

Fluorescentie-geleide resectie van colorectale levermetastasen met behulp van SGM-101 en Indocyanine groen.

Gepubliceerd: 14-08-2023 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Beoordelen van de 'feasibility' van gelijktijdig gebruik van ICG en SGM-101 voor intraoperatieve beeldvorming van colorectale levermetastasen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53182

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SGM-101 en ICG in colorectale levermetastasen

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Metastasen
- Lever en galwegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

lever kanker, uitzaaiingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chirurgie

Overige ondersteuning: subsidies A.Vahrmeijer,Surgimab S.A.S.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fluorescentie, ICG, Levermetastasen, SGM-101

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het gelijktijdige gebruik van ICG en SGM-101 wordt 'feasible' geacht als het aan alle volgende criteria voldoet:

1. Een positieve score op praktische werkbaarheid gemeten met enquête A 'praktische werkbaarheid tijdens chirurgie', gedefinieerd als een gemiddelde score van ten minste neutraal. Deze enquête wordt aan het eind van elke operatie aan de chirurg overhandigd.
2. Een positieve score op de ervaring van de patiënt gemeten met enquête B 'patiëntervaring' (zie paragraaf 8.1.4), gedefinieerd als een gemiddelde score van ten minste neutraal. Deze enquête wordt aan de patiënt overhandigd aan het einde van het laatste infuus (SGM-101).
3. SGM-101: minstens 80% gevoeligheid, als volgt gemeten:
 - Capsulaire laesies die zichtbaar zijn in wit licht worden alleen positief geteld als $TBR \geq 1,5$ in vivo.
 - Subcapsulaire laesies die niet zichtbaar zijn in wit licht worden als positief geteld als:
 - A: $TBR \geq 1,5$ in vivo, OF
 - B: $TBR \geq 1,5$ ex vivo op het hele monster OF
 - C: $TBR \geq 1,5$ ex vivo op broodbroden.

Alle bovenstaande metingen worden uitgevoerd met het Quest Open Camera System.

4. Geen onderlinge beïnvloeding van het fluorescentiesignaal van beide

kleurstoffen binnen de twee verschillende excitatie- en emissiekanalen. Bij macroscopische beeldvorming van broodjes met het Quest spectrumsysteem wordt kruisinterferentie onbelangrijk geacht:

A: Bij het 800nm kanaal is de verhouding tussen het randsignaal (ICG, 800nm) en de tumor (mogelijk door SGM-101, 700nm) (STR) $\geq 1,5$ bij ICG-positieve tumoren.

B: Op het 700nm-kanaal is de verhouding tussen tumor (SGM, 700nm) en randsignaal (ICG, 800nm) (TRR) $\geq 1,5$ in SGM-101 positieve tumoren (gedefinieerd in punt 3).

Haalbaarheid bereikt wanneer we een positief resultaat krijgen op alle vier de items.

Secundaire uitkomstmaten

1. De nauwkeurigheid van ICG, SGM-101 of beide om een irradicale resectie aan te tonen. De nauwkeurigheid omvat het percentage ware positieven, ware negatieven, valse positieven en valse negatieven met bijbehorende gevoeligheid, specificiteit, positieve voorspellende waarde en negatieve voorspellende waarde. Een irradicale resectie kan worden aangetoond door: a. Een fluorescerende hotspot in het wondbed van ofwel ICG, SGM-101 of beide. Als dit resulteert in een reresectie van de hotspot in het wondbed wordt dit gecorreleerd aan de pathologische uitkomst. Als de chirurg niet in staat was om een reresectie van het wondbed uit te voeren, wordt de veronderstelde overeenkomstige locatie op het ex-vivomonster gemarkeerd om deze te correleren aan de pathologie. Een marge van <1 mm wordt geclassificeerd als R1. Als de chirurg een reresectie uitvoert op basis van alleen wit licht (SGM-101 en ICG negatief), wordt dit bovendien genoteerd en gecorreleerd aan de pathologie. b.

Een fluorescerende hotspot op het ex vivo specimen van ICG, SGM-101 of beide.

Deze hotspot wordt gemarkeerd met een steek en gecorreleerd aan de pathologie.

Op dezelfde manier wordt de mogelijke reresectie gecorreleerd aan de pathologie.

