

EEN OPEN-LABEL, VERKENNENDE STUDIE TER BEOORDELING VAN DE HAALBAARHEID VAN SGM-101, EEN MET EEN FLUOROCHROOM GELABELDE ANTI-CARCINOEMBRYONISCHE ANTIGEEN MONOKLONALE ANTILICHAAM VOOR DE INTRAOPERATIEVE DETECTIE VAN LONGMETASTASEN BIJ HET COLORECTAAL CARCINOOM

Gepubliceerd: 11-02-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

1. Vaststellen van de haalbaarheid van SGM-101 voor intraoperatieve beeldvorming van colorectale longmetastasen- Concordantie tussen fluorescent signaal en tumor status van gereceerd weefsel2. De optimale dosis SGM-101 definiëren voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52798

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SGM-101 in colorectale longmetastasen

Aandoening

- Metastasen

- Luchtwegneoplasmata
- Luchtwegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Colorectale longmetastasen, darmkanker uitzaaiingen naar de long

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: SurgiMab

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Long metastasen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Overeenstemming tussen intra-operatieve beoordeling van de fluorescentie van gereseceerde laesies en hun histopathologisch resultaat

Secundaire uitkomstmaten

- Tumor-tot-achtergrondverhouding (TBR) voor fluorescentie in kwaadaardig en goedaardig weefsel
- Modificatie van het operatieve plan als gevolg van beeldvorming (bijvoorbeeld verlenging, reductie van resectiemarges of extra resectie) en verandering in postoperatieve behandeling zal worden geregistreerd.

Verdraagbaarheid / veiligheid Eindpunten

- Op de behandeling optredende (ernstige) ongewenste voorvallen ((S) AE's).
- Gelijktijdige medicatie
- Vitale symptomen (polsslag, systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk en

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Resectie is een belangrijke curatieve behandelingsoptie voor pulmonale metastasen van colorectale oorsprong. Een microscopische complete resectie (R0) is cruciaal voor de totale overleving en ziektevrije overleving. Jammer genoeg is het bereiken van een R0-resectie een uitdaging en is gebaseerd op pre-operatieve beeldvorming en intra-operatieve inspectie en palpatie om onderscheid te maken tussen kwaadaardig en normaal weefsel. Om de chirurg te helpen onderscheid te maken tussen tumorweefsel en normaal weefsel, worden real-time intra-operatieve beeldvormingstechnieken ontwikkeld. Met name het gebruik van tumorspecifieke markers gekoppeld aan fluorescente stoffen toont veelbelovende resultaten voor het verbeteren van intraoperatieve stadiëring en het vergroten van de proportie radicale (R0) resecties.

De verbinding die in dit onderzoek zal worden bestudeerd, is SGM-101, een CEA-specifiek chimeer antilichaam geconjugeerd met een NIR-emitterende deel ontwikkeld door SurgiMab (Montpellier, Frankrijk). De hypothese is dat, na pre-operatieve IV toediening van SGM-101 bij patiënten met longmetastasen van colorectale oorsprong, SGM-101 zal binden aan CEA die kankercellen tot expressie brengt en deze cellen vervolgens kunnen worden gevisualiseerd met een NIR fluorescente beeldvormingssysteem, waardoor de kans wordt vergroot van volledige resectie en extra resecties.

Een recente studie bij patiënten met colorectale kanker toonde aan dat extra kwaadaardige laesies werden gedetecteerd en geresecteerd met behulp van NIR fluorescentie beeldvorming bij 6 van de 17 patiënten (35%). Bovendien toonde een uitbreiding van dit onderzoek (niet-gepubliceerde gegevens) geen SGM-101 gerelateerde bijwerkingen tot 15 milligram bij 75 patiënten. Er waren geen trends of klinisch relevante veranderingen in vitale functies, ECG's of gerapporteerde laboratoriumparameters. Alle veranderingen in de laboratoriumresultaten die op de follow-upmomenten zijn gemeld, houden verband met de chirurgische procedure. Beste beeldvormingsresultaten (volgens de verhouding tumor tot achtergrond) werden bereikt met 10 milligram geïnjecteerd 3 tot 5 dagen voorafgaand aan de operatie.

Om intraoperatieve tumorzichtbaarheid te vergroten, stellen we een onderzoek voor om de haalbaarheid van SGM-101 voor intraoperatieve beeldvorming van colorectale longmetastasen te bepalen. Bovendien zal de veiligheid van SGM-101 worden bewaakt.

