

Een fase 1 studie naar de veiligheid en bepaling van de dosering van 131I-TLX101 naast de standaard behandeling van patiënten met een nieuw gediagnosticeerde glioblastoma.

Gepubliceerd: 18-01-2023 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515466-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze studie is het beoordelen van de veiligheid en verdraagzaamheid van intraveneus toegediend 131I-TLX101,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53391

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IPAX-2

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Glioblastoom - Hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Telix Pharmaceuticals (Innovations) Pty Ltd

Overige ondersteuning: Telix Pharmaceuticals (Innovations) Pty Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosisbepaling, Glioblastoma, Radiotherapie, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire:

- Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 131I-TLX-101 in combinatie met standaard behandeling bij patienten met een nieuw gediagnosticeerde Glioblastoma (GBM), door de dosisbeperkende toxiciteit, de maximale getolereerde dosering en aanbevolen fase 2 dosering te bepalen. Dit gebeurt door bijwerkingen die tijdens behandeling optreden te beoordelen volgens MedDRA, frequentie en ernst volgens NCI CTCAE V5.0, en het beoordelen van de relatie tot de studiebehandeling. Abnormale labwaarden zullen worden beoordeeld volgens de NCI CTCAE V5.0.
 - De Incidentie en ernst van dosis limiterende toxiciteiten (DLT), gebaseerd op het voorkomen van bijwerkingen volgens de NCI CTCAE V5.0.
- DLT's omvatten iedere bijwerking met graad ≥ 3 , waarvan geacht wordt mogelijk gerelateerd te zijn aan de studiemedicatie, met uitzondering van cerebraal oedeem, en hematologische toxiciteit.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire:

- De overlevingskans na 1 jaar bij patiënten behandeld met 131I-TLX-101 plus

standaardbehandeling.

- De overlevingskans na 2 jaar bij patiënten behandeld met 131I-TLX-101 plus standaardbehandeling.

- Het bepalen van de progressie vrije overleving vanaf de datum van insluiting tot de datum van progressie of overlijden, wat het eerste komt, bepaald op tijdstip 51 ± 1 weken.

- Bepalen van de Objectieve Response om te determineren de best Objective Response percentage (ORR) bij patiënten met een partiële response bij week 7, 15, 23, 31, 43 ± 1 , en 51 ± 1 zoals gedefinieerd door de *Gewijzigde Response in Neuro-Oncology* (mRANO*) criteria

- Bepalen van de ORR bij patiënten met stabiele ziekte bij week 7, 15, 23, 31, 43 ± 1 , en 51 ± 1 zoals gedefinieerd door mRANO criteria

- Bepalen van de veiligheid voor iedere deelnemer gedurende het voltooien van de studie, met een minimum van 51 ± 1 weken.

- Bepalen van de Kwaliteit van Leven zoals gedefinieerd volgens de volgende vragenlijsten: de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) en de *Quality of Life Questionnaire - Brain Neoplasm (QLQ-BN20), en met behulp van de volgende neurocognitieve testen *Controlled Oral Word Association Test (COWA test), de *Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R test), en de *Trail Making Test* (TMT).

- Bepalen van bruikbaarheid van van 18F-FET in de diagnostiek van progressie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glioblastoma (GBM) is de meest agressieve, invasieve en vaak optredende vorm van astrocytoma's. GBM vormt 60% van alle tumoren in het centraal zenuwstelsel, met een hele slechte prognose. Ondanks de meest ideale, multi-disciplinaire behandeling, waaronder maximaal operatief verwijderen van de tumor, gevolgd door radiotherapie plus gelijktijdige behandeling en onderhoudsbehandeling met chemotherapie (temozolomide), treedt bij bijna alle patiënten een progressie van de tumor op.

