

Multicentrum, semi-blind, gerandomiseerde, gecontroleerde, parallelle armen, klinische studie naar de werking van SGM-101, een fluorochroom-gelabeld anti-carcino-embryonaal antigeen (CEA) monoklonaal antilichaam, voor de afbakening van primaire en recidiverende tumor en metastasen bij patiënten die curatieve operatie ondergaan voor colorectale kanker.

Gepubliceerd: 09-01-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

The primary objective of this clinical trial is to assess the performance of SGM-101 in the intraoperative detection of resection margins and metastases in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer. SGM-101 will be administered as a...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54662

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SGM-CLIN03

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

colorectale kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SurgiMab

Overige ondersteuning: SurgiMab

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: afbakening, anti-carcino-embryonaal antigen, SGM-101, tumor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primary efficacy endpoint P1 (detection rate):

Detection rate: P1E1

Proportion of patients who have in whom NIR

allowed to:

1. achieve tumor free surgical margins of

lesions identified before the use of NIR,

when WL did not (R0 resection)

AND/OR

1.2. identify and resect at least one

additional biopsy/ resection

identified under NIR but not under

WL that are true positives positive

(TP).) tumor lesion in patients in which

WL allowed to achieve tumor free

margins for all lesions identified before

the use of NIR

AND/OR

3. identify and resect at least one

additional true positive (TP) tumor

lesion in patients undergoing a

debulking surgery before a HIPEC

procedure.

The three individual components of E 1 (E1.1 , E 1.2

and E 1.3) will also be analyzed separately

1. PROTOCOL SUMMARY

1.1. SYNOPSIS

Key secondary efficacy endpoint P2 (conservative surgery benefit):

The key secondary efficacy endpoint is aggregated at the patient level and

corresponds to the rate of

patients who have more [WL positive, NIR negative, pathology negative lesions]

(NIR true negatives)

than [WL negative, NIR positive, pathology negative] (NIR false positive)

lesions, i.e. a net benefit in

numbers of negative lesions wrongly resected.

Secundaire uitkomstmaten

Assessment at the zone of interest level: For each zone of interest, a

fluorescence outcome will

be derived as either

- positive (if the use of fluorescence led to a change in the surgical plan or

post-surgery

management of the patient that was beneficial, e.g. identification and

resection of a

metastatic lesion not visible with normal light, i.e. [WL negative, NIR

positive, pathology

positive], identification of R2 margins*)

- negative (if the use of fluorescence led to a change in the surgical plan

that was potentially

deleterious, e.g. resection of some fluorescent tissue that was considered as

normal with

normal light and is confirmed as non-tumorous by pathology, i.e. [WL negative,

NIR positive,

pathology negative])

- neutral (if the use of fluorescence did not result in a change in the

surgical plan, or if it

induced a change in the plan that was neither beneficial nor detrimental).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Technological advances have been made in cancer diagnostics and therapeutics during the last years to compensate for the high rate of death due to cancer over the world. Although modern surgical advancements have improved surgical oncology, adequate tumor visualization remains a limitation preventing total removal of cancer tissue. Surgeons rely primarily on white light reflectance, which limits the differentiation between healthy tissue and tumor and can lead to residual cancer cells inadvertently left behind [1]. Oncologic surgeons agree that advances in fluorescence imaging using targeted probes to enhance the visual capability of the operating surgeon beyond that of white-light reflectance would provide a major opportunity to improve outcomes [2]. The goal of administration of SGM-101 is to provide oncologic surgeons with an intraoperative imaging tool that will offer them pseudo-color distinction between tumor and adjacent normal tissue thus allowing them to visualize and delineate tumors overexpressing CEA, particularly colorectal tumors and their metastases.

Doel van het onderzoek

The primary objective of this clinical trial is to assess the performance of SGM-101 in the intraoperative detection of resection margins and metastases in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer. SGM-101 will be administered as a single intravenous dose, at the optimal dose and according to the schedule determined in the Phase I/II studies.

Onderzoeksopzet

This is a randomized, multicenter, semi-blinded parallel-group, Phase III study on the performance of SGM-101, a fluorochrome-labeled anti-carcino-embryonic antigen (CEA) monoclonal antibody, for the delineation of primary tumor, recurrent disease and metastases in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer. The focus of this trial is on the evidence needed for an indication of improved

visualization based on the concordance between histopathology and tissue fluorescence. The control is standard operating conditions or what can be called white light surgery, and each patient in the SGM-101 arm is his own control. Indeed surgeons will have the possibility to turn the near-infrared camera on and off when they need during the procedure, several times if necessary. Moreover there is no possibility to blind the surgeons in such an imaging procedure as they will know immediately if the patient has received SGM-101 when turning-on the near-infrared light.

