

KURZPROTOKOLL **Fire-4**

Öffentlicher Titel	Phase III Studie zur Cetuximab-Reexposition bei metastasiertem kolorektalem Karzinom (RAS Wildtyp) bei Ansprechen auf FOLFIRI plus Cetuximab in der Erstlinienbehandlung
Wissenschaftl. Titel	Randomisierte Studie zur Wirksamkeit einer Cetuximab-Reexposition bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (RAS Wildtyp), welche auf eine Erstlinien-Behandlung mit FOLFIRI plus Cetuximab ein Ansprechen zeigten
Kurztitel	Fire-4
Studienart	multizentrisch, prospektiv, Therapiestudie, randomisiert, offen/unverblindet, zweiarmig
Studienphase	Phase III
Erkrankung	Verdauung: Darmkrebs (Kolorektales Karzinom): Zweitlinie oder höher
Einschlusskriterien	- Histologisch gesichertes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums im UICC Stadium IV (metastasiertes kolorektales Karzinom), primär nicht resektabel oder Patient lehnt Operation ab - Wildtyp-Status (KRAS und NRAS Exone 2,3,4) des Tumors (nachgewiesen in Primärtumor oder Metastase) zu jedem Randomisationszeitpunkt - Alter ≥ 18 - ECOG Performance Status 0-1 - Patient ist für die Applikation einer Chemotherapie geeignet - Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten - Geschätzte Lebenserwartung > 3 Monate - Vorliegen mindestens einer messbaren Referenzläsion entsprechend der RECIST 1.1 –Kriterien (Röntgen Thorax in zwei Ebenen oder CT Thorax und CT Abdomen 4 Wochen oder weniger vor Randomisation) - Primärtumorgewebe vorhanden und Einwilligung des Patienten in Aufbewahrung, molekulare und genetische Charakterisierung des Tumormaterials (Patienten, die direkt in Teil 2 der Studie eingeschlossen werden, bei denen kein primäres Tumormaterial mehr vorhanden ist, dürfen in die Studie aufgenommen werden, sofern Tumormaterial von der obligaten Biopsie bei Progress nach Zweitlinientherapie zur Verfügung steht.). Fakultativ erfolgt molekulare Charakterisierung von Blutproben. - Gebärfähige Frauen und Männer müssen einverstanden sein für die Dauer der Studienbehandlung und für mindestens 6 Monate nach letzter Gabe der Studienmedikation Effektive kontrazeptive Maßnahmen (Pearl- Index < 1) anzuwenden. Eine Frau wird als gebärfähig betrachtet sofern sie nicht mindestens 50 Jahre alt ist und sich außerdem seit mindestens 2 Jahren naturbedingt in der Menopause befindet oder aber chirurgisch sterilisiert ist. - Adäquate Knochenmarksfunktion: (a) Leukozyten $\geq 3,0 \times 10^9/L$ mit Neutrophilen $\geq 1,5 \times 10^9/L$; (b) Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$; (c) Hämoglobin $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ (entspr. 9 g/dL) - Adäquate Leberfunktion: (a) Serumbilirubin $\leq 1,5 \times$ obere Normwertgrenze; (b) ALAT und ASAT $\leq 2,5 \times$ obere Normwertgrenze (bei Vorliegen von Lebermetastasen ALAT und ASAT $5 \times$ obere Normwertgrenze) - INR $< 1,5$ und aPTT $< 1,5 \times$ obere Normwertgrenze (Patienten ohne Antikoagulation). Therapeutische Antikoagulation ist erlaubt, wenn INR und aPTT für mindestens 2 Wochen stabil im therapeutischen Bereich liegen. - Adäquate Nierenfunktion: Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ obere Normwertgrenze oder Kreatinin Clearance (berechnet nach Cockcroft und Gault) $\geq 50 \text{ ml/min}$ - adäquate Herzfunktion: EKG und Echokardiogram mit einer LVEF von $\geq 55\%$ - Relevante Toxizitäten vorheriger Therapien müssen abgeklungen sein - Seit der letzten Gabe einer anti-EGFR Substanz müssen mindestens 4 Monate vor Randomisation 2 vergangen sein.

