

Een fase I studie waarin de veiligheid en werkzaamheid van VB5-845D-800CW, een anti-Epcam fluorescent middel, wordt onderzocht voor intraoperatieve detectie van gastrointestinale kanker

Gepubliceerd: 09-08-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Deel A: gezonde vrijwilligers
Hoofddoel- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele dosis VB5-845D-800CW bij gezonde vrijwilligers.
Secundair doel- Bepalen van de farmacokinetiek van VB5-845D-800CW door fluorescentie in bloed- en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48830

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Intra-operatieve imaging van gastrointestinale kanker m.b.v. VB5-845D-800CW

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

slokdarm / maag- of darm kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: LUMC grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fluorescentie, Gastrointestinale kanker, Intraoperatieve detectie, VB5-845D-800CW

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten voor veiligheid en verdraagbaarheid

-Op de behandeling optredende (ernstige) ongewenste voorvallen ((S) AE's).

* Gelijktijdige medicatie

- Clinical laboratory tests

o Hematologie

o Chemistry

o Coagulatie

o urineonderzoek

- Vitale functies

o Pulsfrequentie (bpm)

o Systolische bloeddruk (mmHg)

o Diastolische bloeddruk (mmHg)

o Lichaamstemperatuur

o Perifere zuurstofsaturatie

o Ademhalingsfrequentie

- Klinisch onderzoek, inclusief beoordeling van de injectieplaats

- ECG

o Hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTC

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten van werkzaamheid

Eindpunten van de dosering

- De optimale dosis VB5-845D-800CW zal gebaseerd zijn op het gemiddelde verschil in fluorescent signaal (gemiddelde fluorescentie-intensiteit) tussen de tumor en het omliggende weefsel, ook bekend als de tumor-tot-achtergrondverhouding (TBR).

Andere eindpunten

- Expressie van EpCAM in de laesies.
- Concordantieratio tussen de pathologieresultaten met betrekking tot de aanwezigheid van kanker, EpCAM-expressie en het beeldsignaal.
- Immunohistochemie zal worden beoordeeld op intensiteit met behulp van een 3-puntenscore: 0 is geen expressie, 1 minimale expressie, 2 gematigde expressie en 3 sterke expressie.

Eindpunten van de farmacokinetiek

De volgende eindpunten worden bepaald voor VB5-845D-800CW na elke behandeling.

Ze zullen worden afgeleid door niet-compartmentele analyse (NCA) van de serumconcentratie-tijdgegevens:

- het gebied onder de serumconcentratie-tijdcurve van nul tot oneindig ($AUC_{0-\infty}$);
- De maximale serumconcentratie (C_{max});

- het gebied onder de serumconcentratie-tijdcurve van nul tot t van de laatst gemeten concentratie boven de bepaalbaarheidsgrens (AUC_{0-laatste});
- * De tijd om de maximale plasmaconcentratie (t_{max}) te bereiken;
- De terminale dispositie-snelheidsconstante (*z) met de respectieve halfwaardetijd (t_{1/2}).
- Andere parameters, waaronder V_d / F, CL / F en andere parameters, indien van toepassing, en parameters die zijn aangepast aan de dosis, kunnen worden bepaald.

Voor de urinemonsters zal de cumulatieve urine-uitscheiding van VB5-845D-800CW, uitgedrukt als het percentage van de geïnjecteerde dosis, worden bepaald.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Volgens internationale richtlijnen is chirurgie de primaire zorg voor het bereiken van genezing bij veel soorten kanker. Tijdens de operatie moet de chirurg vooral vertrouwen op pre-operatieve beeldvormingmodaliteiten om de lokalisatie van de tumor en de uitbreiding van (tumor) weefsel dat moet worden geresecteerd te voorspellen. In het nieuwe tijdperk van neo-adjuvante therapieën, zoals chemotherapie en radiotherapie, is downstaging van tumoren gebruikelijker geworden vóór chirurgie. Daardoor is intra-operatieve detectie van tumoren en tumormarges zelfs nog moeilijker voor de chirurg geworden, omdat differentiatie tussen vitale tumorcellen en door chemotherapie geïnduceerde necrose of fibrose een uitdaging kan zijn. Nabij-infrarood fluorescentiebeeldvorming is een techniek die het afgelopen decennium veel aandacht heeft gekregen vanwege zijn rol in intra-operatieve beeldvorming van tumorweefsel. Deze real-time beeldvormingsmodaliteit kan zorgen voor duidelijke tumoridentificatie en -afbakening en zou een nuttig hulpmiddel kunnen zijn om positieve resectiemarges te verkleinen. Vervolgens kan deze techniek het aantal herinterventies verminderen en daardoor de uitkomst voor de patiënt verbeteren.

