

STUDIENSYNOPSIS

Randomisierte Studie zur Wirksamkeit von FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab vs. Bevacizumab in der Erstlinien-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit K-RAS-Wildtyp	
Art der Studie	Randomisierte Phase-II-Studie
Studienleitung	Prof. Dr. Volker Heinemann (Leiter der klinischen Prüfung)
Studienziele	<p>Primäres Studienziel</p> <p>Vergleichende Bestimmung der Antitumorwirksamkeit (gemessen anhand der objektiven Remissionsrate) der additiven Gabe eines monoklonalen Antikörpers (Cetuximab vs. Bevacizumab) in Kombination mit der Basischemotherapie FOLFIRI.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Studienziele sind: • Erfassung der progressionsfreien Überlebenszeit • Erfassung der Gesamtüberlebenszeit • Rate an sekundären Resektionen von Lebermetastasen mit potentiell kurativem Ansatz • Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit (NCI-CTCAE-Kriterien)
Patientenzahl	284 auswertbare Patienten (intention-to-treat) pro Behandlungsarm, rekrutiert in ca. 80 Zentren
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Histologisch gesichertes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums - Nachweis des K-RAS- Wildtyp-Status im Tumor (Primärtumor oder Metastase) - Stadium IV - Allgemeinzustand: 0 - 2 (ECOG/WHO) - Für die Applikation einer Chemotherapie geeignet - Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten (Erst- und Zweitlinientherapie) - Alter 18 - 75 Jahre - Stationäre oder ambulante Behandlung - Geschätzte Lebenserwartung > 3 Monate - Vorliegen mindestens einer messbaren Indikatorläsion entsprechend der RECIST-Kriterien. Evaluation der Tumormanifestation 2 Wochen oder weniger vor Aufnahme in die Studie.

	<ul style="list-style-type: none"> - Effektive kontrazeptive Maßnahmen bei Männern und Frauen, soweit die Möglichkeit einer Konzeption besteht - Leukozyten $\geq 3,0 \times 10^9/L$ mit Neutrophilen $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$, Hämoglobin $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ (entspr. 9 g/dL) - Serumbilirubin $\leq 1,5x$ obere Normwertgrenze - ALAT und ASAT $\leq 2,5 \times$ obere Normwertgrenze, bei Vorliegen von Lebermetastasen ALAT und ASAT $\leq 5 \times$ obere Normwertgrenze. - Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ obere Normwertgrenze - Eine Operation muss länger als 4 Wochen, eine Feinnadelbiopsie länger als 1 Woche vor Aufnahme in die Studie zurückliegen. Die Operationswunden müssen komplett verheilt sein. Die Notwendigkeit einer großen Operation im Verlauf der Studie ist nicht zu erwarten, ausgenommen ist eine evtl. Resektion von Lebermetastasen. Sollte die Option für eine sekundär kurative OP bestehen, so sollte Bevacizumab 6 bis 8 Wochen bzw. Cetuximab ca. 2 Wochen vor OP abgesetzt werden. - Relevante Toxizitäten vorheriger Therapien müssen abgeklungen sein
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Nachweis einer K-RAS-Mutation - Vorgegangene Behandlung mit einem gegen das EGFR-Target gerichteten Therapie - Vorgegangene Behandlung mit Bevacizumab - Vorgegangene Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms mit Ausnahme einer adjuvanten Therapie, die mindestens 6 Monate vor Studieneintritt beendet wurde - Experimentelle medikamentöse Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme - Bekannte Hypersensitivität gegen einen Bestandteil der Studienmedikation - Schwangerschaft (Ausschluss durch beta-hCG-Test sicherzustellen) oder Stillen - Bekannte oder klinisch vermutete Hirnmetastasen - Klinisch relevante koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt während der letzten 12 Monate oder hohes Risiko unkontrollierter Arrhythmien - Akuter oder subakuter Darmverschluss oder chronisch-entzündliche Darmerkrankung in der Anamnese oder chronische Diarrhoe - Symptomatische Peritonealkarzinose - Schwere, nicht heilende Wunden, Ulcera oder Knochenfrakturen - Unkontrollierte Hypertonie - Ausgeprägte Proteinurie (nephrotisches Syndrom) - Arterielle Thromboembolien oder schwere Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie (Ausnahme Tumorblutung vor

