Synopse

Titel	AZURITE - Registerplattform Kolorektales Karzinom Clinical research platform for molecular testing, treatment, quality of life and outcome of patients with metastatic colorectal cancer receiving systemic therapy
Studiendesign	Nationale, prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie (Tumorregister)
Indikation	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (Stadium IV) zu Beginn ihrer ersten systemischen Behandlung für die metastasierte Erkrankung.
Behandlung und Follow Up	Behandlung entsprechend der Entscheidung des behandelnden Arztes und der Bedürfnisse des Patienten. Routineversorgung gemäß Zentrenstandard.
Anzahl der Patienten	1000 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom aus ca. 150 Zentren (Kliniken, onkologische Schwerpunktpraxen, niedergelassene Onkologen).
Zweck und Rationale	In den vergangenen Jahren wurden viele Fortschritte in der Diagnostik und der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) erzielt. Neue Therapieansätze führen zu einem erhöhten Einfluss von Biomarkern auf die Therapieentscheidung. Die Behandlungsoptionen für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die eine systemische Erst- und Zweitlinientherapie erhalten, besteht hauptsächlich aus Fluoropyrimidin-. Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien in Kombination mit zielgerichteten Substanzen wie anti-VEGF (Bevacizumab, Aflibercept), anti-VEGFR (Ramucirumab) und anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab) Antikörpern. Trifluridin/Tipiracil wurde kürzlich für die Drittlinientherapie zugelassen. Zu beachten ist die Abhängigkeit der Therapieentscheidung von patienten- und krankheitsspezifischen Faktoren, z.B. die Wirksamkeit der anti-EGFR Antikörper bei RAS-Wildtyp Tumoren. Für Patienten mit einer RAS-Mutation werden Chemotherapie-Dubletten oder -Tripletten in Kombination mit Bevacizumab empfohlen, wobei in letzter Zeit immer mehr Bevacizumab Biosimilars zugelassen wurden. Durch die zweifache Inhibierung von BRAF (Encorafenib) und EGFR (Cetuximab) wurde die erste effektive zielgerichtete Therapie gegen BRAF-mutiertes mCRC in Europa zugänglich. Etliche neue Therapieansätze werden in klinischen Studien untersucht und befinden sich kurz vor der EMA Zulassung. Immuntherapien (Pembrolizumab, Nivolumab ± Ipilimumab) beim Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder einer Mismatch-repair-Defizienz (dMMR) wurden bereits für Patienten mit mCRC von der FDA zugelassen. Die Kombination von Durvalumab

	und Tremelimumab hat bei Patienten mit einer Mikrosatellit-Stabilität und einer hohen Tumormutationslast (TMB) eine gute Wirksamkeit gezeigt. Die Wirksamkeit von Trastuzumab und Lapatinib/Pertuzumab in HER2-positiven Patienten wird derzeit untersucht. Ein neuer Therapieansatz mit Cetuximab und anti-PD-L1 Avelumab hat sich als effektiv und gut erträglich in chemorefraktären RAS/BRAF-WT Patienten mit mCRC erwiesen. Erste $KRAS^{G12C}$-Inhibitoren befinden sich in der Entwicklungsphase. Die neuen verschiedenen Behandlungsoptionen für das metastasierte kolorektale Karzinom wirken sich somit auf die Therapieentscheidung, Relevanz von Biomarkern, Behandlungsrealität und Nebenwirkungen aus. Systematische, prospektive, longitudinale Kohortenstudien bieten eine systematische Sammlung von klinischen und epidemiologischen Patientendaten aus der klinischen Routine, in der die soziodemografischen und klinischen Patientencharakteristika oft von denen in randomisierten klinischen Studien abweichen. Die Registerplattform AZURITE ist das Nachfolgeprojekt des in 2006 gestarteten Registers TKK (NCT00910819) und stellt Real World Daten zur Behandlungsrealität multizentrisch und sektorenübergreifend in Deutschland bereit. AZURITE wird zeigen, ob und wie sich die Therapieentscheidungen und die Häufigkeit der Biomarker-Testungen im zeitlichen Verlauf verändern und wird die Wirksamkeit von verschiedenen Behandlungen für das metastasierte kolorektale Karzinom in der klinischen Routine untersuchen. Zusätzliche Module sind eine dezentrale Biobank für zukünftige translationale Forschung und eine Patientenbefragung in der klinischen Routine.
Zielparameter	• Beschreibung der Behandlungsrealität (systemische Behandlung und sequentielle Therapien) in Deutschland • Beschreibung der Häufigkeit und Ergebnisse der Biomarker Testung in der klinischen Routine • Beschreibung der Patientencharakteristika • Beschreibung der Tumorcharakteristika • Beschreibung der Art der vorausgegangenen Therapien, inklusive neoadjuvante und adjuvante Systemtherapie • Beschreibung relevanter Operationen und Radiotherapien • Beschreibung von sekundären Resektionen von Leber- oder Lungenmetastasen in kurativer Intention • Beschreibung der Faktoren, die zu einer Therapieentscheidung führen • Beschreibung und Beurteilung der Wirksamkeit (Effectiveness) von systemischen Therapien (Ansprechraten, progressionsfreies und Gesamtüberleben) gesamt und in verschiedenen Subgruppen • Beschreibung tumorbezogener Symptome

