

Multispectrale en bimodale fluorescent geleide chirurgie van het hooggradig glioom met als doel betere beoordeling van tumormarges. Een fase 1, dose finding studie die gebruik maakt van Cetuximab-IRDye800CW gecombineerd met 5-ALA. (*MIRROR study*)

Gepubliceerd: 09-02-2023 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513392-40-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De opzet is een prospectieve, single center fase I feasibility- en dose findings study bij patiënten met hooggradig glioom, om...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53583

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MIRROR-studie

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Hooggradig glioom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 5-ALA., Cetuximab-IRDye800CW, Fluorescent geleide chirurgie, Hooggradig glioom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste onderzoeksparameters zijn het vaststellen van de veiligheid, haalbaarheid en optimale dosering van Cetuximab-IRDye800CW voor fluorescentie geleide chirurgie, in vergelijking met de Standard-of-Care (SOC), 5-ALA fluorescerende tracer .

Secundaire uitkomstmaten

De identificatie van DSC MR beeldvormende biomarkers die voorspellend zijn voor EGFR amplificatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hooggradig glioom is een hooggradig astrocytoom (graad 4) en de meest voorkomende primaire kwaadaardige tumor van het centrale zenuwstelsel, goed voor 14,7% van de primaire hersentumoren per jaar, met een jaarlijkse incidentie van 3,21/100.000. Hooggradig glioom gaat gepaard met een lage totale overleving van ongeveer 15 maanden, met een 5-jaarsoverleving van 5,6% na diagnose.

Vanwege het (intrinsieke) invasieve karakter van een hooggradig glioom in de hersenen zal bijna nooit een volledige chirurgische resectie worden bereikt.

Niettemin speelt chirurgische behandeling nog steeds een belangrijke rol bij de behandeling van hooggradig glioom, aangezien uitgebreide chirurgische resectie een belangrijke prognostische factor is voor betere uitkomsten. De keerzijde van uitgebreide chirurgische behandeling is echter de mogelijke toename van operatie gerelateerde morbiditeit en een afname van de postoperatieve levenskwaliteit. De neurochirurg kan bij gebrek aan contrast het tumorweefsel niet van het gezonde weefsel onderscheiden.

Momenteel wordt 5-aminolevulinezuur (5-ALA) gebruikt voor echte intraoperatieve fluorescerende beeldvorming bij patiënten met een hooggradig glioom. 5-ALA ondersteunt de neurochirurg intra-operatief om tumorweefsel van gezond weefsel te onderscheiden. Het gebruik van 5-ALA voor chirurgie van hooggradig glioom leidt tot een langere progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) na de operatie. 5-ALA heeft echter intrinsieke eigenschappen die het gebruik ervan ongewenst en onpraktisch maken. Zo kunnen bij gebruik van 5-ALA fluorescerende signalen buiten de tumormarges worden waargenomen, wat mogelijk leidt tot hogere percentages postoperatieve en operatie gerelateerde neurologische complicaties.

Er bestaat een duidelijke behoefte aan tumorspecifieke middelen die tijdens de operatie voor HGG kunnen worden gebruikt om de tumor beter af te bakenen, en daardoor een verfijning van de margecontrole tot stand te brengen en de meest volledige maar niet-invalidiserende resectie te bereiken. Verschillende studies hebben het gebruik beschreven van bijna-infrarood (NIR) fluorescent gelabelde antilichamen voor gevoelige en specifieke kankerdetectie tijdens chirurgische oncologische resecties om de margebeoordeling te begeleiden. Optische beeldvorming heeft verschillende voordelen ten opzichte van de huidige methoden voor het visualiseren van tumorkarakteristieken: er wordt geen gebruik gemaakt van ioniserende straling, het levert real-time moleculaire informatie, en het is relatief goedkoop. Door de inherente optische eigenschappen van NIR-fluorescerende kleurstoffen wordt een betere weefselpenetratie bereikt door minder absorptie van NIR-geëmitteerd licht door hemoglobine, terwijl minder autofluorescentie en verstrooiing in het NIR-gebied resulteert in minder niet-specifieke fluorescentie die leidt tot vals-positieve signalen. Deze eigenschappen leiden vaak tot hogere signaal-achtergrondverhoudingen, waardoor het contrast tussen gezond en niet-gezond weefsel wordt verbeterd.