	<p>der Tumorresektionsoperation)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämorrhagische Diathese oder Thromboseneigung. - Therapeutische Antikoagulation (Marcumar-Therapie, PTT-wirksame Heparinisierung) - Bekannter DPD-Mangel (spezielles Screening nicht erforderlich) - Bekannter Glukuronidierungsdefekt (Gilbert-Meulengracht-Syndrom) (spezielles Screening nicht erforderlich) - Zweitmalignom in der Anamnese während der letzten 5 Jahre, mit Ausnahme eines Basalioms oder eines in-situ-Karzinoms der Cervix uteri, soweit diese kurativ behandelt wurden. - Bekannter Alkohol- oder Drogenabusus - Medizinische oder psychologische Beeinträchtigungen, die eine ordnungsgemäße Einverständniserklärung oder Durchführung der Studie nicht erlauben - Eine signifikante Begleiterkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie ausschließt - Fehlende oder eingeschränkte juristische Geschäftsfähigkeit 																				
Behandlungsgruppen	<p>Arm A:</p> <p>1 Zyklus besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI-Schema, alle 2 Wochen <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Irinotecan 180 mg/m² iv, 30 - 90 min</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Tag 1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Folinsäure (racemisch) 400 mg/m² iv, 120 min</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Tag 1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5-FU 400 mg/m² Bolus</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Tag 1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5-FU 2400 mg/m² iv über 46 h</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Tag 1-2</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Cetuximab initial 400mg/m² als 120 min Infusion, danach jeweils 250 mg/m² iv as 60 min Infusion</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Tag 1 + 8</td> </tr> </table> <p>Arm B:</p> <p>1 Zyklus besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI-Schema, alle 2 Wochen <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Irinotecan 180 mg/m² iv, 30 - 90 min</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Tag 1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Folinsäure (racemisch) 400 mg/m² iv, 120 min</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Tag 1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5-FU 400 mg/m² Bolus</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Tag 1</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5-FU 2400 mg/m² iv über 46 h</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Tag 1-2</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Bevacizumab 5 mg/kgKG iv über 30 bis 90* Minuten</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">Tag 1</td> </tr> </table> <p>* 1. Gabe 90 min, bei guter Verträglichkeit die zweite 60 min, weitere 30 min</p>	Irinotecan 180 mg/m ² iv, 30 - 90 min	Tag 1	Folinsäure (racemisch) 400 mg/m ² iv, 120 min	Tag 1	5-FU 400 mg/m ² Bolus	Tag 1	5-FU 2400 mg/m ² iv über 46 h	Tag 1-2	Cetuximab initial 400mg/m ² als 120 min Infusion, danach jeweils 250 mg/m ² iv as 60 min Infusion	Tag 1 + 8	Irinotecan 180 mg/m ² iv, 30 - 90 min	Tag 1	Folinsäure (racemisch) 400 mg/m ² iv, 120 min	Tag 1	5-FU 400 mg/m ² Bolus	Tag 1	5-FU 2400 mg/m ² iv über 46 h	Tag 1-2	Bevacizumab 5 mg/kgKG iv über 30 bis 90* Minuten	Tag 1
Irinotecan 180 mg/m ² iv, 30 - 90 min	Tag 1																				
Folinsäure (racemisch) 400 mg/m ² iv, 120 min	Tag 1																				
5-FU 400 mg/m ² Bolus	Tag 1																				
5-FU 2400 mg/m ² iv über 46 h	Tag 1-2																				
Cetuximab initial 400mg/m ² als 120 min Infusion, danach jeweils 250 mg/m ² iv as 60 min Infusion	Tag 1 + 8																				
Irinotecan 180 mg/m ² iv, 30 - 90 min	Tag 1																				
Folinsäure (racemisch) 400 mg/m ² iv, 120 min	Tag 1																				
5-FU 400 mg/m ² Bolus	Tag 1																				
5-FU 2400 mg/m ² iv über 46 h	Tag 1-2																				
Bevacizumab 5 mg/kgKG iv über 30 bis 90* Minuten	Tag 1																				

