

Fase I, open label, immune PET studie, met ⁸⁹Zr CrPec docetaxel bij patiënten met solide tumoren om de biodistributie en tumor accumulatie van ⁸⁹Zr CriPec docetaxel waar te nemen

Gepubliceerd: 06-12-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De hoofddoelstellingen van deze studie zijn om te bepalen of opname van ⁸⁹Zr CriPec® docetaxel in tumorlaesies kan worden gedetecteerd en gekwantificeerd.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50409

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PICCOLO

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

kanker oncologie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Cristal Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CriPec docetaxel, nanopartikel, PET scan, Zirconium

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is detectie (visueel en kwantitatief) van ⁸⁹Zr CriPec® docetaxel bij tumorlaesies (de lange as diameter van een visueel beoordeelbare en kwantificeerbare laesie moet ≥ 2 cm zijn).

De vijf grootste laesies worden gebruikt voor evaluatie:

- Visueel: aanwezig / afwezig; aanwezig zijn als focaal verbeterde opname op de PET scan met optimaal contrast (2-96 uur na injectie).
- Kwantitatief: zelfde tumorlaesies gemeten in gestandaardiseerde opnamewaarde (SUV) met behulp van tumorvolumes van belang (VOI). % Injected dose (ID) / ml boven de achtergrond en boven het bloed wordt bepaald.

Indien er overmatig opname van de tracer in de lever wordt gezien in de eerste drie patiënten, zullen laesies in de lever uitgesloten worden van analyse.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van de studie zijn:

- * Dosimetrie van ⁸⁹Zr CriPec® docetaxel:
 - o orgaan dosis (mSv) - te registreren voor elk orgaan
 - o Effectieve dosis (mSv) - een enkele waarde voor elk subject
- * Het optimale tijdstip bepalen voor PET beeldvorming na ⁸⁹Zr CriPec® docetaxel

toediening

- * Farmacokinetiek van ⁸⁹Zr CriPec® docetaxel en totaal docetaxel
- * Biodistribuatie van lage dosis ⁸⁹Zr CriPec® docetaxel vóór en na toediening van therapeutische dosis CriPec® docetaxel (gekwantificeerd met %injected dose ⁸⁹Zr CriPec® docetaxel)
- * Bijwerkingen met gebruik van Common Terminology Criteria Bijwerkingen, versie 4.0 (CTCAE 4.0)
- * Correlatie tussen bijwerkingen van CriPec® docetaxel en opname van ⁸⁹Zr CriPec® docetaxel in normaal weefsel
- * De correlatie tussen tumor (kwantificeringsmaatregelen van) targeting van ⁸⁹Zr CriPec® docetaxel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nanopartikelverbindingen, zoals CriPec® docetaxel, zijn ontworpen om een ** verbeterde werkzaamheid te behalen, terwijl aanvaardbare veiligheids- en tolerantievormen worden behouden in vergelijking met de standaard docetaxel. De hypothese is dat deze verbindingen langer in omloop dan de standaard docetaxel blijven en daarom accumuleert in de tumorletsels door de retentive van docetaxel in het nanodeeltje (beter bekend als: het verbeterde penetratie- en retentie-effect (EPR)). De langdurige afgifte van docetaxel uit de ingezakte deeltjes zal een lokaal anti-tumor effect veroorzaken, terwijl de blootstelling aan docetaxel in niet-tumorweefsel beperkt blijft. Het wordt verwacht dat CriPec® docetaxel een betere systemische verdeling heeft in vergelijking met docetaxel, waaronder een hogere accumulatie in de tumor. Bij preklinische experimenten bij ratten, was de C_{max} en AUC na de toediening van CriPec docetaxel ongeveer 150-200 keer groter dan de C_{max} en AUC van totaal docetaxel na de toediening van docetaxel bij dezelfde dosis.

Om te bewijzen dat dit werkingsmechanisme inderdaad leidt tot selectieve accumulatie in tumorletsels in de patiënt, zal deze studie beeldvorming van de gehele patiënt onderzoeken met behulp van ⁸⁹Zr gelabeld CriPec® docetaxel. PET beeldvorming met ⁸⁹Zr gelabelde tracers bij patiënten is beschreven voor

