

Een fase 2 interventie studie: Detecteren van neoplastische slokdarmalesies met gekwantificeerde fluorescentie endoscopie met orale en topicale toediening van bevacizumab-800CW en cetuximab-800CW

Gepubliceerd: 22-05-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is om gekwantificeerde moleculaire fluorescentie endoscopie met orale toediening van bevacizumab-800CW en cetuximab-800CW te evalueren voor het detecteren van neoplasma in patiënten met een Barrett slokdarm en dit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Benigne neoplasmata maagdarmsstelsel
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53297

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Detecteren van slokdarm adenocarcinomen met orale fluorescente tracers

Aandoening

- Benigne neoplasmata maagdarmsstelsel
- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Barrett slokdarm

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen
Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Barrett slokdarm, Moleculaire fluorescentie endoscopy, Slokdarm adenocarcinoom, Spectroscopie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van het onderzoek is om gekwantificeerde moleculaire fluorescentie endoscopy met orale toediening van bevacizumab-800CW en cetuximab-800CW te evalueren voor het detecteren van neoplasma in patiënten met een Barrett slokdarm en dit te vergelijken met de huidige standaard om zo de fluorescentie procedure te verkorten en daarnaast te testen of gecombineerde tracer toediening leidt tot een toename van detectie van dysplastische laesies.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelen van het onderzoek zijn:

- Verzamelen van data over veiligheid van de orale (gecombineerde)toediening van bevacizumab-800CW en cetuximab-800CW.
- Het kwantificeren van het in vivo fluorescentie signaal van bevacizumab-800CW en cetuximab-800CW door spectroscopie metingen en dit te vergelijken met ex vivo VEGFA/EGFR expressie.
- Uiteindelijk het specificeren en objectiveren van het verbeteren van

gekwantificeerde moleculaire fluorescentie endoscopie door standaardisatie en dosis optimalisatie van tracer toediening om zo de hoeveelheid onnodige bipten te verminderen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Slokdarmkanker is met ongeveer 500.000 nieuwe patienten wereldwijd een van de meest voorkomende vormen van kanker. Deze vorm van kanker is geassocieerd met hoge mortaliteit. Barret's oesophagus (BE) is een premaligne conditie. De huidige endoscopische surveillance berust op het nemen van bipten van het gehele BE segment. Ondanks dat dit momenteel de huidige klinische standaard is, heeft deze methode een hoge kans op sampling-errors . Er is namelijk een hoge miss-rate tot 35% neoplastische laesies in patienten met BE, met name van platte laesies die met de huidige technieken moeilijk zichtbaar zijn.

Door moleculaire fluorescentie endoscopie kunnen (pre)maligne laesies mogelijk beter gevisualiseerd worden op basis van overexpressie van bepaalde eiwitten in dysplastische en maligne cellen. De uitkomsten van de phase 1 studie met bevacizumab-800CW laten 33% meer laesies zien dan met de standaard technieken. De fase 2 studie bevestigt dat topicale toediening 27% meer laesies vindt dan de standaard endoscopie, en zelfs 115% meer laesies ten opzichte van een niet BE-expert endoscopist in een perifeer zieken huis. Hiernaast in in deze fase 2 studie de tracer cetuximab-800CW onderzocht waarbij ook 42% meer laesies gezien werden, in een relatief kleinere patiëntengroep. Hierdoor denken we dat het gebruik van twee tracers zou kunnen leiden tot detectie van meer laesies wegens de variabele expressie van de doelwitten VEGFA en EGFR.

De resultaten van deze studie kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de diagnostiek van (pre)maligne laesies in patiënten met BE. Tot nu zijn alleen intraveneuze en topicale toediening van de tracers getest. Echter, om deze techniek in de perifere ziekenhuizen te krijgen moet optimalisatie van de procedure plaatsvinden. Normaliter duurt een surveillance endoscopie in een perifeer ziekenhuis 15 minuten. Na topicale toediening van de tracer wordt een incubatietijd van 5 minuten gehanteerd. Dit betekent dat de procedure tijd met minstens 33% verlengd zou worden. Hierdoor nemen de zorgkosten toe wat zorgt voor toegenomen belasting voor de BE patiëntenzorg. Idealiter zou de endoscopist direct na toediening van de tracer kunnen starten met de fluorescentie endoscopie. Orale toediening van de tracer zou deze incubatietijd en diens gevolgen overkomen. Gekwantificeerde fluorescentie endoscopie in combinatie met orale tracer toediening zou mogelijk het tijdrovende en hoge

miss-rate Seattle protocol kunnen vervangen terwijl er meer detectie van dysplastische slokdarmalesies en minder zorgkosten gerelateerd aan BE zijn.