2. Overeenstemmingspercentage van ICG, SGM-101, ICG en SGM-101 gecombineerd (beide fluorescent) of ICG en SGM-101 gecombineerd (waarbij slechts één fluorescent is), met histopathologisch resultaat (laesie goedaardig vs. kwaadaardig). Het concordantiepercentage bestaat uit het percentage ware positieven, ware negatieven, valse positieven en valse negatieven met bijbehorende gevoeligheid, specificiteit, positieve voorspellende waarde en negatieve voorspellende waarde.

a. In-vivo: een in-vivo SBR (ICG)/TBR (SGM-101) van $\geq 1,5$ wordt als positief bepaald voor zowel SGM-101 als ICG.

b. ex-vivo: dit wordt uitgevoerd met het Quest open imaging systeem. Een ex-vivo SBR/TBR van $\geq 1,5$ wordt genoteerd als positief voor zowel SGM-101 als ICG.

c. Ex-vivo broodbroden: Dit wordt uitgevoerd met zowel het ex-vivo Quest open beeldvormingssysteem als met het Pearl beeldvormingssysteem. Een TBR/SBR van $\geq 1,5$ wordt genoteerd als positief voor zowel SGM-101 als ICG.

3. Voor elke laesie zal een TBR (SGM-101) /SBR (ICG) berekend worden in vivo (Quest open camera), ex vivo heel specimen (Quest open camera, Pearl systeem) en ex vivo broodbroodjes (Quest open camera, Pearl systeem).

4. Wijziging van het operatieplan als gevolg van beeldvorming (bijv. uitbreiding van resectieranden, extra resectie, behoud van weefsel) en de correlatie met histopathologie.

5. Enquête C "Tevredenheid van de chirurg en beoordeelde potentie" vragenlijst (zie paragraaf 8.1.4) zal aan het einde van de proef worden overhandigd aan alle chirurgen die minimaal 3 keer hebben geopereerd

binnen deze proef. De uitkomsten zullen worden geanalyseerd. 6. De correlatie beoordelen tussen CEA-expressie in de laesie, uitgevoerd met behulp van immunohistochemische kleuring, en broodbrood TBR (SGM-101) gemeten met het Pearl-systeem. Hierbij ook het effect correleren van: a. Immunohistochemische score voor CEA aan broodbrood TBR. De hoeveelheid CEA-expressie wordt bepaald door immunohistochemie en gekwantificeerd met de immunoreactieve score (IRS). b. Percentage tumor bestaande uit vitale tumorcellen ten opzichte van broodbrood TBR. 7. Effect van tumordiepte op de fluorescentiestatus van ICG/SGM-101 wordt op drie manieren berekend a. Afstand tussen tumor en leveroppervlak beoordeeld door preoperatieve CT of MRI b. Afstand tussen tumor en leveroppervlak zoals beoordeeld door postoperatieve pathologie c. Afstand tussen tumor en dichtstbijzijnde resectiemarge zoals beoordeeld door postoperatieve pathologie 8.1.3 Verkennende eindpunten 1. Het evalueren van de haalbaarheid van een minimaal invasieve diagnostische benadering voor de vroege detectie van colorectale kanker via circulerende tumorcellen en extracellulaire blaasjes. 2. Het evalueren van de haalbaarheid van het gebruik van CTC's en EV's in het bloed van CRC-patie*nten als biomarkers voor vroege detectie van recidief/metastase. 3. Het evalueren van de haalbaarheid van het gebruik van CTCs en EVs uit perifeer bloed voor ziektemonitoring en vroege kankerdetectie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

25-30% van de patie*nten met dikkedarmkanker ontwikkelt colorectale levermetastasen (CRLM). Hoeksteen voor optimale overleving is het bereiken van

