

Fase I/II studie met galunisertib in combinatie met capecitabine in patienten met uitgebreid, chemotherapie resistent colorectaal carcinoom en een geactiveerde TGF-beta signatuur.

Gepubliceerd: 30-12-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het primaire doel in fase I van deze studie is om te onderzoeken of de gestelde dosering capecitabine en galunisertib veilig is in patienten met resistente colorectaal carcinomen. Het primaire doel in fase II van deze studie is om een significante...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46888

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M16TGA: Galunisertib en capecitabine in resistente colorectaal kanker

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectaal carcinoom, darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: capecitabine, colorectaal carcinoom, galunisertib, geactiveerde TGF-beta signatuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I: Bepalen van de aanbevolen fase 2 dosering van galunisertib in combinatie met capecitabine in patienten met chemotherapie resistente colorectaal carcinomen met een TGF-beta signatuur.

Fase II: Bepalen van de anti-tumor activiteit, gemeten met response rate van galunisertib in combinatie met capecitabine in patienten met chemotherapie resistente colorectaal carcinomen met een TGF-beta signatuur.

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid van galunisertib in combinatie met capecitabine in deze patientpopulatie
- Anti-tumor activiteit van galunisertib in combinatie met capecitabine, gemeten door responsduur, tijd tot respons, progressie vrije overleving en totale overleving
- Bepalen van farmacokinetisch profiel van galunisertib/capecitabine combinatie
- Onderzoeken van genetische determinanten van respons en resistentie tegen galunisertib/capecitabine combinatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een pre-klinische studie, waarin een RNAi screen werd gebruikt, heeft MED12, een component van het transcriptie MEDIATOR complex geïdentificeerd als determinant voor de respons op chemotherapie zoals 5-fluorouracil. Verlies van MED12 leidt tot een epitheliaal-mesenchymaal transitie fenotype en leidt tot activatie van de tumor groeifactor beta receptor, welke resistentie veroorzaakt tegen verschillende anti-kanker medicijnen. Chemotherapie met 5-fluorouracil leidde in patiënten met een MED12 knockdown colorectaal tumor niet tot veranderingen in ziekte specifieke overleving. In patiënten met MED12 knockdown colorectaal tumor werd er een significante verhoging van ziekte specifieke overleving gezien. Dit duidt erop dat de MED12 knockdown signatuur de respons op 5-fluorouracil kan voorspellen, consistent met de bevinding dat MED12 knockdown interfereert met resistentie voor 5-fluorouracil. Inhibitie van de TGF-beta signalering in MED12 knockdown cellen met de TGF-beta receptor remmer galunisertib kan de resistentie voor 5-fluorouracil in deze tumoren tegen gaan. Daarom is er een sterke rationale om galunisertib met 5-fluorouracil bevattende chemotherapie te combineren in patiënten met capecitabine resistente colorectaal carcinomen met een bewezen MED12 knockdown.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel in fase I van deze studie is om te onderzoeken of de gestelde dosering capecitabine en galunisertib veilig is in patiënten met resistente colorectaal carcinomen.

Het primaire doel in fase II van deze studie is om een significante anti-tumor activiteit een te tonen van capecitabine en galunisertib in patiënten met resistente colorectaal carcinomen met een MED12 knockdown.

secundaire doelen zijn om veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van galunisertib in combinatie met capecitabine te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center farmacologische open-label, niet gerandomiseerde proof of principle studie bestaande uit 2 delen:

Fase I:

Dosering vaststelde van de galunisertib/capecitabine combinatie.

In deze studie zal eerst de veiligheid van de optimale dosering van capecitabine en galunisertib in combinatie vastgesteld worden. Na behandeling van 6 patiënten zal de toxiciteit geëvalueerd worden en besloten worden om wel of niet door te gaan naar fase II.

DOSE-LEVEL 1

Galunisertib zal gedoseerd worden op 150 mg twee x per dag voor de eerste 14 dagen van elke 4 weken durende cyclus. Dit is de maximum getolereerde dosering als monotherapie. Capecitabine zal ook de eerste 14 dagen van elke cyclus gedoseerd worden op 1000 mg/m² twee keer per dag. In geval van toxiciteit zullen de dosering verlaagd worden zoals beschreven in het protocol.

Fase II:

Het optimale dose-level van fase I zal gebruikt worden om anti-tumor activiteit en veiligheid van galunisertib/capecitabine te evalueren. In totaal worden 15 evalueerbare patiënten behandeld in het eerste deel van fase II. Wanneer 2 of meer patiënten een respons laten zien, worden nog 10 patiënten toegevoegd. Wanneer minder dan 2 patiënten respons laten zien, wordt de studie gestaakt. De behandeling wordt als effectief beschouwt als in totaal 6 of meer responsen worden gezien in fase II.