veel verschillende monoklonale antilichamen. PET beeldvorming is een haalbare manier om kwantitatieve informatie te verkrijgen over de niveaus van drugs aanwezig in zowel normale als tumorweefsels in het lichaam tegelijkertijd en op meerdere tijdstippen zonder zo invasieve als meerdere biopsies te zijn. Nanoparticles hebben een soortgelijke halveringstijd als monoklonale antilichamen de langlevende tracer ^{89}Zr ($t^* = 78 \text{ h}$) is daarom ideaal om voor CriPec® docetaxel te gebruiken. In een niet-klinische kwalificatie studie werd CriPec® docetaxel geconjugeerd aan de chelator Desferal en vervolgens radioactief gemerkt met ^{89}Zr met het doel van deze proof-of-concept studie is het bepalen van de opname van ^{89}Zr CriPec® docetaxel bij tumorletsels van patiënten met solide tumoren met histologische typen waarvoor behandeling met een taxaan een geschikte optie is. Het eerste doel zal zijn om vast te stellen of een lage dosis ^{89}Zr CriPec® docetaxel accumulatie in tumorletsels kan worden vastgesteld in de eerste 3 patiënten. Bij deze zelfde patiënten wordt lineariteit van ^{89}Zr CriPec® docetaxel PK (farmacokinetiek) bij lage dosis en tijdens behandeling met CriPec® docetaxel bepaald. Daarnaast wordt gemarkeerd CriPec® docetaxel toegediend bij variabele doses (2-5 patiënten per cohort) voor een lage dosis ^{89}Zr CriPec® docetaxel om het bestaan **van een gootsteen te onderzoeken en verdere informatie te verkrijgen over in vivo PK van ^{89}Zr CriPec® docetaxel. Dosisniveaus worden gekozen op basis van de tot nu toe verkregen resultaten. Bij negatieve resultaten (geen visuele tumoropname van ^{89}Zr CriPec® docetaxel in tumorlesies > 2 cm bij de eerste drie patiënten, zal de studie stoppen.

Doel van het onderzoek

De hoofddoelstellingen van deze studie zijn om te bepalen of opname van ^{89}Zr CriPec® docetaxel in tumorlaesies kan worden gedetecteerd en gekwantificeerd.

Onderzoeksopzet

De patiënten zullen eerst gescreend worden, om te kijken of hij/zij mee mag doen. Dit kan tussen dag -28 tot -1. In die periode (14 dagen tot aan de start van de studie) zal er een FDG scan worden gemaakt van de patiënt. Op dag 1 van de studie zal de patiënt een lage dosis (0.1-2mg, 37 MBq) radiogelabelde ^{89}Zr Cripec docetaxel krijgen. Twee uur na de toediening zal de patiënt een PET scan krijgen. Als de patiënt tot de eerste drie patiënten behoort dan zal hij/zij na 48 uur en na 96 uur een tweede en een derde scan ondergaan. Twee weken na de toediening van de radiogelabelde CriPec docetaxel krijgt de patiënt de eerste therapeutische dosis CriPec docetaxel. Op het moment zijn ze nog bezig om deze dosis vast te leggen in de NAPOLY studie. Na deze therapeutische dosis zal de patiënt gelijk een tweede geradiolabelde toediening krijgen. Mocht de patiënt bij de eerste drie studiepatiënten horen dan zal de patiënt na 48 en na 96 uur een PET scan krijgen. Na de informatie te hebben bestudeerd, dat verkregen zal zijn na de eerste drie patiënten, kunnen de tijden van de PET scans afwijken. De bedoeling is om op

het juiste moment een PET scan te maken. We hopen deze informatie te krijgen bij de eerst drie patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Screening: FDG PET/CT Dag 1: Toediening van 89Zr-Df-CriPec docetaxel, gevolgd door maximaal 3 Zr-PET/CT in de volgende 8 dagen. Dag 15: Toediening CriPec docetaxel, gevolgd door toediening 89Zr-Df-CriPec docetaxel en maximaal 2 PET/CT scans in de volgende 8 dagen. In totaal zullen er 5 89Zr-PET scans worden gemaakt. Vanaf dag 36: de patiënt zal doorgaan met de studiebehandeling. Dit houdt in dat de patiënt iedere drie weken CriPec docetaxel zal krijgen, totdat er tumor progressie is, patiënt komt te overlijden of patiënt zelf niet meer mee wil doen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen maximaal 5 89Zr-PET/CT scans ondergaan. Daarnaast wordt er bij screening een FDG-PET/CT gemaakt. De stralingsbelasting van deze onderzoeken worden geschat op maximaal 62 mSv per proefpersoon. De bijwerkingen van de docetaxel kunnen de volgende zijn: overgevoelighedsreacties (huiduitslag, hand-voet syndroom, uitslag op injectieplaats, kortademigheid, laag aantal witte bloedcellen waardoor er kans is op een verhoogd risico op ernstige infectie, koorts, zenuwbeschadiging, verandering in hoe dingen smaken, verlies van eetlust, vasthouden van vocht (kan zwelling van handen of voeten en kortademigheid inhouden), moeheid, pijn en misselijkheid.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

