

Deutsche Synopse des Prüfplanes zu AIO-KRK-0207, Version FINAL 3
vom 21. Januar 2010

Titel	AIO-KRK-0207 – Randomisierte, drei-armige Phase III-Studie zur Fluoropyrimidin, /Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierten Induktionstherapie über 24 Wochen gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Fluoropyrimidin/Bevacizumab, Bevacizumab allein oder keiner Erhaltungstherapie gefolgt von einer Reinduktion bei Progression in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom
Sponsor	AIO-Studien-gGmbH Straße des 17. Juni 106 – 108 10623 Berlin Tel.: 030-322932933 Fax: 030-322932943 e-mail: gmbh@aio-portal.de
Studienkoordinator	Prof. Dr. Susanna Hegewisch-Becker Onkologische Schwerpunktpraxis Eppendorf Eppendorfer Landstr. 42 20249 Hamburg Tel.: 040-4602001 od. 040-42916145 Fax: 040-473547 E-Mail: hegewisch@t-online.de
Endpunkte / Ziele	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen der Erhaltungs- und/oder Reinduktionsbehandlung <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit bis zum Therapieversagen ab Registrierung ▪ Toxizität: Häufigkeit, Beginn, Dauer, Schwere ▪ Lebensqualität ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS1) ▪ Progressionsfreies Überleben während der Reinduktionsbehandlung (PFS2) ▪ Objektive Ansprechrates während der ersten Induktion ▪ Objektive Ansprechrates während der Reinduktionsbehandlung ▪ Dauer der behandlungsfreien Zeit / Dauer der Erhaltungstherapie ▪ Sekundärresektionsrate mit kurativem Ansatz ▪ Gründe für das Unterbrechung der Behandlung ▪ Gesamtüberleben ▪ Translationale Forschung: Immunohistochemie, Protein- und Genexpressionsmarker, Proteomanalyse und epigenetische Untersuchungen; Untersuchung auf zirkulierende Tumorzellen.
Evaluierung der Lebensqualität	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterschied bezüglich des Mittelwertes der globalen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30, berechnet als Durchschnitt aller vorhandenen Zeitpunkte von 6 bis 24 Wochen nach Beginn der Erhaltungstherapie oder der Behandlungsunterbrechung <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auswirkungen der palliativen Behandlung auf die Lebensqualität (während der Behandlung im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn) ▪ Lebensqualität während der Erhaltungs- im Vergleich zur Induktionsbehandlung ▪ Evaluation der prognostischen Auswirkungen der Lebensqualität und Vergleich mit dem Performance Status ▪ Korrelation zwischen Ansprechrates und Lebensqualität und zwischen symptomatisch/asymptomatischen Patienten und Lebensqualität <p>Die Lebensqualität wird gemessen unter Verwendung des EORTC QLQ-C30, des neuen kolorektalen Modul CR-29 und der Kurzversion des Progressionsangstfragebogens (FoP-Q) während der Induktionsbehandlung alle 6 Wochen und ab Beginn der Erhaltungstherapie oder der Therapiepause alle 6 Wochen für 24 Wochen (unabhängig von der Tumorprogression).</p>
Patientenzahl	Insgesamt werden 456 Patienten nach 24 Wochen Behandlung unabhängig von vorangegangenen Therapieverzögerungen im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhalten entweder eine der Erhaltungstherapien oder keine Therapie. Patienten, die in die Studie

Deutsche Synopse des Prüfplanes zu AIO-KRK-0207, Version FINAL 3
vom 21. Januar 2010

