

Een fase-I-onderzoek van intratumorale/interstitiële behandeling met het differentiatie-inducerende, cytostatische middel rhBMP4 bij patiënten met progressie en/of meerdere recidieven van glioblastoma multiforme.

Gepubliceerd: 25-07-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstellingen:* Evaluatie van de mogelijkheid en veiligheid van intratumorale en interstitiële behandeling met onder GMP geproduceerd rhBMP4 in opklimmende doseringen bij patiënten met progressie en/of meerdere recidieven van glioblastoma...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46932

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek bij patiënten met hersentumor, het testen van eiwit: hrBMP4

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Glioblastoma Multiforme - hersentumor

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stemgen

Overige ondersteuning: Stemgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Glioblastoma, Hersentumor, hrBMP4

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dit is een fase I studie waarin het primaire doel is om de toxiciteit van intracerebraal toegediend hrBMP4 te onderzoeken. Dit gebeurt aan de hand van het vaststellen van DLT en MTD.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

- de tumrorespons na toediening van hrBMP4 gemeten op MRI scans van de hersenen
- de farmacokinetiek van intracerebraal toegediend hrBMP4, met name de verspreiding van de stof in het bloed over de tijd gemeten.
- de kwaliteit van leven aan de hand van vragenlijsten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glioma's zijn de meest voorkomende supratentoriële primaire hersentumoren bij volwassenen en kinderen. Maligne gliomen vormen ten minste 35% van alle primaire hersentumoren en is de 3de belangrijkste doodsoorzaak door kanker bij personen van 15-34 jaar. Ondanks de vooruitgang in de conventionele behandelingen is de prognose voor de meeste patiënten met een glioom nog steeds zeer slecht. Voor patiënten met de meest voorkomende vorm, glioblastoma

multiforme is de mediane overleving ongeveer 1 jaar, en ten hoogste 5% van de mensen overleeft 5 jaar na diagnose. Bij patiënten met terugkerende GBM na conventionele therapie is de mediane overleving tijd 25-27 weken (Wong et al 1999 en Huncharek & Muscat 1998). Dit heeft geleid tot een intensieve zoektocht naar alternatieven.

Recidieven van deze tumoren treden op omdat de tumorstamcellen opnieuw of blijven delen. Het zijn juist deze cellen die resistent zijn tegen cytotoxische behandeling en bestraling. Het in deze studie te testen hrBMP4 behelst een geheel nieuw concept van anti-kanker behandeling. DE werking berust namelijk niet op het doden van de zeer resistente tumorstamcel, maar op inductie van differentiatie van deze cellen naar rijpere stadia, waarbij het delingsvermogen afneemt en kan stoppen en de gevoeligheid voor andere behandelingen toeneemt. Deze behandeling zou dus de resistentie tegen andere middelen kunnen overkomen.

Gebaseerd op het vermogen van hrBMP4 om terminale differentiatie van hersentumorstamcellen te induceren zonder dat hierbij duidelijke toxiciteit optreedt stellen wij de hypothese dat hrBMP4 veilig en effectief in en rond maligne glioma weefsel door middel van Convection Enhanced Delivery (CED) kan worden aangeboden. Met deze techniek kunnen in een breder gebied plaatselijk hogere concentraties in hersen-, en tumorweefsel bereikt worden zonder dat systemische toxiciteit optreedt.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- * Evaluatie van de mogelijkheid en veiligheid van intratumorale en interstitiële behandeling met onder GMP geproduceerd rhBMP4 in opklimmende doseringen bij patiënten met progressie en/of meerdere recidieven van glioblastoma multiforme (GBM), bepaling van dosisbeperkende toxiciteit (DLT) en bepaling van een eventuele maximale verdraagbare dosis (MTD).

Secundaire doelstellingen:

- * Bepaling van de radiologische respons op onder GMP geproduceerd rhBMP4 na toediening in de hersentumor en het interstitium van de hersenen met 'convection enhanced delivery' (CED).
- * Bepaling van de systemische blootstelling aan onder GMP geproduceerd rhBMP4 na toediening in de hersentumor en het interstitium van de hersenen met 'convection enhanced delivery' (CED).

Onderzoeksopzet

Deze studie betreft een multicentrische, open-label-, dosisescalatie-, fase-I-onderzoek

5 dose levels zullen getest worden in een 3+3 design; een dosisniveau wordt toegewezen aan een cohort van 3 patiënten, als een van de patiënten een SAE

