

Een open-label dosis-escalatieonderzoek voor het berekenen van de maximale verdragen dosis (maximum tolerated dose, MTD), het vaststellen van dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT's) en het onderzoeken van de farmacokinetiek na intracraniële toediening van een enkele dosis temozolomide bevattende SI-053, gebruikt als aanvulling op de huidige standaardzorg (standard of care, SoC) bij volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd glioblastoom (GBM).

Gepubliceerd: 02-09-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515128-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel is: • het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele lokale intracraniële dosis SI-053...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51969

Bron

Verkorte titel

DBP-053-01

Aandoening

- Overige aandoening
- Encefalopathieën
- Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

glioblastoom, Hersentumor

Aandoening

Glioblastoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Double Bond Pharmaceutical AB

Overige ondersteuning: Double Bond Pharmaceutical AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Glioblastoom, SI-053, Temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- het incidentiepercentage en de graad (mate van ernst) van DLT's, gebaseerd op opgetreden ongewenste voorvallen (adverse events, AE's) die gerapporteerd zijn in overeenstemming met versie 5.0 van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van het Amerikaanse National Cancer Institute (NCI);
- de aan SI-053 gerelateerde AE's en toxiciteit, bepaald aan de hand van evaluatie van de mate van oedeem (en daarmee samenhangend steroïdengebruik ter beheersing van oedeemklachten), neurologische toxiciteiten (bijv. plotselinge

toename van insulactiviteit als gevolg van een lokale ontsteking), infecties (op basis van de noodzaak tot behandeling met antibiotica), aanvullende chirurgie of aanvullende behandelingen die tot uitstel van de chemoradiotherapie zouden leiden.

Secundaire uitkomstmaten

- de plasmaconcentratie van TMZ en zijn metaboliet

5-amino-1H-imidazool-4-carboxamide (AIC), en de PK-parameters:

piekplasmaconcentratie (C_{max}), tijd tot het bereiken van de C_{max} (t_{max}),

eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$), oppervlakte onder de

plasmaconcentratie-tijdcurve voor het tijdstip 0 tot oneindig ($AUC_{0-\infty}$), AUC

voor het laatste interval van 24 uur (AUC_{0-24}), AUC voor het tijdstip 0 tot de

laatste meetbare concentratie (AUC_{0-last}), verdelingsvolume (VD), systemische

klaring (CL), volume van het centrale compartiment (VZ).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ACHTERGROND VAN HET ONDERZOEK:

Gliomen zijn de meest voorkomende primaire hersentumoren bij volwassenen. Ze gaan gepaard met directe nadelige gevolgen voor de cognitie en kwaliteit van leven (quality of life, QOL) en met een slechte prognose. Bij GBM's (gliomen van graad IV) is de vijfjaarsoverleving lager dan 5%, en zal naar verwachting 70% van de patiënten binnen 1 jaar verergering van de ziekte vertonen. SI-053 is een nieuwe TMZ bevattende gelformulering die bestemd is voor gebruik bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd GBM, als aanvulling op gelijktijdig toegepaste SoC (bestaande uit zo uitgebreid mogelijke veilige resectie die gevolgd wordt door radiotherapie met gelijktijdig gebruik van TMZ, en adjuvante chemotherapie met TMZ) of een gelijktijdig toegepast CeTeG-protocol (lomustine en TMZ plus radiotherapie).

REDEN VOOR HET ONDERZOEK:

SI-053 zal samen met chirurgische resectie worden toegepast, waarbij SI-053 intracranieel (i.c.) zal worden aangebracht in de holte die na de tumorresectie ontstaat. Daar zal TMZ lokaal vrijkomen in het omringende gebied, waardoor de resterende tumorcellen zullen worden blootgesteld aan dit alkylerende chemotherapeutikum. Minimaal 21 en maximaal 35 dagen na de toediening van SI-053 zal gestart worden met postoperatieve chemoradiotherapie (met gelijktijdig en adjuvant gebruik van TMZ of met toepassing van het CeTeG-protocol).

