

Patienten mit metastasiertem Darmkrebs (SUNLIGHT Studie)

An dieser Studie können Erwachsene über 18 Jahren teilnehmen,

- bei denen Darmkrebs festgestellt wurde; Dickdarm- oder Enddarmkrebs, der sich auf andere Körperteile ausgebreitet hat,
- deren Tumor operativ nicht entfernt werden kann,
- und die bisher höchstens zwei Standard-Chemotherapien durchlaufen haben.

Die Wirksamkeit von Trifluridin+Tipiracil in der Kombination mit Bevacizumab soll hierbei im Vergleich zur Monotherapie mit Trifluridin+Tipiracil allein 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 kommen zunächst operative Methoden und verschiedene Chemotherapien zum Einsatz. Für Patienten mit Darmkrebs, der bereits gestreut hat, gibt es verschiedene Standard-Chemotherapien entsprechend der deutschen und europäischen Leitlinien.

Bei Patienten, bei denen weder die operative Entfernung des Tumors möglich ist, noch die intensiven Standard-Chemotherapien angesprochen haben, gibt es verschiedene Therapiemöglichkeiten. Eine Option ist zum Beispiel eine Behandlung mit Trifluridin+Tipiracil, 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 Wirkung von Trifluridin+Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab.

Bei Trifluridin+Tipiracil handelt es sich um ein Arzneimittel, das als Chemotherapie zur Behandlung von Krebserkrankungen angewendet wird. Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „zytostatisch wirkenden Antimetaboliten“. Es enthält zwei unterschiedliche Wirkstoffe: Trifluridin stoppt das Wachstum der Krebszellen. Tipiracil verhindert, dass Trifluridin vom Körper abgebaut wird, so dass es länger wirken kann. Die Kombination aus beiden Wirkstoffen ist seit 2016 in der Europäischen Union zugelassen und wird zur Behandlung eines Kolon- oder Rektumkarzinoms eingesetzt, das bereits in andere Körperteile gestreut (metastasiert) hat.

Bevacizumab ist ein Antikörper (ein bestimmter Eiweißstoff, der normalerweise vom Immunsystem gebildet wird). Bevacizumab bindet an ein Protein, das als Gefäßwachstumsfaktor (VEGF= *Vascular Endothelial Growth Factor*) im Inneren der Blut- und Lymphgefäße des Körpers vorkommt. Das Protein VEGF bewirkt das Wachstum der Blutgefäße in einem Tumor, die wiederum den Tumor mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgen. Sobald sich jedoch Bevacizumab an VEGF angelagert hat, wird das

Tumorwachstum verhindert, indem das Wachstum der Blutgefäße blockiert wird. Es wird in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten auch zur Behandlung von metastasiertem Dickdarm- oder Enddarmkrebs eingesetzt.

In dieser Studie wird die Kombinationsbehandlungsstrategie (Trifluridin+Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab = „Prüfkombination“) mit einer Standardbehandlung (Monotherapie mit dem Prüfpräparat Trifluridin+Tipiracil allein = „Vergleichstherapie“) verglichen.

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

Welche Erkenntnisse gibt es bereits zu dem Wirkstoff?

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).

Die Behandlung mit Trifluridin+Tipiracil ist eine der möglichen Folgetherapien nach Versagen von zwei Standardbehandlungen in den ersten Therapielinien. Die Prüfkombination Trifluridin+Tipiracil mit Bevacizumab hat in vorangegangenen Studien bereits eine Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt. Die Ergebnisse sollen nun durch diese neue Studie, an der eine größere Patientenzahl teilnehmen wird, bestätigt werden, um sicher zu gehen, dass es kein Zufall war. Eine weitere große Studie, in der unter anderem auch die Wirkung der Prüfkombination Trifluridin+Tipiracil mit Bevacizumab untersucht wird („Solstice-Studie“), läuft zurzeit parallel. Hierbei werden Patienten in einem anderen Erkrankungsstadium bzw. Zustand untersucht.

Wer kann an dieser Studie teilnehmen?

Es werden etwa 490 Patienten mit einem Alter ab 18 Jahren, bei denen ein metastasiertes Kolorektalkarzinom festgestellt wurde, in die Studie eingeschlossen.

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

- Eine besondere Art des Darmkrebses liegt vor (histologisch bestätigtes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums, Lokalisierung des Primärtumors ist bekannt).
- Der RAS Status ist bekannt (eine spezielle Untersuchung des Tumorgewebes),
- Eine operative Entfernung des Tumors ist nicht möglich,
- Sie haben maximal zwei Chemotherapie-Ansätze mit Standardtherapien erhalten und es kam dennoch zum Fortschreiten der Erkrankung bzw. zu einer Unverträglichkeit während der letzten Behandlung.

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

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

Sie werden in eine der beiden beschriebenen Studiengruppen zufällig zugeteilt („randomisiert“, wie z. B. beim Werfen einer Münze). Weder Sie noch Ihr Studienarzt können eine Behandlungsgruppe auswählen. Sie werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 50/50 der

Trifluridin+Tipiracil + Bevacizumab-Gruppe (Prüfkombination) oder der Trifluridin+Tipiracil Therapie-Gruppe (Vergleichstherapie) zugeteilt werden.

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

Falls Sie der Trifluridin+Tipiracil Therapie-Gruppe zugeteilt werden (Vergleichstherapie):

- Sie nehmen 5 Tage lang zweimal täglich Trifluridin+Tipiracil Tabletten in einer Dosierung von 35 mg/m² 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.

