

Fase II-onderzoek naar de preliminaire diagnostische werking van [68Ga]-NeoBOMB1 bij volwassen patiënten met maligniteiten met een bekende overexpressie van Gastrin-Releasing Peptide Receptor (GRPR).

Gepubliceerd: 14-12-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primaire doelstelling • Het karakteriseren van preliminaire targeting-eigenschappen van [68Ga]-NeoBOMB1 bij patiënten met maligniteiten met een bekende overexpressie van GRPR. Secundaire doelstellingen • Het beoordelen van de veiligheid en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46627

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A68GA201

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Kanker, Maligniteiten met een bekende overexpressie van GRPR

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Advanced Accelerator Applications International S.A.

Overige ondersteuning: Advanced Accelerator Applications International S.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: [68Ga]-NeoBOMB1, Diagnostisch Stralingsgeneesmiddel, Gastrin-Releasing-Peptide-Receptor, Kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire Studie Uitkomstmaten

- De hoeveelheid en locatie van tumor laesies gedetecteerd door [68Ga]-NeoBOMB1, algeheel en voor ieder tumor type.
- Berekening van de tumor/achtergrond SUV ratio en berekening van het percentage geabsorbeerde dose in de tumor, algeheel en voor ieder tumor type.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire Studie Uitkomstmaten

- Standaard veiligheids parameters (Klinische controle, laboratorium, ECG)
- Verdraagzaamheid en veiligheid van de toedoeing van een diagnostische dose van [68Ga]-NeoBOMB1 in patienten met maligniteiten met een bekende overexpressie van GRPR, bepaald door de afwezigheid van:
 - een toegenomen hoeveelheid van SAEs vergeleken met andere op peptide gebaseerde radiotrackers
 - klinisch relevante veranderingen van fysiologische paramteres (bloeddruk,

hartslag, ECG bevindingen)

- Generatie van voor verval gecorrigeerde weefsel TACs van [68Ga]-NeoBOMB1

PET/CT beelden in normale organen, tumor laesies

- Kwantificatie van de urinaire uitscheiding van [68Ga]-NeoBOMB1
- Berekening van de halveringstijd van [68Ga]-NeoBOMB1 in het bloed
- Generatie van niet voor verval gecorrigeerde TACs van [68Ga]-NeoBOMB1 PET/CT

beelden in normale organen, tumor laesies

- Berekening van verblijfstijden van [68Ga]-NeoBOMB1 in organen en tumor laesies
- Berekening van geabsorbeerde doses en effectieve gehele lichaam doses van

[68Ga]-NeoBOMB1

- Berekening van de SUV van iedere laesie
- Hoeveelheid en locatie van tumor laesies zoals gedetecteerd door [68Ga]-NeoBOMB1 vergeleken met vergelijkbare standaard

beeldvormingsmodaliteiten zoals FDG-PET

- Berekening van de overall-positieve en negatieve overeenkomst van [68Ga]-NeoBOMB1 PET op een laesie tot laesie basis, evenals op een patient

basis relatief naar de standaard beeldvorming, algeheel en voor ieder tumor type

- Vergelijking van de hoeveelheid van patienten met gedecteerde tumor laesies en hoeveelheid van tumor laesies gedetecteerd door [68Ga]-NeoBOMB1 met

cytologie en/of histopathologie uit gearchiveerde en/of recentie biopsie specimens.

- Berekening van de sensitiviteit en specificiteit van [68Ga]-NeoBOMB1 op een laesie tot laesie basis voor alle laesies met geassocieerde biopsie data,

evenals op een patient basis relatief naar de histopathologische / cytologische

data

Verkennde Studie Uitkomstmaten

- Geabsorbeerde tumor doses van [177Lu]-NeoBOMB1 geextrapoleerd van de [68Ga]-NeoBOMB1 dosimetrische data en definitie van het dose limiterende orgaan voor radionucleotide therapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

GRP is een bombesine-achtige peptidegroeifactor die betrokken is bij de regulering van verschillende centrale en perifere functies. Door zich te binden aan een extracellulaire GRP-receptor (GRPR) activeert deze een intracellulaire G-proteïne die verdere kettingreacties in werking zet. Naast zijn fysiologisch uitgebreide rol is aangetoond dat GRP een krachtig mitogeen voor normale en neoplastische weefsels is en kan het betrokken zijn bij groeidisregulatie en carcinogenese.

