

Een fase I/II studie van een conditioneel replicatie-competent adenovirus (delta-24-RGD) toegediend middels convectie gemedieerde afgifte in patiënten met teruggekeerd glioblastoma multiforme

Gepubliceerd: 27-10-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De reden waarom het GBM moeilijk te behandelen is, is gelegen in het feit dat de tumorcellen zich kunnen verplaatsen tot enkele centimeters in de hersenen rondom de plek waar de tumor eigenlijk zichtbaar is. Deze geïnfiltreerde cellen kunnen niet...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35590

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

n.a.

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adenovirus, gentherapie, glioblastoma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de veiligheid en verdraaglijkheid (gedefinieerd als maximaal getolereerde dosis (MTD)) van Delta-24-RGD adenovirus in patienten met teruggekeerd glioblastoma multiforme.

Secundaire uitkomstmaten

- Progressie-vrije overleving (PFS)
- Gemiddelde Overleving (OS)
- Mate van respons in patienten met teruggekeerde tumor die chirurgische resectie konden ondergaan en die met de MTD zijn behandeld

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Delta-24-RGD is de naam van een experimenteel middel voor de behandeling van een bepaalde type hersentumor, het glioblastoma multiforme (GBM). Delta-24-RGD is een virus behorend tot de groep van adenovirussen. Deze virussen zijn goed bekend en kunnen onder normale omstandigheden onschuldige luchtweginfecties, zoals verkoudheid en griepachtige verschijnselen veroorzaken.

Virussen zijn zeer kleine deeltjes die zelf niet in staat zijn zich te vermeerderen. Daarvoor hebben zij een gastheercel nodig. Het Delta-24-RGD is een adenovirus dat zodanig is aangepast dat het extra goed in staat is cellen waarop zgn. integrines voorkomen te infecteren. Deze integrines komen voornamelijk op tumorcellen voor. Een tweede aanpassing in dit virus zorgt

ervoor dat het slechts tot vermenigvuldiging in staat is in tumorcellen, waardoor de normale cellen gespaard blijven. Door deze aanpassingen is het virus *tumor-selectief* geworden en zal het niet tot nauwelijks in staat zijn normale cellen te gronde te richten.

Het Delta-24-RGD adenovirus wordt gedurende 2 tot 3 opeenvolgende dagen rechtstreeks toegediend in en rond de teruggekeerde tumor via 1-4 tijdelijk geïmplanteerde catheters die zijn aangesloten op een infuuspomp met dit middel. Het is de bedoeling dat het middel zich heel langzaam verspreidt in en rondom het gebied van de tumor om zoveel mogelijk tumorcellen te bereiken. Vervolgens moeten de tumorcellen door Delta-24-RGD geïnfecteerd en gedood worden.

Doel van het onderzoek

De reden waarom het GBM moeilijk te behandelen is, is gelegen in het feit dat de tumorcellen zich kunnen verplaatsen tot enkele centimeters in de hersenen rondom de plek waar de tumor eigenlijk zichtbaar is. Deze geïnfilteerde cellen kunnen niet chirurgisch verwijderd worden en zijn slecht gevoelig voor chemotherapie en bestraling. Met deze nieuwe behandeling wordt onderzocht of Delta-24-RGD de tumorcellen efficiënt kan doden en tevens of de manier van toediening via de catheters ervoor zorg draagt dat alle tumor cellen bereikt worden.

Het directe doel van dit onderzoek is om te bepalen wat de maximale toelaatbare dosis van Delta-24-RGD is, en of Delta-24-RGD een effect heeft op de groei van de tumor. Hiernaast wordt onderzoek gedaan naar de effecten van de toediening van Delta-24-RGD op het immuunsysteem.