Falls Sie der Trifluridin+Tipiracil + Bevacizumab Gruppe zugeteilt werden (Prüfkombination):

- Sie nehmen 5 Tage lang zweimal täglich Trifluridin+Tipiracil Tabletten in einer Dosierung von 35 mg/m² ein.
- Nach 2 Tagen Pause werden erneut 5 Tage lang zweimal täglich Trifluridin+Tipiracil Tabletten eingenommen.
- Anschließend 14 Tage Pause.
- An den Tagen 1 und 15 eines jeden Zyklus erhalten Sie im Prüfzentrum zusätzlich intravenös (über die Vene) Bevacizumab in der Dosierung 5 mg/kg.
- Dies wird alle 28 Tage wiederholt, was einem Behandlungszyklus entspricht.

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. Auch wenn die Medikation beendet wird, werden Sie noch etwa acht Wochen 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:

- Blutproben für verschiedene Untersuchungen (mit geringer Menge Blut) werden abgenommen.
- Ein EKG (Elektrokardiogramm) wird gemacht.
- Bilder von der Größe und der Lokalisierung Ihrer Tumore werden vor der Teilnahme und in regelmäßigen Abständen gemacht z.B. mit CT-Aufnahmen (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie).
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter werden Schwangerschaftstests gemacht.

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 Studienarzt beschließt, dass Sie die Studienmedikation nicht länger erhalten sollten, weil eine andere Therapie vorteilhafter für Sie wäre oder aufgrund von Nebenwirkungen.
- 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 Therapien sein oder die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.

An wen kann man sich bei Interesse wenden und noch offene Fragen stellen?

Kontaktieren Sie das Studienzentrum in Ihrer Nähe (siehe weiter unten) oder den Sponsor der Studie, SERVIER, direkt:

SERVIER Forschung und Pharma-Entwicklung GmbH
Frau Sonja Wiedemann
Elsenheimerstr. 53
80687 München
Tel. 089/57095-173
E-Mail-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
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

Unter anderem führen folgende Studienzentren die Studie durch:

Lübeck:

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

Berlin:

Onkologische Schwerpunktpraxis Kurfürstendamm
Kurfürstendamm 65
10707 Berlin
studien@onkologie-kurfuerstendamm.de
Dr. med. Ingo Schwaner
Tel.: 030/8877425741

Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum (CVK)
Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie
Prof. Dr. med. Dominik Paul Modest
Dr. med. J. Striefler
Dr. med. A. Kurreck
J. Stintzing
S. Grüneberg
conko-studien@charite.de
Tel.: 030/ 450553222

Für weitere Studienzentren deutschlandweit wenden Sie sich bitte an den Sponsor der Studie, Kontaktdaten siehe weiter oben und rechts.

Informationen für den behandelnden Arzt

Sponsorvertreter der Studie in Deutschland:

SERVIER Forschung Pharma-Entwicklung GmbH
Elsenheimerstr. 53
80687 München

(Sponsor in Frankreich: Institut de Recherches Internationales Servier)

Study Title

An open-label, randomised, phase III study comparing trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab to trifluridine/tipiracil monotherapy in patients with refractory metastatic colorectal cancer

Principal inclusion criteria:

Demographic characteristics

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

Medical and therapeutic criteria

- Has definitive confirmed unresectable adenocarcinoma of the colon or rectum
- RAS status must have been previously determined (mutant or wild-type) based on local assessment of tumour biopsy
- Has received a maximum of 2 prior chemotherapy regimens for the treatment of advanced colorectal cancer and had demonstrated progressive disease or intolerance to their last regimen
- Has measurable or non-measurable disease as defined by RECIST version 1.1
- Ability to swallow oral medication
- Estimated life expectancy ≥ 12 weeks
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status ≤ 1
- Adequate organ 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

- More than 2 prior chemotherapy regimens for the treatment of advanced colorectal cancer
- Unlikely to cooperate in the study
- Pregnancy, lactating female 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
- Patients currently receiving or having received anticancer therapies within 4 weeks prior to randomisation

Medical and therapeutic criteria

- Confirmed uncontrolled arterial hypertension (defined as systolic blood pressure ≥ 150 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥ 100 mm Hg) or uncontrolled or symptomatic arrhythmia
- Patients who have not recovered from clinically relevant non-hematologic CTCAE grade ≥ 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

- Had major surgery within 4 weeks prior to randomisation (the surgical incision should be fully healed prior to study drug administration), or has not recovered from side effects of previous surgery, or patient that may require major surgery during the study
- Hereditary problems of galactose intolerance, total 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 (≤ 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 EU Product Information 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 ≥ 3 within 4 weeks prior to randomisation
- Any contraindication present in the EU Product Information of bevacizumab

Link zur Studie in der europäischen und der amerikanischen Datenbanken:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001976-14>

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04737187?term=95005-007&draw=2&rank=1>

Link zur Studie auf der SERVIER Internetseite:

<https://clinicaltrials.servier.com/trial/an-open-label-randomised-phase-iii-study-comparing-trifluridine-tipiracil-in-combination-with-bevacizumab-to-trifluridine-tipiracil-monotherapy-in-patients-with-refractory-metastatic-colorectal-canc/>

Verweise auf Publikationen:

Vorherige bzw. laufende Studien mit Trifluridin+Tipiracil:

A Study Evaluating S 95005 Plus Bevacizumab and Capecitabine Plus Bevacizumab in Patients With Previously Untreated Colorectal Cancer Who Are Non-eligible for Intensive Therapy:

<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/>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743221?cond=TASCO1&draw=2&rank=1>

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):

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004059-22>

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>