Doel van het onderzoek

4 - Een fase I studie waarin de veiligheid en werkzaamheid van VB5-845D-800CW, een a ... 10-05-2025

Deel A: gezonde vrijwilligers

Hoofddoel

- Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele dosis VB5-845D-800CW bij gezonde vrijwilligers.

Secundair doel

- Bepalen van de farmacokinetiek van VB5-845D-800CW door fluorescentie in bloed- en urinemonsters te meten en de relatie van fluorescentie in oppervlakkig weefsel (huid) en slijmvliezen (lippen) te beoordelen.
- Bepalen van het tijdstip van injectie (en de window) voor deel B

Deel B: patiënten

Hoofddoel

- Om de veiligheid van verschillende doses van een enkele i.v. injectie van VB5-845D-800CW.

Secundaire doelstellingen

- Definiëren van de optimale dosis VB5-845D-800CW voor intraoperatieve beeldvorming van hogere GE- en darmkanker met behulp van nabij-infraroodfluorescentie, gedefinieerd als de dosis met het grootste verschil in gemiddelde fluorescentie-intensiteit (MFI) tussen tumor en omringend weefsel.
- Om de prestaties van VB5-845D-800CW in de intra-operatieve detectie van hogere GI of darm kanker te beoordelen door:
o Tumor-tot-achtergrondverhouding (TBR)
o Overeenstemming tussen fluorescent signaal, tumor status en EpCAM expressie in gerececeerd weefsel

Onderzoeksopzet

Deel A (gezonde vrijwilligers)

Dit zal een single-ascending dosis, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 16 gezonde vrijwilligers zijn. Drie oplopende dosisniveaus van VB5-845D-800CW zullen worden onderzocht in drie niet-overlappende cohorten. Binnen het eerste cohort zal een sentinel-benadering worden gebruikt: op de eerste dag zal bij 2 proefpersonen het studiegeneesmiddel worden toegediend in een 1:1-verhouding voor actief en placebo. De andere personen in dit cohort worden gerandomiseerd naar actief:placebo in een 3:1-verhouding. In de volgende twee cohorten worden 5 proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 4:1 actief:placebo.

Deel B (patiënten)

Dit zal een open-label verkennende studie zijn bij 18 patiënten die een operatie ondergaan (met curatieve opzet) met de vermoedelijke klinische diagnose slokdarm-, maag- of darmkanker. Twee dosisniveaus van VB5-845D-800CW zullen in twee cohorten worden onderzocht. Elk cohort zal bestaan **uit tenminste 3 patiënten (maximaal 6 patiënten). Een extra groep van 6 patiënten

zal worden opgenomen in het cohort met het meest optimale dosisniveau.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A (gezonde vrijwilligers) zullen drie dosisniveaus bestaande uit 1,5 mg, 6,0 mg en 18,0 mg VB5-845D-800CW worden onderzocht. Het studiemiddel zal intraveneus worden toegediend via een infuus; 80 ml in 30 minuten. In deel B (patiënten) zullen twee dosisniveaus bestaande uit 6,0 mg en 18,0 mg VB5-845D-800CW tijdens de operatie worden geëvalueerd. Het studiemiddel zal intraveneus worden toegediend via een spuitpomp; 80 ml in 30 minuten.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen verwachte directe voordelen voor de gezonde vrijwilligers (deel A) of patiënten (deel B) die deelnemen aan het onderzoek. De deelnemers kunnen anderen echter prospectief helpen door bij te dragen aan de kennisbasis voor het ontwerpen van toekomstige studies met VB5-845D-800CW bij patiënten met kanker. De risico's voor deelnemers gerelateerd aan VB5-845D-800CW zijn nog niet allemaal bekend. Hoewel eerdere studies hebben aangetoond dat zowel de niet-gedeïmmuniseerde variant (VB6-845) als de fluorescerende kleurstof, IRDye800CW goed worden verdragen, kan niet worden uitgesloten dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden. Andere risico's voor patiënten hebben voornamelijk betrekking op de i.v. injectie en veneuze bloedafname. Van intraveneuze injectie en het gebruik van canules is bekend dat ze een klein risico op infectie en hematoom met zich meebrengen. Verder is de aanwezigheid van het nabij-infrarood fluorescentiecamerasysteem tijdens chirurgie (deel B) niet nieuw en zou het geen probleem moeten vormen voor het handhaven van een steriel veld. Interferentie met standaard klinische zorg wordt niet verwacht, omdat de chirurgen hun normale zorgstandaard tijdens de operatie moeten volgen.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

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)

Deel A (gezonde vrijwilligers)

Maximaal zestien (16) gezonde vrijwilligers zullen aan deze studie deelnemen.

