

Multicenter, open-label, gecontroleerde, parallelle armen klinische studie naar de prestaties van SGM-101, een fluorochroom-gelabeld anti-carcino-embryonaal antigeen (CEA) monoklonaal antilichaam, voor patiënten met lokaal gevorderd of teruggekeerd rectumcarcinoom die een curatieve operatie ondergaan.

Gepubliceerd: 18-07-2019 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510768-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deze studie heeft als doel na te gaan of fluorescentie geleide chirurgie uitgevoerd met SGM-101 de R0 resectieratio's kan...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56317

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SGM-101 in lokaal uitgebreide en recidief rectumcarcinoom.

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Endeldarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF, Quest Medical Imaging, SurgiMab

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fluorescentie geleide chirurgie, Rectumcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is gebaseerd op het klinische voordeel van FGOS gecombineerd met SGM-101 als intraoperatief beeldvormingsmiddel. Het overeenkomstige eindpunt is de frequentie van patiënten met R0-resecties.

Secundaire uitkomstmaten

Het effect van fluorescence guided surgery gecombineerd met SGM-101 op intra-operatieve besluitvorming te bepalen. Het corresponderende eindpunt is het klinische voordeel op het niveau van de patiënt; een "positieve" verandering in chirurgisch plan of postoperatief management. Bovendien zal standaardchirurgie worden vergeleken met fluorescence guided surgery en beoordelen of de laatste het mogelijk heeft gemaakt om eventuele additionele histopathologisch bevestigde kwaadaardige laesies te verwijderen en / of minder niet-kwaadaardig weefsel te verwijderen.

Bepalen van de prestaties van SGM-101 bij de intra-operatieve detectie van rectumkanker. Het bijbehorende eindpunt is de verhouding tussen tumor en achtergrond (TBR). Bovendien zal de overeenstemming tussen fluorescerend signaal en histopathologische resultaten worden gedefinieerd.

Om intra-operatieve fluorescentieafbeelding te vergelijken met SGM-101 en histopathologie. De bijbehorende eindpunten zijn de hoeveelheid van vals negatieven, vals positieven, werkelijk negatieven en werkelijk positieven.

Vaststellen van de veranderingen in chirurgische planning door fluorescence guided surgery in combinatie met SGM-101 op mortaliteit en postoperatieve complicaties veroorzaakt door de chirurgische ingreep. De overeenkomstige eindpunten zijn 30-dagen mortaliteit en 30-daagse complicaties om de baten / risicobeoordeling van het gebruik van SGM-101 te onderbouwen.

Om het effect van fluorescence guided surgery gecombineerd met SGM-101 op de algehele en ziektevrije overleving te bepalen en om het effect op lokale recidiefpercentages te bepalen. De corresponderende eindpunten zijn de 2-jarige algehele overleving, 2-jaars ziektevrije overleving en 2-jaars lokale recidiefvrije overleving.

Verdraagbaarheid / veiligheid eindpunten

- (S)AEs

- Gelijktijdig medicatiegebruik

- Vitale symptomen (polsslag, systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk en lichaamstemperatuur)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In het volgende decennium ontwikkelen jaarlijks ongeveer 5000 patiënten rectumkanker. de behandeling van lokaal gevorderde en lokaal recidiverende rectumkanker is geëvolueerd van een louter chirurgische benadering naar een multimodaliteits behandelstrategie. Chirurgie blijft echter de hoeksteen van de behandeling. Aangezien een onvolledige resectie (R +) geassocieerd is met hoge lokale recidiefpercentages en verminderde ziektevrije en algehele overleving, is het bereiken van een resectie met duidelijke marges (R0) de sleutel. Bovendien is het onderscheid tussen tumorrestanten en fibrotisch weefsel, veroorzaakt door neoadjuvante behandeling, vaak moeilijk met preoperatieve beeldvorming (zoals MRI) en peroperatieve visuele en tactiele feedback. Het middel dat in dit onderzoek zal worden bestudeerd, is SGM-101, een CEA-specifiek antilichaam geconjugeerd met een NIR-emitterend deel ontwikkeld door SurgiMab (Montpellier, Frankrijk). De hypothese is dat, na pre-operatieve IV toediening van SGM-101 bij patiënten met (terugkerende) rectale kanker, SGM-101 zich 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.

