

Een wereldwijd, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label fase 1b/3-onderzoek ter vergelijking van behandeling met RYZ101 met standaardbehandeling (standard of care, SoC) bij proefpersonen met inoperabele, gevorderde, somatostatine-receptorexpressie (SSTR+), goed gedifferentieerde gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET's) die progressie vertoonden na eerdere behandeling met ¹⁷⁷Lu-gelabelde somatostatine-analoog (¹⁷⁷Lu-SSA) (ACTION-1)

Gepubliceerd: 16-11-2022 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509334-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit onderzoek heeft als doel het bepalen van de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en aanbevolen fase 3-dosis (recommended phase 3...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56219

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RYZ101-301

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET's)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: RayzeBio, Inc.

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 3, gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren, RYZ101

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire werkzaamheid

Bepalen of behandeling met RYZ101, vergeleken met standaardbehandeling, de

centraal bevestigde progressievrije overleving (progression free survival, PFS)

bij proefpersonen in het onderzoek verbetert.

PFS zoals bepaald door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling

(blinded independent central review, BICR)

PFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatiedatum tot de datum van

progressie (zoals bepaald door BICR aan de hand van tumorbeoordelingen volgens

RECIST v1.1) of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich

het eerst voordoet.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheid

Bepalen of behandeling met RYZ101, vergeleken met standaardbehandeling, de totale overleving (overall survival, OS) bij proefpersonen in het onderzoek verbetert.

OS

OS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatiedatum tot de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook.

Bepalen of behandeling met RYZ101, vergeleken met standaardbehandeling, het objectief responspercentage (objective response rate, ORR) bij proefpersonen in het onderzoek verbetert.

ORR, zoals bepaald door BICR volgens RECIST v1.1.

Het beoordelen van de werkzaamheid van RYZ101 vergeleken met standaardbehandeling in termen van door de onderzoeker beoordeelde PFS.

PFS zoals bepaald door de onderzoeker

Om de werkzaamheid van RYZ101 verder te beoordelen, vergeleken met standaardbehandeling volgens de door de onderzoeker beoordeelde ORR, evenals beste algemene respons (best overall response, BOR), duur van de respons (duration of response, DoR) en ziektecontrolepercentage zoals bepaald door BICR en de onderzoeker.

**ORR, zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1

**BOR, ziektecontrolepercentage (gedeeltelijke respons [partial response, PR] + volledige respons [complete response, CR] + stabiele ziekte [stable disease,

SD]) en DoR (alleen voor proefpersonen met een respons volgens RECIST v.1.1),
beoordeeld door BICR en de onderzoeker volgens RECIST v1.1

Veiligheid

Objectieve eindpunten

Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van RYZ101 bij
proefpersonen in een onderzoek

Incidentie en ernst van bijwerkingen volgens NCI CTCAE v5, inclusief ernstige
bijwerkingen, wijzigingen in laboratoriumuitslagen, veranderingen op ECG*s en
andere veiligheidsbevindingen

Verkenkend

Het beoordelen van de werkzaamheid van RYZ101 vergeleken met
standaardbehandeling in termen van door de onderzoeker beoordeelde PFS na
eerstvolgende antikankerbehandeling (PFS2)

PFS2 zoals bepaald door de onderzoeker

PFS2 wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot tweede objectieve
ziekteprogressie, of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat
zich het eerst voordoet

Het beoordelen van biomarkers en hun mogelijke verband met de werkzaamheid en
veiligheid van RYZ101

Relatie tussen biomarkers, inclusief maar niet beperkt tot CgA in het serum en
(5-HIAA) in de urine, met bijwerkingen van speciaal belang en/of
werkzaamheidseindpunten (bijv. PFS, OS, BOR, DoR)

Het onderzoeken van de ontwikkeling en de determinanten van de
gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (health related quality of life,

HRQoL) van de proefpersonen

Veranderingen in scores op de volgende vragenlijsten

**EQ-5D-5L

**EORTC QLQ-C30 en

**EORTC QLQ GI NET21

Farmacokinetiek

Het beoordelen van de PK van RYZ101 **De voorspelde blootstellingsparameters in de populatie (d.w.z. Cmax, gebied onder de curve [area under the curve, AUC], gemiddelde concentratie)

**Relatie tussen blootstellingseindpunten en klinische resultaten (werkzaamheid en veiligheid)

Farmacokinetisch en ECG-deelonderzoek

Het beoordelen van PK- en ECG-parameters in een subgroep van ongeveer 30 proefpersonen

**PK-parameters, gemeten door:

**Cmax, Tmax, AUC, Vd, klaring, T1/2

**Percentage radioactiviteit van het geïnjecteerde oorspronkelijke geneesmiddel dat in de urine wordt teruggevonden

**ECG-parameters (inclusief QTc), gemeten met continue ECG-opname met een 12 kanaals Holter-apparaat

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET's) zijn een groep van biologisch en klinisch heterogene en relatief indolente neoplasmata die ontstaan **in secretoire cellen van het neuro-endocriene systeem in het maagdarmkanaal (GI-NET's) en pancreas (p-NET's) (Cives en Strosberg, 2018; Cives et al. 2020).