radicale chirurgische resecties van alle uitzaaiingen. Om de chirurg te helpen dit te bereiken, is het gebruik van intra-operatieve ICG voor fluorescente tumorafbakening op grote schaal ingevoerd als zorgstandaard. Meerdere internationale onderzoeken hebben aangetoond dat het gebruik van ICG het aantal radicale resecties verhoogt en resulteert in de detectie van extra kwaadaardige laesies die onzichtbaar zijn voor het blote oog. Het aantal fout-positieven is echter nog steeds hoog en hoewel het aantal radicale resecties is toegenomen, is zelfs in een minimaal invasief cohort het percentage onbedoelde R1 nog steeds 8%. Daarom hebben we behoefte aan een aanvullend real-time intra-operatief hulpmiddel om R1-resecties te detecteren, vooral bij patiënten met een a priori hoog risico op R1. Ter illustratie: in een grote gedeelde database van het Erasmus Universitair Medisch Centrum vonden we dat patiënten die neoadjuvante chemotherapie kregen, een resectie ondergingen voor >3 CRLM of patiënten die een lokaal terugkerende levermetastase hadden, onafhankelijk geassocieerd waren met hoge R1-percentages, variërend tussen 23-29%. Daarom stellen we voor om SGM-101, een tumorgerichte (carcinoembryonisch antigeen, CEA) NIR-fluorescentieprobe toe te voegen aan ICG bij patiënten die gepland waren voor een resectie met een hoog risico op R1, om uiteindelijk de R1-ratio te verlagen. Dit is het eerste onderzoek waarbij de haalbaarheid van gelijktijdig werken met de twee fluorescerende kleurstoffen wordt getest. Als de haalbaarheid in deze trial wordt gehaald, is dit een opstap naar een powered trial met als primaire doelstelling het verminderen van het aantal R1-resecties. Een bijkomende verkennende doelstelling van deze studie is het onderzoeken van de haalbaarheid van SGM-101's potentieel om circulerende tumorcellen (CTC's) en van de tumor afkomstige extracellulaire blaasjes (EV's) te isoleren als biomarkers voor CRC. De hoeveelheid CTC's en EV's in de circulatie is sterk geassocieerd met slechte klinische resultaten. Studies hebben aangetoond dat ze informatie bevatten over het moleculaire profiel van de tumor. De toediening van SGM-101 kan de detectie van CEA-positieve CTC's en EV's mogelijk maken.

Doel van het onderzoek

Beoordelen van de 'feasibility' van gelijktijdig gebruik van ICG en SGM-101 voor intraoperatieve beeldvorming van colorectale levermetastasen.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, eenmalige dosis van SGM-101 supplementair aan ICG, verkennend onderzoek in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van SGM-101: 4 (+/-1) dagen voor de operatie wordt de patiënt opgenomen in het ziekenhuis. Vóór elke studiegerelateerde procedure zal schriftelijke geïnformeerde toestemming worden verkregen. De toediening van SGM-101 duurt 30 minuten. Na de

injectie blijven de patiënten ten minste 2 uur ter observatie in het ziekenhuis. Ze zullen enquête B 'patiëntervaring' invullen. Tijdens de operatie zal de fluorescentie in beeld gebracht worden met het Quest spectrum camerasysteem.

