

Een fase 3, gerandomiseerd, single dose, open-label studie om de veiligheid en werkzaamheid van OTL38-injectie (OTL38) voor intra-operatieve beeldvorming van folaatreceptor-positieve eierstokkanker te onderzoeken

Gepubliceerd: 06-12-2018 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Primair:* Om de werkzaamheid van OTL38 in combinatie met fluorescerend licht te bevestigen om Folate Receptor-positieve (FR +) eierstokkanker-laesies te detecteren die niet worden gedetecteerd door palpatie en visualisatie onder normaal licht bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48066

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 3 studie met OTL38 in ovariumcarcinoom

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
- Obstetrische en gynaecologische therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Eierstokkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: OnTarget laboratories LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eierstokkanker, Fluorescerende probe, Image guided surgery

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheid:

* Percentage patiënten met ten minste één evalueerbare FR + ovariumkankerlaesie bevestigd door de patholoog (gouden standaard) die werd gedetecteerd met behulp van de combinatie van OTL38 en fluorescerend licht maar niet onder normaal licht of palpatie. Alle evalueerbare FR + ovariumkankerlaesies die voorafgaand aan of na de operatie werden geïdentificeerd, die werden gedetecteerd met behulp van de combinatie van OTL38 en fluorescerend licht, maar niet onder normaal licht of palpatie, en werden verwijderd op basis van de evaluatie onder fluorescerend licht, worden opgenomen in de berekening van het percentage patiënten met ten minste één FR + eierstokkanker laesie bevestigd door centrale pathologie. Het primaire eindpunt zal worden bepaald op basis van evalueerbare laesies zoals hieronder beschreven.

* Evalueerbare laesies worden als volgt gedefinieerd: laesies die niet verschijnen op een orgaan of weefsel dat bedoeld was om te worden verwijderd op basis van het Pre-Fluorescentie Chirurgisch Plan, ongeacht de afwezigheid of

aanwezigheid van een tumor.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheid:

* False Positive Rate op patiëntniveau (FPRP) zal een belangrijk secundair werkzaamheidseindpunt zijn en wordt gedefinieerd als het percentage folaatpositieve eierstokkankerpatiënten bij wie alle laesies, zonder rekening te houden met evalueerbare laesiestatus, alleen gedetecteerd door fluorescerend licht, histologisch zijn negatief.

* Gevoeligheid of True Positive Rate (TPR) voor OTL38 in combinatie met fluorescerend licht, gedefinieerd als de proportie van fluorescente lichte positieve laesies waarvan door histologisch wordt bevestigd dat ze FR + en eierstokkanker zijn door centrale pathologie ten opzichte van het totale aantal laesies bevestigd als FR + en eierstokkanker door centrale pathologie zonder rekening te houden met evalueerbare laesiestatus. Uit de onderstaande indelingsschema: $TP / TP + FN$

* Valse positieve snelheid (FPR) voor OTL38 in combinatie met fluorescerend licht, voor het doel van dit protocol, zal worden berekend als $1 - \text{de positieve voorspellende waarde (PPV)}$ en wordt gedefinieerd als het deel van de verwijderde fluorescente lichte positieve laesies die histologisch zijn bevestigd door niet-carcinomateuze, of indien kanker, niet door FR + en eierstokkanker, door centrale pathologie met betrekking tot het totale aantal laesies verwijderd met fluorescerend lichtbeeldvorming zonder rekening te houden met evalueerbare laesiestatus.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eierstokkanker is de twaalfde belangrijkste oorzaak van de dood van kanker in de Verenigde Staten. Op basis van gegevens van SEER 18 2006-2012 is het totale overlevingspercentage na vijf jaar 46,2% en voor een vergevorderde stadium slechts 24-28% (SEER 2016; Kosary 2007). Standaardbehandeling van primaire eierstokkanker is optimale cytoreductieve chirurgie (meestal gedefinieerd als vermindering van resterende ziekte tot minder dan 1 tot 2 cm) gevolgd door chemotherapie (Al Rawahi 2013). Deskundigen pleiten voor complete cytoreductieve chirurgie voor het debulking van tumoren omdat het resulteert in een betere algehele overleving dan cytoreductieve chirurgie (Shih 2010). Hoewel chirurgie de hoeksteen is van de huidige behandeling bij patiënten, kunnen de laesies diffuus en talrijk zijn, van verschillende groottes en vaak niet gemakkelijk zichtbaar voor de chirurg, wat leidt tot een variatie van optimale cytoreductie bij chirurgen (Ibeanu 2010). Dit is een belangrijke factor in de slechte prognose voor patiënten met gevorderde eierstokkanker. Tumorspecifieke intra-operatieve fluorescentiebeeldvorming kan de stadiering en debulking in cytoreductieve chirurgie verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primair:

- * Om de werkzaamheid van OTL38 in combinatie met fluorescerend licht te bevestigen om Folate Receptor-positieve (FR +) eierstokkanker-laesies te detecteren die niet worden gedetecteerd door palpatie en visualisatie onder normaal licht bij patiënten met FR + eierstokkanker die een geplande primaire cytoreductie ondergaan, interval debulking, of recidiverende eierstokkankerchirurgie

Secundair:

- * Om het aantal folaatpositieve ovariumkankerpatiënten te schatten bij wie alle laesies die door fluorescerend licht zijn gedetecteerd alleen histologisch negatief zijn, is het patiëntniveau False Positive Rate (FPRp)
- * Een schatting maken van de gevoeligheid en de valse positieve frequentie voor OTL38 in combinatie met fluorescerend licht met betrekking tot de detectie van FR + ovariumkanker laesies bevestigd door de patholoog
- * Om de veiligheid van het gebruik van OTL38 en Visionsense VS3 Imaging System voor intraoperatieve beeldvorming met OTL38 te beoordelen

Exploratory:

- * Om de mate van inoperabiliteit van de laesie te schatten voor alle laesies die alleen door fluorescerend licht worden geïdentificeerd.
- * Beschrijven van de diagnostische kenmerken van OTL38 in combinatie met

fluorescerend licht voor laesies van verschillende histologische en pathologische celtypen

* Om de CA-125-waarden voor en na de operatie te beoordelen

* Een inschatting maken van de plasmafarmacokinetiek (PK) van OTL38 bij patiënten met FR + eierstokkanker die gepland zijn voor primaire chirurgische cytoreductie, intervaldebulking of recidiverende eierstokkankerchirurgie

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerde, multicenter, open-label, centrale studie met een enkele dosis, bij patiënten met de diagnose van, of met een hoog klinisch vermoeden van, eierstokkanker gepland voor primaire chirurgische cytoreductie, interval debulking of recidiverende eierstokkankerchirurgie. Van alle patiënten die deelnemen aan de studie wordt verwacht dat ze OTL38 krijgen en een normale lichtevaluatie ondergaan; echter, om te waken tegen de mogelijke "under-calling" van laesies tijdens de normale lichtbeoordeling, zal een klein aantal patiënten worden gerandomiseerd naar een niet-fluorescente beeldvormende groep. Alle patiënten zullen eerst door normaal licht worden beoordeeld en alle verdachte laesies die onder normaal wit licht zijn geïdentificeerd, worden als zodanig geregistreerd. Na een normale beoordeling van het licht, maar voorafgaand aan een chirurgische verwijdering van laesies of het gebruik van fluorescente beeldvorming, zullen patiënten worden gerandomiseerd om fluorescente beeldvorming te ondergaan of niet. Patiënten die zijn gerandomiseerd naar de groep zonder fluorescerende beeldvorming ontvangen de gebruikelijke standaard voor zorg en chirurgie op basis van alleen een normale lichtbeoordeling. Patiënten die zijn gerandomiseerd naar de fluorescente beeldvormende groep zullen een beoordeling ondergaan met fluorescente lichtafbeeldingen voorafgaand aan en na de operatie. De gerandomiseerde toewijzingsratio van patiënten met normaal licht en fluorescente beeldvorming tot patiënten met alleen normaal licht blijft blind voor de onderzoekers en hun personeel.

Voorafgaand aan de operatie zal de clinicus een eerste Pre-Fluorescentie Chirurgisch Plan voor de patiënt ontwikkelen op basis van medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek en laboratoriumevaluatie, inclusief beeldvormingsstudies zoals CT, PET en / of MRI. De arts zal dit Pre-Fluorescentie Chirurgisch Plan op het moment van de operatie bevestigen en vastleggen op basis van hun evaluatie van de patiënt alleen onder normaal wit licht en voorafgaand aan fluorescente beeldvorming. Alle wijzigingen aan het pre-fluorescentiechirurgisch plan op basis van fluorescente beeldvorming, zowel voorafgaand aan de start van de chirurgische procedure als na re-imaging van het chirurgische veld na de chirurgische ingreep onmiddellijk voorafgaand aan chirurgische afsluiting, zullen worden vastgelegd in de case report form.