GEP-NET's zijn levensbedreigende tumoren die vaak gepaard gaan met slopende hormonale symptomen. De enige curatieve behandeling voor patiënten met GEP-NET is chirurgische resectie; echter, slechts een minderheid van de proefpersonen is vroeg genoeg aanwezig voor volledige chirurgische resectie; zie Sectie 2.1 voor details.

Deel 2 zal de veiligheid en werkzaamheid van RYZ101 evalueren in vergelijking met de door de onderzoeker geselecteerde SoC-therapie bij proefpersonen met inoperabele, geavanceerde, goed gedifferentieerde SSTR+ GEP-NET's die progressie vertoonden na behandeling met ¹⁷⁷Lu-SSA.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509334-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit onderzoek heeft als doel het bepalen van de veiligheid, farmacokinetiek (PK) en aanbevolen fase 3-dosis (recommended phase 3 dose, RP3D) van RYZ101 in deel 1, en de veiligheid, werkzaamheid en PK van RYZ101 vergeleken met door de onderzoeker geselecteerde standaardbehandeling in deel 2, bij proefpersonen met inoperabele, gevorderde, goed gedifferentieerd, gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET's) met expressie van somatostatine-receptor (SSTR+), die progressie hebben vertoond na behandeling met somatostatine-analoog met Lutetium 177-label (¹⁷⁷Lu-SSA), zoals ¹⁷⁷Lu-DOTATATE of ¹⁷⁷Lu-DOTATOC (¹⁷⁷Lu-DOTATATE/TOC) of ¹⁷⁷Lu met hoge affiniteit [HA]-DOTATATE.

Het doel van het deelonderzoek met PK en elektrocardiogram (ECG) is het beoordelen van de PK en cardiale veiligheid van RYZ101 in een subgroep van proefpersonen die in deel 2 van het onderzoek zijn gerandomiseerd naar RYZ101.

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd, gerandomiseerd, open-label onderzoek in meerdere centra bestaande uit 2 delen (deel 1 [fase 1b] gevolgd door deel 2 [fase 3]) naar RYZ101, een actinium 225 radioactief gelabeld somatostatine analoog (SSA) voor injectie. Deel 1 is een niet-gecontroleerd onderzoek met de-escalatie van de dosis, om de veiligheid te bevestigen en de RP3D van RYZ101 te bepalen, op basis van de Bayesiaanse-opzet met optimaal interval (Bayesian optimal interval, BOIN) (Liu en Yuan 2015; Yuan et al. 2016) met een doeltoxiciteitspercentage van 25%. De eerste dosis

komt overeen met het dosisbereik dat in het pilotonderzoek werd beoordeeld door Ballal, Bal en collega's (Ballal et al. 2020; Bal et al. 2021). Het doel van de gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3-beoordeling is het beoordelen van de voordelen van progressievrije overleving (PFS) van RYZ101 ten opzichte van standaardbehandeling, bij proefpersonen met SSTR+ GEP-NET die progressie hebben vertoond na behandeling met 177Lu-SSA.

Deel 2 is een gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek om te bepalen of behandeling met RYZ101 de PFS verlengt, beoordeeld aan de hand van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) (primaire doelstelling) en totale overleving (OS; belangrijkste secundaire doelstelling) vergeleken met standaardbehandeling bij proefpersonen met SSTR+ GEP-NET, die progressie hebben vertoond na behandeling met 177Lu-SSA. Ongeveer 210 proefpersonen worden gerandomiseerd in een evenwichtige 1:1-verhouding om RYZ101 te krijgen, eenmaal Q8W toegediend op de RP3D gedurende maximaal 4 cycli of volgens de in het protocol toegestane standaardbehandeling (geselecteerd door de onderzoeker voorafgaand aan de randomisatie), toegediend volgens de lokale etikettering; zie afbeelding 1-2. Randomisatie wordt gestratificeerd naar tijdsduur tussen de laatste dosis 177Lu-SSA en eerste ziekteprogressie na deze behandeling (< 12 maanden vs. ≥ 12 maanden), naar anatomische locatie van de primaire tumor (maag-darmkanaal [GI-tract] vs. alvleesklier) en naar behandeling met langwerkende SSA (octreotide 20-30 mg elke 4 weken [Q4W] of lanreotide 120 mg Q4W) bij de baseline, die in het onderzoek blijven (ja vs. nee). De cumulatieve maximale dosis RYZ101 in deel 2 is 40.800 kBq of 1.102 µCi (85 kg x 120 kBq/kg x 4 dosissen in totaal) op basis van klinische ervaring met 225Ac-DOTATOC (Kratochwil et al. 2021). Proefpersonen met een lichaamsgewicht van ≤ 45 kg krijgen RYZ101 in een dosis die wordt berekend op basis van een minimaal lichaamsgewicht van 45 kg. Dit is gebaseerd op klinische ervaring met 5 patiënten van onder de 50 kg die werden behandeld met 225Ac-DOTATATE (Bal et al. 2021; Gegevens in archief).