Doel van het onderzoek

1. Vaststellen van de haalbaarheid van SGM-101 voor intraoperatieve
3 - EEN OPEN-LABEL, VERKENNENDE STUDIE TER BEOORDELING VAN DE HAALBAARHEID VAN SGM-1 ...
3-05-2025

beeldvorming van colorectale longmetastasen

- Concordantie tussen fluorescent signaal en tumor status van gereseceerd weefsel

2. De optimale dosis SGM-101 definiëren voor intraoperatieve beeldvorming van longmetastasen van colorectale oorsprong;

3. Om het aantal intraoperatieve veranderingen in chirurgische plan op basis van fluorescentie te beoordelen

- Om de relatie tussen intraoperatieve veranderingen en pathologische status van het gereseceerde weefsel te beoordelen

4. Om de Tumor-tot-achtergrond ratio (TBR) te bepalen;

5. Om de tolerantie en veiligheid van SGM-101 te bepalen

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, escalerende dosis, verkennend onderzoek bij patiënten die een operatie ondergaan voor colorectale longmetastasen. De studie zal bestaan **uit 3 cohorten waarbij verschillende doses SGM-101 zullen worden onderzocht om de optimale dosis voor chirurgie te selecteren. De geselecteerde doses zijn gebaseerd op de preklinische en fase I / II-resultaten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De startdosis is 10 mg om intraveneus gedurende 30 minuten 3 tot 5 dagen voorafgaand aan de operatie te worden toegediend. Na 3 patiënten zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd om de volgende dosis te bepalen. Doses waarvan is bewezen dat ze veilig zijn in eerdere studies (tot 15 mg) kunnen worden onderzocht, wanneer de gegevens dit suggereren. Bovendien, als de gegevens dit suggereren, kan het dosisoperatie-interval ook worden gewijzigd. Het beeldvormende systeem dat in het onderzoek zal worden gebruikt, zal een speciaal camerasysteem van Quest Medical Imaging (QMI) zijn; het Quest Spectrum Platform, dat is geoptimaliseerd voor metingen in het NIR-spectrum. Voor dit apparaat is er ruime ervaring met intra-operatieve beeldvorming bij LUMC, CZE en EMC.

Inschatting van belasting en risico

De kwesties van mogelijke zorg met het gebruik van de SGM-101 en het bijbehorende beeldvormingssysteem zijn:

- Bijwerkingen van SGM-101.
- falen om te binden aan CEA receptoren;
- Fading van de chromofoor (fotobleking);
- onvermogen om SGM-101 te exciteren of om emissie te registreren;
- Aanwezigheid van een camera in de operatiekamer;
- Fototoxiciteit van de lichtbron;
- Niet-specificiteit van lokalisatie;

Op basis van de ervaring met SGM-101 en andere fluorescente stoffen kan niet worden uitgesloten dat er bijwerkingen, zoals

overgevoelighedsreacties, kunnen optreden. De binding van anti-CEA-antilichamen aan hun doelwit heeft echter niet tot gevolg dat de activering van celsignaleringsroutes en radioactief gemerkt anti-CEA-antilichaam in de 9 gebruiksjaren nadelige effecten veroorzaakte, wat suggereert dat toxiciteit geassocieerd met het gebruik ervan minimaal is. Desalniettemin zal SGM-101 worden toegediend onder toezicht van een arts met maatregelen om mogelijke bijwerkingen aan te pakken.

Er is tot nu toe geen bewijs voor het falen van SGM-101 om te binden aan CEA in preklinische modellen, dus dit blijft een theoretische zorg. Mogelijke mechanismen zijn een competitief antagonisme met een ander ligand of een verandering in het molecuul of de receptor om de binding te belemmeren.

Zoals bij alle chromoforen zal excitatie door geschikte golflengte van licht resulteren in moleculaire activering waarbij een andere golflengte van licht wordt uitgezonden. Dit is een actief proces dat de prikkelbaarheid van het molecuul verandert en leidt tot fotobleken. Omdat wit licht alle golflengten van licht bevat, kan langdurige blootstelling aan ruimtelicht ook leiden tot bleken.

Blootstelling aan de excitatielichtbron, bijvoorbeeld een laser of LED-bron, zal tijdens de procedure worden beperkt.

Het risico dat het beeldvormingssysteem SGM-101 niet zal exciteren of een beeld na emissie opneemt is minimaal. Een externe bron van SGM-101 kan worden gebruikt om te controleren of het systeem werkt. In het geval van een dergelijk falen, gaat de chirurg door zoals hij /zij zou hebben gedaan zonder het systeem.

Zoals bewezen met uitgebreide kennis van het Leids Universitair Medisch Centrum, Erasmus Medisch Centrum en het onderzoeksteam van Catherina Ziekenhuis Eindhoven, is de aanwezigheid van een camerasysteem in de operatiekamer niet nieuw en zou het weinig problemen opleveren bij het handhaven van een steriel veld. In dit geval wordt de camera in eerste instantie gebruikt voorafgaand aan chirurgische excisie

om de lokalisatie van tumoren en re-excisie vast te leggen. Als zodanig hoeft het tijdens de procedure niet als last te worden ervaren. Standaard ziekenhuisprocedures om te zorgen voor sterilisatie van de apparatuur zullen worden gebruikt.

Er is beperkte kans op fototoxiciteit van elke lichtbron. De mate van risico hangt samen met het vermogen van de straal en de mate van blootstelling. Het vermogen van de bundel in dit onderzoek is laag en de potentiële fototoxiciteit is verwaarloosbaar. Er zijn geen bijwerkingen gemeld bij dit systeem of soortgelijke systemen.