Inschatting van belasting en risico

- bloed afnames voor onderzoek naar farmacokinetiek, farmacodynamiek en farmacogenetica.
- tumor bipten voor start, gedurende en aan het eind van de behandeling voor analyse van biomarkers, genetica en immuuninfiltratie
- de patiënt wordt gevraagd een dagboek bij te houden om hun voeding te noteren en de inname van studiemedicatie.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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. histologisch of cytologisch bewezen CRC;
2. progressieve ziekte of recidief na ten minste 1 lijn chemotherapie (maximum aantal lijnen behandeling is 1 in fase I en fase II van deze studie) met fluorpyrimidine bevattende regimen als monotherapie of in combinatie.
3. gedocumenteerde geactiveerde TGF-beta signatuur, vastgesteld met de gevalideerde assay van Agendia.
4. leeftijd ≥ 18 jaar
5. In de mogelijkheid en het willen geven van informed consent.
6. WHO performance status van ≤ 1 ;
7. LVEF $\geq 55\%$;
8. In de mogelijkheid en bereid tot bloed afnames voor PK en PD analyses.
9. in de mogelijkheid en bereid tot tumorbipten voor, tijdens en aan het eind van behandeling
10. levensverwachting van minstens 3 maanden voor adequate opvolging van toxiciteit- en anti tumor- activiteit.
11. evalueerbare ziekte volgens RECIST 1.1 (meetbare ziekte voor fase II, evalueerbare ziekte is voldoende voor fase I)
12. minimaal acceptabele bloedwaarden
 - a. ANC of $\geq 1.5 \times 10^9 /L$
 - b. trombocyten $\geq 100 \times 10^9 /L$
 - c. leverfunctie met serum bilirubine $\leq 1.5 \times ULN$, ALAT en ASAT $\leq 3.0 \times ULN$, of ALAT en ASAT $\leq 5 \times ULN$ in patiënten met levermetastasen
 - d. nierfunctie met serum kreatinine $\leq 1.5 \times ULN$
 - e. kreatinine klaring ≥ 50 ml/min
13. negatieve zwangerschapstest (urine of serum) voor vrouwelijke patiënten in vruchtbare periode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. elke behandeling met studie medicatie binnen 30 dagen voor start met de eerste dosis van studiemedicatie
2. Bekende of verwachte dihydropirimidine dehydrogenase tekort (Mutant voor DPD*2A genotype, 1236 GA genotype, 1679TG genotype en 2846A>T genotype);
3. symptomatische of onbehandelde leptomeningeale metastasen
4. symptomatische hersenmetastasen. Patienten die eerder behandelde of onbehandelde hersenmetastasen hebben die asymptomatisch zijn in de afwezigheid van corticosteroid behandeling mogen deelnemen. Hersenmetastasen moeten stabiel zijn op beeldvorming. Patienten mogen geen enzym-inducerende anti-epileptica of corticosteroiden gebruiken.
5. Hartaandoeningen in de voorgeschiedenis, inclusief myocardinfart binnen 6 maanden voor start van de studie, onstabiele angina pectoris, NYHA classificatie III/IV congestief hartfalen, of ongecontroleerde hypertensie, grote cardiale afwijkingen, predispositie voor ontwikkelen van aneurysma, inclusief familiale belasting, Marfan syndroom, bicuspidale aorta klep, of bewezen beschadiging aan de grote carciële vaten.
6. Verminderde gastro-intestinale functie of gastro-intestinale ziekte, waardoor de absorptie van orale galunisertib significant wordt verminderd (b.v. ulcererende aandoeningen, ongecontroleerde misselijkheid, braken, diarree)
7. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
8. Radio- of chemotherapie in de laatste 2 weken voorafgaand aan de eerste studie medicatie inname. Palliatieve radiotherapie (1x 8 Gy) is toegestaan.
9. patienten die een operatie hebben ondergaan binnen 2 weken voor start met de studiemedicatie of die nog herstellende zijn van een eerdere operatie.
10. actieve infectie waarvoor systemische antibiotica noodzakkelijk zijn of ongecontroleerde infectieziekten.
11. patienten bekend met hepatitis B of C of HIV1/HIV2
12. Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische codities of afwijkende laboratorium waarden die het risico van meedoen in deze studie verhogen of interfereren met de interpretatie van de studie resultaten, naar mening van de onderzoeker, maken patient niet geschikt voor deze studie
13. Bekende hypersensitiviteit voor de studie medicatie of hulpstoffen.
14. Voor vruchtbare vrouwen: toestemmen met abstinentie of gebruik van contraceptieve methoden met een faalkans van <1% per jaar tijdens de behandel periode en minsten 90 dagen na inname van de laatste dosis galunisertib en/of capecitabine.
15. Voor mannen: instemmen met abstinentie of gebruik van contraceptieve methoden, toestemmen met het niet doneren van sperma.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	galunisertib
Generieke naam:	galunisertib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2016-002349-50-NL
CCMO	NL59103.031.16