

Een openlabel-, fase 1a/1b-onderzoek met dosisverhoging en dosisuitbreiding bij patiënten met solide tumoren ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van GEH200520-injectie / GEH200521 (18F)-injectie, beeldvorming met positronemissietomografie, farmacokinetiek en veranderingen in beeldvorming na behandeling

Gepubliceerd: 07-04-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515218-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deel A Primair: • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een injectie met verschillende massadoses GEH200520 en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53493

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GEH200520/GEH200521(18F) voor PET-scans bij patiënten met solide tumoren

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

hoofd/nek zachte weefselcelkanker, PET scan bij solide tumoren

Aandoening

irresectable or metastatic solid tumour or a local and resectable head and neck squamous cell carcinoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GE Healthcare Ltd.

Overige ondersteuning: Industry: GE Healthcare Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GEH200520/GEH200521(18F), PET-scans, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A

Primair:

- De incidentie en ernst van bijwerkingen volgens de Common Terminology

Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE versie 5.0) van het National Cancer

Institute op basis van de causaliteit van het IMP.

Deel B

Primair:

- Vergelijking van GEH200521 (18F) injectie-opname tussen longitudinale

PET-scans.

Secundaire uitkomstmaten

Deel A

Secundair:

- Beoordeling van de dosimetrische schattingen en gecumuleerde activiteit per brongebied en per volledig lichaam, inclusief volbloed en uitgescheiden urine op tijdstippen tot 6 uur na toediening van GEH200521 (18F) injectie.
- Beoordeling van kwalitatieve en kwantitatieve opname van GEH200521 (18F) injectie in beelden, inclusief signaal-achtergrondverhoudingen en opname in interessegebieden.
- De bepaling van de optimale injectiedosis van GEH200520 zal gebaseerd zijn op de totaliteit van het bewijs dat tijdens de beoordelingen van deel A wordt vastgelegd, zoals veiligheid en verdraagbaarheid, beeldkwaliteit en PK-profiel.
- De FK-parameters beoordeeld voor de gecombineerde concentraties GEH200520 injectie en GEH200521 (18F) injectie zullen zijn:
 - o Oppervlakte onder de curve (AUC)
 - o Maximale serumconcentratie (Cmax)
 - o Locatieverantwoordelijke
 - o V (afzonderlijk)
 - o $t_{1/2}$
- Beoordeling van AE's/ernstige AE's (SAE's)/AE's van bijzonder belang (AESI's) en veranderingen in lichamelijk onderzoek, laboratoriumvariabelen, ecg en vitale functies tussen de baseline en het einde van de studie.
- Incidentie van door de behandeling veroorzaakte ADA-responsen na toediening

van GEH200520 injectie met GEH200521 (18F) injectie en de impact van ADA op het veiligheidsprofiel van IMP's.

Deel B

Secundair:

- AE's/SAE's/AESI's, lichamelijk onderzoek, laboratoriumvariabelen, ecg, vitale functies.
- Het evalueren van de variabiliteit tussen proefpersonen en tussen proefpersonen onderling in de biodistributie en tumoropname van GEH200521 (18F) injectie, inclusief normale weefseldistributie.
- Evalueren van de opname van GEH200521 (18F) injectie versus biopsie/laesiebevindingen, indien beschikbaar, in inter- en intra-proefpersoonpopulaties.
- Het beoordelen van veranderingen in tumoropname van GEH200521 (18F) injectie in vergelijking met CT RECIST v1.1 criteria en/of [18F]-FDG-scans, indien beschikbaar.
- De volgende FK-parameters zullen worden beoordeeld voor gecombineerde concentraties van GEH200520 injectie en GEH200521 (18F) injectie:
 - o AUC (AUC)
 - o C_{max}
 - o Locatieverantwoordelijke
 - o V (afzonderlijk)
 - o t_{1/2}