Hoewel SGM-101 specifiek lijkt te worden gelokaliseerd in colorectale carcinomen, bestaat de mogelijkheid dat sommige patiënten

CEA-negatieve tumoren zullen hebben en niet zullen profiteren van het gebruik van dit middel. De CEA-expressie van colorectale longmetastasen is misschien niet bekend voor de operatie, maar de meeste patiënten (> 90%) zullen waarschijnlijk CEA-uiten.

In dit protocol stellen we verschillende stappen voor om onnodige weefselresectie en daaropvolgende mogelijke bijwerkingen te voorkomen. Resecties vinden alleen plaats als dit zowel chirurgisch haalbaar is als klinisch significant zoals beoordeeld door de chirurg. Bovendien, in geval van onenigheid tussen klinische inspectie en NIR-fluorescentiebeeldvorming, zal het mogelijk zijn om een vriescoupe te verkrijgen voor ad-hoc histopathologische beoordeling naar goedgevoelen van de chirurg.

Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan een bijwerking die wordt veroorzaakt door onnodige resectie van het weefsel nog steeds optreden. Het is belangrijk om te beseffen dat de potentiële bijwerkingen van onnodige weefselresectie niets anders zijn dan complicaties die worden verwacht tijdens standaardresecties voor colorectale longmetastasen.

Een onnodige resectie van het weefsel wordt gedefinieerd als resectie van vermoedelijk kwaadaardig weefsel (hetzij door inspectie van het witte licht of nabij-infraroodinspectie), bevestigd door de patholoog als niet-kwaadaardig weefsel. Dit maakt een noodzakelijke resectie van het weefsel: resectie van vermoedelijk kwaadaardig weefsel (hetzij door inspectie van het witte licht of nabij-infraroodinspectie), bevestigd door de patholoog als kwaadaardig weefsel.

Volgend op deze twee definities, kan een onnodige resectie optreden tijdens conventionele (zonder SGM-101 /NIR-inspectie) chirurgie en in onze experimentele groep. Zoals hierboven vermeld, zijn bijwerkingen veroorzaakt door een onnodige resectie hetzelfde als bijwerkingen van noodzakelijke resecties. Zoals bloeden (uit het wondbed), holle orgaanperforatie en infectie op de plaats van de operatie.

De mogelijke voordelen van SGM-101-kankerbeeldvorming bij colorectale kanker zijn:

- Verbeterde stadiëring van de tumor;
- Differentiatie tussen tumoren fibrose waardoor preventie van onnodige verwijdering van niet-tumorweefsel mogelijk is
- Verwijdering van meer laesies, anders onzichtbaar voor het blote oog;
- Intra-operatieve detectie van irradicale resectie (marges) en aldus re-resectie en adequate toepassing van TORT mogelijk te maken

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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. Ondertekende toestemming voorafgaand aan een studie-gemandateerde procedure;
2. Patiënten ouder dan 18 jaar;
3. Alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd en alle mannen moeten tijdens de studie effectieve contraceptie toepassen en bereid en in staat zijn om de anticonceptie voort te zetten gedurende ten minste 30 dagen na hun laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.
4. Heeft het vermogen om goed te communiceren met de onderzoeker in de

Nederlandse taal en bereid om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen.

5. Gediagnosticeerd met longmetastasen van colorectale oorsprong en gepland voor een resectie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van een anafylactische reactie;
2. Andere maligniteiten die momenteel actief zijn of de afgelopen 5 jaar zijn gediagnosticeerd, met uitzondering van adequaat behandeld in situ carcinoom van de cervix en basaal of plaveiselcelcarcinoom;
3. Laboratoriumafwijkingen gedefinieerd als:
 - a. Aspartate AminoTransferase, Alanine AminoTransferase, Gamma Glutamyl Transferase) of alkalische fosfatasespiegels boven 5 keer de of;
 - b. Totaal bilirubine hoger dan 2 maal de ULN of;
 - c. Serumcreatinine hoger dan 1,5 maal de ULN of;
 - d. Aantal bloedplaatjes minder dan $100 \times 10^9 / l$ of;
 - e. Hemoglobine lager dan 4 mmol / L (vrouwen) of minder dan 5 mmol / l (mannen);
 - f. Bekende positieve test voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis-B-oppervlakteantigeen (HBsAG) of hepatitis C-virus (HCV) antilichaam of patiënten met onbehandelde ernstige infecties;
4. Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven (zwangerschap moet worden uitgesloten door een zwangerschapstest binnen twee weken voorafgaand aan de toediening van het conjugaat);
5. Elke aandoening die volgens de onderzoeker mogelijk het welzijn van de patiënt of de studiedoelstellingen in gevaar kan brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-12-2020
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SGM-101
Generieke naam:	Fluorochroom-gelabeld anti-carcino-embryonaal antigen (CEA) monoklonaal antilichaam

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29068

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-002045-38-NL
CCMO	NL70103.058.19
Ander register	NL7751
OMON	NL-OMON29068