Dit first-in-humanonderzoek (FIH) wordt gedaan om de maximale verdragen dosis (MTD) en/of de aanbevolen fase II-dosis (recommended Phase II dose, RP2D) van SI-053 te bepalen en om de veiligheid, de verdraagbaarheid, het farmacokinetisch profiel (pharmacokinetic profile, PK-profiel), de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life, HRQOL) en de voorlopige werkzaamheid in kaart te brengen na in combinatie met tumorresectie toegepaste intracraniele toediening van een enkele dosis SI-053 als aanvulling op de huidige SoC of het CeTeG-protocol, bij volwassen proefpersonen (in de leeftijd van 18 tot en met 70 jaar) met nieuw gediagnosticeerd GBM.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515128-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel is:

- het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele lokale intracraniele dosis SI-053 teneinde de MTD en/of de RP2D te bepalen (dosis-escalatie), en het nader evalueren van de veiligheid bij gebruik van de RP2D (dosisuitbreiding).

Het secundaire doel is:

- het evalueren van het PK-profiel van een enkele lokale intracraniele dosis SI-053.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een open-label dosis-escalatie- en dosisuitbreidingsonderzoek. De dosis-escalatie vindt plaats volgens een op regels gebaseerde 3+3-opzet voor bepaling van de MTD en/of de RP2D, waarbij oplopende SI-053-doses worden gebruikt, uiteenlopend van 25 tot 275 mg TMZ. Reconstitutie van SI-053 gebeurt onder steriele omstandigheden. Het SI-053-poeder wordt gereconstitueerd met behulp van 7,0 ml steriel water voor injectie (water for injection, WFI), waarna het geheel met behulp van een steriele spatel handmatig wordt gemengd en vervolgens gedurende ten minste 30 minuten met rust wordt gelaten om bij kamertemperatuur in het flesje te kunnen opzwellen; het poeder mag na reconstitutie niet opnieuw worden gekoeld. Proefpersonen krijgen een enkele

intracraniële dosis van op kamertemperatuur gebrachte SI-053-gel, die met behulp van een steriele spatel zal worden aangebracht op de wanden van de na de tumorresectie ontstane holte. Hierna vindt chemoradiotherapie plaats, die minimaal 21 en maximaal 35 dagen na de toediening van SI-053 van start zal gaan. Voor elk van de dosisgroepen worden drie proefpersonen ingeschreven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden behandeld met SI-053 in de vorm van een enkele intraoperatieve dosis.

Inschatting van belasting en risico

Radiotherapie van de hersenen kan kortdurende bijwerkingen veroorzaken zoals:

- Vermoeidheid
- Hoofdpijn
- Haaruitval
- Huidirritatie
- Misselijk gevoel
- Geheugenverlies

Mogelijke ongemakken bij controles of metingen tijdens het onderzoek:

Bloedafname

Het afnemen van bloedmonsters kan pijn, bloedingen, bloeditstoringen of infectie rond de injectieplaats veroorzaken.

ECG

Wanneer er een ECG wordt gemaakt, is het mogelijk dat de huid reageert op de elektroden (hechtpleisters).

MRI

Er bestaat een klein risico op een allergische reactie op het contrastmiddel. Deze reactie kan licht (jeuk, huiduitslag, misselijkheid) of ernstig (ademhalingsproblemen of shocktoestand) zijn.

Operatie

Er zijn risico's verbonden aan de hersenoperatie om de tumor te verwijderen.

