

Een fase II open-label studie met anti-PDL1 monoclonaal antilichaam, Atezolizumab, in combinatie met bevacizumab in patiënten met gevorderd chemotherapie resistent colorectaal kanker en MSI-like moleculaire signatuur

Gepubliceerd: 20-07-2017 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Het primaire doel van deze studie is om de anti-tumor activiteit te bepalen van atezolizumab in combinatie met bevacizumab in patiënten met chemotherapie resistente CRC en een positieve MSI-like moleculaire signatuur, gedefinieerd door overall...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49178

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M16BAC - VHIO16001 - CT3

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectaal carcinoom, darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vall D'Hebron Institute of Oncology (VHIO)

Overige ondersteuning: EU, Hoffmann-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atezolizumab, Bevacizumab, Colorectaal carcinoom, MSI-like

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is overall response rate, gemeten volgens RECIST versie 1.1.

The primary endpoint is overall response rate (ORR) as measured by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1.

The secondary endpoints for this study are as follows:

- Duration of RECIST response.
- Time to RECIST response.
- Immune-related (ir) response rate as measured by irRC with the use of unidimensional measurement.
- Progression free survival (PFS), defined as time from treatment initiation to progressive disease or death.
- Overall survival (OS), defined as time from treatment initiation to death.
- Safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab as measured by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
- Evaluation of predictive biomarkers correlating with response and resistance.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- duur van RECIST response
- Tijd van RECIST response.
- immuun-gerelateerde response, gemeten met irRC met gebruik van unidimensionele meting.
- progressie vrije overleving, gedefinieerd van tijd vanaf behandeling initiatie tot progressieve ziekte of overlijden.
- Totale overleving, gemeten vanaf start behandeling tot aan overlijden.
- veiligheid van atezolizumab plus bevacizumab, gemeten met CTCAE versie 4.0
- evaluatie van predictieve biomarkers die correleren met respons en resistentie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 4 % van de patienten met een stage IV colorectaal carcinoom (CRC) hebben tumoren met hoge deficienties in het DNA mismatchesch repair systeem. Het moleculaire karakter van deze tumoren is hoge microsateliet instabiliteit (MSI). Agendia heeft een gen expressie signatuur ontwikkeld dat MSI CRC identificeert. Opvallend is dat deze signatuur ook een aantal patienten met een MSI-like fenotype identificeerde, maar deze tumoren zijn microsateliet stabiel (MSS) volgens de standaard diagnostische test. Deze MSI-like tumoren hebben net als de MSI CRCs een hoge mutatie frequentie. Met de zeer sensitieve MSI-like signatuur test van Agendia is het mogelijk om vaker patienten te identificeren met hyper gemuteerde tumoren (20-25% van alle CRCs) dan met de huidige MSI test. Het MSI fenotype wordt ook geassocieerd met mutaties in specifieke oncogenen zoals BRAF (Vilar and Gruber 2010). MSI en andere hyper gemuteerde tumoren hebben een hogere immunogeniciteit in vergelijking met MSS tumoren. Een mogelijke correlatie van hogere immunogeniciteit MSI en andere hyper gemuteerde fenotypes is de aanwezigheid van een groot aantal tumor infiltrerende lymfocyten (Greenison et al. 2003) en een potentiële rol voor PDL-1/PD-1 signalering.

Anti-tumor activiteit, inclusief op RECIST gebaseerde response, werd gezien in patiënten met verschillende tumor types, inclusief colorectaal carcinomen, behandeld met atezolizumab, een anti-PD-L1 antilichaam, in studie PCD4989g. Preliminair resultaten suggereren dat PD-L1 expressie in tumorweefsel wordt geassocieerd met een respons op atezolizumab.

Preliminair klinische data van de dosis-escalatie studie GP28328 zijn beschikbaar van 144 patiënten die minstens 1 dosering van de studiemedicijnen hebben gehad. Dit is een studie waarin veiligheid en farmacologie van atezolizumab in combinatie met bevacizumab, een VEGF remmer, of bevacizumab plus FOLFOX wordt geëvalueerd. De combinatie behandeling werden goed verdragen en de AEs zijn consistent met de bekende bijwerkingen van alle studie medicijnen. In 44 patiënten met CRC werd effectiviteit gezien.