	<p>aufgenommen wurden und bei denen ein Tumorprogress festgestellt wurde, bei denen eine Resektion (mit kurativer Absicht) innerhalb der ersten 24 Behandlungswochen möglich war oder welche die Therapie mit Capecitabin und Bevacizumab oder 5-Fluorouracil und Bevacizumab permanent beenden mussten, werden nicht randomisiert. Es wird angenommen, dass ca. 40 % der Patienten aufgrund von Tumorresektabilität, Tumorprogression, dauerhafter Behandlungsunterbrechung oder Rücknahme der Einwilligung nicht randomisiert werden können. Somit ist der Einschluss von 760 Patienten notwendig. Die Patienten können nur einmal für diese Studie registriert und randomisiert werden.</p>
<p>Studienablauf</p>	<p>Induktionsbehandlungs- (und Reinduktionsbehandlungs-) Schemata für 24 Wochen: <i>Fluoropyrimidine, Oxaliplatin und Bevacizumab:</i></p> <p>➤ CAPOX <i>Capecitabin 1000 mg/m² zweimal täglich p.o. (gesamte Tagesdosis 2000 mg/m²)</i> Tage 1-14, 22-35 <i>Oxaliplatin 70 mg/m² i.v. über 2 Stunden</i> Tage 1, 8, 22, 29 <i>Wiederholung des Zyklus an Tag 43</i> <i>Bevacizumab 7.5 mg/kg i.v. über 90 Minuten, wenn gut verträglich dann anschließend über 60 und 30 Minuten</i> Tage 1, 22 <i>Wiederholung an Tag 43</i></p> <p>➤ XELOX <i>Capecitabin 1000 mg/m² zwei Mal täglich p.o. (gesamte Tagesdosis 2000 mg/m²)</i> Tage 1-14, 22-35 <i>Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. über 2 Stunden</i> Tage 1, 22 <i>Wiederholung des Zyklus an Tag 43</i> <i>Bevacizumab 7.5 mg/kg i.v. über 90 Minuten, wenn gut verträglich dann anschließend über 60 und 30 Minuten</i> Tage 1, 22 <i>Wiederholung an Tag 43</i></p> <p>➤ FOLFOX6 <i>Oxaliplatin 100 mg/m² i.v. über 2 Stunden</i> Tage 1, 15, 29 <i>(dl-)Folinsäure 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden</i> Tage 1, 15, 29 <i>5-FU 400 mg/m² i.v. Bolus</i> Tage 1, 15, 29 <i>5-FU 2400 mg/m² i.v. über 46 Stunden</i> Tage 1, 15, 29 <i>Wiederholung des Zyklus an Tag 43</i> <i>Bevacizumab 5 mg/kg i.v. über 90 Minuten, wenn gut verträglich dann anschließend über 60 und 30 Minuten</i> Tage 1, 15, 29 <i>Wiederholung an Tag 43</i></p> <p>➤ FOLFOX4 <i>Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden</i> Tage 1, 15, 29 <i>(dl-)Folinsäure 200 mg/m² i.v. über 2 Stunden</i> Tage 1, 2, 15,16, 29, 30 <i>5-FU 400 mg/m² i.v. Bolus</i> Tage 1, 2, 15,16, 29, 30 <i>5-FU 600 mg/m² i.v. über 22 Stunden</i> Tage 1, 2, 15,16, 29, 30 <i>Wiederholung des Zyklus an Tag 43</i> <i>Bevacizumab 5 mg/kg i.v. über 90 Minuten, wenn gut verträglich, dann anschließend über 60 und 30 Minuten</i> Tage 1, 15, 29 <i>Wiederholung an Tag 43</i></p>

Deutsche Synopse des Prüfplanes zu AIO-KRK-0207, Version FINAL 3
vom 21. Januar 2010