De werkzaamheid zal worden beoordeeld voor patiënten die zowel normale licht- als fluorescente lichtbeelden ondergaan. Alle patiënten die worden blootgesteld aan OTL38, ongeacht de gerandomiseerde groepstoewijzing, worden voor de veiligheid gevolgd. Het onderzoek zal bestaan **uit een screeningperiode van maximaal 28 dagen voorafgaand aan de geplande operatie, een diagnose en

behandelingsperiode (dag van operatie, dag 1) en veiligheidsbeoordelingsbezoeken op dag 7 (+/- 4) en dag 28 (+/- 4) na de operatie. De onderzoeksdatabase wordt bevroren wanneer de laatste patiënt de dag 28-beoordeling voltooit (die als de voltooiingsdatum van de studie zal worden beschouwd); AE's worden niet gecontroleerd na de voltooiingsdatum van het onderzoek. Langdurige follow-upgegevens over CA-125-waarden worden 6 maanden na de operatie verzameld van de beschikbare patiënten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toedienen van OTL38 en gebruik van fluorescentie camera tijdens de operatie.

Inschatting van belasting en risico

Risico's:

Overgevoeligheidsreacties

Risico's van het nemen van bloedmonsters: pijn, blauwe plekken, infectie

Aanwezigheid van een camerasysteem in de operatiekamer

Last:

Extra tijd

De risico's van deelname voor de proefpersonen omvatten overgevoeligheidsreacties. Deze risico's worden als minimaal beschouwd. Niettemin voorzorgsmaatregelen (bewaakte administratie door gekwalificeerd personeel en beschikbaarheid van medische behandeling om behandeling van overgevoeligheidsreacties) zijn op zijn plaats en deze effecten zijn over het algemeen goed beheersbaar. De last van het proces is minimaal zal het onderzoek voor het grootste deel samenvallen met routinematige zorg en zijn de voorgestelde procedures minimaal invasieve. We geloven daarom dat dit onderzoek mogelijk een nuttig hulpmiddel kan zijn om positieve resectiemarges te verminderen vandaar dat het verlagen van het aantal herinterventies de herkenningsgraad van anders occulte kwaadaardige laesies en mogelijk verhoogt verbetert de uitkomst van de patiënt en kan worden gebruikt bij de staging-procedures, is gerechtvaardigd.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

Leiden 2333 ZA

NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

Leiden 2333 ZA

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. Vrouwelijke patiënten van 18 jaar en ouder
2. Een primaire diagnose hebben, of bij een hoog klinisch vermoeden, van primaire eierstokkanker (van het epitheliale type), gepland voor primaire chirurgische cytoreductie, interval debulking, of een recidiverende eierstokkankeroperatie hebben, en:
 - o die gepland zijn om laparotomie te ondergaan voor de debulking-operatie OF
 - o die gepland zijn om laparoscopie te ondergaan en een pre-autorisatie ondergaan om laparotomie te ondergaan voor de debulking-operatie als kanker wordt gedetecteerd op de laparoscopie
3. Een negatieve serumzwangerschapstest bij screening gevolgd door een negatieve urinezwangerschapstest op de dag van de operatie of de opnamedag voor vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd
4. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden of minder dan 2 jaar na de menopauze komen overeen een aanvaardbare vorm van anticonceptie te gebruiken vanaf het moment van het ondertekenen van informed consent tot 30 dagen na voltooiing van het onderzoek
5. De mogelijkheid om de vereisten van de studie te begrijpen, schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan de studie en toestemming voor gebruik en

openbaarmaking van beschermde gezondheidsinformatie, en ermee akkoord te gaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere blootstelling aan OTL38
2. Bekende FR-negatieve eierstokkanker
3. Geplande chirurgische debulking via laparoscopie of robotchirurgie, zonder de bedoeling van laparotomie.
4. Patiënten met bekende ovariumkanker miliaire ziekte voorafgaand aan de operatie
5. Elke medische aandoening die, naar de mening van de onderzoekers, de veiligheid van de patiënt in gevaar zou kunnen brengen
6. Voorgeschiedenis van anafylactische reacties
7. Voorgeschiedenis van allergie voor een van de componenten van OTL38, inclusief foliumzuur
8. Zwangerschap of positieve zwangerschapstest
9. Klinisch significante afwijkingen op het elektrocardiogram (ECG)
10. Aanwezigheid van elke psychologische, familiale, sociologische of geografische toestand die mogelijk de naleving van het onderzoeksprotocol en het follow-upschema belemmert
11. Onzuivere nierfunctie gedefinieerd als eGFR <50 ml / min / 1.73m²
12. Ongepaste leverfunctie gedefinieerd als waarden > 3x de bovengrens van normaal (ULN) voor alanine-aminotransferase (ALT), aspartaataminotransferase (AST), alkalische fosfatase (ALP) of totaal bilirubine.
13. Bekende stadium IV eierstokkanker met hersenmetastasen
14. Ontving een onderzoeksgeneesmiddel in een andere klinische proef binnen 30 dagen voorafgaand aan de operatie
15. Gevoelige gevoeligheid voor nabij infrarood licht

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 26-02-2019
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Visionsense and Quest
Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-12-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-02-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27574

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-004255-20-NL
CCMO	NL68086.056.18
OMON	NL-OMON27574