Onderzoeksopzet

Aan het onderzoek zullen maximaal 42 patiënten deel nemen. De patienten ontvangen na de eventuele her-operatie en het plaatsen van de catheters gedurende 2 tot 3 opeenvolgende dagen een infuus met Delta-24-RGD. De patient zal ongeveer 10 dagen in het ziekenhuis verblijven en zal vervolgens 2, 4, 12 weken en vervolgens elke 3 maanden na de behandeling worden onderzocht. Na 1 jaar zijn alle geplande vervolfbezoeken voltooid en zal elke 6 maanden contact met de patient worden opgenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij patienten die in aanmerking komen voor her-operatie, zal maximaal 7 dagen na de her-operatie een tweede operatie worden uitgevoerd waarbij 4 katheters tijdelijk in het hersengebied rondom de tumor-holte worden geplaatst. Tevens zullen tijdens deze operatie 2 catheter worden aangebracht, welke het mogelijk maken om op verschillende momenten na de operatie vocht uit hersenen en weefsel kan worden afgenomen. Beide operaties vinden plaats onder algehele narcose. Bij die patiënten waarbij de teruggekeerde tumor niet

verwijderd kan worden zal een biopsie worden verricht, gevolgd door het plaatsen van de catheters. Na controle of de catheters goed geplaatst zijn en of de infusie via de catheters goed verloopt, zal uiterlijk 72 uur na de operatie begonnen worden met de toediening van Delta-24-RGD via de catheters in de hersenen. Tijdens de infusie verblijft de patient in een geïsoleerde ruimte waarbij regelmatig de conditie en de neurologische toestand van de patient worden gecontroleerd en zullen bloedmonsters voor routine onderzoek worden afgenomen en zullen tevens bloed-, urine-, keelslijm en hersenvloeistof monsters genomen worden en onderzocht worden op de aanwezigheid van virus. Waarschijnlijk zal de patient in totaal ongeveer 10 dagen in het ziekenhuis verblijven. Op 2, 4, 12 weken, en daarna elke 3 maanden na aanvang van de behandeling zal de conditie en neurologische toestand van de patient worden onderzocht. Er wordt een MRI-scan gemaakt na 12 weken en vervolgens na elke 3 maanden. Ook wordt bij al deze bezoeken bloed afgenomen. Hiernaast zal bij de bezoeken na 2, 4 en 12 weken ook speeksel, urine en hersenvloeistof worden afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

1. Complicaties van het toedienen van een virus in de hersenen kunnen bestaan uit het optreden van een ontstekingsreactie tegen dit virus als gevolg van activatie van het immuunsysteem. De symptomen bestaan uit koorts en een beeld dat op hersenvliesontsteking lijkt. Deze verschijnselen zullen over het algemeen zonder behandeling overgaan, maar zouden in zeer zeldzame ernstige gevallen kunnen leiden tot neurologische uitval of overlijden.
2. Complicaties ten gevolge van de extra operatie die nodig is voor het inbrengen van de catheters kunnen zich voordoen. De kans op een infectie door de catheters neemt pas na 7 dagen duidelijk toe; in dit onderzoek worden de catheters na maximaal 5 dagen verwijderd. Door plaatsen van de catheters kan een bloeding optreden, de kans hierop wordt op minder dan 1% geschat.
3. Een verhoogde hersendruk door vochtophoping in het omringende weefsel (oedeem) is niet ongewoon bij patiënten met hersentumoren. Aangezien Delta-24-RGD rechtstreeks wordt toegediend in het tumorgebied, bestaat er een extra risico van oedeem vorming. Verder kan de rechtstreekse toediening van lichaamsvreemde middelen, zoals Delta-24-RGD, in de hersenen een allergische reactie veroorzaken. De volgende symptomen zouden kunnen optreden: hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid, koorts, toevallen, slaperigheid, bloedingen, infectie, verhoogde druk in de hersenen, verslechtering van neurologische symptomen en in het uiterste geval daardoor een mogelijk verhoogd risico op overlijden.
4. Omdat er (nog) niets bekend is over de mogelijke risico's van Delta-24-RGD voor nakomelingen, moeten mannelijke en vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd een veilige voorbehoedsmiddelen gebruiken gedurende drie maanden na begin van het infuus met Delta-24-RGD.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
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. Patienten met histologisch aangetoonde primaire Glioblastoma Multiforme (GBM)
2. Patienten moeten bewijs van teruggekeerde tumor of progressie hebben middels een MRI scan binen 3 weken voor registratie na falen op eerder resectie (Chirurgie of biopsie) en/ of chemo- en/of radio therapie.
3. terugkerende tumoren moeten ofwel toegankelijk zijn voor chirurgie, of indien niet toegankelijk voor chirurgie, moeten aan de volgende criteria voldoen:
 - a. unifocaal
 - b. midline shift < of = 0.5 cm"
 - c. geen radiologische tekenen van unkale inklemming
4. Alle terugkerende tumoren moeten binnen dezelfde hemisfeer liggen, zonder tekenen van subependymale verspreiding.