Inderdaad is upregulatie van GRP/GRPR gemeld bij verschillende kankers, waaronder borst-, prostaat-, dikkedarm- en longkanker (kleincellig en niet-kleincellig), maag-, alveesklier-, baarmoeder- en eierstokkanker, squameuze celkanker in hoofd en nek en bij verschillende maligniteiten van het centrale zenuwstelsel.

Overexpressie van GRPR is bijvoorbeeld onderzocht in primaire en uitgezaaide borstkanker onder verschillende moleculaire subtypen. Overexpressie van GRPR is het sterkst in verband gebracht met oestrogeenreceptor (ER)-positiviteit en werd aangetroffen bij meer dan 75% van de primaire tumormonsters en bij meer dan 90% van uitzaaiingen hiervan in de lymfeklieren.

Tegelijkertijd is een zeer grote overexpressie van GRP-receptoren aangetoond in prostaatweefsels die al neoplastisch waren of die zich in het proces van maligne transformatie bevonden (dat wil zeggen prostaat intra-epitheliale neoplasieën). In dit specifieke geval werden GRP-receptoren beschouwd als markers voor vroege moleculaire gebeurtenissen in prostaatcarcinogenese en werden ze als nuttig beschouwd voor het onderscheiden van prostaathyperplasie en prostaatneoplasie.

In de longen is GRP aangetroffen in de pulmonale endocriene cellen en is hij verantwoordelijk voor longontwikkeling en -rijping. Niettemin is GRP ook gerapporteerd in relatie tot groeidisregulatie en carcinogenese bij proliferatie van niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Inderdaad hebben verhoogde GRP-niveaus geleid tot een verhoogde afgifte van pro-liganden voor epidermale groeifactor-receptor (EGFR) met daaropvolgende activering van EGF en latere mitogeen-geactiveerde proteïnekinase-routes.

Aanwezigheid van GRP en/of expressie van GRPR zijn eveneens onderzocht in colorectale kankermonsters (primaire tumor, lymfeklieren en uitgezaaide laesies), waarbij meer dan 80% van de monsters tot GRP/GRPR-expressie kwam, in tegenstelling tot naastliggend normaal gezond epitheel.

Over het geheel genomen is in de literatuur steeds meer bewijs te vinden dat GRPR een waardevol target zou kunnen zijn.

Peptide-receptor-agonisten zijn lang de favoriete liganden geweest voor ontwikkeling en gebruik van tracers in nucleaire geneeskunde, dankzij hun hoge radioactieve accumulatie in de doelcellen na internalisering van het receptor-radioligand-complex. GRPR-antagonisten zijn echter vergeleken met GRPR-agonisten en toonden een grotere tumoropname en een beter beeldcontrast. Verder kunnen GRPR-antagonisten op een veiligere klinische manier worden gebruikt, omdat er geen acute biologische bijwerkingen worden verwacht.

De verrichter (sponsor) heeft het onderhavige protocol daarom ontworpen om vast te stellen of het ligand NeoBOMB1, een antagonist met een hoge affiniteit voor GRPR, radioactief gelabeld met een goed omschreven PET-isotoop, Gallium-68 (⁶⁸Ga) een geschikte radioactieve tracer is voor in vivo-detectie van maligniteiten met GRPR-expressie, waarbij de focus op dit moment ligt bij borstkanker, prostaatkanker, longkanker (kleincellig en niet-kleincellig) en colorectale kanker.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Het karakteriseren van preliminaire targeting-eigenschappen van [⁶⁸Ga]-NeoBOMB1 bij patiënten met maligniteiten met een bekende overexpressie van GRPR.