Een afwijkend patroon in het metabolisme is een belangrijk kenmerk van maligniteiten. De snelle vermenigvuldiging van tumorcellen is sterk afhankelijk van de opname van aminozuren van buitenaf. Deze opname is sterk afwijkend toegenomen bij verschillende vormen van kanker, waaronder GBM. Dit wordt geregeld via zogeheten *aminozuur transporters*. Veel studies tonen aan dat LAT-1 de voornaamste transporter is. Deze komen bij tumorcellen veel vaker voor dan bij normale cellen. De LAT-1 transporter vormt daarom een belangrijk doelwit bij kankertherapie en radiologische beeldvorming.

Een gecombineerde behandeling wordt verondersteld een betere effectiviteit te hebben bij behandeling van GBM, door rekening te houden met de volgende uitdagingen:

- i) het infiltratieve karakter van de tumor maakt het onmogelijk om alle GBM cellen te verwijderen bij een operatie
- ii) systemische chemotherapie bereikt de hersenen maar voor een beperkt deel, en
- iii) hypoxia en het acidotisch milieu van de intra-tumoral en peritumorale micro-omgeving verminderen de effectiviteit van bestraling en chemotherapie.

Momenteel wordt Doelgerichte Stralings Therapie (TRT) beschouwd als een mogelijke toevoeging en krachtige behandeling voor primaire GBM in combinatie met de standaard therapie, of als extra behandeling als het tumorweefsel resistent is voor bestraling en chemotherapie. In geval van bestraling, zorgt TRT, zoals ¹³¹I-IPA, voor DNA beschadiging en wordt waarschijnlijk versterkt in combinatie met een chemotherapeutische sensibilisator zoals temozolomide (TMZ). Na toediening passeert ¹³¹I-IPA de bloed-hersenen barrière en stapelt zich in de GBM cellen, waarschijnlijk via de LAT-1 en ASC (Alanine, Serine en Cystine) aminozuurtransporters, die oververtegenwoordigd zijn in maligne gliomacellen. Niettegenstaande intensief preklinisch onderzoek en klinische studies, is de standaardtherapie niet veranderd tijdens het afgelopen decennium. In het algemeen zou een combinatie behandeling een vooruitgang kunnen betekenen in de effectiviteit van GBM behandeling en gericht zijn op de huidige beperkingen zoals eerder beschreven. TRT wordt verondersteld een mogelijke additief en krachtige behandeling voor primaire GBM te zijn in combinatie met bestraling en chemotherapie. Daarnaast werd ¹³¹I-IPA goed verdragen door de patiënten bij wie het tot nu toe is toegediend.

Deze studie heeft als doel het bepalen van de veiligheid en effectiviteit van ¹³¹I-IPA, in combinatie met chemo-radiotherapie, bij patiënten met een nieuw

gediagnosticeerde GBM.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515466-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze studie is het beoordelen van de veiligheid en verdraagzaamheid van intraveneus toegediend 131I-TLX101, gelijktijdig en volgend op de standaardbehandeling, bij patienten met een nieuw gediagnosticeerde glioblastoom om daarmee de maximaal getolereerde dosering en de dosering voor onderzoeksfase 2 te bepalen.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, enkele arm, parallele groep, multicenter en dosisbepalende studie.

Ongeveer 12 deelnemers zullen in cohorten worden behandeld volgens het *3+3* studieschema. De standaard behandeling bestaat uit radiotherapie van 60 Gy/30 fracties gedurende 6 weeks en dagelijks 75 mg/m² TMZ, gevolgd door 4 weken zonder behandeling. Daarna zullen de deelnemers een onderhoudsbehandeling krijgen van 6 cycli met TMZ 150-200 mg/m² tijdens Dag 1 tot 5 van iedere 28 dagen.

131I-IPA (product code 131I-TLX101) zal worden toegediend in twee delen met elk de helft van de volledige dosis activiteit via een intraveneus infuus op Dag 0 (een week voor de start van de standaard behandeling) en op Dag 56, 10 dagen na het eind van de standaardbehandeling. Er zal worden gestart met een totaal dosering van 6.0 GBq (dus 2 keer 3.0GBq).