	<p>➤ Modifiziertes FOLFOX7 Oxaliplatin 100 mg/m² i.v. über 2 Stunden Tage 1, 15, 29 (dl-)Folinsäure 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden Tage 1, 15, 29 5-FU 3000 mg/m² i.v. über 46 Stunden Tage 1, 15, 29 Wiederholung des Zyklus an Tag 43 Bevacizumab 5 mg/kg i.v. über 90 Minuten, wenn gut verträglich Tage 1, 15, 29 dann anschließend über 60 und 30 Minuten Wiederholung an Tag 43</p> <p>➤ Modifiziertes FOLFOX4 Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden Tage 1, 15, 29 (dl-)Folinsäure 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden Tage 1, 15, 29 5-FU 3000 mg/m² i.v. über 46 Stunden Tage 1, 15, 29 Wiederholung des Zyklus an Tag 43 Bevacizumab 5 mg/kg i.v. über 90 Minuten, wenn gut verträglich Tage 1, 15, 29 dann anschließend über 60 und 30 Minuten Wiederholung an Tag 43</p> <p>➤ vereinfachtes FOLFOX4 Oxaliplatin 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden Tage 1, 15, 29 (dl-)Folinsäure 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden Tage 1, 15, 29 5-FU 400 mg/m² i.v. Bolus Tage 1, 15, 29 5-FU 2400 mg/m² i.v. über 46 Stunden Tage 1, 15, 29 Wiederholung des Zyklus an Tag 43 Bevacizumab 5 mg/kg i.v. über 90 Minuten, wenn gut verträglich Tage 1, 15, 29 dann anschließend über 60 und 30 Minuten Wiederholung an Tag 43</p> <p><i>Im Falle von Neurotoxizität kann die Behandlung mit Oxaliplatin unterbrochen werden.</i></p> <p>Arme der Erhaltungstherapie</p> <p><u>Arm 1:</u> Fluoropyrimidin- und Bevacizumab-Erhaltungstherapie, im Falle von Progression Reinduktion mit Induktionstherapieschema, wenn eine erneute Behandlung mit Oxaliplatin möglich ist <u>Arm 2:</u> Bevacizumab-Erhaltungstherapie <u>Arm 3:</u> Keine Erhaltungstherapie</p> <p><i>Kann Oxaliplatin infolge von Toxizität nicht zur Reinduktion verwendet werden, soll eine Reinduktion mit einem Fluoropyrimidin und Bevacizumab ohne Oxaliplatin in den Armen 2 und 3 durchgeführt werden.</i></p> <p><u>Erhaltungstherapieschemata</u></p> <p><u>Fluoropyrimidin- und Bevacizumab-basierte Erhaltungstherapieschemata</u> Induktionstherapieschemata ohne Oxaliplatin oder sonstiges oben genanntes Fluoropyrimidin /Bevacizumab-Schema ohne Oxaliplatin .</p> <p><u>Bevacizumab-Erhaltungstherapieschema</u> Bevacizumab 7.5 mg/kg Körpergewicht i.v. Infusion, wenn es vertragen wird, über 30 Minuten an den Tagen 1,22 Start des nächsten Zyklus an Tag 43</p> <p><i>Bevacizumab wird nur während der Erhaltungstherapie und nur im Arm 2 als Prüfpräparat betrachtet. 5-FU, Folinsäure, Capecitabin und Oxaliplatin sind Hintergrundmedikation. Bevacizumab wird während der Induktionsbehandlung und Reinduktionsbehandlung als auch während der Erhaltungstherapie in Arm 1 ebenfalls als Hintergrundmedikation betrachtet.</i></p>
Einschlusskriterien	Männliche und weibliche Patienten sind geeignet an der Studie teilzunehmen, wenn alle folgend aufgeführten Einschlusskriterien erfüllt werden.