ontwikkeld zullen 3 nieuwe patiënten met dit dosisniveau behandeld worden. Als er geen SAE optreedt wordt het volgende dosisniveau getest. Als een nieuwe SAE bij dit dosisniveau optreedt dan wordt dit dosisniveau beschouwt als DLT en de MTD zal een dosisniveau lager vastgesteld worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De toediening van het middel hrBMP4 vindt plaats tijdens een opname in het ziekenhuis op de afdeling neurochirurgie. Minimaal een week voor de opname wordt de patiënt nog een keer gezien op de polikliniek en wordt er bloed en urine afgenomen en een hartfilmpje (ECG) gemaakt. Soms kan het nodig zijn nog een nieuwe scan van de hersenen te maken. Er wordt dan nogmaals gecontroleerd of de patiënt veilig aan het onderzoek kan deelnemen, waarbij onder andere de tumor niet te veel druk mag geven op de hersenen en de patiënt niet te lang dexamethason mag gebruiken. Voor de eigenlijke behandeling met het middel wordt de patiënt 6 dagen opgenomen. Die opname begint met een operatie waarbij onder algehele narcose drie dunne slangetjes (katheters) in en rond de tumor geplaatst worden. Deze katheters komen uit het hoofd naar buiten en worden na 4 dagen weer verwijderd. Ook wordt een heel klein stukje tumor verwijderd met een biopsie naald. De plaatsing van de katheters is een precisie werk en gebeurt op geleide van de eerder gemaakte MRI scan. Deze operatie duurt 3 tot 4 uur. Na de operatie wordt een CT scan gemaakt om de plek van de katheters te controleren. Daarna start de toediening van hrBMP4, dat door kleine pompjes, die op de katheters aangesloten worden, heel langzaam in de tumor wordt gespoten gedurende 4 dagen. Het toedienen van het middel aan de tumor gebeurt constant terwijl de patiënt in bed ligt, in de stoel zit, slaapt of over de afdeling rondloopt, waarbij de patiënt de pompjes aan een rijdende infuuspomp mee kunt nemen. Na de eerste dag wordt opnieuw een MRI scan van de hersenen en een hartfilmpje gemaakt, iedere dag worden bloed en urine afgenomen en wordt de patiënt gevraagd om een vragenlijst in te vullen. Dagelijks wordt de patiënt door de arts onderzocht en aan het einde wordt wederom een hartfilmpje gemaakt. Als de toediening na 4 dagen stopt worden de pompjes losgemaakt van de katheters en deze worden verwijderd uit het hoofd door ze er langzaam uit te trekken, hetgeen nauwelijks pijnlijk is. De wondjes worden dichtgeplakt met weefsellijm, of als dit niet lukt gehecht. De patiënt hoeft hiervoor niet onder narcose en dit gebeurt op de kamer op de afdeling. Er wordt dan nog een MRI scan gemaakt en de volgende dag mag de patiënt naar huis.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de patient bestaat uit:

- een opname van ongeveer 6 dagen waarin zowel een operatie plaats vindt als een periode van 4 dagen waarin via infusiepompjes het studie geneesmiddel langzaam toegediend wordt via catheters in de hersenen en de tumor. In deze periode vinden eenmaal een CTscan en tweemaal een MRIscan plaats en dagelijkse bloedafnames.

De operatie duurt 3 a 4 uur onder algehele narcose, waarin mbv neuronavigatie techniek 3 catheters in en rond de tumor geplaatst worden en een naaldbiopt van de tumor genomen wordt. Binnen de neurochirurgie zijn dit standaard verrichtingen , waarbij bekend is dat het risico van een naald biopsie met name

bestaat uit het veroorzaken van een bloeding, dit gebeurt bij minder dan 1% van de verrichtingen. Een aantal van deze bloedingen is symptomatisch en bij nog minder leidt dit tot blijvende symptomen in de zin van neurologische uitvalsverschijnselen. In zeer zeldzame gevallen kan een dergelijke bloeding fataal zijn. Het plaatsen van een intratumorale catheter gebeurt met dezelfde neuronavigatie techniek als de naaldbiopsie, maar heeft een veel lager risico omdat vanwege het stompe uiteinde van de catheter vrijwel geen weefselbeschadiging plaatsvindt. Neurochirurgen plaatsen zeer vaak catheters in het brein (de ventrikels), risico's hiervan zijn extreem laag, bloedingen treden alleen op bij patiënten met een verminderde stolling. Onze onderzoeksgroep is betrokken geweest bij een eerdere studie met CED waarbij in totaal 60 catheters in tumoren zijn geplaatst, dit leverde geen bloedingen of directe beschadigingen op.

Tijdens de opname, na de operatie zal het studie genesmiddel, samen met gadolineum (een MRI contrast middel) in de tumor geïnfundeed worden met een zeer lage snelheid en in een laag volume van 11 ml per dag, gedurende 4 dagen. Deze infusie kan de druk in de hersenen licht verhogen en dit kan leiden tot hoofdpijn klachten, verergering van symptomen van al bestaande neurologische uitval en epileptische insulten. Al deze klachten zijn vrijwel altijd te verhelpen met het geven van corticosteroiden en verdwijnen na staken van de infusie.

Daarnaast vinden 5 extra poliklinische bezoeken plaats, 1 vooraf aan de studie en 4 erna, waarin telkens bloedafname plaatsvindt en bij 2 een MRI scan.

Contactpersonen

Publiek

Stemgen

Viale Bianca Maria 25
Milan 20122
IT

Wetenschappelijk

Stemgen

Viale Bianca Maria 25
Milan 20122
IT

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)

Patiënten die ten minste 18 jaar of ouder zijn met kwaadaardig glioom (WHO grad IV), die een conventionele behandeling, met inbegrip van chirurgie (totale resectie of onopzettelijke gedeeltelijke resectie met een resterende tumor) of biopsie (met een resterende tumor) hebben ondergaan, en / of bestralingstherapie en / of chemotherapie en waarbij een progressieve en / of meervoudige terugkerende Glioblastoom Multiforme geconstateerd is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die chemotherapie, radiotherapie of andere anti-neoplastische therapie (binnen 4 weken of 5x halfwaardetijd, afhankelijk van welke het kortste is) voorafgaand aan de behandeling hebben gehad of degenen die bij de laatste therapie niet van toxiciteit hersteld waren. Patienten in een slechte neurologische toestand met een KPS score lager dan 70 .

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:

Open / niet geblindeerd

Controle:

Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 11-07-2017
Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: hrBMP4
Generieke naam: hrBMP4 (Recombinant Bone Morphogenic Protein-4)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-07-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-07-2018
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	EUCTR2016-001761-92-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02869243
CCMO	NL58347.078.16