Tijdens de behandelingsperiode ondergaan proefpersonen elke 12 weken ±7 dagen vanaf de randomisatiedatum (ongeacht de onderbreking van het geneesmiddel) tot het moment van centraal bevestigde ziekteprogressie (disease progression, PD), radiografische beoordelingen (door lokale computertomografie [CT]/magnetische resonantiebeeldvorming [MRI]). Ziekteprogressie en tumorrespons worden beoordeeld door BICR en door de onderzoeker, aan de hand van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (Eisenhauer et al. 2009). Proefpersonen moeten de aan hen toegewezen behandeling blijven krijgen tot centrale bevestiging van PD. De behandeling van de proefpersoon is gebaseerd op de beoordeling van de ziekte door de onderzoeker. Proefpersonen die stoppen met het onderzoeksmiddel als gevolg van radiografische PD, bevestigd door BICR, worden tot het einde van het onderzoek ongeveer elke 6 maanden opgevolgd (telefonisch of bezoek aan de praktijk) voor overlevingsstatus, bijwerkingen/ernstige bijwerkingen waarvan wordt aangenomen dat ze verband houden met de onderzoeksbehandeling, bijwerkingen van speciaal belang, beoordeling van laboratoriumwaarden (mag lokaal worden uitgevoerd), ontwikkeling van secundaire maligniteit en informatie over volgende

antikankerbehandeling. Daarnaast zullen proefpersonen elke 12 weken ± 7 dagen CT-/MRI-scans blijven ondergaan, tot door de onderzoeker beoordeelde radiografische progressie na de eerstvolgende antikankerbehandeling. Proefpersonen die stoppen met het onderzoeksmiddel om andere redenen dan PD bevestigd door BICR of de start van een volgende antikankerbehandeling, zullen elke 12 weken ± 7 dagen lokale CT/MRI-beoordelingen blijven ondergaan tot radiografische PD bevestigd door BICR. Daarna zullen deze proefpersonen ongeveer elke 6 maanden worden gevolgd voor overlevingsstatus, bijwerkingen/ernstige bijwerkingen die geacht worden verband te houden met de onderzoeksbehandeling, bijwerkingen van speciaal belang, laboratoriumbeoordelingen (mag lokaal uitgevoerd worden), ontwikkeling van secundaire maligniteit en gebruik van volgende antikankerbehandeling tot het einde van het onderzoek. Daarnaast zullen proefpersonen elke 12 weken ± 7 dagen CT-/MRI-scans blijven ondergaan, tot door de onderzoeker beoordeelde radiografische progressie na de eerstvolgende antikankerbehandeling. Na radiografische PD bevestigd door BICR kunnen proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar de behandelgroep met standaardbehandeling in aanmerking komen om over te stappen en RYZ101 te krijgen. Deze proefpersonen worden opgevolgd voor veiligheids- en overlevingsstatus, evenals voor door de onderzoeker beoordeelde radiografische progressie.

De EuroQol Group 5-Dimension Questionnaire, 5-level versie (EQ-5D-5L), de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kernvragenlijst over kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30) en de EORTC-vragenlijst over kwaliteit van leven bij gastro-intestinale neuro-endocriene tumoren (QLQ-GI-NET21) worden gebruikt om de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) van proefpersonen te beoordelen.

Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (independent data monitoring committee, IDMC) zal de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens beoordelen bij de tussentijdse analyses. Daarnaast zal de IDMC de veiligheidsgegevens periodiek controleren tijdens regelmatig geplande bijeenkomsten, volgens een vooraf gespecificeerd IDMC-handvest.