Contactpersonen

Publiek

Double Bond Pharmaceutical AB

Virdings allé 32B
Uppsala 754 50
SE

Wetenschappelijk

Double Bond Pharmaceutical AB

Virdings allé 32B
Uppsala 754 50
SE

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) Ondertekend toestemmingsformulier (informed consent form, ICF) voordat de onderzoeksgelateerde procedures van start gaan.
- 2) Leeftijd ≥ 18 jaar met een bovengrens van 70 jaar.
- 3) De patiënt is naar mening van de onderzoeker in staat en bereid om gedurende het onderzoek aan alle vereisten voor onderzoeksdeelname te voldoen.
- 4) Een op klachten/verschijnselen en MRI-onderzoek (dat maximaal 10 dagen vóór de operatie heeft plaatsgevonden, met gebruik van de MRI-instellingen die ook gebruikt zullen worden bij de postoperatieve MRI-scan; als het MRI-onderzoek meer dan 10 dagen vóór de operatie heeft plaatsgevonden of in een plaatselijk ziekenhuis is verricht, moet het in de 10 dagen voorafgaand aan de operatie worden herhaald) gebaseerd vermoeden van een primair, nieuw gediagnosticeerd

supratentorieel GBM (glioos van graad IV volgens de WHO-richtlijn) dat vraagt om maximale veilige resectie gevolgd door chemoradiotherapie conform de in de instelling gehanteerde richtlijnen (Stupp-protocol: radiotherapie [60 Gy in totaal; 10 Gy per week gedurende 6 weken] plus gelijktijdig gebruik van TMZ [75 mg/m² lichaamsoppervlak per dag; 7 dagen per week vanaf de eerste tot en met de laatste dag van de radiotherapie], gevolgd door 6 kuren met adjuvante TMZ [150 tot 200 mg/m²] een keer per dag gedurende 5 aaneengesloten dagen, gevolgd door 23 dagen zonder behandeling voorafgaand aan de volgende kuur; of CeTeG-protocol voor GBM's met methylering van de MGMT-promotor: maximaal 6 kuren met lomustine [100 mg/m² op dag 1] plus TMZ [100-200 mg/m² per dag op dag 2 tot en met 6 van de 6 weken durende kuur] naast radiotherapie [59-60 Gy], indien de onderzoeker hier de voorkeur aan geeft).

5) Een op basis van intraoperatief histologisch vriescoupe-onderzoek tijdens de operatie gestelde voorlopige diagnose *GBM* is een voorwaarde voor de toediening van SI-053. Een definitieve diagnose wordt gesteld op basis van histopathologisch en moleculair onderzoek van het verwijderde tumorweefsel.

6) De chirurg schat in dat bij beeldgeleide chirurgie zo uitgebreid mogelijke veilige resectie kan plaatsvinden van het gedeelte van de tumor dat aankleuring door contrastmiddel laat zien, en er wordt niet verwacht dat tijdens de operatie het ventrikelstelsel geopend zal worden. Als het ventrikelstelsel wel geopend wordt tijdens de operatie, zal er geen SI-053 worden toegediend.

7) Het tumorvolume zoals vastgesteld op basis van preoperatief MRI-onderzoek bedraagt ten minste 10 ml, en volgens de inschatting van de chirurg na de ingreep maakt het daadwerkelijke resectiebedvolume volledige toediening van een enkele SI-053-dosis mogelijk.

8) Functionele status volgens Karnofsky (Karnofsky Performance Status score, KPS-score) $\geq$ 70% (zie bijlage II)

9) Vrouwen die vruchtbaar zijn (women of childbearing potential, WOCBP) en mannen met een vrouwelijke partner die vruchtbaar is, moeten vanaf de screening tot zes maanden na de toediening van SI-053 zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken. Op het moment dat ze als onderzoeksdeelnemer worden ingeschreven en in de 72 uur voorafgaand aan de toediening van SI-053 moeten WOCBP een negatieve zwangerschapstest op β -humaan choriongonadotrofine (β -HCG) in het serum hebben.