De klassieke *3+3* onderzoeksopzet zal worden gevolgd om de dosis limiterende toxiciteit (DLT), maximaal getolereerde dosis (MTD) en aanbevolen dosis voor fase 2 te bepalen. In eerste instantie worden 3 deelnemers worden ingesloten in een cohort, waarbij het optreden van een enkele studiemedicatie gerelateerde bijwerking graad ≥ 3 DLT bij een van de 3 deelnemers zal leiden tot het insluiten van opnieuw 3 deelnemers in hetzelfde cohort. Treden er meer dan één graad 3 DLT bijwerkingen op bij ≤ 6 deelnemers in één doseringscohort, dan zal het ophogen van de dosering worden gestopt. Deze dosering zal dan als *niet-getolereerde dosering* worden beschouwd. Doseringen tussen de niet-getolereerde dosering en voorafgaande lagere doseringen, kunnen worden onderzocht om nog beter de MTD. Indien de MTD niet is bereikt bij 12.0 GBq, kan de dosering verhoging worden voortgezet met doseringen van 131I- IPA >12 GBq, met cohorten van 3 deelnemers totdat de MTD is bereikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Op dag 0 van het onderzoek ontvangt de patient per infuus de eerste dosering van 131I-IPA. Vanaf dag 7 wordt gestart met de standaardbehandeling bestaande uit chemotherapie

(temozolomide=TMZ) en radiotherapie gedurende een periode van 6 weken. TMZ wordt toegediend met dosering 75mg/m² en radiotherapie 60Gy/30 delen. Op dag 56 wordt de tweede dosering 131I-IPA toegediend 10 dagen nadat de standaardbehandeling is gestopt. Vier weken na beëindigen van de chemokuur en radiotherapie, wordt gestart met de onderhoudsbehandeling met TMZ bestaande uit 6 cycli. Bij cyclus 1 is de dosering 150mg/m² op de eerste 5 dagen waarna 23 dagen zonder behandeling volgt. Daarna volgen nog 5 cycli van elk 28 dagen, waarbij gedurende iedere eerste 5 dagen TMZ wordt toegediend. Bij aanvang van de 2e cyclus kan de dosering worden verhoogd naar 200mg/m² afhankelijk van veiligheid en lab bepalingen.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie brengen bepaalde risico's met zich mee en een belastend zijn voor de deelnemer. De studie bestaat voor iedere deelnemer uit 16 studie-bezoeken. Deze bezoeken kosten meer tijd dan een standaard bezoek. Tijdens het onderzoek zal 14 keer bloed worden afgenomen (in totaal zo'n 260 ml), 5 keer een ECG worden gemaakt en er worden verschillende scans gemaakt (18F-FET PET scan, een MRI en een SPECT), hetgeen ongemak met zich mee kan brengen. Daarnaast wordt iedere deelnemer ook gevraagd om 7 keer vragenlijsten in te vullen. Daarnaast worden gedurende de studie ook 5 keer neurologische testen afgenomen. Ook wordt er 7 keer een lichamelijk onderzoek uitgevoerd. Na toediening van het 131I-TLX101 (2 maal) dient de patient in een isolatiekamer te verblijven in het ziekenhuis voor maximaal 6 -7 dagen. Het toedienen van 131I-TLX-101 kan ook ongemak en risico's met zich meebrengen. Dit kunnen zijn: diarree, gevoel van vermoeidheid, allergische reactie (huiduitslag), misselijkheid, braken, maagpijn (buikpijn), een verhoogde kans op infecties, verlaagde niveau van witte bloedcellen, afwijking in bloedstolling en daarmee ontstaan van blauwe plekken, gewichtsverlies, duizeligheid, nekpijn, hoofdpijn, het krijgen van de hik en blozen.