Deutsche Synopse des Prüfplanes zu AIO-KRK-0207, Version FINAL 3
vom 21. Januar 2010

	<p>Tumortyp</p> <p>1. Histologisch gesichertes und inoperables oder nicht-resektables fortgeschrittenes kolorektales Karzinom (Stadium IV)</p> <p>Messbarkeit des Tumors</p> <p>2. Messbare Läsion entsprechend RECIST, gemessen innerhalb von 4 Wochen vor Registrierung des Patienten für die Studie</p> <p>3. Nicht erlaubte Vorbehandlungen</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Vorgegangene Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung (adjuvante Therapie für nicht-metastasierte Erkrankungen ist zulässig, wenn Sie vor mehr als 6 Monaten beendet wurden und innerhalb von 6 Monaten nachdem die adjuvante Behandlung beendet wurde kein Progress erfolgte)▪ Vorgegangene Bestrahlung der Indikatorläsion(en), außer bei dokumentiertem Progress während der Bestrahlung und Abschluss der Strahlentherapie mindestens 4 Wochen vor Einschluss in die Studie <p>Alter</p> <p>4. ≥ 18 Jahre</p> <p>Performance Status</p> <p>5. ECOG 0-2</p> <p>Vorherige und Begleiterkrankungen</p> <p>6. Keine vorherigen oder gegenwärtigen malignen Erkrankungen, ausgenommen folgende kurativ behandelte maligne Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Basalzell- und Plattenepithelkarzinom auf der Haut○ In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalskrebs○ Andere maligne Erkrankungen ohne Rezidiv innerhalb von 5 Jahren Nachbeobachtung <p>7. Keine schweren internistischen Erkrankungen (unzureichend behandelte oder unkontrollierter arterieller Hypertonus, Hämoptoe, Herzinsuffizienz NYHA-Grad II-IV, symptomatische koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie, schwere, medikamentenpflichtige Herzrhythmusstörung, periphere arterielle Verschlusskrankheit ab Stadium II, unkontrollierte schwere Begleiterkrankung)</p> <p>8. anamnestisch und klinisch kein Hinweis auf eine unzureichend behandelte ZNS-Erkrankung (z.B. primärer Hirntumor, unter Standardmedikation unkontrollierte Epilepsie, Schlaganfall in der Anamnese).</p> <p>9. Keine vorbestehende Polyneuropathie ≥ 1. Grades (NCI CTCAE), außer Fehlen der Sehnenreflexe (NCI CTCAE) als einzigem Symptom</p> <p>10. Keine interstitielle Pneumonie oder symptomatische Lungenfibrose</p> <p>11. Keine allogene Transplantation, die eine immunsuppressive Therapie erfordert</p> <p>12. Keine schweren nicht-heilenden Wunden, Geschwüre oder Knochenbrüche</p> <p>13. Keine Thrombose oder schwerwiegende Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Registrierung in der Studie (ausgenommen Tumorblutungen vor der chirurgischen Resektion) und keine Anzeichen für Blutungsdiathese oder Koagulopathie.</p> <p>14. Laboranforderungen - innerhalb von 7 Tagen vor Einschluss</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Neutrophile $\geq 1.500/\mu\text{l}$▪ Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$▪ Hb $\geq 9\text{g/dl}$ (Transfusionen zulässig, um dieses Niveau zu erreichen oder zu erhalten)▪ Kreatininclearance $> 50\text{ml/min}$ (Cockroft/Gault)▪ Serumgesamtbilirubin: $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (ULN = obere Normwertgrenze)▪ ASAT und ALAT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$; $\leq 5 \times \text{ULN}$ bei Patienten mit dokumentierten Lebermetastasen▪ Patienten, die keine therapeutische Antigerinnungsmittel erhalten, müssen einen INR $< 1.5 \text{ ULN}$ und aPTT $< 1.5 \text{ ULN}$ innerhalb von 7 Tagen vor Registrierung aufweisen. Die Verwendung einer vollen dosierten Antikoagulation ist erlaubt, solange INR oder aPTT innerhalb des therapeutischen Bereichs liegen (entsprechend des
--	---

Deutsche Synopse des Prüfplanes zu AIO-KRK-0207, Version FINAL 3
vom 21. Januar 2010

