

OPEN LABEL FASE 2 BASKET TRIAL MET ATEZOLIZUMAB EN TIRAGOLUMAB IN SOLIDE TUMOREN: TIRACAN

Gepubliceerd: 05-07-2023 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512616-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het hoofddoel van het onderzoek is het bepalen van de pathologische respons (de afname van de tumor bij microscopisch onderzoek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53466

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TIRACAN

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Kanker, Solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medische Oncologie

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie, Hoffman - La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atezolizumab, Kanker, tiragolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Pathologische respons van de primaire tumor bij patiënten met hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom en het responspercentage gemeten volgens RECIST 1.1 en iRECIST bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde MSI-H tumoren, uitgezaaid melanoom en patiënten met een lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumor die, naar de mening van de onderzoeker, op basis van beschikbare wetenschappelijke gegevens, baat kan hebben bij behandeling met anti-PD-L1 immunotherapie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn bijwerkingen gescoord volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 5.0, ziektevrije overleving bij patiënten met hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom, algehele respons, progressie-vrije overleving en duur van de respons bij de patiënten in cohort 2, 3 en 4, evenals de correlatie tussen de expressie van de eiwitten TIGIT, PD-1, PD-L1 en CD8 op tumorweefsel en pathologische en radiologische respons.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tumor immunotherapie heeft aangetoond dat therapieën die gericht zijn op het versterken van de reacties van T-cellen tegen kanker, kunnen resulteren in een significant overlevingsvoordeel bij personen met gevorderde stadia van kanker.

De meest gebruikte immunotherapie-medicijnen binden aan de eiwitten programmed

2 - OPEN LABEL FASE 2 BASKET TRIAL MET ATEZOLIZUMAB EN TIRAGOLUMAB IN SOLIDE TUMOREN ...