Secundaire doelstellingen

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele diagnostische dosis [⁶⁸Ga]-NeoBOMB1, toegediend als intraveneuze bolusinjectie.
- Het beoordelen van de biodistributie, farmacokinetiek, stralingsdosimetrie en geabsorbeerde doses in kritieke organen voor [⁶⁸Ga]-NeoBOMB1 bij een beperkte groep patiënten.
- Het vaststellen van de optimale drempel, uitgedrukt als de Standardized Uptake Value (SUV), voor het onderscheiden van positieve resultaten van Positron Emission Tomography (PET)-beeldvorming van negatieve.
- Het inschatten van de PET-beeldvormingsprestaties van [⁶⁸Ga]-NeoBOMB1, op

basis van laesie en patiënt, ten opzichte van de vergelijkbare standaard beeldvormingspraktijk op basis van het type tumor.

- Het inschatten van de PET-diagnostische prestaties van [68Ga]-NeoBOMB1, op basis van laesie en patiënt, ten opzichte van de histopathologische bevindingen met betrekking tot GRPR (bijvoorbeeld IHC).

Verkenkend doel

- Het evalueren van geabsorbeerde tumordoses voor mogelijke toepassing van [177Lu]-NeoBOMB1.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, open-label fase II-onderzoek met een eenmalige dosis bij patiënten met tumortypen met een bekende overexpressie van GRPR, waaronder borstkanker, prostaatkanker, colorectale kanker, niet-kleincellige longkanker (NSCL) en kleincellige longkanker (SCL). De populatie wordt onderverdeeld in twee groepen:

- een fase II-dosimetriegroep, bestaande uit 10 patiënten (gesplitst in borstkanker: n=5 vrouwelijke patiënten en prostaatkanker: n=5 mannelijke patiënten) die verschillende onderzoeken zullen krijgen ter bevestiging van eerdere gegevens over biodistributie van tracers, stralingsdosimetrie, verblijfstijd voor kritische organen en geabsorbeerde doses in kritische organen van [68Ga]-NeoBOMB1. Er worden veneuze volbloed- en urinemonsters afgenomen voor activiteit-gebaseerde farmacokinetische karakterisering;

- een fase II-niet-dosimetriegroep, bestaande uit 40 patiënten die gesplitst zijn in:

- * Borstkanker: n=5

- * Prostaatkanker: n=5

- * Colorectale kanker: n=10

- * NSCLC: n=10

- * SCLC: n=10

Patiënten in de niet-dosimetriegroep krijgen één vroege en één late PET-beeldacquisitie van het hele lichaam, zonder bloed- en urineafname. Alleen patiënten met een prostaattumor krijgen een aanvullende vroege statische PET-scan van 5 minuten om uitzaaiingen in de lymfeklieren beter te beoordelen (indien van toepassing).

GRPR-expressie moet beoordeeld worden terwijl het onderzoek loopt, binnen 4 weken na injectie van IMP via immunohistochemie-kleuring uit gearhiveerde of recente biopsiemonsters (niet ouder dan 6 maanden vóór injectie van IMP). De doelstellingen van het onderzoek gelden voor de gehele onderzoekspopulatie, met uitzondering van de secundaire doelstelling met betrekking tot de biodistributie en dosimetrie, die alleen geldt voor de dosimetriegroep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke proefpersoon ontvangt 1 dosis (5.5mL) onderzoeksmiddel via een infuus op visite "Dag 1"

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen moeten een lichamelijk onderzoek ondergaan en worden geacht niet zwanger te worden of hun partner zwanger te maken. Verder zullen er ECGs, bloedafnames en urine-collecties uitgevoerd worden. Het onderzoeksmiddel wordt door middel van een IV injectie toegediend. Er zullen PET/CT Scans worden uitgevoerd.