5. Voor start van virus behandeling moet histologische analyse van de geresecteerde, or gebiopteerde teruggekeerde tumor de diagnose GBM bevestigen(gebaseerd op snel-vries coupe tijdens de operatie).
6. Patienten kunnen wel of geen eerder chemotherapie hebben gehad.
7. Patienten moeten het toestemmingsformulier kunnen lezen en begrijpen. De patient moet het toestemmingsformulier ondertekenen en dateren. Procedures om toestemmingsformulieren te verkrijgen, moeten conform ICH-GCP, locale en institutionele regelgeving zijn.
- 8 Patienten moeten >18 en <75 jaar oud zijn
9. Patienten moeten een Karnofsky performance status van > 70 hebben
- 10 Patienten moeten hersteld zijn van de toxische effecten van eerdere therapieën. Bijv, op zijn minst 2 weken na vincristine, 6 weken na nitrosoureas, 3 weken na procarbazine of temozolamide en 6 weken na radiotherapy.
11. Indien de patient sexueel actief is, moet de patient bereid zijn om barrier anticonceptie te gebruiken voor de duur van de studie.
12. Patienten moeten adequate lever, nier en beenmerg functie hebben, gedefinieerd als
 - Absoluut aantal neutrofielen (ANC) > $1,5 \times 10^9/L$
 - aantal bloedplaatjes > $100 \times 10^9/L$
 - ALT (SGPT), AST (SGOT) and Alkaline Phosphatase ≤ 2 times ULN
 - total bilirubin <26 $\mu\text{mol/l}$
 - creatinine <1.5 ULN
 - urea (BUN) <1.5 ULN

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten met actieve ongecontroleerde infectie. Bovenste pulmonaire infectie en koorts-achtige tekenen of aanwezigheid van adenovirus in pre-behandeling keeluitstrijkje, bepaald via PCR. All patienten moeten koorstvrij zijn bij de start van therapie.
2. Aanwezigheid van verhoogd risico op bloedingen of gebruik van antistollings middelen die niet veilig kunnen worden gestopt.
3. Patienten met systemische ziekten of andere onstabiele aandoeningen welke geassocieerd kunnen zijn met onacceptabele anesthesie/operatie risico's en/of welke geen veilige volbrening van dit studie protocol kunnen garanderen, bijv. ongecontroleerde eleptische aanvallen, afhankelijk zijn van steroiden.
4. Zwangere of borstvoedende vrouwen, en vrouwen waarbij de kans bestaat op een zwangerschap.
5. Patienten met een slecht of verminderd immuunsysteem of patienten met HIV infectie.
6. Patienten met andere primaire maligniteit dan GBM. Echter, patienten met curatief behandelde carcinoma-in situ of basale cel carcinoma of patienten die minstens twee jaar vrij van ziekte zijn en geen anti-kanker therapie meer krijgen, mogen aan de studie deelnemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-06-2010

Aantal proefpersonen: 42

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Genetisch gemodificeerde organisme

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2007-001104-21-NL
CCMO	NL24958.000.08