Met uitzondering van proefpersonen die deelnemen aan het PK- en ECG-deelonderzoek (zie hieronder), ondergaan alle proefpersonen die in bepaalde centra zijn gerandomiseerd naar RYZ101 (geselecteerde centra met de mogelijkheid om de vereiste PK-analyses uit te voeren) ook een beperkte afname van PK-bloedmonsters, volgens het schema beschreven in tabel 1-2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De geschatte duur van het onderzoek is ongeveer 7 jaar (geschat van januari 2022 tot januari 2029). In deel 2 gaat de opvolging van de proefpersoon door, gedurende 5 jaar nadat de laatste proefpersoon werd gerandomiseerd of tot in totaal 130 sterfgevallen zijn opgetreden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. RYZ101 wordt geleverd als een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing in een injectieflacon met één dosis voor intraveneus (i.v.) infuus, Q8W toegediend, voor een totaal van 4 infusen. Gedetailleerde instructies voor i.v.-infuus van RYZ101 vindt u in de apothekershandleiding. Gelijktijdige

aminozuren (met arginine en lysine) worden bij elke toediening van RYZ101 toegediend ter bescherming van de nieren, te beginnen 30 minuten vóór het infuus met RYZ101 gedurende in totaal ten minste 4 uur, in overeenstemming met de lokale praktijk en in overeenstemming met de etikettering. Instructies voor het bewaren en hanteren van RYZ101 en gelijktijdige toediening van aminozuren vindt u in de apothekershandleiding.

Inschatting van belasting en risico

Wat zijn de mogelijke ongemakken van metingen tijdens het onderzoek?

- Bloedafname: Bloedafname kan wat pijn doen. Of u kunt daardoor een bloeditstorting krijgen.
- Tumorbioptie: Voor patiënten die een vers tumormonster moeten afstaan, omvatten de risico's een korte scherpe pijn van de naald die wordt gebruikt om geneesmiddel te injecteren om de huid te verdoven. De biopsienaald zal een doffe pijn veroorzaken. Er kan sprake zijn van bloeding, blauwe plekken, zwelling, infectie of littekenvorming op de plaats van de biopsie. De plaats waar het tumormonster wordt afgenomen moet mogelijk gehecht worden. De hechtingen moeten door een onderzoeksverpleegkundige of onderzoeker ongeveer 1 week na de biopsie worden verwijderd. De biopsieplaats moet bedekt, schoon en droog gehouden worden totdat deze is genezen.
- Bloeddruk: Er wordt een opblaasbare manchet om uw arm geplaatst, en nadat u 5 minuten heeft gezeten, worden uw bloeddruk en hartslag door een machine gemeten. Het opblazen van de manchet rond uw arm kan enig ongemak veroorzaken.
- Computertomografie (CT-scan): U moet stil op een tafel liggen en soms een paar seconden uw adem inhouden om te voorkomen dat de beelden onscherp worden. U kunt een licht zoemend, klikkend en fluitend geluid horen terwijl de CT-scanner rond uw lichaam beweegt. U krijgt informatie over hoe u zich op deze procedure kunt voorbereiden. Als onderdeel van de CT-scans kan het nodig zijn om contrastmiddel via de mond te nemen en/of in uw ader te injecteren om bepaalde organen en tumorplaatsen op de scan zichtbaar te maken. Dit contrastmiddel kan een allergische reactie veroorzaken of uw nieren beschadigen.
- Multigated Acquisition Scan (MUGA)-scan: De radioactieve tracer die wordt gebruikt tijdens een MUGA-scan is een diagnostische dosis straling die vergelijkbaar is met de dosis die u zou krijgen tijdens een PET-scan (hieronder beschreven). De radioactieve stof die u krijgt is veilig voor de meeste mensen. Uw lichaam zal het binnen ongeveer 24 uur via uw nieren verwijderen.
- ECG: Kleine pleisters worden op uw borst, schouders en heupen geplaatst. Deze kunnen plaatselijk wat irritatie veroorzaken en bij verwijdering enig ongemak geven. Misschien moeten er in deze gebieden ook kleine plukjes van uw haar worden weggeknipt.
- MRI-scan: Een MRI-scan is pijnloos en stelt u niet bloot aan röntgenstraling. Sommige mensen kunnen zich angstig voelen door de nauwe ruimte in de machine of door de luide, herhaalde geluiden die de machine maakt. Omdat de MRI-scan een magnetisch veld gebruikt, wordt u gevraagd om alle soorten metaal uit uw kleding en alle metalen voorwerpen uit uw zakken te verwijderen. Informeer de onderzoeker als u metaal in uw lichaam heeft van een operatie, zoals een hartpacemaker, kunstmatige hartkleppen, metalen implantaten zoals metalen