3-05-2025

death-ligand 1 (PD-L1) of programmed cell death protein 1 (PD-1). Deze binding zorgt ervoor dat de rem op het immuunsysteem die de binding van PD-L1 en PD-1 ontstaat er niet meer is. Hiermee wordt het immuunsysteem dus geactiveerd en kan er een anti-tumor reactie ontstaan. Niet alle patiënten reageren op anti-PD-1- of anti-PD-L1-behandeling en daarom zijn combinaties van immunotherapie-geneesmiddelen onderzocht en effectiever gebleken dan monotherapie. Deze combinaties verhogen echter ook de kans op immuun bijwerkingen. Mogelijke strategieën om dit probleem op te lossen zijn het ontwikkelen van minder toxische combinaties van immunotherapie. Het T-cel-immunoreceptor met immunoglobuline en ITIM-domein (TIGIT) eiwit is ook een doelwit voor immunotherapie. Het TIGIT eiwit komt meer voor dan in andere weefsels in verschillende vormen van kanker, waaronder melanoom, hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom en hoog microsatelliet instabiel (MSI-H) darmkanker. De combinatie van het anti-TIGIT-geneesmiddel tiragolumab met het anti-PD-L1-geneesmiddel atezolizumab verhoogde de totale responskans met 15,1% in vergelijking met atezolizumab alleen in een fase 2 onderzoek met 135 niet-kleincellige longkankerpatiënten, zonder de bijwerkingen te verhogen. In deze studie zullen we de anti-tumoractiviteit en veiligheid van atezolizumab in combinatie met tiragolumab beoordelen bij patiënten met kanker. Ook gaan we eiwitten in de tumor onderzoeken om te bepalen of we kunnen voorspellen welke patiënten zullen reageren op de behandeling met atezolizumab en tiragolumab. Patiënten zullen worden geïnccludeerd in een van de vier cohorten, namelijk: cohort 1, patiënten met een gelokaliseerd hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom die worden behandeld met atezolizumab en tiragolumab gevolgd door een operatie, cohort 2, patiënten met gemetastaseerde MSI-H tumoren, cohort 3, patiënten met niet-radicaal te opereren of uitgezaaid melanoom met toename van ziekte na anti-PD-1 behandeling, of cohort 4, met patiënten met een lokaal gevorderde of gemetastaseerde vorm van kanker voor wie, op basis van beschikbare wetenschappelijke gegevens een behandeling met anti-PD-L1 immunotherapie gunstig kan zijn. Deze gegevens kunnen leiden tot verbeterde, meer op de patiënt afgestemde, vorm van immunotherapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512616-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het hoofddoel van het onderzoek is het bepalen van de pathologische respons (de afname van de tumor bij microscopisch onderzoek) percentage in cohort 1 en de radiologische respons percentage in cohort 2, 3 en 4. De secundaire doelen van het onderzoek zijn de veiligheid van atezolizumab en tiragolumab, de respons percentages gemeten aan de hand van de algehele respons, de ziektevrije overleving, de duur van de respons. De laatste secundaire doelstelling is het bepalen van de correlatie tussen de eiwitexpressie van verschillende eiwitten (TIGIT, PD-1, PD-L1 en CD8) die betrokken zijn bij de immuunrespons van kanker op immunotherapie en de verschillende responspercentages zoals eerder vermeld.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek betreft een open-label fase 2 onderzoek met atezolizumab en tiragolumab. Patiënten in cohort 1 met een operabel hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom zullen twee cycli van de behandeling met atezolizumab en tiragolumab ondergaan voorafgaand aan hun operatie en patiënten in de cohorten 2 tot en met 4 zullen behandeld worden met atezolizumab en tiragolumab tot de ziekte weer toeneemt, ze ernstige bijwerkingen krijgen of tot maximaal twee jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen elke 3 weken atezolizumab en tiragolumab krijgen tot 1) operatie zoals gepland voor gelokaliseerd hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom na 2 kuren, 2) er alsnog een operatie kan plaatsvinden voor de MSI-tumoren, 3) toename van ziekte of bijwerkingen die stopzetting van de behandeling vereisen of 4) maximaal 2 jaar. Bij de start van de behandeling zal archiefweefsel of een tumorbiopsie worden verkregen en er zal eenmalig weefsel worden verzameld tijdens het onderzoek met een biopsie of wanneer er toch een operatie kan plaatsvinden. Tijdens het onderzoek zal bloed worden afgenomen om circulerend tumor-DNA te meten. Tevens zullen tijdens het onderzoek regelmatig CT- of MRI-scans worden gemaakt om te beoordelen of de ziekte toeneemt of afneemt.

Inschatting van belasting en risico

Medisch wetenschappelijk onderzoek op het gebied van tumor immunotherapie heeft aangetoond dat therapieën die gericht zijn op het verbeteren van de reactie van zogenaamde T-cellen tegen kanker, kunnen resulteren in een significant overlevingswinst bij patiënten met kanker. Het remmen van PD-L1 met atezolizumab is bij patiënten met verschillende uitgezaaide vormen van kanker bij wie standaardbehandelingen hebben gefaald effectief gebleken. Voor tiragolumab in combinatie met atezolizumab is dit tot dusver met name in patiënten met niet-kleincellig longkanker aangetoond. Mogelijk biedt de combinatie van beide middelen ook een grotere kans op een respons bij patiënten met andere vormen van kanker.

Er zijn ook risico's verbonden aan dit onderzoek en die worden hier zo goed mogelijk beschreven. Patiënten zijn verplicht materiaal van hun tumor ter beschikking te stellen voor de start van de behandeling en tijdens de behandeling. Voor cohort 1 zal dit weefsel zijn wat eerder is verkregen en het materiaal dat bij de operatie wordt verkregen. Voor cohort 2, 3 en 4 kan ook weefsel worden gebruikt dat eerder met een biopsie werd verkregen, op voorwaarde dat de biopsie werd gedaan op het moment van uitgezaaide of niet radicaal te opereren ziekte. Als dit laatste niet het geval is zal de patient nog een biopsie moeten ondergaan. Op basis van een literatuuronderzoek wordt het risico het biopteren van een tumor als laag beschouwd met een klein risico op significante/grote complicaties (0 tot 1,6%) of overlijden (0 tot 0,48%).