Near-infrared fluorescentie geleide oncologische chirurgie (FGOS) met behulp van een tumorspecifieke tracer (SGM-101) ontwikkeld door Surgimab kan waardevolle intra-operatieve informatie verschaffen over tumorlocatie en extensiviteit, die moeilijk te detecteren kan zijn met conventionele visuele en tactiele feedback. Daarom zou deze informatie kunnen helpen bij intra-operatieve besluitvorming en daarmee complete resectiemarges en minder uitgebreide operaties bevorderen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510768-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deze studie heeft als doel na te gaan of fluorescentie geleide chirurgie uitgevoerd met SGM-101 de R0 resectieratio's kan verbeteren en het mogelijk maakt om extra kwaadaardig weefsel te vinden in lokaal gevorderde en recidiverende rectumkanker, of om een **positieve** verandering in chirurgisch

plan of postoperatief management te bereiken.

Onderzoeksopzet

Dit is een nationale fase III, multicenter, open label klinische studie naar de prestaties van SGM-101, een fluorochroom-gelabeld anti-carcino-embryonaal antigeen (CEA) monoklonaal antilichaam, voor de afbakening van lokaal gevorderde en recidiverende rectumkanker. Patiënten zullen worden gevolgd voor een totale duur van twee jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De voorgestelde dosis is 10 mg, welke intraveneus toegediend wordt gedurende 30 minuten 4 (+/- 1) dagen voorafgaand aan de operatie. Tijdens de operatie zal een fluorescente beeldvormingssysteem worden gebruikt om tumorweefsel intraoperatief zichtbaar te maken.

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 overgevoeligheidsreacties, 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 en het onderzoeksteam van Catherina Hospital 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 rectumcarcinomen is misschien niet bekend voor de operatie, maar de meeste patiënten (> 90%) zullen waarschijnlijk CEA-uiten hebben.

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 goeddunken 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 kanker.

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 tumor en 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 IORT 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. Patiënten ouder dan 18 jaar;
2. Alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd en alle mannen moeten gedurende 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.
3. Patiënten moeten worden gepland en in aanmerking komen voor een operatie vanwege een klinische diagnose van T3 met een bedreigde CRM- of T4-rectumkanker (lokaal uitgebreid) of recidiverende rectumkanker. (UICC.) TNM classificatie van ziekten voor oncologie. 3e ed. Genève: Wereldgezondheidsorganisatie; 2000)
4. Patiënten moeten in staat en bereid zijn geïnformeerde toestemming te geven vóór onderzoeksspecifieke procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere maligniteiten, op dit moment of in de afgelopen vijf jaar, behalve adequaat behandeld in situ carcinoom van de cervix en basaal of plaveiselcelcarcinoom.
2. Patiënten met een voorgeschiedenis van, of recent gediagnosticeerd met peritoneale metastasen (zelfs die gediagnosticeerd tijdens operaties)
3. Patiënt met een voorgeschiedenis van een klinisch significante allergie.
4. Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, ontbreken effectieve anticonceptie bij mannelijke of vrouwelijke patiënten met reproductief vermogen;
5. Laboratoriumafwijkingen gedefinieerd als:
een. 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 (vrouwtjes) of minder dan 5 mmol / l (mannetjes);
- f. Bekende positieve test voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis-B-oppervlakteantigeen (HBsAG) of hepatitis C-virus (HCV) antilichaam of patiënten met onbehandelde ernstige infecties;
- 6. Elke aandoening die volgens de onderzoeker mogelijk schadelijk is voor het welzijn van de patiënt of de onderzoeksdoelstellingen.
- 7. Eerdere toediening SGM-101

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	04-11-2019
Aantal proefpersonen:	203
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-02-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-05-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-06-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2023
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: 28772

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-510768-21-00
EudraCT	EUCTR2019-001748-23-NL
CCMO	NL69838.056.19
Ander register	NL7653
OMON	NL-OMON28772