KURZPROTOKOLL

Fire-4

- Einschlusskriterium nur für Teil 1: (a) Keine vorangegangene Chemotherapie für eine metastasierte Erkrankung. Bei Patienten mit hohem Therapiedruck (große Tumorlast, Symptome) darf maximal eine FOLFIRI Gabe vor Studieneingang erfolgt sein; (b) Zeit zur letzten Gabe einer vorangegangenen adjuvanten Chemotherapie >6 Monate
- Zusätzliche Einschlusskriterien nur für Teil 2: (a) Stattgehabte Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit FOLFIRI und Cetuximab; Daten zur Therapiedauer und zum Response im Rahmen der Erstlinientherapie sind verfügbar; (b) Stattgehabte Zweitlinientherapie des kolorektalen Karzinoms ohne FOLFIRI, Irinotecan oder einer gegen EGFR gerichteten Substanz mit verfügbaren Daten zu den verabreichten Substanzen, der Therapiedauer und Response im Rahmen der Zweitlinientherapie; (c) _ Nachweis eines RAS-Wildtyp Tumors (KRAS und NRAS Exone 2, 3 und 4) in einer Tumorbiopsie (oder Metastase) innerhalb von 4 Wochen vor Randomisation; (d) CT Untersuchungen mit dem Nachweis einer partiellen (PR) oder kompletten Remission (CR) oder stabile Erkrankung (SD) ≥ 6 Monate nach RECIST Version 1.1 Kriterien als bestes Ansprechen im Rahmen der Erstlinientherapie mit FOLFIRI und Cetuximab

Ausschlusskriterien

- Nachweis einer RAS-Mutation (KRAS oder NRAS, Exone 2, 3 und 4 im Tumor (nachgewiesen in Primärtumor oder Metastase) oder fehlende Untersuchung auf RAS-Mutation
- Primär resektable Metastasen und Patient wünscht Resektion
- Herzinsuffizienz Grad III oder IV (NYHA-Klassifikation)
- Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Ballonangioplastie (PTCA) mit oder ohne Stenting innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss
- Schwangerschaft (Ausschluss durch beta-hCG-Test sicherzustellen) oder Stillen
- Medizinische oder psychologische Beeinträchtigungen, die mit eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit einhergehen oder die Durchführung der Studie nicht erlauben
- Zusätzliche Krebstherapie (Chemotherapie, Bestrahlung, Immuntherapie oder Hormonbehandlung) während der Studientherapie in der Erstlinien- und Drittlinientherapie (Therapien welche im Rahmen eines anthroposophischen oder homöopathischen Heilansatzes durchgeführt werden z.B. Misteltherapie stellen kein Ausschlusskriterium dar)
- Vorangegangene Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms mit Ausnahme einer adjuvanten Therapie, die mindestens 6 Monate vor Studieneintritt beendet wurde (Ausschlusskriterium nur für Teil 1)
- Teilnahme an einer klinischen Studie oder experimentelle medikamentöse Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss oder innerhalb eines Zeitraums von 5 Halbwertszeiten der in einer klinischen Studie oder bei einer experimentellen medikamentösen Behandlung verabreichten Substanzen vor Studieneinschluss, je nachdem welcher Zeitraum länger ist oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Studienteilnahme
- Bekannte Hypersensitivität oder allergische Reaktion gegen eine der folgenden Substanzen: 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cetuximab, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und chemisch verwandte Substanzen und/oder Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile einer der genannten Substanzen
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen CHO (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) -Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper
- Patienten mit bekannten Hirnmetastasen. Bei klinischem Verdacht auf Hirnmetastasen muss vor Studieneinschluss ein kraniales CT oder MRI zum Ausschluss von Hirnmetastasen erfolgen.
- Akuter oder subakuter Darmverschluss oder chronischentzündliche Darmerkrankung in der Anamnese oder chronische Diarrhoe

KURZPROTOKOLL **Fire-4**

- Symptomatische Peritonealkarzinose
- Schwere, nicht heilende Wunden, Ulcera oder Knochenfrakturen
- Patienten mit aktiver Infektion (einschließlich bekannter HIV und/oder HBV/HCV-Infektion). Bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer Infektion mit HIV oder HBV/HCV sollte diese ausgeschlossen werden vor Studieneinschluss.
- Erfordernis für Impfung mit Lebendimpfstoff unter der Studientherapie
- Unkontrollierte Hypertonie
- Ausgeprägte Proteinurie (nephrotisches Syndrom)
- Arterielle Thromboembolien oder schwere Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie (Ausnahme Tumorblutung vor der Tumoresektionsoperation)
- Hamorrhagische Diathese oder Thromboseneigung
- 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 vor Studieneinschluss oder während der Studienteilnahme, mit Ausnahme eines Basalioms, Spinalioms oder eines in-situ- Karzinoms der Cervix uteri, soweit diese kurativ behandelt wurden.
- Bekannter Alkohol- oder Drogenabusus
- Eine signifikante Begleiterkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie ausschließt
- Fehlende oder eingeschränkte juristische Geschäftsfähigkeit

Alter	18 Jahre und älter
Molekularer Marker	NRAS KRAS wt
Fallzahl	550
Prüfzentren	Innere Medizin 1 (Rekrutierung beendet) Gastroenterologie / Hepatologie Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt am Main Dr. Silke Flebbe Tel: 069 6301-87769 Fax: 069 6301-6580 flebbe@med.uni-frankfurt.de
Sponsor	Universitätsklinikum München
Förderer	Merck KGaA
Registrierung in anderen Studienregistern	ClinicalTrials.gov NCT02934529 EudraCT 2014-003787-21