oorimplantaten, fragmenten van kogels, chemotherapie of insulinepompen of enig ander metaal zoals metalen clips of ringen. De MRI-scanner maakt luide bonkende geluiden tijdens het meten, dus er worden oordoppen of speciaal ontworpen hoofdtelefoons gegeven om het geluid te verminderen. MRI-scans worden meestal niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Tijdens de MRI-scan wordt u gevraagd om op uw rug te gaan liggen op een tafel en u zult stil moeten blijven liggen totdat de foto's zijn gemaakt. Een MRI-onderzoek duurt meestal minder dan een uur. Als onderdeel van de MRI-scans kan het nodig zijn om contrastmiddel via de mond te nemen en/of in uw ader te injecteren om bepaalde organen en tumorplaatsen op de scan zichtbaar te maken. Dit contrastmiddel kan een allergische reactie veroorzaken of uw nieren beschadigen.

- PET-scan: U krijgt informatie over wat u moet doen om u voor te bereiden op uw PET-scan. U wordt bijvoorbeeld gevraagd om 4 tot 6 uur vóór uw afspraaktijd niet te eten en alleen water te drinken. U krijgt een injectie in een ader in uw arm of hand met een kleine hoeveelheid van een radioactieve merkstof (een radioactieve stof die in uw lichaam wordt geïnjecteerd voorafgaand aan beeldvorming die door de scanner in uw lichaam kan worden gedetecteerd). De radioactieve merkstof verplaatst zich naar bepaalde delen van uw lichaam. Door de gebieden te analyseren waar de radioactieve merkstof zich wel en niet opbouwt, is het mogelijk om uit te zoeken hoe goed bepaalde lichaamsfuncties werken en eventuele afwijkingen te identificeren. U wordt gevraagd om ongeveer een uur vóór de scan stil te blijven liggen (aangezien bewegen en spreken invloed kunnen hebben op waar de radioactieve merkstof naartoe gaat in uw lichaam) en ook ongeveer 30 minuten tijdens de scan. U kunt tijdens de scan zoemende of klikkende geluiden horen. Risico's zijn onder meer lokale pijn, blauwe plekken, bloedingen, vorming van bloedstolsels en in zeldzame gevallen kan een infectie optreden op de plaats waar de naald in de huid wordt geprikt voor het injecteren van de radioactieve merkstof. Er bestaat een klein risico op een allergische reactie op de geïnjecteerde radioactieve merkstof. U mag een paar uur na deze scan geen nauw contact hebben met zwangere vrouwen, baby's en jonge kinderen, omdat u dan licht radioactief zult zijn.

Contactpersonen

Publiek

RayzeBio, Inc.

5505 Morehouse Drive Suite 300
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

RayzeBio, Inc.

5505 Morehouse Drive Suite 300
San Diego CA 92121
US

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 voldoen aan alle onderstaande criteria om aan het onderzoek te mogen meedoen:

1. Leeftijd van ten minste 18 jaar op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.
2. Histologisch bewezen, graad 1-2 goed gedifferentieerde, inoperabele, gevorderde GEP-NET's. (NB: voor deel 1 en 2 zal de geschiktheid worden bepaald op basis van lokale beoordeling. Voor deel 2 moet echter naast lokale beoordeling voldoende tumorweefsel beschikbaar zijn voor retrospectieve centrale bevestiging van de tumorgraad).
3. Ki67 (mitotische)-index $\leq 20\%$. (NB: voor deel 1 en 2 zal de geschiktheid worden bepaald op basis van lokaal beoordeelde Ki67-index. Voor deel 2 moet echter naast lokale beoordeling voldoende tumorweefsel beschikbaar zijn voor retrospectieve centrale bevestiging).
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-status 0-2.
5. Levensverwachting van ten minste 12 weken.
6. Proefpersonen met functionele tumoren die octreotide met langwerkende afgifte (long-acting release, LAR) of langwerkende SSA's krijgen voor symptoomcontrole, moeten op een stabiele dosis zijn gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan deelname (deel 1) of randomisatie (deel 2).

a. Proefpersonen met niet-functionele tumoren of functionele tumoren die geen octreotide LAR of lanreotide nodig hebben voor symptoomcontrole, moeten ten minste 4 weken voorafgaand aan deelname (deel 1) of randomisatie (deel 2) stoppen met octreotide LAR of lanreotide.