	<p>medizinischen Standards des Prüfzentrums) und der Patient zum Zeitpunkt der Registrierung für mindestens 2 Wochen eine unverändert dosierte Antikoagulation erhalten hat.</p> <p>15. Laboranforderungen bei gebärfähigen Frauen – Innerhalb von 2 Tagen vor der ersten Medikationsgabe</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Negativer Serumschwangerschaftstest <p>Andere Medikationen</p> <p>16. Keine Begleittherapie mit bestimmten antiviralen Medikamenten (Sorivudine und Brivudine oder analoge Komponenten)</p> <p>17. Keine andauernde Medikation mit ASS > 325 mg oder NSAIDs, von denen bekannt ist, dass sie die Plättchenfunktion hemmen (bei diesen Patienten sind Wundheilungsstörungen möglich)</p> <p>Sonstige</p> <p>18. Kein größerer chirurgischer Eingriff, keine offene Biopsie, oder signifikante traumatische Verletzung innerhalb der letzten 28 Tage vor Beginn der Behandlung, es sollten keine größeren chirurgischen Eingriffe während der Studiendauer zu erwarten sein, ausgenommen Eingriffe bzgl. des kolorektalen Karzinoms mit kurativer Intention und die Anlage eines zentralen Venenkatheter, welcher für die Gabe der Chemotherapie mindestens 2 Tage vor Beginn der Therapie gelegt wurde. Bei kurz zuvor reseziertem Kolorektalkarzinom mit synchronen Metastasen bei hohem Remissionsdruck kann, wenn der Behandlungsbeginn nicht für mindestens 28 Tage ausgesetzt werden kann, die erste Gabe der Behandlung im Rahmen der Studie ohne Bevacizumab erfolgen. In diesem Fall kann die erste Applikation der Chemotherapie ohne Bevacizumab frühestens 2 Wochen nach der Operation erfolgen.</p> <p>19. Keine schwangeren oder stillenden Frauen</p> <p>20. Keine gebärfähigen Frauen, bei denen bei Registrierung in die Studie der Schwangerschaftstest positiv ist oder fehlt; bei postmenopausalen Frauen muss mindestens eine zwölfmonatige Amenorrhöe vorliegen, um als nicht mehr gebärfähig zu gelten</p> <p>21. Keine sexuell aktiven, zeugungsfähigen Männer oder sexuell aktive, gebärfähige Frauen, die nicht willens sind, Mittel zur Empfängnisverhütung anzuwenden (intrauterines, empfängnisverhütendes Pessar, Implantate, Depotspritze, sexuelle Abstinenz oder vasktomisierter Partner)</p> <p>22. Keine Patienten bei denen Allergien gegen die in der Studie verwendeten Arzneimittel oder ihre Bestandteile bekannt sind</p> <p>23. Kein bekannter DPD-Mangel</p> <p>24. Keine Proteinurie (>1+); wenn der Teststreifen der Urinprobe 1+ überschreitet, muss die Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin unter 1 g Protein liegen</p> <p>25. Keine Begleitbehandlung mit Präparaten aus Johanniskraut</p> <p>26. Keine gegenwärtige oder neue (innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studie) Behandlung mit anderen Prüfpräparaten oder Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen</p> <p>27. Keine bekannten allergischen Reaktionen Grad III/IV gegen monoklonale Antikörper</p> <p>28. Es dürfen keine psychologischen, familiären, soziologischen oder geographischen Umstände vorhanden sein, die möglicherweise die Befolgung des Studienprotokolls oder der Nachbeobachtung beeinträchtigen, derartige Umstände sollten vor der Registrierung mit dem Patienten besprochen werden.</p> <p>29. vor Registrierung muss eine schriftliche Einwilligung entsprechend ICH-GCP und anderer Bestimmungen vorliegen. Der Patient muss in der Lage sein, die Einwilligungserklärung zu verstehen, zu datieren und zu unterschreiben.</p>
<p>Statistik</p>	<p>Allgemeines Konzept: Diese Phase-III-Studie wird im Parallelgruppendesign mit drei Versuchssarmen durchgeführt. Die Therapie mit der Induktionstherapie für 24 Wochen und Erhaltungstherapie mit 5-FU+Bevacizumab oder Capecitabin+Bevacizumab bis zur Progression gefolgt von einer Reinduktion wird als Standardarm erachtet. Primärer Endpunkt ist die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen (TFS) wie unten definiert.</p>