10) Bij patiënten moeten in de 2 weken voorafgaand aan hun inschrijving als proefpersoon de onderstaande laboratoriumwaarden zijn vastgesteld. •

Aanvaardbare leverfunctie: Totaal bilirubine $\leq$ 1,5 x bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) (behalve in geval van het syndroom van Gilbert)

Albumine 30-55 g/l (3,0-5,5 g/dl) Aspartaataminotransferase (ASAT) $\leq$ 2,5 x ULN

• Alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq$ 2,5 x ULN • Alkalische fosfatase $\leq$ 2,5 x

ULN • Aanvaardbare nierfunctie: Creatinineklaring: $\leq$ 30 ml/min (op basis van de

CKD-EPI-formule) • Aanvaardbare hematologische status: Absoluut aantal

neutrofiële granulocyten (absolute neutrophil count, ANC) $\geq$ 1,5 x 10⁹/l ($\geq$ 1500

cellen/mm³) Aantal bloedplaatjes $\geq$ 100 x 10⁹/l ($\geq$ 100.000 cellen/mm³)

Hemoglobine $\geq$ 6,2 mmol/l ($\geq$ 10,0 g/dl)

11) Patiënten moeten een vermoede levensverwachting van ten minste 6 maanden hebben.

12) Bewijs van een negatieve test voor HBV. Voor HBV-serologie is de vaststelling van HBsAg en anti-HBcAg Ab vereist.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Voorafgaande behandeling voor GBM, waaronder resectie of radiotherapie.
- 2) Contra-indicaties voor radiotherapie of voor chemotherapie met TMZ (d.w.z. allergie of overgevoeligheid voor of het anderszins niet goed verdragen van TMZ en hulpstoffen daarvan, of overgevoeligheid voor dacarbazine).
- 3) Een voorgeschiedenis van een andere primaire tumor, met uitzondering van:
 - een tumor waarvoor een in opzet curatieve behandeling is ondergaan en die niet heeft geleid tot bekende actieve ziekte in de 2 jaar voorafgaand aan de toediening van SI-053;
 - een adequaat behandeld niet-invasief basaalcelcarcinoom van de huid of plaveiselcelcarcinoom van de huid;
 - adequaat behandelde baarmoederhalskanker in stadium 1B of lager.
- 4) Een klinisch significante hartziekte (vastgesteld op basis van een elektrocardiogram [ECG]), waaronder:
 - bekende aanwezigheid van congestief hartfalen van graad III of IV volgens de New York Heart Failure Association;
 - een doorgemaakt myocardiinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan het moment van ondertekening van het ICF;
 - instabiele angina pectoris die zich voor het eerst heeft voorgedaan in de 6 maanden voorafgaand aan het moment van ondertekening van het ICF.
- 5) Infratentorieel of multifocaal glioblastoom.
- 6) Een preoperatieve MRI-scan waarop binnendringing van het ventrikelstelsel (gedefinieerd als de aanwezigheid van een intraventriculaire laesie of van een intraventriculaire tumormassa) te zien is.
- 7) Het hebben of moeten ondergaan van een grote operatie, anders dan een diagnostische operatie, in de 4 weken voorafgaand aan dag 1.
- 8) Chronisch gebruik van systemische steroïden (> 1 maand gebruik van > 10 mg prednison per dag of vergelijkbaar, met uitzondering van topisch gebruik of inhalatie).
- 9) Een significante ziekte of stoornis die, naar mening van de onderzoeker, de patiënt bij deelname aan het onderzoek in gevaar kan brengen, of zijn of haar vermogen tot deelname aan het onderzoek kan belemmeren. Aanwezigheid van actieve en ongecontroleerde infecties of andere ernstige gelijktijdige ziektes, die, naar de mening van de onderzoeker, een onnodig risico zouden vormen voor de deelnemerproefpersoon of het proces zouden verstoren.
- 10) In de voorgaande 12 weken aan een ander wetenschappelijk onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel hebben meegedaan, of op dit moment aan een ander klinisch onderzoek meedoen (tenzij het een observationeel onderzoek betreft).
- 11) Zwanger zijn of borstvoeding geven.

12) Niet in staat zijn om tijdens de onderzoeksdeelname MRI-scans te ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 15-01-2023

Aantal proefpersonen: 6

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: SI-053

Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-09-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2023
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
CTIS	CTIS2024-515128-35-00
EudraCT	EUCTR2021-000928-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04967690
CCMO	NL78236.078.21