Onze primaire hypothese is dat het toevoegen van bevacizumab aan atezolizumab de effectiviteit vergroot van patiënten met een echte MSI CRC naar patiënten met een MSI-like CRC. Dit potentiële synergistische effect van deze immuun checkpoint remmer en angiogenese remmende medicijnen kan deels verklaard worden door veranderingen in het micro-omgeving, zoals vermindering van vasculaire barrières die T-cel infiltratie voorkomen, in tumoren met een bekende immuun cel infiltratie gelinkt aan een hyper gemuteerd fenotype.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de anti-tumor activiteit te bepalen van atezolizumab in combinatie met bevacizumab in patiënten met chemotherapie resistente CRC en een positieve MSI-like moleculaire signatuur, gedefinieerd door overall response rate (ORR).

This is an international, open-label single arm (non-randomized), one-stage phase II trial (see section 8 for details). Patients potentially eligible for the protocol will have tumor sample pre-screened by Agendia for the MSI-like signature, among others, as part of the MoTriColor project, during first-line standard chemotherapy. If positive for the MSI-like signature, patients will be offered the trial, provided the inclusion criteria are met. The goal is to register 50 MSI-like CRC patients to complete efficacy assessment. Treatment will be administered on Day 1 of each 21 days-cycle (Figure 2) until disease progression as defined by either RECIST 1.1 or irRC criteria (see details later), unacceptable toxicity or withdrawal of consent.

Onderzoeksopzet

Dit betreft een internationale, open-label single-arm, niet gerandomiseerde, een-fase fase II studie. Patiënten met CRC worden gedurende 1e lijns

behnadeling gescreend. Patienten die hieronder progressief zijn en een MSI-like signatuur hebben kunnen geïncludeerd worden. Het doel is om 50 MSI-like CRC patiënten te includeren, die op dag 1 van elke 21 dagen durende cyclus worden behandeld met atezolizumab en bevacizumab tot aan ziekte progressive, onacceptabele toxiciteit of intrekken van toestemming.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met atezolizumab in combinatie met bevacizumab.

Inschatting van belasting en risico

Er zal extra bloed worden afgenomen voor farmacokinetiek, farmacodynamiek en genetica.

Contactpersonen

Publiek

Vall D'Hebron Institute of Oncology (VHIO)

Pg Vall Hebron 119-129
Barcelona 08035
ES

Wetenschappelijk

Vall D'Hebron Institute of Oncology (VHIO)

Pg Vall Hebron 119-129
Barcelona 08035
ES

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)

- Ondertekend informed consent gegeven volgens ICH/GCP en nationale/lokale richtlijnen
- Histologisch of cytologisch bewezen gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC)
- Ziekte progressie of recidief na 1 lijn behandeling voor uitgebreid CRC met fluorpyrimidines bevattende chemotherapie als monotherapie of in combinatie.
- op schrift gedocumenteerd MSI-like gen signatuur, aangetoond met de Agendia test.
- Niet te opereren meetbare ziekte volgens RECIST 1.1
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- WHO performance status 0-1
- in de mogelijkheid en gewillig alle study en follow-up procedures op te volgen
- adequate hematologische en eind-orgaan functie, gedefinieerd bij de volgende laboratorium resultaten (verkregen binnen 28 kalender dagen voor eerste studie behandeling):
 - * ANC > 1500 cellen/ (zonder granulocyt colony-stimulating factor toediening binnen 2 weken voor start van cyclus 1, dag 1)
 - * witte bloedcellen > 2500 / microL
 - * lymfocyten > 300 / microL
 - *trombocyten > 100.000 / microL (zonder transfusie binnen 2 weken voor cyclus 1, dag 1)
 - * hemoglobine $> 9,0$ g/dL
- *ASAT, ALAT en alkalisch fosfatase $< 2.5 \times \text{ULN}$, met de volgende uitzonderingen:
 - i Patient met gedocumenteerde levermetastasen: ASAT en ALAT $< 5 \times \text{ULN}$
 - ii Patient met gedocumenteerde lever en botmetastasen: alkalisch fosfatase $< 5 \times \text{ULN}$
- bilirubine $< 1.5 \times \text{ULN}$. Patient beken met ziekte van Gilbert serum bilirubine $< 3 \times \text{ULN}$ mogen deelnemen.
- INR en aPTT $< 1.5 \times \text{ULN}$, behalve patienten op een stabiele dosering warfarine
- serum albumine > 2.5 g/dL
- kreatinine klaring > 30 mL/min (cockroft gault formule of gebaseerd op 24-uurs urine verzameling)
- voor vrouwen die niet postmenopausaal zijn: toestemming tot sexuele abstinatie, of gebruik van een contraceptie methode die resulteert in een risico $< 1\%$ per jaar gedurende studie behandeling en minstens 6 maanden na de laatste toediening van atezolizumab en bevacizumab. Abstinantie is alleen acceptabele als dit de normale leefstijl van patient is. Periodieke abstinatie