	<p>Fortsetzung der Therapie bis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression des Tumors • Beobachtung einer inakzeptablen Toxizität • Erreichen einer bestätigten CR • Erreichen eines Status der Operabilität • Patientenwunsch zur Beendigung der Therapie • Notwendigkeit des Behandlungsabbruchs gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes
<p>Untersuchungen:</p>	<p>Innerhalb von 14 Tagen vor Therapiebeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vermessung der Referenzläsionen gemäß RECIST-Kriterien (CT Abdomen / Becken, ggf. Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, bei Verdacht auf pulmonale Metastasen, zusätzlich Thorax-CT), Skelettszintigraphie / Röntgen bei V.a. oss. Metastasierung, craniales CT bei V.a. ZNS-Metastasen <p>Innerhalb von 7 Tagen vor Therapiebeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schriftliche Einwilligungserklärung - Anamnese - Begleiterkrankungen und Medikamente - Körperliche Untersuchung einschließlich Messung von Körpergröße, Körpergewicht und Vitalzeichen (Blutdruck und Pulsfrequenz) - Beurteilung des Performance-Status (ECOG-Skala) (Anhang 1) - EKG - Bestehende Symptomatik (NCI CTCAE, V.3) - Vollständiges Blutbild (Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin) - Klinische Chemie (Bilirubin, Kreatinin, ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase, Kalium, Kalzium, Magnesium) - INR - Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) bei gebärfähigen Frauen - Urin-Stix, bei Proteinurie mit >1+ bzw. ≥30mg/dl 24-Stunden-Sammelurin <p>Untersuchungen während der Chemotherapie und</p>

Antikörpertherapie (vor jedem Zyklus):

- Körperliche Untersuchung, Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz), Körpergewicht
- Vollständiges Blutbild (Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)
- Klinische Chemie (Bilirubin, Kreatinin, ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase, Kalium, Kalzium, Magnesium)
- Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten (NCI CTCAE V.3), Begleitmedikation
- ECOG-Performance Status
- Urin-Stix, bei Proteinurie mit >1+ bzw. >30mg/dl 24-Stunden-Sammelurin

Tumorassessment

- Das Tumorassessment gemäß den RECIST-Kriterien erfolgt nach Abschluss von Zyklus 3 (nach 6 Behandlungswochen) und Zyklus 6 (nach 12 Behandlungswochen), danach alle 10 Behandlungswochen (CT Abdomen / Becken, ggf. Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, bei Verdacht auf pulmonale Metastasen zusätzlich Thorax-CT). Es ist vorgesehen, die Bildgebung zusätzlich durch unabhängige Gutachter befunden zu lassen. Darüber hinaus erfolgt die Erfassung und Dokumentation der übrigen Tumormanifestationen sowie der Tumormarker CEA und / oder CA 19-9.

Abschlussuntersuchungen

Bei Abschluss der Behandlung (d.h. bei Eintreten einer Tumorprogression oder bei vorzeitigem Behandlungsabbruch) werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Körperliche Untersuchung einschließlich ECOG Performance Status, Körpergewicht
- Vollständiges Blutbild (Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)
- Klinische Chemie (Bilirubin, Kreatinin, ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase, Kalium, Kalzium, Magnesium)
- EKG
- Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten (NCI CTCAE, V.3)