- Incidentie van door de behandeling veroorzaakte ADA-responsen na toediening van GEH200520 injectie met GEH200521 (18F) injectie en de impact van ADA op veiligheid en PK.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het immuunsysteem van het lichaam identificeert en vernietigt kankercellen. Tumoren hebben echter de mogelijkheid om de werking van het immuunsysteem te veranderen, waardoor kankercellen kunnen ontsnappen aan het immuunsysteem en groeien zonder dat het lichaam de tumor kan identificeren en vernietigen. Immunotherapie is een groep geneesmiddelen die voorkomen dat de tumor mechanismen ontwikkelt om aan het immuunsysteem te ontsnappen. Mensen reageren anders op de immunotherapie, sommige hebben een goede respons en de tumor neemt af in grootte, terwijl andere mensen mogelijk niet zo'n gunstig effect hebben. Daarom is het van cruciaal belang om mensen te identificeren die meer kans hebben om op de behandeling te reageren. Het onderzoeksmiddel dat we ontwikkelen moet identificatie mogelijk maken van mensen die meer kans hebben om op de behandeling te reageren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515218-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deel A

Primair:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een injectie met verschillende massadoses GEH200520 en een injectie met een vaste dosis GEH200521 (18F) wanneer ze samen worden toegediend aan patiënten met solide tumormaligniteiten.

Secundair:

- Het beoordelen van de stralingsdosimetrie van een injectie met een vaste dosis GEH200521 (18F) bij toediening met injectie met verschillende massadoses GEH200520.
- Het beoordelen van het optimale beeldvormingstijdvenster voor positronemissietomografie (PET) van injecties met GEH200521 (18F) wanneer toegediend met injecties met verschillende massadoses GEH200520.
- Het bepalen van de juiste massadosis van GEH200520-injectie voor toediening met GEH200521 (18F)-injectie om een aanvaardbare PET-beeldkwaliteit te bereiken.

- Het karakteriseren van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van totaal eiwit (GEH200520 en [18F]GEH200521 gecombineerd) na toediening van injecties met verschillende massadoses GEH200520 met een injectie met vaste dosis GEH200521 (18F).
- Het beoordelen van veranderingen in lichamelijk onderzoek, laboratoriumvariabelen, elektrocardiogram (ECG) en vitale functies na toediening van injectie met verschillende massadoses GEH200520 met een injectie met vaste dosis GEH200521 (18F).
- Het beoordelen van de immunogeniciteit na een enkele injectie van de verschillende massadoses GEH200520 toegediend met een injectie met vaste dosis GEH200521 (18F).

Verkenkend:

- Het beoordelen van veranderingen in geselecteerde biomarkers en het vergelijken van biomarkers met kenmerken van traceropname na toediening van injecties met verschillende massadoses GEH200520 met een injectie met vaste dosis GEH200521 (18F).

Deel B

Primair:

- Het evalueren van de veranderingen in tijdsverloop in GEH200521 (18F) injectie-opname na ICI-behandelingscycli in vergelijking met de baseline.

Secundair:

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere toedieningen van GEH200520 injectie met GEH200521 (18F) injectie.
- Het beoordelen van de biodistributie en tumoropname van GEH200521 (18F) injectie met de optimale GEH200520 injectiedosis bepaald in deel A.
- Het vergelijken van tumor GEH200521 (18F) injectie-opname met expressie van immuuncel CD8+ uit een biopsiestaal/geresecteerde laesie indien beschikbaar.
- Het vergelijken van veranderingen in tumor GEH200521 (18F) injectie-opname met veranderingen in CT-beeldbeoordeling, volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, en/of [18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) scans, indien beschikbaar.
- Het beoordelen van veranderingen in lichamelijk onderzoek, laboratoriumvariabelen, ecg en vitale functies na toediening van GEH200520 injectie met GEH200521 (18F) injectie.
- Het karakteriseren van de PK-eigenschappen van totaal eiwit (GEH200520 en [18F]geH200521 gecombineerd) na toediening van GEH200520 injectie met GEH200521 (18F) injectie.
- Het vergelijken van immunogeniciteit na meerdere toedieningen van GEH200520 injectie met GEH200521 (18F) injectie.