300 patients will be randomized with an unbalanced randomization ratio of 4:1 (SGM-101 guided surgery: saline injection and standard surgical treatment). The randomization will be stratified according to two stratification variables:

- tumor location-and-type with the following five categories:
 - o cT4 colon cancer
 - o cT3/4 rectal cancer
 - o recurrent colon cancer
 - o recurrent rectal cancer
 - o peritoneal metastasized colorectal cancer
- geographical region with two categories
 - o USA
 - o Europe.

The objective of the control arm is to assess the influence of the fluorescence on the surgical approach and thus on the safety of each patient. Indeed, for clear ethical reasons, no surgeon shall deliberately minimize the initial resection knowing that the SGM-101 fluorescence would constitute a back-up security on visible defects. Nor shall he be more aggressive in the presence of fluorescence. There will be very clear instructions to follow standard of care tumor assessment (that has to be done in white light at the beginning of every surgical intervention). In the SGM-101 arm the surgeons will have the possibility to assess the presence of additional tumor lesions by use of fluorescence but in no case shall they modify their initial global evaluation routine. Documentation of patients* short-term outcome in both arms shall give sufficient information on a possible surgeons* bias to use an overly-aggressive approach (too much resection) caused by fluorescence.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eligible and consenting patients will be randomized 4:1 to one of two groups (A and B). •
Group A: SGM-101 injection followed by conventional then fluorescence tumor assessment. •
Group B: Saline injection followed by standard surgical treatment - conventional tumor assessment
SGM-101 is a CEA-specific chimeric antibody conjugated with a NIR emitting fluorochrome, developed as an intraoperative imaging agent for the delineation and/or detection of tumors. The SGM-101 active ingredient is a covalent conjugate of the SGM-Ch511 anti-CEA chimeric monoclonal antibody with the fluorochrome BM-104 (Figure 1). The BM-104 fluorochrome is conjugated to free amino groups of the antibody via a stable heterobifunctional linker and an amide bond.

Inschatting van belasting en risico

The issues of possible concern with the use of the SGM-101 and accompanying imaging system are:

- Presence of a camera in the operating room;
- Phototoxicity from the light source;
- Nonspecificity of localization;
- Failure to bind to receptors;
- Fading of the chromophore (photobleaching);
- Inability to excite SGM-101 or to record emission;
- Adverse reactions to SGM-101;
- Adverse events resulting from unnecessary tissue resection.

To maintain a sterile field, the camera will be used initially prior to surgical excision to record the localization of tumors and post-excision to document the status and does not interfere with sterility requirements. Standard hospital procedures to ensure sterilization or masking of the equipment will be employed.

There is a potential for phototoxicity from any light source. The degree of risk is related to the power of the beam and the extent of exposure. Controls will be in place to ensure exposure is limited to what is necessary to capture the images needed.

While SGM-101 appears to specifically localize to colorectal carcinomas, there is a possibility that some patients will have CEA-negative tumors and will not benefit from the use of this agent. The CEA expression of CRC may not be known before surgery but most patients (>90%) will have CEA expressing tumors. In the case where the tumor would not express CEA, SGM-101 would be eliminated with no risk for the patient.

There is no evidence to date of a failure of SGM-101 to bind to CEA in

pre-clinical models, so this remains a theoretical concern. Possible mechanisms would be competitive antagonism with another ligand or a change in the molecule or receptor resulting in altered binding.

Contactpersonen

Publiek

SurgiMab

Parc Club du Millénaire 10
avenue Henri Becquerel 1025
FR

Wetenschappelijk

SurgiMab

Parc Club du Millénaire 10
avenue Henri Becquerel 1025
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten van 18 jaar of ouder;
2. Patiënten moeten zijn ingepland voor een curatieve colorectaal

carcinoomoperatie van primair cT4 coloncarcinoom of primair cT3/4 rectumkanker, recidiverend colorectaal carcinoom of peritoneaal gemetastaseerd colorectaal carcinoom;

