot. Deze opwindende strategie maakt gebruik van onze recente bevindingen dat één enzym: neutraal endopeptidase (NEP, EC 3.4.24.11, neprylsine) een belangrijke rol speelt bij de in vivo afbraak van een breed scala aan peptide-tracers

Doel van het onderzoek

1. Het monitoren van de veiligheid en de tolerantie van racecadotril in combinatie met ¹¹¹In-DOTA-MG11
2. Het in de patient bestuderen of de neutral endopeptidase (NEP) remmer racecadotril de in vivo stabiliteit van het radiopeptide ¹¹¹In-DOTA-MG11 verbetert.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een fase 1, single center, open klinische trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patienten zullen tweemaal een onderzoek met ¹¹¹In-DOTA-MG11 ondergaan, eenmaal zonder racecadotril en eenmaal met racecadotril als bedoelde interventie

Inschatting van belasting en risico

-Patiënten zullen 2 dagen onderzoeken ondergaan bij "baseline-2" visit (injectie, scan en bloedmonsters); 1 dag onderzoek bij 'baseline-1' visit (orale racecadotril, observatie en 1 bloedmonster); 2 dagen onderzoek bij 'interventie' visit (orale racecadotril, injectie, scan en bloedmonsters). Er is een follow-up visit gepland, dit in combinatie met een regulier polikliniek

bezoek.

Het risico op ongewenste effecten is minimaal; milde bijwerkingen van korte duur worden verwacht ([hypotensie, tachycardie, misselijkheid, duizeligheid] vergelijkbaar met de bijwerkingen van de Pentagastrin® test)

-Stralingsbelasting ligt in het bereik van 11 mSv voor een toediening van 200 MBq ¹¹¹In-DOTA-MG11 (vergelijkbaar met andere bekende ¹¹¹In-radio-peptiden).

Voor 2 bezoeken, met bijbehorende lage dosis CT in SPECT / CT scans, ligt de totale stralingsbelasting voor een patiënt in deze studie in het bereik van 27 mSv. Dit is binnen categorie IIIb, volgens de recente NCRD publicatie

"Menselijke blootstelling aan ioniserende straling voor klinische en onderzoeksdoeleinden: Stralingsdosis en risico's". Dit is gerechtvaardigd, aangezien de voordelen van de studie direct gericht zijn op: "direct gerelateerd aan het redden van levens of het verminderen van ernstige ziekten in de toekomst", welke een categorie IIIb rechtvaardiging is.

Potentiële directe voordelen: verbeterde diagnose / staging van MTC kan leiden tot een verbeterde, gepersonaliseerde behandelingsstrategie voor sommige individuele MTC-patiënten, met een mogelijke betere voorspelling en / of minder kans op onnodige / vergeefse operatieprocedures.

Potentiële toekomstige voordelen: de (succesvolle) bescherming van radioactief gelabelde DOTA-MG11 kan verder ontwikkeld en toegepast worden bij PET / CT-beeldvorming (met behulp van Ga-68) of gebruikt worden voor peptide-gericht stralingstherapie (bijvoorbeeld met behulp van Lu-177).

Potentiële toekomstige voordelen: het principe van het beschermen van natuurlijk instabiele radiopeptiden kan helpen bij het ontwikkelen van andere instabiele radiopeptiden, gericht op andere vormen van kanker (bijvoorbeeld borst, prostaat) in praktijk als nuttige klinische hulpmiddelen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
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)

Gerelateerd aan medullair schildkliercarcinoom:

1. Histologische gedocumenteerde medullair schildkliercarcinoom (MCT) of verhoogde tumor marker (serum calcitonine) na voorgaande behandeling(en) voor medullair schildkliercarcinoom

Gerelateerd aan de patient:

2. Levensverwachting van meer dan 6 maanden
3. WHO prestatie status 0 of 1
4. Mannelijke of vrouwelijke patienten ouder dan 18 jaar zonder bovengrens

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. patienten die behandeling van de tumor nodig hebben voordat de beoordeling voor de studie voltooid kan zijn
2. zwangerschap of borstvoeding. Een negatieve zwangerschapstest is vereist voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
3. verminderde nierfunctie (eGFR <60 mL/min/1.73 m²)
4. verminderde leverfunctie (cirrhosis, graad B van de Child-Pugh classificatie; of lever enzym waardes >3x de normale bovenlimiet)
5. bekende allergie of overgevoeligheid voor gastrine analogen of bestanddelen van de studiemedicatie
6. gebruik van NEP-remmers binnen 30 dagen voor de studie; gebruik van experimentele medicatie of andere medicatie die potentieel kan interfereren met racecadotril of In111-DOTA-MG11
7. gebruik van ACE remmers binnen 3 dagen voor de toediening van

racecadotril.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-11-2017

Aantal proefpersonen: 12

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: ¹¹¹In-DOTA-MG11

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Hidrasec

Generieke naam: Racecadotril

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-12-2017
Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2017-003469-93-NL
CCMO	NL63101.078.17