Voor patiënten met hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom is er een risico op

vertraging van de operatie door bijwerkingen van de behandeling met atezolizumab en tiragolumab. Ook is er een risico op toename van ziekte en daardoor het risico dat er geen operatie meer mogelijk is. Deze risico's worden als klein ingeschat vanwege de korte duur van de behandeling met atezolizumab en tiragolumab in de studie.

Bij de patiënten in cohorten 2 tot en met 4 kan er sprake zijn van pseudoprogressie of tumor immuun infiltratie (d.w.z. radiografische toename van het tumorvolume als gevolg van de instroom van immuuncellen). Hierdoor kan het lijken dat de ziekte toegenomen is. Ook kan de ziekte aanvankelijk nog wat toenemen voordat door de immunotherapie er afname gaat optreden. Om te voorkomen dat patiënten te vroeg stoppen met de immunotherapie behandeling kunnen in cohort 2, 3 en 4 proefpersonen de behandeling met atezolizumab en tiragolumab continueren nadat er bij MRI-, of CT-onderzoek toename van ziekte wordt gezien. Omdat het nog niet mogelijk is om op betrouwbare wijze pseudoprogressie of tumor immuun reactie te onderscheiden van echte toename van ziekte, bestaat het risico dat sommige proefpersonen niet reageren op de behandeling maar het wel blijven ontvangen met als risico dat ze daarna door verslechterde conditie niet meer in aanmerking komen voor eventuele andere behandelingen. De artsen die dit onderzoek doen zullen dit met de proefpersonen bespreken. In tegenstelling tot sommige vormen van klassieke chemotherapie, worden atezolizumab en tiragolumab over het algemeen goed verdragen en zijn er weinig bijwerkingen bekend die eventuele vervolghandelingen in de weg zullen staan zoals beenmergproblemen neuropathie en nierfunctieproblemen.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

- Tumor laesies waarvan veilig een histologisch biopt kan worden genomen volgens standaard procedures.
- Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1. Eerder bestraalde laesies kunnen niet als target laesies beschouwd worden.
- Deelname in de GE-269-001 CD8 imaging studie indien er beschikbare slots zijn in deze studie.
- Getekend informed consent.
- Leeftijd ≥ 18 ten tijde van het tekenen van het informed consent.
- Levensverwachting van ≥ 12 weken.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1.
- Adequate orgaan-, en beenmergfunctie zoals hieronder beschreven:
 - o Hemoglobine ≥ 9.0 g/dL
 - o Trombocyten $\geq 100 \times 10^9$ /L
 - o Serum Kreatinine ≤ 1.5 x de bovengrens van normaal of een berekende geschatte glomerulair filtratie volume van > 30 mL/min/1.73 m².Een bepaling van de nierfunctie met behulp van een gemeten 24h urine kreatinine klaring mag de berekende klaring vervangen om aan de inclusive criteria te voldoen.
- o Adequate lever functie:
 - * Totaal bilirubine ≤ 1.5 x bovengrens van normaal (≤ 3 x bovengrens van normaal als er sprake is van levermetastasen);Patienten met het syndroom van Gilbert hoeven niet aan de criteria van het bilirubine te voldoen mits het totaal bilirubine niet veranderd is ten opzichte van de uitgangssituatie zoals vastgelegd in de medische voorgeschiedenis.
- * Aspartaat aminotransferase (AST) ≤ 2.5 x bovengrens van normaal (≤ 5 x bovengrens van normaal als er sprake is van levermetastasen).
- * Alanine aminotransferase (ALT) ≤ 2.5 x bovengrens van normaal (≤ 5 x bovengrens van normaal als er sprake is van levermetastasen).
- * Alkalisch fosfatase (AFP) ≤ 2.5 x bovengrens van normaal (≤ 5 x bovengrens van normaal als er sprake is van levermetastasen).