Het Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-gen is een proto-oncogen dat betrokken is bij de pathogenese van kanker en het is bekend dat EGFR-genamplificatie aanwezig is in 40% van de hooggradige gliomen. Vanwege de lage EGFR-expressie in het omringende gezonde hersenweefsel kan EGFR in vergelijking met 5-ALA worden gebruikt voor een betere tumorafbakening en dus een verfijning van de margebeoordeling. Het therapeutische antilichaam dat gericht is tegen EGFR is cetuximab. In deze studie zal GMP fluorescent gelabeld Cetuximab (cetuximab-IRDye800CW) worden onderzocht voor tumorafbakening in hooggradige glioomchirurgie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513392-40-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De opzet is een prospectieve, single center fase I feasibility- en dose findings study bij patiënten met hooggradig glioom, om de veiligheid, haalbaarheid en optimale dosering van Cetuximab-IRDye800CW voor fluorescentiegeleide chirurgie vast te stellen, in vergelijking met de Standard of Care (SOC), 5-ALA fluorescerende beeldvormings agent.

Onderzoeksopzet

Het eerste cohort, dat een predosis van 75 mg Cetuximab gevolgd door 25 mg Cetuximab-IRDye800CW krijgt, zal worden uitgebreid totdat 5 patiënten zijn geïnccludeerd bij wie intraoperatief een fluorescerend signaal is waargenomen of totdat in totaal 10 patiënten geïmaged zijn. Nadat de inclusie van het eerste cohort is voltooid, zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd om te bepalen of een TBR van >2 wordt verkregen. Indien een adequate TBR wordt gevonden (TBR van >2), zal de dosis Cetuximab-IRDye800CW worden gedescalaerd tot 15 mg. Als een inadequate TBR (TBR van <2) wordt gevonden, zal de studie worden beëindigd. Tijdens de tussentijdse analyse zullen DSC-biomarkers van de patiënten uit het eerste cohort worden gecorreleerd met de EGFR-gen amplificatiestatus. Indien een klinisch relevante voorspellende beeldvormingsmarker wordt gevonden, zal deze marker worden gevalideerd en gebruikt voor de stratificatie van patiënten met een HGG die na de interim-analyse worden geïnccludeerd.

In het tweede cohort, dat een predosis van 75 mg Cetuximab gevolgd door 15 mg Cetuximab-IRDye800CW krijgt, zal de inclusie worden voortgezet totdat 5 patiënten zijn geïnccludeerd bij wie intraoperatief een fluorescerend signaal wordt waargenomen of wanneer 10 patiënten in cohort 2 zijn geïnccludeerd. Vervolgens zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd om te bepalen of een TBR van >2 wordt verkregen door intraoperatieve fluorescentie beeldvorming. Indien een TBR van >2 wordt gevonden, vindt uitbreiding plaats van het cohort met de beste TBR, hetzij cohort 1 (25 mg), hetzij cohort 2 (15 mg), totdat 15 fluorescentie positieve patiënten zijn geïnccludeerd of het totale aantal van 21 patiënten is bereikt. Indien geen adequate TBR wordt gevonden (TBR van <2), wordt cohort 1 (25 mg) uitgebreid totdat 15 fluorescentie positieve patiënten zijn opgenomen of het totale aantal van 21 patiënten is bereikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten krijgen - na schriftelijke geïnformeerde toestemming - een intraveneuze injectie met ongelabeld cetuximab en een uur later de fluorescerende tracer cetuximab-IRDye800CW. De toediening van de ongelabelde cetuximab en cetuximab-IRDye800CW zal vooraf worden gegaan door toediening van clemastine 2 mg om de kans op een allergische

reactie zo klein mogelijk te maken. Twee tot vier dagen later wordt fluorescentiebeeldvorming uitgevoerd tijdens en na de operatie, op de afdeling Pathologie. Een gedetailleerde beschrijving van de beeldvormingsprocedures staat in sectie 8.3 van het onderzoeksprotocol. Bovendien kunnen patiënten vrijwillig deelnemen aan de ontwikkeling van een radiomics-instrument, waarvoor zij ongeveer 30 minuten extra MRI-scanning zullen ondergaan, gericht op DSC-biomarkers. Voor dit studieaspect zal aanvullende informed consent worden verkregen.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van deelname bestaat uit een langer opnamebezoek vanwege de toediening van de tracer. Ook zal de chirurgische procedure worden verlengd met ongeveer 15-30 minuten voor het maken van fluorescentiebeelden.

