

Een open-label, gerandomiseerd, fase-III-onderzoek waarin S95005 (trifluridine/tipiracil) plus bevacizumab vergeleken wordt met capecitabine plus bevacizumab bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met uitgezaaide dikkedarmkanker die niet in aanmerking komen voor intensieve behandeling.

Gepubliceerd: 05-03-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De superioriteit aantonen van de combinatie S95005 + bevacizumab tov capecitabine + bevacizumab wat betreft PFS (progression free survival) in eerste lijn behandeling van patiënten met niet resecteerbare gemetastaseerde colorectale kanker die geen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52901

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SOLSTICE studie

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

uitgezaaide dikkedarmkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Servier R&D Benelux

Overige ondersteuning: Institut de Recherches Internationales Servier

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dikkedarm, kanker, uitgezaaid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS (progression-free-survival), op basis van evaluatie door de onderzoeker.

Secundaire uitkomstmaten

OS, ORR, DCR, DoR, TTF, veiligheid en tolerantie, QoL questionnaires

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Weinig klinische studies werden tot nog toe uitgevoerd in fragiele, oudere en/of niet fitte patiënten met standaard volle doses irinotecan of oxaliplatine combinatie chemotherapie. Er is een hoge nood om studies uit te voeren in deze specifieke patiëntenpopulatie om een nieuwe therapeutische optie te kunnen bieden.

S 95005 is een oraal toegediende combinatie van trifluridine of FTD (thymidine nucleosideanaloog) en tipiracil hydrochloride of TPI (thymidine phosphorylase inhibitor). De co-administratie van TPI met FTD voorkomt de snelle afbraak van FTD en leidt tot een significante verhoging van de systemische blootstelling aan FTD. Na opname in de kankercellen, wordt FTD geïncorporeerd in het DNA en komt het tussen de DNA synthese en inhibeert het de celproliferatie. De incorporatie in het DNA is significant hoger in vergelijking met andere nucleosideanalogen. FTD vertoont ook thymidylaat synthase inhibitie (TSI). De resultaten van in vivo studies tonen echter aan dat FTD incorporatie in het DNA het belangrijkste mechanisme is van de antitumor activiteit na orale toediening. Het werkingsmechanisme van S95005 verschilt van conventionele

fluoropyrimidines waarvoor het belangrijkste werkingsmechanisme TSI is. In niet klinische studies vertoont S95005 antitumor activiteit tegen zowel 5-FU sensitieve als resistente CRC cellijnen. S95005 is in verschillende landen goedgekeurd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patienten met geavanceerde mCRC.

Niet klinisch onderzoek toont de superieure anti-tumoractiviteit aan van de combinatie S95005+beva in vergelijking tot de componenten afzonderlijk toegediend.

Voor de huidige studie is de klinische rationale gebaseerd op de resultaten van een investigator geïnitieerde fase I/II studie in Japan van S95005 in combinatie met bevacizumab voor mCRC refractair aan standaard therapieën.

Verder is er een gelijkaardige fase 2 studie die momenteel loopt (CL2-95005-002). De analyse van het primaire eindpunt (100 PFS) toont een mediane PFS van 9.23 maand (95%CI 7.59-11.56) voor S95005+cape ten opzichte van 7.82 maand (95%CI 5.55-10.15) voor cape+beva. De Hazard Ratio aangepast voor stratificatie covarianten was 0.71(95%CI 0.48-1.06). Het secundaire eindpunt van OS was immatuur maar volgde een positieve trend met 18 maand voor S95005+beva vs 16.16 maand voor capecitabine+beva.

Doel van het onderzoek

De superioriteit aantonen van de combinatie S95005 + bevacizumab tov capecitabine + bevacizumab wat betreft PFS (progression free survival) in eerste lijn behandeling van patiënten met niet resecteerbare gemetastaseerde colorectale kanker die geen kandidaat zijn voor intensieve therapie.

Onderzoeksopzet

Een open-label, gerandomiseerd, fase-III-onderzoek waarin S95005 (trifluridine/tipiracil) plus bevacizumab vergeleken wordt met capecitabine plus bevacizumab bij eerstelijnsbehandeling van patienten met uitgezaaide dikkedarmkanker die niet in aanmerking komen voor intensieve behandeling.

854 patienten zullen gerandomiseerd worden in 1:1 ratio.

Stratificeringsfactoren: ECOG status (0 vs 1 vs 2), tumor localisatie (rechts vs links) en reden waarom de patient geen kandidaat is voor intensieve behandeling (klinische conditie vs niet-klinische conditie)

S95005 + bevacizumab = 4 weken cyclus

capecitabine + bevacizumab = 3 weken cyclus

studieschema:

screening, inclusie, randomisatie, bezoek op D1 + D15 van elke cyclus van S95005+beva en van eerste cyclus van cape+beva. In die arm daarna enkel op D1. Tumor metingen om de 8 weken, QoL vragenlijsten om de 6 weken

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bloed- en urinstalen, CT scan met contrastvloeistof, quality of life vragenlijsten.

Inschatting van belasting en risico

Cfr bijwerkingen van medicatie en onderzoeken beschreven in patiënteninformatie.