Deutsche Synopse des Prüfplanes zu AIO-KRK-0207, Version FINAL 3
vom 21. Januar 2010

	<p>Zwei primäre Studienhypothesen werden analysiert: Beide experimentellen Arme (2 und 3) werden auf Nichtunterlegenheit getestet (innerhalb der Grenzen der klinischen Relevanz) und im Vergleich zur Standardbehandlung untersucht. Ab Registrierung ist in der Erstlinientherapie eine Zeit von zehn bis elf Monaten bis zum Therapieversagen zu erwarten.</p> <p>Annahmen: Basierend auf den existierenden Erfahrungen mit FOLFOX/XELOX + Bevacizumab, ist für den Fall einer weiterführenden Erhaltungstherapie eine mediane-Zeitspanne von fünf Monaten bis zum Therapieversagen ab Randomisierung zu erwarten. Eine klinisch relevante Unterlegenheit der Therapiepause oder der Erhaltungstherapie mit Bevacizumab alleine wird angenommen, wenn die Zeit bis zum Therapieversagen ab Randomisierung 3,5 Monate unterschreitet (Hazard-Rate= 1,43).</p> <p>Fallzahlberechnung: Primärer Endpunkt: TFS vom Zeitpunkt der Randomisierung Rekrutierungszeitraum: 2 Jahre Mindest-Nachbeobachtung: 1,5 Jahre A-priori Hypothese bezüglich der Differenz der therapeutischen Effekte für die Untersuchung auf Nichtunterlegenheit: Gleiches TFS in beiden Armen bei jeweiligen Paaren im Vergleich.</p> <p>α-Fehler: 1,25% Korrektur für multiples Testen nach Bonferroni) β-Fehler: 20% (z.B.Power = 80%)</p> <p>Test und Konfidenzintervall, jeweils: einseitig</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Median TFS [Monate] (Standardarm): 5 ➤ Unterer Median, zum Ausschluss (exper. Arm) 3,5 ➤ Differenz [Monate] 1,5 ➤ Anzahl der Patienten je Arm 152 ➤ Gesamtanzahl der Patienten 456 ➤ Anzahl von Ereignissen 299 ➤ Unter Annahme einer Drop-out-Rate von 40%: 760 <p><i>Die Behandlung in den Armen 2-3 würden bzgl. der Lebensqualität als vorteilhaft bewertet werden, wenn im EORTC QLQ-C30 ein Anstieg von wenigstens 10 erreicht würde.</i></p>
Stratifizierung	<p>Stratifizierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabile Erkrankungen vs. partielle oder komplette Remission zum Zeitpunkt der Randomisierung ▪ Abbruch der Behandlung mit Oxaliplatin aufgrund von vorangegangener Neurotoxizität vor Randomisierung vs. Behandlung mit Oxaliplatin bis zur Randomisierung ▪ Voraus gegangene adjuvante Behandlung mit Oxaliplatin vs. adjuvante Behandlung ohne Oxaliplatin vs. keine adjuvante Behandlung ▪ ECOG Performance Status vor Randomisierung 0-1 vs. 2
Voraussichtliche Studiendauer	<p>Aufnahme des ersten Patienten: August 2009 Rekrutierungsphase: 24 Monate Dauer der Behandlung: 6-12 Monate Minimale Nachbeobachtung nach Randomisierung: 24 Monate Erwartetes Ende der Studie: Februar 2014</p>
Teilnehmende Zentren	<p>Es werden schätzungsweise 120 Prüfstellen in Deutschland an der Studie teilnehmen.</p>