Wanneer de deelnemer besluit dat hij/zij wil deelnemen aan het vrijwillige aspect van de studie, d.w.z. de ontwikkeling van een radiomodel, zal zijn/haar reguliere klinische MRI-scantijd met ongeveer 30 minuten worden verlengd.

Risico's: De risico's voor de deelnemers aan de studie houden voornamelijk verband met de reeds aanwezige risico's van de chirurgische procedure en de toediening van de tracer. Geen enkel preklinisch of klinisch onderzoek meldde meer dan graad 2 bijwerkingen, bovendien werden in deze onderzoeken aanzienlijk hogere doses van het onderzoeksproduct gebruikt. Eerdere studies met cetuximab-IRDye800CW meldden geen met de tracer verband houdende ernstige voorvallen.

Voordeel: Patiënten hebben geen direct voordeel van deze studie. De operatie wordt zoals gewoonlijk gepland. Tijdens de operatie worden geen beslissingen genomen op basis van de fluorescentiebeeldvorming met Cetuximab-IRDye800CW.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

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)

- Bereidt om aan de beperkingen en restricties van het studieprotocol te voldoen
- In staat om vrijwillig het informed consent formulier te tekenen, waarmee de patiënt aangeeft dat hij/zij het doelen procedures die nodig zijn voor deze studie snapt en bereidt is om zich te houden aan de restricties en benodigdheden die zijn benoemd in het informed consent formulier en dit protocol.
- Patienten van ≥ 18 jaar op het moment van tekenen van het informed consent formulier.
- Een vastgestelde vorm van een hooggradig glioom (astrocytoma graad 4 volgens de WHO classificatie) en op de planning om geopereerd te worden
- Levensverwachting van meer dan 12 weken
- Karnofsky performance status van minimaal 70%
- Geen klinisch significante laboratorium afwijkingen, zoals vastgesteld door de onderzoeker
 - o Note: een herhaling van het lab onderzoek is toegestaan binnen het screenings window
- Vrouwelijke deelnemers moeten aan een van de volgende criteria voldoen:
 - o minimaal 1 jaar post- menopausaal (amenorroe >12 maanden) tijdens het moment van screening
 - o chirurgisch steriel (bilaterale oophorectomie, hysterectomie, tubal ligatie)
 - o vrouwen > 18 jaar die vruchtbaar zijn, moeten instemmen met het gebruik van goede anticonceptie gedurende de studie en tot 3 maanden na de studie. Voor studie deelname, zal er een zwangerschapstest in het bloed of de urine worden verricht om een zwangerschap uit te sluiten. Als de deelnemster tijdens de

studie toch zwanger wordt, accepteert ze de mogelijke maternale/foetale risico's die deelname aan de studie met zich meebrengt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gedragmatige of cognitieve beperking of psychiatrische ziekte die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de patient om het studie protocol te begrijpen en zich hieraan te houden beïnvloedt.
- Ontnomen vrijheid door een beslissing van het hof of een spoedeisende situatie
- Insufficiënte veneuze toegang voor studie doeleinden.
- Nauwe relatie met de onderzoeker: een nauwe verwantschap met de onderzoeker, afhankelijk persoon van de onderzoeker (werknemer of student), werknemer van de afdeling die het onderzoek uitvoert (oogheekunde), Tracer of andere belanghebbenden.
- Elke bevinding tijdens het lichamelijk onderzoek of bij doornemen van de medische geschiedenis, die naarmening van de onderzoeker, leidt tot een waarschijnlijke verdenking van ziekte of aandoening die het deelnemen aan deze studie onwenselijk maakt, of die het interpreteren van de resultaten van deze studie mogelijk beïnvloedt of die de patiënt blootstelt aan een hoge kans op complicaties.
- Deelname aan een interventie onderzoek binnen 30 dagen voor tracer toediening waarbij er een medicament (exclusief vitaminen en mineralen) of medical device betrokken is.
- concomittante maligniteiten, inclusief gemetastaseerd colon-, rectum-, borstkanker, niet-kleincellig long carcinoom (NSCLC); primaire epitheliaal ovariumkanker, eierstokkanker, peritoneaal carcinoma, cervix kanker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 10-04-2023
Aantal proefpersonen: 21
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: Cetuximab-IRDye800CW
Generieke naam: Cetuximab-IRDye800CW

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2023
Soort: Eerste indiening
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CTIS

EudraCT

CCMO

ID

CTIS2024-513392-40-01

EUCTR2022-002666-32-NL

NL83364.056.22