- In staat om aan de eisen in het protocol te voldoen.
- Voor vrouwelijke patienten die zwanger zouden kunnen worden en mannelijke patienten met een partner die zwanger zouden kunnen worden, een afspraak (met de patient en/of partner) om een effectieve vorm van anticonceptie (met een risico op falen van 1% per jaar) te gebruiken.
- Voor het hoofd hals plaveiselcel cohort gelden specifieke inclusie criteria.
- cT2-4a, of lymfklier positief resectabel

6 - OPEN LABEL FASE 2 BASKET TRIAL MET ATEZOLIZUMAB EN TIRAGOLUMAB IN SOLIDE TUMOREN ...

HPV-negatief plaveiselcelcarcinoom (orofarynx, larynx, hypofarynx, of onbekende primaire tumor) • geen aanwijzingen voor metastasen op afstand • geen eerdere radiotherapie op het hoofd hals gebied

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Tekenen van een infectie binnen 2 weken voor start met atezolizumab en tiragolumab toediening.
- Eerdere behandeling met immuun checkpoint remmers, inclusief maar niet beperkt tot anti-PD1 en anti-PD-L1 antilichamen (alleen voor cohort 1, 2 en 4).
- Ernstige allergische, anafylactische, of andere overgevoeligheidsreacties op chimere of gehumaniseerde antilichamen of fusie eiwitten.
- Iedere andere ziekte, metabole dysfunctie, bevinding bij lichamelijk onderzoek, of laboratorium onderzoek die doet vermoeden dat er een contraindicatie voor de behandeling met atezolizumab en tiragolumab bestaat, of de interpretatie van de resultaten hinderd of tot een verhoogd complicatierisico bij de patient leidt.
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- Positieve HIV test, actieve hepatitis B (chronisch of acuut gedefinieerd als een positieve hepatitis B surface antigen (HBsAg) gedurende de screening) of hepatitis C. Patienten met een hepatitis B infection in de voorgeschiedenis (gedefinieerd als a positieve hepatitis B core antibody (HBcAb) en afwezigheid van een HBsAg) kunnen geincludeerd worden in de studie. Patienten een positieve hepatitis C antilichaam test kunnen alleen geincludeerd worden met een negatieve hepatitis C RNA PCR.
- Acute of chronisch actieve EBV infectie bij screening. EBV status moet met EBV serologie (anti-VCA IgM and IgG, anti-EA IgG, anti-EBNA IgG) en EBV PCR (plasma of serum) beoordeeld worden. Als EBV serologie een doorgemaakte EBV infectie laat zien, moeten patienten een negatieve EBV PCR (plasma of serum) hebben om geincludeerd te kunnen worden in de studie.
- Actieve tuberculosis.
- Behandeling met systemische immunostimulatoire middelen (inclusief, maar niet beperkt tot interferonen of IL-2). De middelen mogen niet worden gebruikt binnen 6 weken of 5 keer de halfwaardetijd van het middel of datgene wat langer is voor de eerste toediening van atezolizumab and tiragolumab.
- Behandeling met systemische immuunsuppressieva (inclusief, maar niet beperkt tot prednisolon, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en anti-tumor necrosis factor (TNF) middelen) binnen 2 weken voor cyclus 1, dag 1, met uitzondering van inhalatie corticosteroiden voor COPD, mineralocorticoiden (zoals fludrocortison) voor patienten met orthostatische hypotensie. Lage dosis corticosteroiden voor bijnierinsufficiëntie and locale steroiden zijn toegestaan.
- Medicatie (zoals een eenmalige dosis dexamethasone tegen misselijkheid) kan toegestaan zijn na overleg met de hoofdonderzoeker.

- Hersenmetastasen en leptomeningeale metastasen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	18-10-2023
Aantal proefpersonen:	97
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tecentriq
Generieke naam:	Atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tiragolumab
Generieke naam:	tiragolumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
8 - OPEN LABEL FASE 2 BASKET TRIAL MET ATEZOLIZUMAB EN TIRAGOLUMAB IN SOLIDE TUMOREN ...	
3-05-2025	

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
CTIS	CTIS2024-512616-21-00

Register

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2021-006894-48-NL

NCT05483400

NL82143.042.22