7. Progressieve GEP-NET (maag-darmkanaal of alvleesklier) op basis van RECIST v1.1 na minimaal 2 behandelcycli en maximaal 4 behandelcycli met ^{177}Lu -DOTATATE (7,4 GBq $\pm 10\%$ per cyclus of een totale cumulatieve dosis van maximaal 29,6 GBq $\pm 10\%$), ^{177}Lu -DOTATOC (7,5 GBq $\pm 10\%$ per cyclus of een totale cumulatieve dosis van maximaal 30 GBq $\pm 10\%$), of ^{177}Lu -HA-DOTATATE (7,4 GBq $\pm 10\%$ per cyclus of een totale cumulatieve dosis van maximaal 29,6 GBq $\pm 10\%$). Radiografische progressie moet worden aangetoond binnen 18 maanden na inschrijving (Deel 1) of randomisatie (Deel 2). Voortijdige stopzetting van de behandeling met ^{177}Lu -DOTATATE, ^{177}Lu -DOTATOC of ^{177}Lu -HA-DOTATATE (i.e., ^{177}Lu -SSA) mag niet het gevolg zijn van PD. Dosisverlagingen voor toxiciteit op basis van lokale etikettering zijn toegestaan. Er is geen tijdslimiet gedefinieerd tussen ^{177}Lu -SSA behandeling en inschrijving (Deel 1)/randomisatie (Deel 2). Andere antikanker behandelingen die niet voldoen aan de uitsluitingscriteria zijn toegestaan **in dit interval. Proefpersonen moeten gevorderde ziekte hebben op of na de laatste niet- ^{177}Lu -SSA-behandeling tegen kanker.

a. CT-/MRI-scan moet binnen 42 dagen (inclusief) voorafgaand aan deelname (deel 1) of randomisatie (deel 2) worden voltooid en ziekteprogressie aantonen vergeleken met een eerdere scan van de laatste 6 maanden na de laatste behandeling met ^{177}Lu -DOTATATE/TOC of ^{177}Lu -HA-DOTATATE (zie exclusie criterium 1) en binnen 18 maanden van screening. Tussen de meest recente is geen niet-SSA-behandeling tegen kanker toegestaan scan gebruikt voor bevestiging van geschiktheid en de eerste dosis studiebehandeling. Een basislijn CT/MRI-scan moet altijd binnen 4 weken (28 dagen) na de eerste studiedosis worden verkregen behandeling voor responsbeoordeling tijdens de studie (de meest recente scan om in aanmerking te komen bevestiging van progressie kan worden gebruikt als basislijnscaan, indien eerder verkregen inschrijving/randomisatie en binnen 28 dagen na de eerste dosis studiebehandeling).

b. Voor proefpersonen die octreotide LAR of lanreotide gebruiken, moet progressie worden gedocumenteerd terwijl de proefpersoon een stabiele dosis octreotide LAR of lanreotide kreeg.

c. Er moet ten minste 1 positieve SSTR-positron emissietomografie (PET) zijn (met behulp van een door een regelgevende instantie goedgekeurde scanmethode, bijv. ^{68}Ga Gallium [^{68}Ga] of ^{64}Cu Copper [^{64}Cu]-gebaseerd), meetbare ziekteplaats (volgens RECIST v1.1) en geen meetbare gemetastaseerde laesies volgens RECIST v1.1 die negatief zijn op een SSTR-scan. Beoordeling van SSTR-expressie moet binnen 90 dagen (inclusief) voorafgaand aan deelname (deel 1) of randomisatie (deel 2) plaatsvinden, zonder tussenliggende niet-SSA-kankerbehandelingen voor GEP-NET.

d. Tumoropname waargenomen in elke volgens RECIST v1.1 meetbare laesie met behulp van een door een regelgevende instantie goedgekeurde SSTR-PET-scanmethode moet groter zijn dan de leveropname waargenomen op door een regelgevende instantie goedgekeurde SSTR-PET-scan (d.w.z. Krenning-score 3 of 4) (Hope et al.

2019), en moet in deel 2 centraal bevestigd worden

8. Deel 2: proefpersoon komt in aanmerking voor behandeling met een van de volgende opties voor standaardbehandeling:

- a. Everolimus 10 mg per dag oraal
- b. Sunitinib 37,5 mg per dag oraal
- c. Hoge dosis octreotide LAR 60 mg Q4W via intramusculaire (i.m.) injectie
- d. Lanreotide 120 mg met een hoge-dosisfrequentie, elke 2 weken (Q2W) via diepe subcutane (s.c.) injectie.

