

## **SOLSTICE Studie: Patienten mit metastasiertem Darmkrebs**

An dieser Studie können Erwachsene über 18 Jahren teilnehmen, bei denen Darmkrebs (metastasiertes Kolon- oder Rektumkarzinom) festgestellt wurde, für die eine aggressive Chemotherapie möglicherweise nicht die beste Behandlung ihrer Krebserkrankung darstellt, die auch im metastasierten Zustand noch keine Chemotherapie erhalten haben und deren Metastasen nicht operativ entfernt werden können. Die Wirksamkeit der Substanzen Trifluridin+Tipiracil in der Kombination mit Bevacizumab soll hierbei im Vergleich zur Standardtherapie (einer Kombination aus Capecitabin mit Bevacizumab) untersucht werden.

Servier (Institut de Recherches Internationales Servier, I.R.I.S.) ist der Sponsor dieser Phase-III-Studie und hat dieses Projekt ordnungsgemäß von den zuständigen Ethikkommissionen und Behörden genehmigen lassen.

### **Um welche Krankheit handelt es sich?**

Bei Kolon- oder Rektumkarzinomen handelt es sich um bösartige Tumore im Dick- oder Enddarm, die im Allgemeinen unter dem Begriff „Darmkrebs“ besprochen werden.

### **Welche Therapie kommt bisher zum Einsatz?**

Für Patienten mit Darmkrebs, der bereits gestreut hat, und bei denen weder eine intensive Standard-Chemotherapie noch eine operative Entfernung der Metastasen möglich ist, gibt es verschiedene Therapiemöglichkeiten. Eine Möglichkeit ist zum Beispiel eine medikamentöse Kombination aus Capecitabin mit Bevacizumab, die in der Studie als Vergleichstherapie gewählt wurde. Über weitere Möglichkeiten in Ihrem individuellen Fall wird Sie Ihr behandelnder Arzt im Detail beraten können.

### **Um welche Substanz geht es in der Studie und welche Wirkungen werden untersucht?**

Es geht um die Substanzen Trifluridin+Tipiracil, wobei es sich um ein neues Krebsmedikament handelt, das in der Europäischen Union am 25. April 2016 zugelassen wurde und in mehreren Ländern bereits im Handel ist. Dieses Präparat wird bei der Behandlung eines Kolon- oder Rektumkarzinoms eingesetzt, das bereits in andere Körperteile gestreut (metastasiert) hat.

In dieser Studie werden zwei unterschiedliche Behandlungsstrategien der Erkrankung miteinander verglichen:

- eine Kombination des Prüfpräparats Trifluridin+Tipiracil mit Bevacizumab (zu untersuchende Kombination – kurz „Prüfkombination“)
- gegen
- eine Kombination aus Capecitabin mit Bevacizumab (Beispiel einer bisherigen Standardtherapie – kurz „Vergleichskombination“).

Es wird beobachtet, wie die beiden unterschiedlichen Behandlungsstrategien wirken; darüber hinaus wird die Sicherheit der beiden Behandlungen bewertet.

### **Welche Erkenntnisse gibt es bereits zu dem Wirkstoff?**

Die Vergleichskombination von Capecitabin und Bevacizumab entspricht einer der möglichen Standardtherapien für Patienten, die nicht für eine intensive Therapie in Frage kommen. Die Prüfkombination Trifluridin+Tipiracil mit Bevacizumab hat in einer vorangegangenen kleineren Studie gegenüber der Vergleichskombination eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt. Die Anzahl der Patienten, deren Krebserkrankung nicht schlimmer wurde oder die am Ende der Studie lebten, war mit der Prüfkombination sogar etwas höher als mit der Vergleichskombination. Dieses Ergebnis muss nun durch diese neue Studie, an der eine größere Patientenzahl teilnehmen wird, bestätigt werden, um sicher zu gehen, dass es kein Zufall war.

Seit Beginn der klinischen Entwicklung von Trifluridin+Tipiracil wurden über 50.000 Patienten mit allen erhältlichen Formulierungen von Trifluridin+Tipiracil behandelt (entweder im Rahmen von klinischen Studien oder mit dem auf dem Markt erhältlichen Präparat).