Verkenkend:

- Het beoordelen van veranderingen in geselecteerde biomarkers en het

vergelijken van biomarkers met de kenmerken van de opname van merkstof na toediening van GEH200520 injectie met GEH200521 (18F) injectie.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, fase 1a/1b-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van GEH200520-injectie / GEH200521 (18F)-injectie, PET-beeldvorming, farmacokinetiek en veranderingen in beeldvorming na ICI-behandeling bij proefpersonen met solide tumormaligniteiten.

In dit onderzoek worden twee experimentele geneesmiddelen (IMP's) toegediend: een niet-radioactief gelabeld IMP, GEH200520-injectie en een radioactief gelabeld IMP, GEH200521 (18F)-injectie. GEH200521 (18F)-injectie bestaat uit aluminium-[18F]fluoride ([18F]AlF) gecheleerd aan de niet-radioactief gelabelde RESCA-VHH-eiwitcomponent, GEH200520.

Het onderzoek bestaat uit 2 delen:

- In deel A krijgen proefpersonen één toediening van een GEH200520-injectie gevolgd door één toediening van een GEH200521 (18F)-injectie bij één enkel beeldvormingsbezoek. De belangrijkste doelstellingen omvatten dosisverhoging, beoordelingen van veiligheid en verdraagbaarheid, dosimetrie, farmacokinetiek en antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) voor de verschillende doses GEH200520-injectie, toegediend samen met een vaste dosis GEH200521 (18F)-injectie, bij proefpersonen met solide tumormaligniteiten. Naar schatting zullen in totaal 14 proefpersonen worden ingeschreven in deel A.
- In deel B krijgen proefpersonen één toediening van GEH200520 injectie gevolgd door één toediening van GEH200521 (18F) injectie bij 3 afzonderlijke beeldvormingsbezoeken met behulp van de optimale dosis GEH200520 injectie geïdentificeerd in deel A en een vaste dosis GEH200521 (18F) injectie. De belangrijkste doelstellingen omvatten beoordelingen van de veranderingen in merkstofopname na ICI-behandeling, veiligheid en verdraagbaarheid, PK en ADA. Naar schatting zullen er in totaal 36 proefpersonen worden ingeschreven in deel B in maximaal 2 onderzoekscentra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksgeneesmiddel: GEH200520 Injectie Voor deel A krijgen de proefpersonen een eenmalige toediening van GEH200520 injectie met een massadosis van 1, 2, 4, 8 en 12 of 15 mg. Voor deel B wordt de GEH200520-injectie toegediend op 3 afzonderlijke beeldvormingsdagen met een enkelvoudige massadosis zoals bepaald uit de resultaten van deel A. GEH200520-injectie wordt toegediend als een enkele intraveneuze (IV) bolusinjectie; het wordt aanbevolen om langzaam te injecteren met een snelheid van maximaal 2 ml/min gevolgd door een spoeling met 10 ml zoutoplossing (naar het oordeel van de onderzoeker). GEH200521 (18F) Injectie: Voor deel A krijgen de proefpersonen een eenmalige toediening

van tussen 110 en 185 $\pm 10\%$ MBq GEH200521 (18F) injectie. Voor deel B krijgen de proefpersonen een eenmalige toediening van tussen 110 en 185 $\pm 10\%$ MBq GEH200521 (18F) injectie op 3 afzonderlijke beeldvormingsdagen. Bij het scannen met een conventionele PET-scanner is de doeldosis 185 MBq $\pm 10\%$. PET-scanners voor het gehele lichaam hebben een langer axiaal gezichtsveld en kunnen het hoofd tegelijkertijd scannen naar de dijen. Vanwege de verhoogde detectiegevoeligheid van deze scanner is de doeldosis bij het scannen met een totaallichaamssysteem 110 MBq $\pm 10\%$. GEH200521 (18F) injectie wordt 2 tot 4 minuten na GEH200520 injectie toegediend als een enkele IV bolusinjectie; het wordt aanbevolen om langzaam te injecteren over een periode van maximaal 60 seconden gevolgd door een spoeling met 10 ml zoutoplossing (zoals vereist op basis van het oordeel van de onderzoeker). Comparatorbeeldvorming: De GEH200521 (18F) injectie-opname wordt vergeleken met CT-beelden, indien beschikbaar, en veranderingen in opname in respons op de behandeling worden vergeleken met RECIST v1.1 criteria. Waar andere SoC-beelden, zoals [18F]-FDG-scans, beschikbaar zijn, worden ze ook gebruikt voor vergelijking met GEH200521 (18F) PET-injectiebeeldvorming.