Inschatting van belasting en risico

NIR-fluorescentiebeeldvorming met ICG resulteert in verbeterde detectie van CRLM, hoewel er nog verbeteringen mogelijk zijn. Door gebruik te maken van een tumorspecifieke fluorofor, SGM-101, die op een ander golflengtekanaal gevisualiseerd kan worden, willen we de intraoperatieve detectie van CRLM en daarmee het aantal R0-resecties verbeteren. Dit is direct gecorreleerd met een verbeterde algehele overleving. Aangezien ICG momenteel de standaardbehandeling is tijdens oncologische leverchirurgie, vereist deelname aan deze studie slechts een extra bezoek 4 dagen voor de operatie. SGM-101 heeft al een groot potentieel aangetoond in fase I/II-studies en heeft bewezen veilig en effectief te zijn. Er hebben zich geen DLT voorgedaan. Een uitgebreide risicoanalyse wordt beschreven in hoofdstuk 13. De potentie*le voordelen en risico's van intraoperatieve NIR-fluorescentiebeeldvorming tijdens curatieve chirurgische resectie van CRLM met SGM-101: Potentie*le voordelen: - Potentieel verbeterde intra-operatieve visualisatie van lokale tumorstatus en -omvang, en chirurgisch vlak, mogelijk resulterend in: * Lesieverwijdering met grotere precisie; hogere kans op het bereiken van een R0-resectie. Patie*nten die deelnemen aan deze studie zullen intraoperatieve NIR-fluorescentiebeeldvorming ondergaan na injectie van een enkele dosis ICG, wat de standaardbehandeling is in het LUMC, en SGM-101. NIR-fluorescentiebeeldvorming is een klinische technologie waarbij een fluorescentiebeeldvormend middel moet worden toegediend dat kan worden gee*xciteerd bij nabij-infrarode (NIR) golflengten van ~700-800 nm. Na het verlichten van weefseloppervlakken met doordringend NIR-licht om het beeldvormingsmiddel in de weefsels te exciteren, wordt de gegenereerde fluorescentie verzameld om een tweedimensionaal (2D) beeld te vormen dat de weefselafzetting van het beeldvormingsmiddel markeert. Intraoperatieve NIR-fluorescentiebeeldvorming is een extra intraoperatief hulpmiddel voor chirurgen dat hen kan voorzien van real-time visuele verbetering en begeleiding tijdens open en minimaal invasieve (laparoscopische/robotische) ingrepen. NIR-fluorescentiebeeldvorming met SGM-101 wordt gebruikt in combinatie met en als aanvulling op standaard visuele inspectie met wit licht (WLI), IOUS-inspectie en NIR-fluorescentie ICG-inspectie en zal gestandaardiseerde klinische perioperatieve ingrepen niet vervangen. De potentie*le voordelen van NIR-fluorescentie beeldvorming met SGM-101 bovenop ICG tijdens resectie van CRLM moeten gezocht worden in de extra visuele informatie die het genereert voor de chirurg. De geplande resectie zal worden uitgevoerd volgens gestandaardiseerde principes, naast visuele inspectie met wit licht (WLI), palpatie, IOUS en NIR-fluorescentie ICG-beeldvorming, zal NIR-fluorescentie SGM-101 beeldvorming worden gebruikt om de doellaesie(s), infiltratie, radicaliteit te inspecteren en om te screenen op nieuwe (lever)laesies zoals beschreven in sectie 8.3.1. In de recente SGM-101 fase 2 studie, bestaande uit patie*nten met lokaal gevorderde rectumkanker of lokaal terugkerende

rectumkanker, werd vastgesteld dat SGM-101 bij 19% van de patie*nten leidde tot een completere verwijdering van tumorweefsel door het markeren van tumorweefsel dat niet met het blote oog werd waargenomen, waardoor het R0-percentages daalde (12). Daarom vermoeden we dat de toevoeging van SGM-101 aan ICG bij patie*nten met CRLM het potentieel heeft om het R0-percentages te verhogen. Daarom, in het geval dat NIR-fluorescentiebeeldvorming laat zien: 1) extra omvang van de laesie in het chirurgische vlak, of 2) een fluorescerende hotspot in het wondbed die onvolledige tumorverwijdering suggereert of 3) een fluorescerende hotspot op de rugtafel - die beperkte marges of onvolledige tumorverwijdering suggereert - zou de chirurg kunnen besluiten om dit extra weefsel te resecteren wanneer dit veilig en chirurgisch haalbaar is. Alle laesies die verdacht zijn op basis van de standaardzorgbeoordeling worden geresecteerd (WL, ICG, IOUS, preoperatieve beeldvorming), onafhankelijk van de fluorescentiestatus van SGM-101. Wanneer een laesie niet verdacht/zichtbaar is met standaardzorg maar SGM-101 positief is, zal een excisiebiopsie worden uitgevoerd. Een laesie die niet verdacht is in WL, ICG en SGM-101 zal niet worden geresecteerd. Tijdens de standaard follow-up van 6 maanden zal deze laesie worden gecontroleerd en als maligne worden aangemerkt wanneer deze tijdens de follow-up maligne blijkt te zijn. Tot slot kan de chirurg in geval van twijfel een kleine vers ingevroren biopsie (FFS) uitvoeren en deze naar pathologie sturen voor real-time analyse. Afhankelijk van het pathologische resultaat op deze FFS kan de chirurg beslissen hoe hij de fluorescentie beoordeelt. Postoperatief beoordeelt de patholoog, naast de standaard histopathologische analyses, de extra (FLI+, WLI-) biopten/weefsel die afzonderlijk zijn verwijderd op de aanwezigheid van kwaadaardig weefsel. Als uit pathologisch onderzoek blijkt dat het extra (FLI+, WLI-) weggenomen weefsel 'true positive' is, d.w.z. tumor+, kan dit resulteren in een (oncologisch) voordeel voor de patie*nt. Als pathologisch onderzoek uitwijst dat het extra (FLI+, WLI-) weggenomen weefsel 'vals positief' is, is er geen (oncologisch) voordeel. Het extra weggenomen weefsel is minimaal in vergelijking met de omvang van de geplande operatie, de kans op schade door mogelijke weefselverwijdering op basis van een fout-positief signaal kan als minimaal worden ingeschaald. Daarom wordt de potentie*le schade voor de patie*nt verwaarloosbaar geacht in vergelijking met het potentie*le voordeel van een meer volledige verwijdering van het CRLM. Dit onderzoeksgeneesmiddel (SGM-101) en de onderzoeksopzet zijn eerder gebruikt bij patie*nten met dikkedarm- en alvleesklierkanker (fase II), zonder significante geneesmiddelgerelateerde voorvallen, en er werden geen significante veranderingen in vitale functies, ECG of laboratoriumanalyses waargenomen. Hoewel het bij toediening van een onderzoeksproduct mogelijk is dat onbekende bijwerkingen of (hyper)gevoeligheidsreacties optreden. Gebaseerd op ervaring met andere fluorescerende tracers zijn dergelijke reacties over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Het risico op schade in dit onderzoek als gevolg van toediening van deze stof wordt verwaarloosbaar geacht. Momenteel nemen verschillende klinische studies (Fase II en III) patie*nten met colorectale kanker op voor de evaluatie van SGM-101. De multicenter nationale fase II-studie naar lokaal gevorderde rectumkanker en terugkerende rectumkanker (L19-069, NL69838.056.19), die nog open is voor inclusie, heeft als doel het