### **Wer kann an dieser Studie teilnehmen?**

Es werden etwa 850 Patienten ab 18 Jahren mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in die Studie eingeschlossen, die nicht für eine Behandlung mit aggressiven Chemotherapien geeignet sind.

Folgende weitere Kriterien müssen erfüllt sein – diese kann Ihr Arzt mit Ihnen besprechen:

- Eine vollständige operative Entfernung der Metastasen ist nicht möglich.
- Eine Kombinations-Chemotherapie in voller Dosis (mit Irinotecan oder Oxaliplatin) ist nicht möglich.
- Eine besondere Art des Darmkrebses liegt vor (histologisch bestätigtes Adenokarzinom von Kolon oder Rektum, Lokalisierung des Primärtumors ist bekannt).
- Der RAS Status ist bekannt oder muss aus einer Biopsie des Tumors bestimmt werden.
- Keine vorherige systemische Krebstherapie für nicht-operierbaren, metastasierten Darmkrebs.

Der Studienarzt wird Sie über sämtliche Erfahrungen mit Trifluridin+Tipiracil, Bevacizumab und Capecitabin sowie mögliche Nebenwirkungen und Studienuntersuchungen ausführlich beraten.

### **Wie ist der Ablauf der Studie (das sogenannte „Studiendesign“)?**

Sie werden in eine der beiden unten beschriebenen Studiengruppen „randomisiert“. Randomisierung bedeutet, dass Sie zufällig einer Gruppe zugeteilt werden. Ein Computerprogramm wird Sie einer der beiden Studiengruppen zuweisen. Weder Sie noch Ihr Prüfarzt können eine Behandlungsgruppe auswählen. Sie werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 50/50 der Trifluridin+Tipiracil + Bevacizumab-Gruppe (Prüfkombination) oder der Capecitabin + Bevacizumab-Gruppe (Vergleichskombination) zugeteilt werden.

Es handelt sich um eine sogenannte „offene Studie“: Sowohl Sie als auch Ihr Prüfarzt wissen, welche Medikation Sie erhalten.

Falls Sie der Trifluridin+Tipiracil + Bevacizumab Gruppe zugeteilt werden:

Sie nehmen 5 Tage lang zweimal täglich Trifluridin+Tipiracil Tabletten in einer Dosierung von 35 mg/m<sup>2</sup> ein. Nach 2 Tagen Pause werden erneut 5 Tage lang zweimal täglich Trifluridin+Tipiracil Tabletten eingenommen. Anschließend 14 Tage Pause. Dies wird alle 28 Tage wiederholt, was einem Zyklus entspricht.

An den Tagen 1 und 15 eines jeden Zyklus erhalten Sie im Prüfzentrum zusätzlich intravenös Bevacizumab in der Dosierung 5 mg/kg.

Falls Sie der Capecitabin + Bevacizumab-Kombination zugeteilt werden:

Sie nehmen 14 Tage lang Capecitabin Tabletten zweimal täglich in einer Dosierung von 1250 mg/m<sup>2</sup> ein. Anschließend wird eine Woche pausiert. Dies wird alle 21 Tage wiederholt, was einem Zyklus entspricht.

Ihnen wird zusätzlich Bevacizumab intravenös in einer Dosierung von 7,5 mg/kg am Tag 1 eines jeden Zyklus im Prüfzentrum gegeben.

Wenn Sie sich für die Teilnahme an der Studie entscheiden, werden Sie gebeten, eine Reihe von geplanten Besuchen etwa alle 2 bis 4 Wochen im Prüfzentrum wahrzunehmen.

**Was bedeutet das für den Studienteilnehmer?**

Die Dauer der Studie mit Medikation hängt von der individuellen Verträglichkeit bzw. Wirksamkeit der Medikation ab. Anschließend werden Sie noch etwa ein weiteres Jahr lang ohne Studienmedikation nachbeobachtet.

Während der Studie kommen Sie etwa alle 2 bis 4 Wochen zu regelmäßigen Besuchen ins Studien-Prüfzentrum. Die Dauer jedes Besuchs ist abhängig von den Untersuchungen, die durchgeführt werden müssen. Die Besuche entsprechen im Großen und Ganzen Ihren bisherigen normalen Arztbesuchen.

Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation werden verschiedene körperliche Untersuchungen durchgeführt, um den Status der Erkrankung zu ermitteln. Zusätzlich werden Sie gebeten, verschiedene Fragebögen auszufüllen. Folgende weitere Untersuchungen werden unter anderem ebenfalls zu Beginn der Studie gemacht und dann bei verschiedenen Besuchen wiederholt:

- Größe und Lokalisierung Ihrer Tumore wird vor der Teilnahme und in regelmäßigen Abständen z.B. mit CT-Aufnahmen (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie) bestimmt.
- Elektrokardiogramm (EKG) wird gemacht
- Blutprobe für verschiedene Untersuchungen (mit geringer Menge Blut) wird abgenommen
- RAS-Status (Tumormarker; zu Beginn, falls noch nicht bestimmt)
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter Schwangerschaftstests

Es entstehen Ihnen keine zusätzlichen Kosten durch die Studienteilnahme. Fahrtkosten werden nach Vorlage von Belegen zurückerstattet.

Sie erhalten so lange Studienmedikation, bis unter anderem eines der folgenden Ereignisse eintritt:

- Ihr Krebs schreitet weiter fort, trotz der Therapie.

- Ihr Prüfarzt beschließt, dass Sie die Studienmedikation nicht länger erhalten sollten aufgrund von Nebenwirkungen oder, weil eine andere Therapie vorteilhafter für Sie wäre.
- Sie entscheiden, dass Sie nicht länger teilnehmen möchten.

Diese Studie trägt dazu bei, eine Behandlung für Patienten mit ähnlichen medizinischen Problemen zu erforschen und weiter zu entwickeln.

### **Wie geht es für den Teilnehmer nach der Studie weiter?**

Nach Beendigung der Studienmedikation wird Ihr behandelnder Arzt mit Ihnen die verschiedenen für Sie verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten besprechen. Dies können bereits zugelassene Chemotherapien sein oder die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.

### **An wen kann ich mich bei Interesse wenden und noch offene Fragen stellen?**

Klicken Sie unten auf Ihren Postleitzahlenbereich und finden Sie so heraus, ob es einen Arzt in Ihrer Nähe gibt, der an der Studie teilnimmt und der Ihnen weitere Informationen zur Studie geben kann. Wenn nicht, kontaktieren Sie bitte Servier, denn es sind weitere Studienzentren in Planung!

SERVIER Forschung Pharma-Entwicklung GmbH  
Frau Sonja Wiedemann  
Elsenheimerstr. 53  
80687 München  
Tel. 089/57095-173  
Email-Adresse: studienteilnahme-de@servier.com

**Wichtiger Hinweis:** Wenn Sie dies wünschen, können Sie während des Telefonats anonym bleiben. Wir erfassen Ihre Daten ohnehin nur, wenn Sie dies ausdrücklich wünschen, z.B. um einen Rückruf zu vereinbaren.

Weitere allgemeine Informationen zum kolorektalen Karzinom und zu klinischen Studien finden Sie auf folgenden Internetseiten:

Informationen zum Krankheitsbild:  
[www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de)  
[www.lebensblicke.de](http://www.lebensblicke.de)

Informationen der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM) zu klinischen Studien:  
<https://www.bfarm.de/DE/Buerger/Arzneimittel/Arzneimittelentwicklung/studien.html>

## **Studienzentren in Ihrer Nähe**

Klicken Sie unten auf Ihren Postleitzahlenbereich und finden Sie so heraus, ob es einen Arzt in Ihrer Nähe gibt, der an der Studie teilnimmt und der Ihnen weitere Informationen zur Studie geben kann. Wenn nicht, kontaktieren Sie bitte Servier, denn es sind weitere Studienzentren in Planung!

SERVIER Forschung und Pharma-Entwicklung GmbH  
Elsenheimerstr. 53, 80687 München  
Frau Sonja Wiedemann  
Tel.: 089/570 95-173  
Email: [studienteilnahme-de@servier.com](mailto:studienteilnahme-de@servier.com)

### PLZ Bereich 0

In diesem PLZ Bereich sind noch keine Studienzentren eröffnet. Bitte kontaktieren Sie Servier (Kontaktdaten siehe oben), damit wir Sie auf dem Laufenden halten können.