Inschatting van belasting en risico

De nieuwe onderzoeksmiddelen zijn nog nooit eerder bij mensen gebruikt. Ze zijn echter getest in een laboratorium en ook op dieren en er werd geen veiligheidsprobleem vastgesteld tijdens die onderzoeken.

De patiënten worden wel goed in de gaten gehouden, en er wordt extra gelet op mogelijke allergische reacties.

Van het liggen in de PET-scanner kan een patiënt benauwd/angstig worden. Ook hier wordt op gelet, en de patiënt goed op voorbereid.

Contactpersonen

Publiek

GE Healthcare Ltd.

Pollards Wood, Chalfont St Giles -
Buckinghamshire HP8 4SP
GB

Wetenschappelijk

GE Healthcare Ltd.

Pollards Wood, Chalfont St Giles -
Buckinghamshire HP8 4SP

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) De proefpersoon is in staat en bereid om zich te houden aan alle onderzoeksprocedures zoals beschreven in het protocol, inclusief de vereisten voorafgaand aan het bezoek van de beeldvormingsdag, en heeft een informatie- en toestemmingsformulier gelezen, ondertekend en gedateerd voordat er onderzoeksprocedures worden uitgevoerd.
- (2) De proefpersoon is een man of vrouw van ≥ 18 jaar oud.
- (3) De proefpersoon heeft een body mass index (BMI) ≥ 18 en ≤ 30 kg/m².
- (4) De proefpersoon heeft een levensverwachting ≥ 12 weken.
- (5) De proefpersoon heeft een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus van 0-1.
- (6) De proefpersoon heeft een niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumor of een plaatselijk en reseceerbaar plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.
- (7) De proefpersoon komt in aanmerking voor ICI-behandeling.
- (8) De proefpersoon heeft ten minste 1 meetbare tumorlaesie gedocumenteerd op CT/magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) RECIST v1.1 gedurende de afgelopen 12 maanden. Eerder bestraalde laesies mogen niet meetellen als doellaesies.
- (9) De proefpersoon heeft (een) tumorlaesie(s) waarvan een biopsie veilig kan worden verkregen volgens de standaard klinische zorgprocedures.
- (10) De proefpersoon is een man of een vrouw die chirurgisch steriel is (heeft een gedocumenteerde bilaterale ovariëctomie en/of gedocumenteerde hysterectomie ondergaan), postmenopauzaal is (die langer dan 1 jaar geen menstruatie heeft gehad) of geen borstvoeding geeft, of als ze vruchtbaar is, moeten de resultaten van een zwangerschapstest op serum of urine voor humaan choriongonadotrofine, bij de screening en op de dag van toediening van het IMP