R1-percentage te verlagen, vergelijkbaar met de voorgestelde studie. De internationale multicentrische fase 3-studie in colorectale kanker is momenteel aan de gang in 10 klinische centra en streeft naar goedkeuring door de FDA (P19.004 en EudraCT 2018-000151-40). SGM-101 wordt tot nu toe goed verdragen en is veilig gebleken bij meer dan >300 patiënten. Alle toedieningen van studiemedicijnen zullen in de kliniek plaatsvinden onder medisch toezicht. De patiënten die een studiemedicijn krijgen, blijven in de kliniek na toediening van het studiemedicijn. Zo kunnen de patiënten tijdens de behandeling nauwlettend worden gevolgd op eventuele bijwerkingen. Als het protocol wordt nageleefd, zullen zorgvuldige observatie en medisch management alle risico's in dit onderzoek minimaliseren. Kwesties die mogelijk zorgen baren bij het gebruik van SGM-101 en het bijhorende beeldvormingssysteem zijn: - Bijwerkingen van SGM-101. - Aanwezigheid en werking van een Near-Infrared-Fluorescence camerasysteem in de operatiekamer; - Niet-specifieke lokalisatie; - Fototoxiciteit van de lichtbron; - Vervagen van de chromofoor (photobleaching); - onvermogen om SGM-101 te exciteren of emissie te registreren; Zoals b

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

drie oktoberstraat 15a
Leiden 2313zl
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

drie oktoberstraat 15a
Leiden 2313zl
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)

In totaal zullen 10 patiënten worden geïncludeerd die gepland zijn voor resectie van colorectale levermetastasen en aan ten minste één van de volgende criteria voldoen: 1. Gepland voor resectie van >3 CRLM of, 2. Voltooide neo-adjuvante chemotherapie, waarvan de laatste kuur binnen 3 maanden voor de operatie werd afgerond of, 3. Gepland voor operatie vanwege een lokaal recidief in de lever

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

1. Patiënten met contra-indicaties voor SGM-101
 - a. Voorgeschiedenis van anafylactische shock;
 - b. Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven (zwangerschap moet worden uitgesloten door een zwangerschapstest binnen twee weken vóór toediening van het conjugaat);
 - c. Bekende positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAG) of hepatitis C-virus (HCV) antilichamen of patiënten met onbehandelde ernstige infecties;
 - d. Eerdere toediening van SGM-101
2. Patiënten met contra-indicaties voor Indocyanine groen:
 - a. Allergie voor schelpen en/of klemmen
 - b. Hyperthyreoïdie
 - c. Bekende allergie voor ICG
3. Elke aandoening die volgens de onderzoeker het welzijn van de patiënt of de doelstellingen van het onderzoek 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:	22-02-2024
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Quest Spectrum Platform imaging system v2/3.0
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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
CCMO	NL84605.058.23