Contactpersonen

Publiek

Telix Pharmaceuticals (Innovations) Pty Ltd

Suite 401, Flemington Road 55
North Melbourne VIC 3051
AU

Wetenschappelijk

Telix Pharmaceuticals (Innovations) Pty Ltd

Suite 401, Flemington Road 55
North Melbourne VIC 3051
AU

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)

- Heeft een histologisch bevestigde intracraniale glioblastoma (volgens WHO 2021 definitie) na een chirurgische resectie. Tumoren die primair gelocaliseerd zijn in het infratentoriaal compartiment worden uitgesloten. .
- Heeft een eerdere operatie ondergaan voor de glioblastoma, maar nog niet behandeld met een systemische behandeling of bestraling voor de glioblastoma.
- Planning om te starten met chemoradiatie volgens het STUPP protocol 3-6 weken na de chirurgische resectie.
- Beschikken over een adequate orgaan functie (waarvoor verschillende waarden bestaan)
- Man of vrouw, met leeftijd 18 of erboven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet in staat zijn om het toestemmingsformulier te tekenen.
- Heeft eerdere behandeling voor glioma ondergaan, behalve operatie.
- Niet in staat zijn MRI met contrastmiddel de ondergaan.
- Het voornemen om te worden behandeld met 'tumor-treating fields' voorafgaande aan progressie van de aandoening.
- Bekend met of bewijs van vertraagde overgevoeligheid bij chronische infectie (bijv tuberculose, systemische infectie door schimmel of parasiet) die mogelijk

verergert onder therapie met systemisch corticosteroiden.

- Bekend met allergie voor TMZ, elk bestanddeel in de studiemedicatie of enig ander intraveneus toegediende menselijke eiwitten/peptiden/anti-lichamen.
- Bekend met haemostaseologische condities die catheterisatie of invasieve procedures vooraf uitsluit.
- Heeft fenylketonurie.
- Bekend met een medische conditie die volgens de onderzoeker interfereert met het vermogen van de patient om te voldoen aan de studie of een risico oplevert voor de patient.
- Groot trauma inclusief grote operatie (bijv. abdominaal, cardiaal of thorax operatie) binnen 3 weken voor de toediening van studie medicatie, behalve een operatie aan de primaire tumor.
- Zwanger, borstvoeding of van plan zijn om zwanger te worden tijdens de studie
- Vereiste chronische toediening van hoge dosering corticosteroiden of andere immuno-suppressieve medicatie. Beperkte of incidenteel gebruik van corticosteroiden om acute situaties te behandelen of te voorkomen, is wel toegestaan.
- De aanwezigheid van actieve en ongecontroleerde infecties of een gelijktijdig optredende ziekte, die, volgens de onderzoeker, de patient in ongepast gevaar brengt of niet in staat stelt om te voldoen aan de studie-vereisten. HIV positieve patienten mogen meedoen aan de studie, mits zij worden behandeld met een stabiele dosering van anti-retrovirale therapie.
- Gelijktijdige maligniteiten (behalve basaalcel carcinoom, in situ borstkanker), tenzij de patient vrij van ziekte is en zonder interventie gedurende tenminste 2 jaar.
- Heeft groeifactoren of immuno-modulerende middelen genomen in de 7 dagen voorafgaande aan toediening van de studie medicatie.
- Heeft een ernstige, niet genezende wond, zweer of botfractuur.
- Heeft een gelijktijdige behandeling nodig met andere anti-kanker behandeling of middelen anders dan de studie medicatie.
- Is behandeld met andere studie medicatie in de 90 dagen voor de geplande toediening van studiemedicatie.
- Ongecontroleerde ziekte van Hashimoto of Grave
- Een voortdurende en onopgeloste graad ≥ 1 bijwerking volgend op de operatieve resectie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-03-2023

Aantal proefpersonen: 3

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: not available yet

Generieke naam: 131I-IPA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-03-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

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	CTIS2024-515466-13-00
EudraCT	EUCTR2022-003038-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT0540744/EudraCTnr:2022-003038-38
CCMO	NL82923.041.22