9. Voldoende nierfunctie, zoals aangetoond met een creatinineklaring (CrCl) van ≥ 50 ml/min (berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-formule) (Cockcroft and Gault, 1976) (bijlage 7)

10. Adequate hematologische functie, gedefinieerd met de volgende laboratoriumresultaten:

- a. Deel 1: concentratie hemoglobine van $\geq 5,6$ mmol/l ($\geq 9,0$ g/dl); absoluut aantal neutrofielen (absolute neutrophil count, ANC) ≥ 1.500 cellen/ μ l (≥ 1500 cellen/mm³); bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9$ /l (100×10^3 /mm³)
- b. Deel 2: concentratie hemoglobine van $\geq 5,0$ mmol/l ($\geq 8,0$ g/dl); ANC ≥ 1.000 cellen/ μ l (≥ 1.000 cellen/mm³); bloedplaatjes $> 70 \times 10^9$ /l (70×10^3 /mm³)

Opmerking: koloniestimulerende factoren, stimulators van de productie van de bloedplaatjes en/of transfusies binnen 4 weken voorafgaand aan de screening zijn niet toegestaan om aan deze criteria te voldoen.

11. Totaal bilirubine $\leq 3 \times$ de bovenlimiet van normale waarde (upper limit of normal, ULN)

12. Serumalbumine $\geq 3,0$ g/dl tenzij protrombinetijd binnen het normale bereik valt

13. Voor vruchtbare vrouwen:

- a. Negatieve zwangerschapstest op serum binnen 48 uur voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel
 - b. Akkoord gaan met het gebruik van barrière-anticonceptie en een tweede vorm van zeer effectieve anticonceptie (Clinical Trials Facilitation Group [CTFG] 2014) tijdens het gebruik van het onderzoeksmiddel en gedurende 6 maanden na de laatste dosis RYZ101. Als alternatief wordt totale onthouding ook beschouwd als een zeer effectieve anticonceptiemethode, wanneer dit in overeenstemming is met de voorkeur en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale-, post-ovulatie methoden) en onthouding zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden. Een vrouw wordt geacht vruchtbaar te zijn als ze postmenarchaal is, geen postmenopauzale status heeft bereikt (≥ 12 opeenvolgende maanden amenorroe [geen menstruatie van welke aard dan ook, inclusief menstruatie, onregelmatige bloeding, spotting, enz.] zonder geïdentificeerde oorzaak anders dan de menopauze) en geen chirurgische sterilisatie heeft ondergaan (totale hysterectomie of bilaterale tubaligatie of bilaterale oöforectomie ten minste 6 weken vóór inname van het onderzoeksmiddel).
14. Seksueel actieve mannelijke proefpersonen moeten een condoom gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap terwijl ze het onderzoeksmiddel krijgen en

gedurende 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel en mogen geen kind verwekken tijdens deze periode.

a. Mannelijke onderzoeksdeelnemers van wie de seksuele partners een vruchtbare vrouw is, moeten ook instemmen met het gebruik van een tweede zeer effectieve anticonceptiemethode (CTFG 2014) terwijl ze het onderzoeksmiddel krijgen en gedurende 3 maanden na hun laatste dosis RYZ101. Als alternatief wordt totale onthouding ook beschouwd als een zeer effectieve anticonceptiemethode, wanneer dit in overeenstemming is met de voorkeur en

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan één van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van het onderzoek:

1. Proefpersonen met een GEP-NET die als niet-responsief beschouwd wordt voor peptide receptor radionuclide therapie (PRRT), gedefinieerd als geen ziektecontrole (PR, CR of SD) bereikt gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis van eerdere behandeling met ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/TOC of ¹⁷⁷Lu-HA-DOTATATE
2. Bekende overgevoeligheid voor ²²⁵Actinium, ⁶⁸Gallium, ⁶⁴Copper, octreotaat of een van de hulpstoffen van DOTATATE-contrastmiddelen
3. Deel 1: eerdere behandeling met alkylerende middelen
4. Eerdere radio-embolisatie
5. Elke operatie, chemo-embolisatie en radiofrequente ablatie binnen 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
6. Gebruik van antikankermiddelen binnen de volgende intervallen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel:
 - a. PRRT: binnen < 6 maanden (alleen ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/TOC of ¹⁷⁷Lu-HA- DOTATATE zoals beschreven in inclusie criterium 7)
 - b. Chemotherapie: binnen < 6 weken
 - c. Remmers van kleine moleculen: binnen < 4 weken
 - d. Biologische agentia: binnen < 7 dagen of < 5 halfwaardetijden
7. Eerdere bestralingstherapie zoals hieronder gedefinieerd:
 - a. Deel 1: eerdere bestralingstherapie met externe stralen, inclusief stereotactische bestralingstherapie van het lichaam (stereotactic body radiation therapy, SBRT)
 - b. Deel 2: geen van de volgende:
 - i. Bestralingstherapie binnen 6 weken voorafgaand aan deelname aan het onderzoek
 - ii. Eerdere bestralingstherapie met externe stralen van meer dan 25% van het beenmerg
8. Eerdere deelname aan een interventioneel klinisch onderzoek binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
- .
9. Huidige somatische of psychiatrische ziekte/aandoening die kan interweniëren met de doelstellingen en

beoordelingen van het onderzoek.