Het aantal bloedafnames varieert per groep. In totaal zal er 4 tot 5 keer bloed afgenomen worden. Het totale volume van deze afnames is ongeveer 66 tot 91 mL bloed.

Het aantal PET/CT scans varieert per groep. Er zullen 2 tot 4 scans plaatsvinden. De verwachte totale ontvangen dosis straling bedraagt ongeveer 13.9 mSV bij low dose CT en 29.6 mSV bij high dose CT.

Het risico van deelname wordt laag ingeschat en is beperkt tot eventuele bijwerkingen van het onderzoeksmiddel en de bijbehorende tests. Het onderzoeksmiddel wordt naar de huidige ervaring goed verdragen. De resultaten van het onderzoek kunnen bijdragen aan een verbeterde diagnostische methode bij het detecteren van (terugkerende) GRPR kankersoorten.

Contactpersonen

Publiek

Advanced Accelerator Applications International S.A.

Rue de la Tour I^{le} 4
Geneva 1204
CH

Wetenschappelijk

Advanced Accelerator Applications International S.A.

Rue de la Tour I^{le} 4
Geneva 1204

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 moeten ten minste 18 jaar oud zijn
- Proefpersonen moeten een toestemmingsformulier met datum ondertekend hebben voordat er onderzoeksspecifieke procedures plaatsvinden.
- Proefpersonen met histologisch bevestigde tumor, bij wie minder dan 6 maanden geleden een biopsie is uitgevoerd.
- Dosimetriegroep:
 - Luminale borstkanker
 - Adenocarcinoom van de prostaat
- Niet-dosimetriegroep:
 - Luminale borstkanker
 - Adenocarcinoom van de prostaat
 - Kleincellige longkanker
 - Niet-kleincellige longkanker
 - Colorectaal carcinoom
- Ten minste één maligne laesie gedetecteerd via functionele of morfologische beeldvorming (PET gecombineerd met geschikte tracer op basis van het tumortype, CT, MRI) in de 3 maanden voorafgaand aan toediening van [68Ga]-NeoBOMB1.
- Functionele status 0-2 volgens Eastern Cooperative Oncology (ECOG).
- Proefpersonen moeten akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethoden (vrouwelijke partners van mannelijke deelnemers moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken) gedurende het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Nierinsufficiëntie of een berekende glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <50 ml/min/1,73m².
- Hematologische toxiciteit graad > 2 (Toxicity Grading Scale in klinische vaccinonderzoeken)
- Deelname aan een ander klinisch onderzoek binnen 30 dagen voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek.
- Proefpersonen met een positieve zwangerschapstest (urinetest) en/of vrouwen die op dit moment borstvoeding geven.
- Gelijktijdige ernstige ziekte of klinisch relevant trauma binnen 2 weken voor de toediening van het onderzoeksproduct, die voltooiing van het onderzoek in de weg zouden kunnen staan of die zouden kunnen interfereren met de onderzoeksresultaten.
- Gelijktijdige obstructie van de blaaslediging of onbehandelbare urine-incontinentie.
- Bekende of verwachte overgevoeligheid voor 68Gallium, NeoBOMB1 of een van de hulpstoffen in [68Ga]-NeoBOMB1.
- Aandoeningen waardoor een positie met de armen omhoog niet mogelijk is.
- Eerdere toediening van een radioactief geneesmiddel binnen een periode die overeenkomt met 8 halfwaardetijden van de radionuclide.
- Voorgeschiedenis van somatische of psychiatrische ziekte/aandoening die de doelstellingen en beoordelingen van het onderzoek kan beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-04-2018
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[68Ga]-NeoBOMB1
Generieke naam:	[68Ga]-NeoBOMB1

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-05-2019
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	EUCTR2017-003432-37-NL
CCMO	NL63628.078.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-07-2019

Datum resultaten gemeld: 28-04-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

30-03-2020