Daarom stellen we het volgende voor:

1. Kan de procedure tijd van gekwantificeerde moleculaire endoscopie verkort worden door orale toediening van de fluorescente tracer(s)?
2. Zorgt het combineren van bevacizumab-800CW en cetuximab-800CW voor toegenomen detectie van dysplastische slokdarmalesies ten opzichte van een enkele tracer?

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om gekwantificeerde moleculaire fluorescentie endoscopie met orale toediening van bevacizumab-800CW en cetuximab-800CW te evalueren voor het detecteren van neoplasma in patiënten met een Barrett slokdarm en dit te vergelijken met de huidige standaard om zo de fluorescentie procedure te verkorten en daarnaast te testen of gecombineerde tracer toediening leidt tot een toename van detectie van dysplastische laesies.

De secundaire doelen van het onderzoek zijn:

- Verzamelen van data over veiligheid van de orale (gecombineerde) toediening van bevacizumab-800CW en cetuximab-800CW.
- Het kwantificeren van het in vivo fluorescentie signaal van bevacizumab-800CW en cetuximab-800CW door spectroscopie metingen en dit te vergelijken met ex vivo VEGFA/EGFR expressie.
- Uiteindelijk het specificeren en objectiveren van het verbeteren van gekwantificeerde moleculaire fluorescentie endoscopie door standaardisatie en dosis optimalisatie van tracer toediening om zo de hoeveelheid onnodige biopsies te verminderen.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een niet-gerandomiseerd niet-geblindeerde follow up interventie studie. Er worden patiënten geïncludeerd met een Barrett Slokdarm zonder dysplasie en met een verdenking op of bewezen laaggradige of hooggradige dysplasie waarvoor ze gepland worden voor een diagnostische of therapeutische gastroscopie. Na verkregen geschreven informed consent zal de patiënt de studieprocedure ondergaan.

Patiënten met een Barrett slokdarm die meedoen aan het onderzoek zullen volgens de standaard zorg twee keer een gastroscopie in het UMCG ondergaan, waarbij zij gesedeerd zullen worden. Voorafgaand de eerste, diagnostische scopie zullen de patiënten bevacizumab-800CW of cetuximab-800CW oraal toegediend krijgen. Voorafgaand de tweede, therapeutische gastroscopie zullen patiënten opnieuw bevacizumab-800CW of cetuximab-800CW toegediend krijgen. Er wordt geen extra endoscopie voor studiedoeleinden gepland.

Een interim analyse zal worden uitgevoerd na inclusie van de eerste 5 patiënten om te evalueren of (pre)maligne laesies in het Barrett segment gedetecteerd kunnen worden met moleculaire fluorescentie endoscopie middels de orale toediening van de tracer bevacizumab-800CW. Indien nodig zal de dosering worden aangepast zoals beschreven in het studieprotocol. Eventuele bijwerkingen worden geëvalueerd met de onafhankelijk betrokken arts in dit proces.

Als we goede resultaten na de eerste fase van deze studie zullen we overgaan tot gecombineerde tracer toediening. Patiënten met een dysplastische Barrett slokdarm zullen dan dus voorafgaand de procedure een combinatie van beide tracers oraal toegediend krijgen. Er zal dan ook een controlegroep van patiënten met een niet-dysplastische Barrett slokdarm onderzocht worden.

Als we geen goede resultaten zien na orale toediening zullen we alsnog onze tweede onderzoeksvraag beantwoorden, namelijk of gecombineerde tracer toediening leidt tot de detectie van meer slokdarm laesies. Hiervoor zullen patiënten met dysplasie tijdens de diagnostische procedure bevacizumab-800CW topicaal toegediend krijgen en tijdens de therapeutische endoscopie een combinatie van bevacizumab-800CW en cetuximab-800CW. Als gecombineerde toediening leidt tot een toename in detectie van laesies zullen we beide tracers toediening in een controlegroep van patiënten met niet-dysplastische Barrett slokdarm. Als de combinatie niet leidt tot een toename in detectie van laesies zal de controlegroep slechts bevacizumab-800CW ontvangen.