10. Belangrijke cardiovasculaire ziekte, zoals New York Heart Association (NYHA) klasse $\geq$ II hartfalen

a. Proefpersonen met een bekende linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) van $< 40\%$ worden

uitgesloten.

b. Proefpersonen met bekende coronaire hartziekte, congestief hartfalen die niet aan

bovenstaande criteria voldoen of met een LVEF van $< 50\%$, moeten op een stabiel medisch regime zitten dat

naar het oordeel van de behandelend arts geoptimaliseerd is.

c. QT-interval gecorrigeerd voor hartslag met behulp van Fridericia's formule (QTcF) van > 470 ms voor

vrouwen en > 450 ms voor mannen, aangetoond met de gemiddelde waarde van 3 opeenvolgende

ECG's.

11. Resistente hypertensie, gedefinieerd als aanhoudende ongecontroleerde bloeddruk (BD) van $> 140/90$ mmHg

bij gebruik van optimale dosissen van ten minste 3 antihypertensiva, waarvan 1 een diureticum is

(Whelton et al. 2018). Patiënten met hypertensie bij de baseline kunnen in aanmerking komen na aanvang van

behandeling met antihypertensiva.

12. Ongecontroleerde diabetes mellitus gedefinieerd als een aanhoudende nuchtere bloedglucose $> 2 \times$ ULN.

13. Een voorgeschiedenis hebben van primaire maligniteit in de afgelopen 3 jaar anders dan (1) GEP-NET, (2)

adequaat behandeld carcinoom in situ of niet-melanoom carcinoom van de huid, (3) enig ander

curatief behandelde maligniteit die naar verwachting geen behandeling vereist voor recidief tijdens

deelname aan het onderzoek of (4) een onbehandelde kanker onder actief toezicht die geen invloed heeft op

de overlevingsstatus van de proefpersoon gedurende ≥ 3 jaar op basis van beoordeling/verklaring van de arts en met

goedkeuring van de medische monitor.

14. Bekende hersen-, meningeale of ruggenmergmetastasen. In deel 2, proefpersonen met eerder behandelde

hersenmetastasen zijn toegestaan als aan de volgende voorwaarden wordt voldaan: (a) er is geen bewijs

van progressie naar het centraal zenuwstelsel (CZS) gedurende ten minste 6 maanden, zoals beoordeeld met lokale MRI

voor hersenmetastasen tijdens de screening, (b) de proefpersoon is hersteld van acute bijwerkingen van

radiotherapie en (c) de proefpersoon krijgt een stabiele of afnemende dosis steroïden.

15. Voor proefpersonen met functionele tumoren die behandeling met SSA's nodig hebben voor symptoomcontrole:
- Elke proefpersoon die behandeling met kortwerkende octreotide krijgt, die niet gedurende 24 uur vóór en 24 uur na de toediening van RYZ101 onderbroken mag worden.
(NB: een kortwerkende octreotide kan op elk moment worden toegediend voor carcinoïdcrisis, waaronder binnen 24 uur na een infuus met RYZ101).
 - Elke proefpersoon die behandeling met octreotide LAR krijgt, die niet gedurende ten minste 4 weken vóór de toediening van RYZ101 kan worden onderbroken. (NB: langwerkende SSA's mogen voor deze 4 weken worden omgezet naar kortwerkende SSA's.
Langwerkende SSA's mogen al 4 uur na een infuus met RYZ101 opnieuw worden gestart).
16. De proefpersoon heeft een andere behandeling nodig die naar het oordeel van de onderzoeker meer geschikt is dan de behandeling die in het onderzoek wordt aangeboden
17. Zwangerschap of borstvoeding
18. Niet in staat of niet bereid om te voldoen aan de vereisten van het onderzoeksprotocol
19. PRRT anders dan ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/TOC of ¹⁷⁷Lu-HA-DOTATATE zoals beschreven in exclusie criterium 7
20. Elke aandoening die een systemische behandeling met hoge doses glucocorticoïden (≥ 20 mg prednison per dag of equivalent) binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling en/of die tijdens de studie niet kan worden gestopt (tenzij uitsluitend voor bijniervervanging).
Geïnhaleerde of lokale steroïden en enkele dosis steroïden als premedicatie voor CT-scans met contrast zijn toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	31-05-2023
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RYZ101
Generieke naam:	RYZ101

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2023
Soort:	Amendement

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	CTIS2023-509334-19-00
EudraCT	EUCTR2022-000507-12-NL
CCMO	NL81684.100.22