	• Analyse des Prognose Scores (mCCS) mit kürzlich zugelassenen Behandlungen und Identifizierung von weiteren Prognosefaktoren
	• Modul Patientenbefragung (PRO-Modul):
	  ○ Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf der Krankheit
	  ○ Vergleich der PRO Parameter zwischen unterschiedlichen Behandlungsstrategien
	• Modul Biobank:
	  ○ Etablierung einer dezentralen Biobank für zukünftige translationale Forschungsobjekte

Einschlusskriterien	• Histologisch gesichertes, metastasiertes (Stadium IV) kolorektales Karzinom (Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und potenziell kurativer Intention sind zum Einschluss erlaubt)
	• Alter ≥ 18 Jahre
	• Geplante systemische Therapie für die metastasierte Erkrankung
	• Schriftliche Patienteneinwilligung
	  ○ Patienten mit Teilnahme an der Patientenbefragung (PRO-Modul): Patienteneinwilligung vor Beginn der systemischen Erstlinientherapie
	  ○ Patienten ohne Teilnahme an der Patientenbefragung (PRO-Modul): Patienteneinwilligung innerhalb von vier Wochen nach Beginn der systemischen Erstlinientherapie

Ausschlusskriterien	• Keine systemische Therapie für das metastasierte kolorektale Karzinom • Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die vor Einschluss eine erfolgreiche Operation erhalten haben und eine adjuvante Chemotherapie beginnen
Dokumentation	Übertragung der Daten aus Krankenakten, Arztbriefen und anderen Dokumenten in ein elektronisches, webbasiertes Dokumentationssystem (EDC Abk. für Electronic Data Capturing). Baselinecharakteristika (demografische, klinische, krankheitsspezifische Risikofaktoren, alle vorausgegangenen Therapien), Entscheidungsprozesse, molekulare Biomarker, alle systemischen Therapien, einschließlich Details zu Operationen, Radiotherapien, und supportive Therapien, Wirksamkeit (Ansprechen, Progression, Überleben) und Krankheitsverlauf werden dokumentiert.
Patientenbefragung (Patient-reported outcomes, PRO)	Die Teilnahme an der Patientenbefragung (PRO-Modul) ist optional. Patientenbefragung zur allgemeinen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, inkl. entitätsspezifisches Modul EORTC QLQ-CR29. Die Patienten werden gebeten einen Fragebogen vor Beginn der Erstlinientherapie und dann alle 3 Monate für maximal 3 Jahre auszufüllen.

Molekulare Testung	Aufbau einer Datenbank für künftige translationale Forschung. Alle Patienten werden gebeten, ihre Einwilligung zur Überlassung von routinemäßig gewonnenen Gewebeproben für spätere Forschungsvorhaben zu geben. Im Falle einer Zustimmung, werden Nummer des Befundes und der Probe sowie Kontaktdaten der zuständigen Pathologie erfasst. Solche Forschungsvorhaben sind nicht Teil dieser Registerplattform und bedürfen einer eigenständigen Projektbeschreibung (inkl. Zustimmung einer Ethikkommission).
Auswertung	Jährliche, deskriptive und explorative Auswertungen
Voraussichtlicher Zeitplan	Erster Patienteneinschluss (FPI/FPFV): Q2/2021 Letzter Patienteneinschluss (LPI): Q2/2023 Ende der Nachbeobachtung (LPO) + Survival Update: Q2/2026
Kontakt	Sponsor: iOMEDICO AG, Ellen-Gottlieb-Straße 19, 79106 Freiburg, Germany Projektleitung: Lisa Kruggel, iOMEDICO AG, Freiburg, E-Mail: lisa.kruggel@iomedico.com, Tel: +49 761 15242 87