

Een fase I studie van SGI-110 gecombineerd met irinotecan, gevolgd door een gerandomiseerde fase II studie van SGI-110 en irinotecan vergeleken met regorafenib of TAS-102 bij voorbehandelde patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Gepubliceerd: 23-01-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Dit onderzoek is opgezet om de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit van SGI-110 in combinatie met irinotecan vast te stellen bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die reeds eerder behandeld zijn met irinotecan.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47325

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CORSICA

Aandoening

- Overige aandoening
- Maagdarmselselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

uitgezaaide dikkedarmkanker

Aandoening

Gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ASTEX therapeutics, Ltd, Johns Hopkins University on behalf of its School of Medicine; Baltimore; VS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemetastaseerd colorectaal carcinoom, Irinotecan, Regorafenib of TAS-102, SGI-110

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1:

- bestuderen van veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie SGI-110 en irinotecan

- de dosis van de combinatie SGI-110 en irinotecan voor Fase II vaststellen

Fase 2:

verbeteren van mediane progressievrije overleving zoals gerapporteerd voor regorafenib of TAS-102 naar 4 maanden voor SGI-110 + irinotecan in patiënten met mCRC die progressief waren onder behandeling met irinotecan.

Secundaire uitkomstmaten

Fase I:

- Bestuderen van veranderingen in globale methylering en expressie op tumor

niveau door SGI-110 en irinotecan behandeling

- Bestuderen farmakokinetische interacties van SGI-110 en irinotecan

Fase II:

- respons evaluatie (volgens RECIST 1.1)
- evaluatie concurrente SGI-110 met irinotecan behandeling versus regorafenib

of TAS-102

- verbetering van mediane overall survival ten opzicht van de huidige 6.4

maanden

- bestuderen van potentiële predictieve biomarkes voor respons en survival op basis van weefsel bij baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gemetastaseerd colorectaal carcinoom is de tweede belangrijkste doodsoorzaak van kankergerelateerde sterfte. De 5-jaars overleving van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte is slechts 8.1%. De mediane overleving met de huidige generatie chemotherapie, inclusief oxaliplatin of irinotecan en ook biologicals zoals bevacizumab en cetuximab is slechts 20-24 maanden. Er is 60% kans op respons op eerstelijns chemotherapie ,maar daalt naar 10% in de tweede lijn. Aangezien er geen therapeutische opties zijn voor patiënten na 2e of 3e lijns therapie (afhankelijk van de KRAS mutatiestatus), is er onderzoek verricht naar DNA methyl transferase inhibitie (DNMTi) therapie. SGI-110 is een DNMTi, waarvan decitabine de actieve metaboliet is. Ishiguro et al. hebben laten zien dat behandeling met decitabine resulteerde in gen herexpressie van bekende tumorsuppressor genen. In in vitro en in vivo modellen nam tumor groei af wanneer decitabine gecombineerd werd met irinotecan of SN-38 (werkzame metaboliet van irinotecan).

In xenograft studies heeft SGI-110 veelbelovende activiteit in zowel hematologische als solide tumoren laten zien. Deze pre-klinische data vormen een sterke basis voor deze studie, die een potentiële nieuwe behandelstrategie

voor mCRC patiënten biedt.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is opgezet om de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit van SGI-110 in combinatie met irinotecan vast te stellen bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die reeds eerder behandeld zijn met irinotecan.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I/gerandomiseerd fase II, open label, multicenter onderzoek, dat in twee delen wordt uitgevoerd. Eerst worden patiënten geïnccludeerd in een Fase 1 studie van SGI-110 gecombineerd met irinotecan volgens een standaard 3+3 design. Nadat de 'maximum tolerated dose' (MTD) is vastgesteld, worden patiënten geïnccludeerd in een 2:1 gerandomiseerde Fase II studie van SGI-110 en irinotecan versus regorafenib of TAS-102.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In Fase I krijgen patiënten SGI-110 (subcutane injectie dag 1-5) en irinotecan (125 mg/m² IV) volgens het dosis escalatieschema conform tabel 2, te vinden op pagina 15 van het protocol. In Fase II krijgen patiënten in onderzoeksarm A de onderzoeksmedicatie SGI-110 (subcutane injectie dag 1-5, dosis vastgesteld in Fase I) gecombineerd met irinotecan (125 mg/m² IV dag (1), 8 en 15) . Patiënten in onderzoeksarm B worden behandeld met regorafenib (tablet van 160 mg/dag, dag 1-21) of TAS-102 35 mg/m² dag 1-5 en 8-12.

Inschatting van belasting en risico

Buiten de reguliere patiëntenzorg vindt er in fase I extra bloedonderzoek voor farmacokinetiek en methyleringsanalyse plaats en worden er twee studie tumorbipten afgenomen. In fase II vind er extra bloedafname plaats voor methyleringsanalyse. Bij een deel van de patiënten zal toestemming worden gevraagd voor afname van 2 studiebipten. Er kunnen bijwerkingen van de systemische therapie optreden en patiënten kunnen bijwerkingen of complicaties van de tumorbipten en of bloedafname krijgen.

Deze studie heeft een sterke pre-klinische basis en biedt een potentiële nieuwe behandelstrategie voor een patiëntengroep met een zeer sombere prognose. De informatie die we opdoen in deze studie heeft potentie om de therapie voor patiënten met therapie-refractair colorectaal carcinoom te verbeteren en kan van baat zijn voor patiënten die in de toekomst met colorectaal carcinoom gediagnosticeerd worden. De risico's van deelname aan de studie zijn beperkt, en indien de studiebehandeling effectief blijkt, kan de proefpersoon hiervan profiteren.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Bunting-Blaustein Cancer Reserach building I, Orleans Street 1650
Baltimore MD 21231
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Bunting-Blaustein Cancer Reserach building I, Orleans Street 1650
Baltimore MD 21231
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)

Histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van colon of rectum.

Patienten in het fase I cohort moeten te bioteren ziekte hebben en 2 onderzoeksbipten kunnen ondergaan.

Patiënten moeten progressieve ziekte hebben gehad op irinotecan in gemetastaseerde setting hebben gehad. (Er is geen limiet aan het aantal voorgaande behandelingen). Ze moeten een levensverwachting van tenminste 12 weken, een ECOG performance status van

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Chemo- of radiotherapie vier weken voor start van de studie,
Hersenmetastasen,
Ongecontroleerde intercurrente ziekte,
Eerdere behandeling met een hypomethylerend medicament,
zwangere vrouwen
Voorgeschiedenis met een andere maligniteit, tenzij reeds tenminste 5 jaar ziektevrij
HIV positieve patiënten die behandeld worden met HAART
Eerdere behandeling met zowel Regorafenib als TAS-102. (betreft alleen fase II - indien
patient met een van beide is behandeld, moet hij met de ander behandeld kunnen worden)
Ziekenhuisopname voor een acuut medische probleem in de 4 weken voor de
screeningsvisite
Symptomatische ileus in het half jaar voor inclusie. Patient die chirurgische correctie van de
obstructie hebben ondergaan, kunnen binnen 6 maanden eligible zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-06-2014
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	campto
Generieke naam:	irinotecan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lonsurf
Generieke naam:	TAS-102
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SGI-110
Generieke naam:	SGI-110
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	stivarga
Generieke naam:	regorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-003184-62-NL

NCT01896856

NL45922.029.13