### PLZ Bereich 1

Dr. med. Ingo Schwaner  
Onkologische Schwerpunktpraxis Kurfürstendamm  
Kurfürstendamm 65  
10707 Berlin  
Tel.: 030 / 887742570  
[studien@onkologie-kurfuerstendamm.de](mailto:studien@onkologie-kurfuerstendamm.de)

### PLZ Bereich 2

Dr. med. Jens Kisro  
Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis  
Paul-Ehrlich-Str. 1 - 3  
23562 Lübeck  
Tel.: 0451 / 5021000  
[www.onkologie-luebeck.de](http://www.onkologie-luebeck.de)

### PLZ Bereich 3

In diesem PLZ Bereich sind noch keine Studienzentren eröffnet. Bitte kontaktieren Sie Servier (Kontaktdaten siehe oben), damit wir Sie auf dem Laufenden halten können.

### PLZ Bereich 4

In diesem PLZ Bereich sind noch keine Studienzentren eröffnet. Bitte kontaktieren Sie Servier (Kontaktdaten siehe oben), damit wir Sie auf dem Laufenden halten können.

### PLZ Bereich 5

In diesem PLZ Bereich sind noch keine Studienzentren eröffnet. Bitte kontaktieren Sie Servier (Kontaktdaten siehe oben), damit wir Sie auf dem Laufenden halten können.

### PLZ Bereich 6

In diesem PLZ Bereich sind noch keine Studienzentren eröffnet. Bitte kontaktieren Sie Servier (Kontaktdaten siehe oben), damit wir Sie auf dem Laufenden halten können.

#### PLZ Bereich 7

In diesem PLZ Bereich sind noch keine Studienzentren eröffnet. Bitte kontaktieren Sie Servier (Kontaktdaten siehe oben), damit wir Sie auf dem Laufenden halten können.

#### PLZ Bereich 8

In diesem PLZ Bereich sind noch keine Studienzentren eröffnet. Bitte kontaktieren Sie Servier (Kontaktdaten siehe oben), damit wir Sie auf dem Laufenden halten können.

#### PLZ Bereich 9

In diesem PLZ Bereich sind noch keine Studienzentren eröffnet. Bitte kontaktieren Sie Servier (Kontaktdaten siehe oben), damit wir Sie auf dem Laufenden halten können.

## ***Informationen für den behandelnden Arzt***

### **Sponsorvertreter der Studie in Deutschland:**

SERVIER Forschung Pharma-Entwicklung GmbH  
Elsenheimerstr. 53  
80687 München  
Tel. 089/57095-173

(Sponsor in Frankreich: Institut de Recherches Internationales Servier)

### **Study Title**

An open-label, randomised, phase III Study comparing trifluridine/tipiracil (S 95005) in combination with bevacizumab to capecitabine in combination with bevacizumab in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy (SOLSTICE study)

### **Principal inclusion criteria:**

#### *Demographic characteristics*

- Male or female participant aged  $\geq 18$  years old at the time of ICF signature (or legal age depending on local country regulation).

#### *Medical and therapeutic criteria*

- Has definitive histologically confirmed adenocarcinoma of the colon or rectum
- Has at least one measurable metastatic lesion RAS status based on local biological assessment of tumour biopsy must be available.
- If RAS status is not available at the time of randomisation, tumour biopsy must be available for RAS status determination (based on local biological assessment).
- Patient is not a candidate for standard full dose combination chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin according to investigator's judgment and decision taken during a multi-disciplinary meeting (if organised in the centre).
- Reasons for non-eligibility to these standard treatments could be, but are not limited to, age, performance status, low tumour burden, comorbidities or non-clinical reasons.