1. 18 jaar of ouder
2. Pathologisch gediagnosteerd van gevorderde, recidiverende en progressieve kanker, die ongevoelig is voor standaard therapie of waar geen standard therapie meer voor is. En waar taxanen een geschikte behandeling voor zou kunnen zijn.
3. Een te meten of te evalueren ziekte volgens de RECIST criteria v 1.1. Patient moet op zijn minst één te meten laesie hebben met een korte as diameter van > 2 cm
4. Performance status (WHO/ ECOG) *gelijk of kleiner dan 2
5. Ten minste te verwachte levensduur van nog 12 weken
6. Toxiciteit als gevolg van eerdere antikankertherapie (bestralingstherapie, chemotherapie of operatie) moet worden opgelost naar graad 2 (zoals gedefinieerd door CTCAE versie 4.0)
7. ANC gelijk of > $1,5 \times 10^9 / L$; bloedplaatjes *gelijk of > $100 \times 10^9 / L$; Hemoglobine gelijk of > 6,0 mmol / L (gelijk of > 9,6 g / dL)
8. Creatinine ** $1,5 \times$ bovenlimiet van normaal (ULN); of creatinineklaring gelijk of > 60 ml / min (Cockcroft-Gault)
9. Bilirubine Serum * $1,5 \times$ ULN; alkalische fosfatase, ASAT en ALAT * $2,5 \times$ ULN, tenzij gerelateerd aan levermetastasen, in welk geval ** $5 \times$ ULN is toegestaan
10. Schriftelijke geïnformeerde toestemming volgens lokale richtlijnen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

*Minder dan 4 weken sinds de laatste behandeling met andere

anti-kankertherapieën, zoals endocriene therapie, immunotherapie, radiotherapie, chemotherapie, etc.), Minder dan 8 weken voor craniale radiotherapie en minder dan 6 weken voor nitrosoureas en mitomycine C voor start behandeling

- * Een geschiedenis van huidtoxiciteit hoger of gelijk aan graad 2 als gevolg van voorafgaande behandeling met taxanen
- * Als bij de eerste 3 patiënten overmatige hoeveelheden van ⁸⁹Zr CriPec® docetaxel bij een gezond lever wordt waargenomen, zullen patiënten met enige leverletsel niet in aanmerking komen
- * Huidig **of recent (binnen 28 dagen na eerste studiebehandeling) behandeling met een ander onderzoeksmiddel of deelname aan een andere onderzoekstudie
- * Huidige maligniteiten op andere plaatsen, met uitzondering van adequaat behandelde cone in situ carcinoom van de baarmoederhalsbloeding en basaal of squamous celcarcinoom van de huid
- * Belangrijke chirurgische procedure (inclusief open biopsie, exclusief centrale lijn IV en port-a-cath) binnen 28 dagen voor de eerste studiebehandeling of anticipatie op de noodzaak van een belangrijke operatie tijdens de studiebehandeling
- * Ongecontroleerde hypertensie (systolisch > 150 mm Hg en / of diastolisch > 100 mm Hg)
- * Graad * 2 motor of sensorische neuropathie symptomen (zoals gedefinieerd door CTCAE versie 4.03)
- * Bekende overgevoeligheid voor een van de studiemedicijnen of hulpstoffen of taxanen
- * Elke actieve huidconditie in verband met verminderde huidintegriteit, waarbij de patiënt blootgesteld wordt aan het risico om huidtoxiciteit te ontwikkelen
- * Klinisch significante (d.w.z. actieve) hart- en vaatziekte gedefinieerd als:
 - * Beroerte binnen * 6 maanden voorafgaand aan de eerste studiebehandeling;
 - * Transient Ischemic Attack (TIA) binnen * 6 maanden voor de eerste studiebehandeling;
 - * Myocardinfarct binnen * 6 maanden voor de eerste studiebehandeling;
 - * Instabiele angina;
 - * New York Heart Association (NYHA) Graad II of hoger Congestief Hartfalen;
 - * Ernstige hartritmestoornissen die medicatie vereisen;
 - * Klinisch relevante pathologische bevindingen in elektrocardiogram (ECG);
 - * LVEF (Left Ventricle Ejection Fraction) door MUGA of ECHO <50%

13. Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven

14. Afwezigheid van effectieve anticonceptiemethode vanaf inlooptag 1 bij vrouwelijke patiënten van vruchtbaar vermogen (gedefinieerd als <2 jaar na de laatste menstruatie en niet chirurgisch steriel) of bij mannelijke patiënten die niet chirurgisch steriel zijn en die vrouwelijke partners hebben van vruchtbaar potentieel

15. Bewijs van eventuele andere medische aandoeningen (zoals psychiatrische ziekte, besmettelijke ziekten, drugs- of alcoholmisbruik, lichamelijk onderzoek of laboratoriumbevindingen) die de geplande behandeling kunnen interfereren, de naleving ervan kunnen beïnvloeden of de patiënt op hoog risico van

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-04-2018

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: [89Zr]-Df-CriPec docetaxel

Generieke naam: nvt

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: CriPec docetaxel

Generieke naam: nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2017-0034664-1-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03712423
CCMO	NL63373.029.17