(met het resultaat bekend vóór toediening van het IMP), negatief zijn. Vrouwen van vruchtbare leeftijd en mannen die seksueel actief zijn met een vruchtbare partner, moeten adequate anticonceptie gebruiken vanaf de screening tot 30 dagen na toediening van het IMP. Dergelijke methoden omvatten: hormonale anticonceptie waaronder orale anticonceptiemiddelen; spiraaltje; hormoonspiraaltje; bilateraal afbinden van de eileiders; partner die vasectomie heeft ondergaan; seksuele onthouding; adequate barrièremethode met zaaddodend middel (bijv. pessarium, condoom).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (1) De proefpersoon kan niet alle procedures in het onderzoek ondergaan en/of kan niet stil blijven liggen en de beeldvormingsprocedure niet verdragen.
- (2) De proefpersoon heeft tijdens de screening, naar het oordeel van de onderzoeker, belangrijke bevindingen in een 12-kanaals-ECG.
- (3) De proefpersoon is niet stabiel vanwege een medische aandoening of behandeling die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon of de doelstellingen van het protocol in gevaar kan brengen.
- (4) De proefpersoon heeft actieve auto-immuunziekte of een gedocumenteerde voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of syndroom waarvoor systemische steroïden of immunosuppressiva nodig zijn.
- (5) De proefpersoon heeft een bevestigde actieve COVID-19-infectie.
- (6) De proefpersoon heeft een ernstige, niet-kwaadaardige ziekte of aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon of de doelstellingen van het protocol in gevaar kan brengen.
- (7) De proefpersoon heeft B- of T-celmyeloom.
- (8) De proefpersoon heeft een hersen- of beenmergmetastase die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon of de doelstellingen van het protocol in gevaar kan brengen.
- (9) De proefpersoon heeft tekenen of symptomen van systemische infectie binnen 2 weken voorafgaand aan de dag van beeldvorming.
- (10) De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van ernstige allergische, anafylactische of andere overgevoelighedsreacties op chimere of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten of bekende allergie voor de bestanddelen van het IMP en/of de voorgestelde ICI-behandeling.
- (11) De proefpersoon heeft andere ziekten, stofwisselingsstoornissen, bevindingen bij lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevindingen die aanleiding geven tot een redelijk vermoeden van een ziekte of aandoening waarbij het gebruik van de ICI-behandeling gecontra-indiceerd is of die de interpretatie van de resultaten kunnen beïnvloeden of voor de proefpersoon een hoger risico op complicaties kunnen inhouden.
- (12) De proefpersoon heeft laboratoriumwaarden van:
 - I. Alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) hoger dan 3 keer de bovengrens van normaal (ULN) of hoger dan 5 keer de ULN in geval van

levermetastasen.

II. Bilirubine > 3,0 x ULN

III. Creatinineklaring < 45 ml/min/1,73 m²

IV. Leukocytentelling < 3500/mm³

V. Bloedplaatjestelling < 100.000/μl

(13) De proefpersoon heeft resultaten van laboratoriumonderzoek voor veiligheid (klinische chemie, hematologie en urineonderzoek) die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon of de doelstellingen van het protocol in gevaar kunnen brengen.

(14) De proefpersoon heeft een zware operatie ondergaan binnen 4 weken voorafgaand aan inschrijving of er is een zware chirurgie gepland tijdens het onderzoek, met uitzondering van procedures die deel uitmaken van de UMCG IIS of VUmc IIS.

(15) De proefpersoon is ingeschreven in een ander interventioneel klinisch onderzoek binnen 30 dagen vóór de screening voor dit onderzoek, met uitzondering van de UMCG IIS en VUmc IIS.

(16) De proefpersoon is zwanger of is van plan is zwanger te worden, of geeft borstvoeding.

(17) De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar.

(18) De proefpersoon is behandeld met systemische immunostimulerende middelen (waaronder, maar niet beperkt tot interferonen [IFN*s] of interleukine-2 [IL-2]) binnen 6 weken of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, afhankelijk van wat korter is, voorafgaand aan toediening van het IMP.

(19) De proefpersoon is behandeld met systemische immunosuppressiva (waaronder, maar niet beperkt tot prednison, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en anti-tumornecrosefactormiddelen) binnen 2 weken voorafgaand aan toediening van het IMP.

(20) De proefpersoon heeft acute, laaggedoseerde systemische immunosuppressiva gekregen (bijv. een eenmalige dosis dexamethason voor misselijkheid) die, naar het oordeel van de onderzoeker, de doelstellingen van het protocol in gevaar kan brengen.

(21) De proefpersoon heeft systemische corticosteroiden gebruikt voor de behandeling van inflammatoire of auto-immuunsymptomen binnen 15 dagen of andere immunosuppressiva binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening. Geïnhaleerde en topische corticosteroiden zijn toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-01-2023
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GEH200520
Generieke naam:	GEH200520
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GEH200521 (18F)
Generieke naam:	GEH200521 (18F)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2024
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
CTIS	CTIS2024-515218-42-00
EudraCT	EUCTR2022-000246-16-NL
CCMO	NL80931.042.22