Opnamecriteria

- 1) Het onderwerp is 18-65 jaar oud bij screening.
- 2) De proefpersoon is in staat en bereid om te voldoen aan de onderzoeksprocedures, en de ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming wordt verkregen voordat een studiegerelateerde procedure wordt uitgevoerd.
- 3) Vrouwelijke patiënten moeten operatief steriel zijn, post-menopauzaal of pre-menopauze met een negatieve urinezwangerschapstest bij screening en net vóór toediening van VB5-845D-800CW. Pre-menopauzale vrouwelijke proefpersonen moeten overeenkomen om een **effectieve anticonceptiemethode te gebruiken gedurende 90 dagen na toediening. Mannelijke proefpersonen moeten akkoord gaan met het gebruik van een effectieve anticonceptiemethode gedurende 90 dagen na toediening.
- 4) Het subject heeft een normale of klinisch aanvaardbare medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en bevindingen van vitale functies bij screening.
- 5) De ECG- en klinische laboratoriumtestresultaten van de proefpersoon zijn binnen normale grenzen, of als ze buiten de normale limieten vallen, worden ze als klinisch onbeduidend beschouwd.
- 6) De proefpersoon heeft negatieve screeningtestresultaten voor hepatitis B, hepatitis C en humaan immunodeficiëntievirus.

- 7) De proefpersoon heeft negatieve testresultaten voor drugs- en alcoholscreening.
- 8) Het ontbreken van een psychologische, familiale, sociologische of geografische toestand die de naleving van het onderzoeksprotocol en het follow-upplan mogelijk belemmert; deze voorwaarden moeten met de patiënt worden besproken voordat ze in het onderzoek worden geregistreerd.

Deel B (patiënten)

De studie zal worden uitgevoerd bij maximaal 18 patiënten. Op elk dosisniveau worden 6 patiënten onderzocht. Er worden 6 extra patiënten opgenomen in het cohort met de meest optimale dosisniveau.

Inclusie criteria

- 1) Patiënten > 18 jaar;
- 2) Patiënten die in staat en bereid zijn geïnformeerde toestemming te geven voor onderzoeksspecifieke procedures;
- 3) Patiënten met verdenking op slokdarm/ maag of darm kanker, gepland voor respectievelijk een open of laparoscopische oesofageale / gastrische resectie of colorectale resectie of een transanale colorectal resectie;
- 4) Normale en klinisch aanvaardbare medische geschiedenis, medisch lichamelijk onderzoek en vitale functies bij screening;
- 5) De klinische laboratoriumtests van de proefpersoon liggen binnen normale limieten, of als ze buiten de normale limieten vallen, worden ze als klinisch onbeduidend beschouwd;
- 6) Het ontbreken van een fysiologische, familiale, sociologische of geografische conditie die mogelijk de conformiteit met het onderzoeksprotocol en het follow-upschema belemmert; deze voorwaarden moeten met de patiënt worden besproken voordat ze in de proef worden geregistreerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel A (gezonde vrijwilligers)

Maximaal zestien (16) gezonde vrijwilligers zullen aan deze studie deelnemen.,

Uitsluitingscriteria

- 1) Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven of zwanger zijn.
- 2) Onaanvaardbare bekende diagnoses of ziekten bij aanvang, bijvoorbeeld bekende cardiovasculaire of pulmonaire ziekte, nier- of leverdisfunctie, ECG of laboratoriumafwijkingen, enz.
- 3) Gebruik van geneesmiddelen op recept, met uitzondering van anticonceptiva.
- 4) Deelname aan een klinische proef binnen 90 dagen na screening of meer dan 4 keer in het voorgaande jaar.
- 5) Geschiedenis van significante allergieën of anafylactische reacties., Deel B (patiënten)

De studie zal worden uitgevoerd bij maximaal 18 patiënten. Op elk dosisniveau worden 6 patiënten onderzocht. Er worden 6 extra opgenomen in het cohort met de

meest optimale dosisniveau. , Uitsluitingscriteria

Patiënten worden uitgesloten als een van de onderstaande criteria van toepassing is:

- 1) geschiedenis van een klinisch significante allergie of anafylactische reacties;
- 2) Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven;
- 3) Elke voorwaarde waarvan de onderzoeker meent dat deze mogelijk het welzijn van de patiënt of de studiedoelstellingen in gevaar brengt

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-09-2018
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Quest Artemis;Olympus;Stryker
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VB5-845D-800CW
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-09-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	05-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
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)

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	EUCTR2018-002859-15-NL
CCMO	NL66875.056.18