Tijdens de procedure wordt fluorescentie gekwantificeerd met behulp van een spectroscopie (MDSFR/SFF) als er fluorescente laesies gedetecteerd worden. Ook worden tijdens de procedure bipten volgens het Seattle protocol genomen, dus van alle zichtbare laesies gevolgd door vier-kwadrant bipten met een interval van 2 centimeter van de onderste oesofagiale sfincter tot de squamocolumnaire kruising. Als er een additionele fluorescente laesies gedetecteerd wordt zal tijdens de therapeutische endoscopie een EMR/ESD verricht op basis van de hoge positief voorspellende waarde van 96%.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten zullen voorafgaand de tracer bevacizumab-800CW en/of cetuximab-800CW oraal toegediend krijgen door deze in twee slokken uit een open cup te drinken (in totaal 30 ml). Tijdens de gecombineerde procedure vindt standaard HD-WLE, fluorescentie endoscopie en MDSFR/SFF spectroscopie plaats. Er worden bipten genomen volgens het standaard Seattle protocol. Daarnaast wordt een EMR/ESD verricht bij een additionele fluorescentie laesie tijdens de therapeutische endoscopie. De procedure vindt plaats onder sedatie volgens de standaard richtlijnen van het UMCG.

Inschatting van belasting en risico

In de fase 1 en 2 studie met in totaal 60 patiënten die topicaal gesprayd zijn

met de tracer Bevacizumab-800CW werden geen bijwerkingen gezien. Daarnaast zijn in de afgelopen jaren vele studies verricht met deze tracer die voornamelijk intraveneus werd, ook hier zijn alleen minimale bijwerkingen gezien. Wij verwachten dus dat het risico voor de patiënt verwaarloosbaar klein zal zijn.

Cetuximab-800CW is in de fase 2 studie bij 15 patiënten topicaal gesprayd waarbij geen bijwerkingen gezien werden. Evenals voor bevacizumab-800CW, zijn in de afgelopen jaren vele studies verricht met cetuximab-800CW waarbij de tracer voornamelijk intraveneus werd toegediend. Ook hier zijn alleen minimale bijwerkingen gezien. Wij verwachten dus dat het risico voor de patiënt verwaarloosbaar klein zal zijn.

Wat nieuw is in deze studie is dat we in een subgroep beide tracers gecombineerd willen toedienen. Aangezien het beide monoclonale antilichamen zijn wordt het niet verwacht dat deze tracers een interactie met elkaar kunnen hebben. Hier is ook nooit melding van gemaakt dat deze tracer een farmacologische interactie met elkaar kunnen hebben. Daarnaast is de systemische opname van de tracers zeer laag en blijft deze ook laag wanneer een dubbele dosering tracer toegediend zal worden.

Het extra risico wat de patiënt loopt door het nemen van extra biopsies is minimaal. Er is een kleine kans op bloeding maar uit ervaring stopt dit vanzelf. Mocht deze complicatie zich voordoen dan heeft de MDL-arts diverse manieren om dit adequaat op te lossen. Dit is ook een weinig voorkomende complicatie en kan daarom als verwaarloosbaar risico worden beschouwd. Het extra risico op perforatie of bloeding bij een EMR/ESD is < 1 % en ook hier kan de MDL-arts adequaat op handelen. Daarnaast is een EMR/ESD standaardbehandeling voor dysplastische slokdarmlaesies.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1

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)

- Patiënten met Barrett slokdarm zonder dysplasie en met verdenking op of gediagnosticeerde laaggradige of hooggradige dysplasie of oppervlakkig slokdarm adenocarcinoom die gepland zijn voor een diagnostische of therapeutische endoscopie.
- Geschreven informed consent verkregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten onder de leeftijd van achttien
- Submucosale en invasieve slokdarmcarcinomen met TNM classificatie hoger dan T1.
- Eerdere radiotherapie voor slokdarmkanker
- Bekende immunoglobuline allergie
- Eerdere chemotherapie, immunotherapie of gerelateerde chirurgie
- Eerdere behandeling met bevacizumab of cetuximab
- Medische of psychische aandoeningen waardoor patiënt niet in staat is om informed consent af te geven.
- Zwanger of patiente die borstvoeding geeft

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2023
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Een klinisch therapeutische endoscoop;een fiberbundel voor het uitvoeren van fluorescentie endoscopi
Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bevacizumab-800CW
Generieke naam:	Avastin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cetuximab-800CW
Generieke naam:	Erbitux
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2023-503801-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05745857
CCMO	NL83861.042.23