	<ul style="list-style-type: none"> - Vermessung der Referenzläsion (RECIST) (CT Abdomen / Becken, ggf. Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, bei Verdacht auf pulmonale Metastasen zusätzlich Thorax-CT), ggf. Skelettszintigraphie / Röntgen bei V.a. oss. Metastasierung und cranielles CT bei V.a. ZNS-Metastasen. - Erfassung und Dokumentation der übrigen Tumormanifestationen <p>Follow up</p> <p>Die Tumornachsorge erfolgt alle 3 Monate nach Abschluss der Therapie (bis zum Tode oder aber für maximal 5 Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überlebens- /Krankheitsstatus, ECOG Performance Status - Vermessung der Referenzläsion (RECIST) (CT Abdomen / Becken, ggf. Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, bei Verdacht auf pulmonale Metastasen zusätzlich Thorax-CT), Erfassung und Dokumentation der übrigen Tumormanifestationen, solange noch kein eindeutiger Progressionsbefund unter/nach der 1st-line-Therapie dokumentiert ist. - Erfassung relevanter protrahierter Toxizität - Erfassung der Folgetherapie
Statistische Aspekte:	<p>Es handelt sich um eine randomisierte Phase II-Studie, mit der überprüft werden soll, ob die Kombination aus FOLFIRI und Cetuximab in Bezug auf den Surrogat-Endpunkt Tumorremissionsrate (CR+PR) effektiver ist als die Kombination von FOLFIRI mit Bevacizumab. Um eine Erhöhung der Ansprechrate von 50% auf 62% im Cetuximab-Arm mit einem einseitigen α-Fehler von 5% und einer Power von 80% nachzuweisen, ist in jedem Arm eine Fallzahl von 284 auswertbaren Patienten erforderlich.</p> <p>Die Analyse des primären Zielkriteriums erfolgt anhand des intent-to-treat-Kollektivs mittels Fisher's exact test.</p>

UNTERSUCHUNGSZEITPLAN

	Vor Therapiebeginn (innerhalb von 7 Tagen)	Vor jedem Zyklus	Restaging: Nach 6 und 12 Behand- lungswochen, dann nach jeweils 10 Behandlungs- wochen	Therapie- ende	Follow-up alle 3 Monate (bis zum Tode oder aber für maximal 5 Jahre
Einverständniserklärung	x				
Ein- und Ausschlusskriterien	x				
Anamnese	x				
Körperliche Untersuchung	x	x		x	x ⁵
Körpergewicht	x	x		x	
Körpergrösse	x				
Vitalzeichen (Blutdruck, Puls)	x	x		x	
ECOG Performance Status	x	x		x	x
EKG	x			x	
Vermessung der Referenzläsion (RECIST) (CT Abdomen / Becken, ggf. Röntgen-Thorax in 2 Ebenen)	x ¹		x	x	x ⁶
Skelettszintigraphie / Röntgen bei V.a. oss. Metastasierung	x ¹		x	x	
Cranielles CT bei V.a. ZNS- Metastasen	x ¹		x	x	
Blutbild ²	x	x		x	
Klinische Chemie ³	x	x		x	
INR	x				
CEA und/oder CA 19-9	x		x	x	
U-Stix ⁴	x	x			
Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) bei gebärfähigen Frauen	x				
Relevante Begleittherapie	x	x			
Klin. Symptome/Toxizität (NCI CTCAE)	x	x		x	x
Folgetherapie				x	x

1: Innerhalb von 14 Tagen vor Therapiebeginn, bei Verdacht auf pulmonale Metastasen zusätzlich Thorax-CT

2: Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, neutrophile Granulozyten

3: Bilirubin, Kreatinin, ALAT, ASAT, AP, INR, Kalium, Kalzium, Magnesium

4: bei Proteinnachweis > 30mg oder >1+ im U-Stix: Quantitative Proteinbestimmung im 24h-Sammelurin

5: Nur Überlebens- /Krankheitsstatus

6: Solange noch kein eindeutiger Progressionsbefund unter/nach der 1st-line-Therapie dokumentiert ist