is niet acceptabel.

- Mannen: gebruik van condoom tot minstens 90 dagen na laatste dosis studiemedicatie en niet toegestaan om sperma te doneren. Abstinatie is acceptabel als dit de normale leefstijl van patient is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- elke behnadeling met studiemedicatie binnen 28 dagen voor cyclus 1, dag 1
- wash-out van ≤ 14 dagen na de laatste dosering van eerdere chemotherapie of bevacizumab
- actieve of onbehandelde CNS metastasen, bevestigd met CT of MRI
- oncontroleerbare pleurale of pericardiale effusie of ascites, waarvoor minstens elke maand drainage nodig is.
- levensverwachting minder dan 12 weken
- vrouwen in de vruchtbare periode moeten 7 dagen voor start met studiemedicatie een negatieve zwangerschapstest hebben
- eerdere ernstige allergie, anafylaxie of andere overgevoeligheids reacties gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten
- bekende HIV, hepatitis B/C of actieve tuberculose
- ernstige infectie binnen 4 weken voor start cyclus 1 dag 1
- symptomen van infectie binnen 2 weken voor cyclus 1 dag 1
- significante cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte, zoals NYHA klasse II of hoger, niet stabiele angina, myocardinfarct of CVA binnen 6 weken of instabiele arrhythmien binnen 3 maanden voor cyclus 1 dag 1.
- eerdere allogene stamceltransplantatie of solide orgaan transplantatie
- elke andere ziekte, aandoening of labwaarden die de interpretatie van resultaten of het risico voor de patient verhogen bij deelname aan studie
- eerdere behandeling met CD137 agonisten, anti*CTLA-4, anti*PD-1, or anti*PD-L1 therapeutische antilichamen of immuun gerelateerde pathway targeting medicatie
- huidig of recent gebruik van dipyridamol, ticlopidine, clopidogrel of cilostazol
- onvoldoende behandelde hypertensie (systole > 150 mmHg en/of diastole > 100 mmHg) of voorgeschiednis met hypertensieve crisis of hypertensieve encephalopathie.
- bewezen diathese of klinisch significante coagulopathie
- abdominale of tracheoesofagale fistels of gastro-intestinale perforatie binnen 6 maanden voor start cyclus 1 dag 1
- symptomen van gastrointestinale obstructie of noodzaak tot parenterale hydratatie, voeding of sondevoeding
- non-healing of openstaande wonden, actieve ulcera of onbehandeld botbreuken
- proteinurie
- bekende auto-immuunziekte
- bekende idiopathische pulmonale fibrose, georganiseerde pneumonie,

medicatie-geïnduceerde pneumonitis, idiopatische pneumonitis of bewijs van actieve pneumonitis bij screenings CT-scan

- toediening van systemische immunostimulatoire middelen binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden van het medicijn, wanneer deze langer zijn dan 4 weken, voor start met de studie behandeling
- behandeling met systemische corticosteroiden of andere systemische immunosuppressieve medicatie
- bij gebruik van RANKL-remmer moet overgegaan worden op alternatieven, zoals bisphosphonaten tijdens behandeling met atezolizumab.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	07-03-2018
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Atezolizumab
Generieke naam:	Atezolizumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastin
Generieke naam:	bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2016-002001-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02982694
CCMO	NL59204.031.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-06-2023
Datum resultaten gemeld:	23-01-2025
Totaal aantal deelnemers:	5

Datum eerste publicatie onderzoek

17-05-2024