Contactpersonen

Publiek

Servier R&D Benelux

Rue Carnot 50
Suresnes 92284
BE

Wetenschappelijk

Servier R&D Benelux

Rue Carnot 50
Suresnes 92284
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Getekend informed consent
- Man of vrouw ≥ 18 (of wettelijke leeftijd, naargelang de lokale wetgeving)

4 - Een open-label, gerandomiseerd, fase-III-onderzoek waarin S95005 (trifluridine/t ... 7-05-2025

- Histologisch bevestigde adenocarcinoma van colon of rectum
- Minstens 1 meetbare metastatische lesie aanwezig
- RAS status beschikbaar, gebaseerd op locale biologische evaluatie van tumorbiopsie
- Komt niet in aanmerking voor volle dosis combinatie chemotherapie met irinotecan of oxaliplatin volgens het oordeel van de onderzoeker en de beslissing van een multidisciplinaire meeting (indien georganiseerd in het centrum). Redenen hiervoor kunnen onder andere zijn: leeftijd, performantiestatus, lage tumorlast, comorbiditeit of niet-klinische redenen.
- Komt niet in aanmerking voor curatieve resectie van de metastatische lesies volgens het oordeel van de onderzoeker en de beslissing van een multidisciplinaire meeting (indien georganiseerd in het centrum).
- Geen voorafgaande systemische antikankerbehandeling van uitgezaaide dikkedarmkanker die niet geopereerd kan worden. Voorafgaande adjuvante of neoadjuvante chemotherapie is alleen toegestaan wanneer de patient minstens 6 maanden ziektevrij was na het beëindigen van de chemotherapie.
- In staat om orale medicatie te slikken.
- Geschatte levensverwachting ≥ 12 weken.
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performantiestatus ≤ 2 .
- Toereikende hematologische, nier-, lever- en bloedstollingsfunctie.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben. In het kader van het onderzoek moeten vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden en mannelijke deelnemers met een partner die zwanger kan worden, en hun partner, een zeer doeltreffend anticonceptiemiddel gebruiken tot minstens 6 maanden na de laatste dosis medicatie. Vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken moeten ook een barrièremethode gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medewerking in de studie is onwaarschijnlijk.
- Is zwanger, geeft borstvoeding of kan zwanger worden tijdens de studie.
- Deelname in een andere interventionele studie, ingrijpende operatie, drainage voor ascites, pleurale vochtuitstorting of vochtuitstorting rond het hart, eerdere radiotherapie, binnen de vastgestelde tijdsperiode voorafgaand aan randomisatie.
- Patienten niet hersteld van klinisch relevante niet-hematologische CTCAE graad ≥ 3 toxiciteit van eerdere antikankerbehandeling voorafgaand aan de randomisatie.
- Symptomatische uitzaaiingen in het centraal zenuwstelsel.
- Ernstige ziekte of ernstige medische conditie(s) beschreven in het protocol.
- Erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lactasedeficientie of glucose-galactosemalabsorptie.
- Andere kwaadaardige tumoren, uitgezonderd kwaadaardige tumoren die meer dan 5

- jaar in remissie zijn, baarmoederhalscarcinoom-in-situ die met een gepaste behandeling genezen zijn of basaalcelcarcinomen.
- Behandeling met systemische immuunosuppressieve behandeling (uitgezonderd toediening van steroïden in profylactische setting of in een chronisch lage dosis ($\leq 20\text{mg/dag}$ prednisone equivalent)).
 - Criteria ivm S95005-toediening:
 - . Heeft eerder S95005 gekregen.
 - . Voorgeschiedenis van allergische reacties toegeschreven aan middelen met een gelijkaardige samenstelling als S95005 of een excipient ervan.
 - . Contraindicatie in de SmPC van trifluridine/tipiracil
 - Criteria ivm bevacizumabtoediening:
 - . Voorgeschiedenis van allergische reacties of hypersensibiliteit aan bevacizumab of een excipient ervan.
 - . Voorgeschiedenis van hypersensibiliteit aan Chinese hamster ovarium (CHO) celproducten of andere recombinante humane of gehumaniseerde antilichamen.
 - . Ernstige wond, zweer of botfractuur die niet geneest.
 - . Diep veneuze trombo-embolische aandoening binnen de 4 weken voor randomisatie.
 - . Bekende coagulopathie die het risico op bloedingen verhoogt, bloedende diathese. Andere hemorragie/bloeding CTCAE graad ≥ 3 binnen de 4 weken voor randomisatie.
 - . Contraindicatie in de SmPC van bevacizumab
 - Criteria ivm bevacizumabtoediening:
 - . Voorgeschiedenis van allergische reacties of hypersensibiliteit aan capecitabine of een excipient ervan of fluorouracil.
 - . Voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reactie op fluoropyrimidine behandeling.
 - . Bekende volledige afwezigheid van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activiteit of gedeeltelijke afwezigheid van DPD activiteit, waardoor de startdosis van capecitabine zoals benoemd in het studie protocol, niet toegediend kan worden.
 - . Behandeling met sorivudine of een chemisch verwante analoog, zoals brivudine, binnen de 4 weken voor randomisatie.
 - . Contraindicatie in de SmPC van capecitabine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-04-2019
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	avastin
Generieke naam:	bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	lonsurf
Generieke naam:	trifluridine+tipiracil hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	xeloda
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2022
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-004059-22-NL
CCMO	NL68912.056.19

Resultaten