3. Vrouwelijke patiënten mogen niet zwanger meer kunnen worden (d.w.z. vrouwen met werkende eileiders die een gedocumenteerde tubaligatie, hysterectomie of ovariëctomie hebben ondergaan of vrouwen die postmenopauzaal zijn) noch borstvoeding geven. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, inclusief vrouwen met een gedocumenteerde afbinding van de eileiders, zullen dat zijn opgenomen op voorwaarde dat ze een negatieve hooggevoelige urine zwangerschapstest of negatief hebben

serumzwangerschapstest op de dag van de injectie en stem ermee in om adequate anticonceptie toe te passen

gedurende 30 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksproduct en 3090 dagen na voltooiing

van injectie. Een postmenopausale toestand wordt gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder een

alternatieve medische oorzaak. Een hoog niveau van follikelstimulerend hormoon (FSH) in de postmenopauzale periode

bereik kan worden gebruikt om een postmenopauzale toestand te bevestigen bij vrouwen die geen hormoon gebruiken

anticonceptie of hormonale substitutietherapie. Echter, bij afwezigheid van 12 maanden

amenorroe is een enkele FSH-meting onvoldoende.

Aanvaardbare vormen van zeer effectieve anticonceptiemethoden zijn methoden die kunnen falen

percentage van minder dan 1% per jaar bij consistent en correct gebruik worden als hoog beschouwd

effectieve anticonceptiemethoden. Dergelijke methoden omvatten:

- Gecombineerde (oestrogeen- en progestageenbevattende) hormonale anticonceptie geassocieerd met

remming van de ovulatie:

- o Mondeling;

- o intravaginaal;

- o Transdermaal.

- Hormonale anticonceptie met alleen progestageen geassocieerd met remming van de ovulatie:

- o Mondeling;

- o Injecteerbaar;

- o Implanteerbaar.

- Spiraaltje (IUD) 2;

- Intra-uterien hormoonafgevend systeem (IUS) 2;

- Bilaterale occlusie van de eileiders 2;

5. ONDERZOEKSBEVOLKING

5.1. INSLUITINGSCRITERIA

SGM-CLIN03 Versie <4.1> - Nederland

SurgiMab 08/02/2023

40

- Mannelijke sterilisatie (met de juiste post-vasectomie documentatie van de afwezigheid van sperma in het ejaculaat). Voor vrouwelijke proefpersonen in het onderzoek, de gesteriliseerde mannelijke partner zou de enige partner voor dat onderwerp moeten zijn.
 - Echte onthouding: wanneer dit in overeenstemming is met de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon en alleen indien gedefinieerd als het afzien van heteroseksuele omgang gedurende de gehele risicoperiode geassocieerd met de studiebehandelingen. Periodieke onthouding (bijv. kalender, ovulatie, symptothermische, post-ovulatiemethodes) en ontwenningverschijnselen zijn geen aanvaardbare methodes van anticonceptie
4. Patiënten dienen in staat en bereid te zijn om een geïnformeerde toestemming te geven voordat de studiespecifieke procedures worden uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere maligniteiten die momenteel actief zijn of in de afgelopen 5 jaar zijn gediagnosticeerd, met uitzondering van adequaat behandelde carcinoma in situ van de baarmoederhals en basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid;
2. Primaire blindedarmkanker;
3. Laboratoriumafwijkingen gedefinieerd als:
 - Aspartaataminotransferase-, alanineaminotransferase-, gammaglutamyltransferase- of alkalinefosfataseniveaus van meer dan 5 keer de ULN of;
 - Totaal bilirubine van meer dan 2 keer de ULN of;
 - Serumcreatinine van meer dan 1,5 keer de ULN of;
 - Plaatjestelling onder de 100 x 10⁹/l of;
 - Hemoglobine onder de 4 mmol/l (vrouwen) of onder de 5 mmol/l (mannen);
4. Bekende positieve test voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAG) of hepatitis C-virus (HCV) antilichaam of patiënten met onbehandelde ernstige infecties;
5. Gebruik van een ander onderzoeksmiddel gedurende 4 weken voor de Injectiedag.
6. Elke aandoening waarvan de onderzoeker van mening is dat deze het welzijn van de patiënt of de studiedoelstellingen in gevaar zou kunnen brengen, zoals een ernstige anafylactische reactie in de medische geschiedenis, een eerdere allergische reactie op SGM-101 of op een van de hulpstoffen die aanwezig zijn in het product of een bekende overgevoeligheid voor muizeneiwitten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-05-2019
Aantal proefpersonen:	150
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:	09-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2019

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-07-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2023
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-000151-40-NL
CCMO	NL68489.058.18