- Patient is not a candidate for curative resection of metastatic lesions according to investigator's judgment and decision taken during a multidisciplinary meeting (if organised in the centre).
- No previous systemic anticancer therapy for unresectable metastatic colorectal cancer. Previous adjuvant or neoadjuvant chemotherapy is allowed only if the patient has been disease free for at least 6 months after the completion of the chemotherapy.
- Ability to swallow oral medication.
- Estimated life expectancy  $\geq$  12 weeks.
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status  $\leq$  2. Adequate haematological, renal (creatinine clearance  $\geq$  50 ml/min) hepatic, and coagulation function
- Women of childbearing potential must have been tested negative in a serum pregnancy test
- Within the frame of this study, female participants of childbearing and male participants with partners of childbearing potential must use a highly effective method of birth control, as well as their partners lasting at least 6 months after the last dose of IMP

### **Principal exclusion criteria:**

#### *General criteria*

- Unlikely to cooperate in the study.
- Pregnancy, breastfeeding or possibility of becoming pregnant during the study
- Participation in another interventional study within 4 weeks prior to the randomisation (participation in follow-up part without IMP administration is allowed). Participation in non-interventional registries or epidemiological studies is allowed.

#### *Medical and therapeutic criteria*

- Major surgery, drainage for ascites, pleural effusion or pericardial fluid, previous radiotherapy, within the specified timeframes prior to the randomisation.
- Patients who have not recovered from clinically relevant non-hematologic CTCAE grade  $\geq$  3 toxicity of previous anticancer therapy prior to the randomisation.
- Symptomatic central nervous system metastases. Has certain serious illness or serious medical condition(s) described in the protocol.
- Hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.
- Other malignancies excluding malignancies that are in remission for more than 5 years, cervix carcinoma-in-situ deemed cured by adequate treatment or basal cell carcinoma.
- Treatment with systemic immunosuppressive therapy (except steroids given in prophylactic setting or at a chronic low dose ( $\leq$  20 mg/day prednisone equivalent)).

#### Criteria related to Trifluridin+Tipiracil administration:

- Has previously received Trifluridin+Tipiracil.
- History of allergic reactions attributed to compounds of similar composition to Trifluridin+Tipiracil or any of its excipients.
- Any contraindication present in the SmPC of trifluridine/tipiracil

Criteria related to bevacizumab administration:

- History of allergic reactions or hypersensitivity to bevacizumab or any of its excipients.
- History of hypersensitivity to Chinese Hamster Ovary (CHO) cell products or other recombinant human or humanised antibodies. Serious non-healing wound, non-healing ulcer or non-healing bone fracture.
- Deep venous thromboembolic event within 4 weeks prior to randomisation, Known coagulopathy that increases risk of bleeding, bleeding diatheses. Any other haemorrhage/bleeding event CTCAE grade  $\geq 3$  within 4 weeks prior to randomisation.
- Any contraindication present in the SmPC of bevacizumab

Criteria related to capecitabine administration:

- History of allergic reactions or hypersensitivity to capecitabine or any of its excipients or fluorouracil.
- History of severe and unexpected reaction to fluoropyrimidine therapy.
- Known complete absence of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity or partial deficiency of DPD preventing the administration of the starting dose of capecitabine as defined per study protocol.
- Treatment with sorivudine or its chemical related analogues, such as brivudine, within 4 weeks prior to the randomisation.
- Any contraindication present in the SmPC of capecitabine.

**Link zur Studie in der EudraCT Datenbank:**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03869892?term=95005-006&draw=1&rank=1>

**Link zur Studie auf der SERVIER Internetseite:**

<https://clinicaltrials.servier.com/trial/open-label-randomised-phase-iii-study-comparing-trifluridine-tipiracil-s-95005-combination-bevacizumab-capecitabine-combination-bevacizumab-first-line-treatment-patient/>

**Verweise auf Publikationen:**

Vorherige Studie mit Trifluridin+Tipiracil:

<https://clinicaltrials.servier.com/trial/an-open-label-randomised-non-comparative-phase-2-study-evaluating-s-95005-tas-102-plus-bevacizumab-and-capecitabine-plus-bevacizumab-in-patients-with-previously-untreated-metastatic-colorectal-can/>

Cunningham D., et al. "Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial." *Lancet Oncology*, 2013: 1077-85

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24028813>

Pinto C., et al. "Efficacy and safety of bevacizumab combined with fluoropyrimidine monotherapy for unfit or older patients with metastatic colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis." *Clinical Colorectal Cancer*, 2016: 61-72.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687553>