

Studientitel:

**Kombinierte Radiochemotherapie mit Capecitabin
und Bevacizumab nach 3-6 Monaten Chemotherapie
bei Patienten mit oligometastasiertem kolorektalem
Karzinom (OLGA-Studie)**

Prüfsubstanzen:

Capecitabin, Bevacizumab

EudraCT Nummer: 2011-005296-16

Register-Nummer: NCT01759238

Kurzbezeichnung: OLGA

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

Version 01 Final/ Datum: 16.07.2015

**Sponsor der klinischen Prüfung:
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

**Leiter der klinischen Prüfung:
Prof. Dr. med. Cordula Petersen**

**Wissenschaftlicher Leiter:
Prof. Dr. med. Dirk Arnold**

**Autor des Abschlussberichtes:
Dr. Alexander Stein**

**Studienbeginn (First Patient In, FPI) – Studienabschluss
09/2013 – 10/2014**

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.


Sponsor / Vertreter

Leiter der Klinischen Prüfung


Prof. Dr. med. Cordula Petersen


Hans Jörg, 20.07.15
Ort, Datum

Wissenschaftlicher Leiter


Prof. Dr. med. Dirk Arnold


Frithjof, 3. 8. 15
Ort, Datum

Biostatistik

CTC North GmbH & Co. KG

Ort, Datum

Autor des Abschlussberichtes


Dr. med. Alexander Stein


Hans Jörg, 15.7.2015
Ort, Datum

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter**Leiter der Klinischen Prüfung**

Prof. Dr. med. Cordula Petersen

Ort, Datum**Wissenschaftlicher Leiter**

Prof. Dr. med. Dirk Arnold

Ort, Datum**Biostatistik**

CTC North GmbH & Co. KG

Ort, Datum**Autor des Abschlussberichtes**

Dr. med. Alexander Stein

Ort, Datum

Titel der Studie	Kombinierte Radiochemotherapie mit Capecitabin und Bevacizumab nach 3-6 Monaten Chemotherapie bei Patienten mit oligometastasiertem kolorektalem Karzinom (OLGA-Studie) Prüfplan: Version 5 vom 03 April 2013
Art des Vorhabens	Multizentrische Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase II
Sponsor / Vertreter	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg Prof. Dr. med. Cordula Petersen Tel.: +49 40 7410 57351 Fax: +49 40 7410 56710 Email: cor.petersen@uke.de
Leiter der klinischen Prüfung	Name: Prof. Dr. med. Cordula Petersen Institut: Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Adresse: Martinistr. 52 20246 Hamburg Tel.: +49 40 7410 57351 Fax: +49 40 7410 56710 Email: cor.petersen@uke.de
Studienzentren:	Initiierte Zentren: 1. Prof. Dr. med. Juergen Debus, Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, 69120 Heidelberg 2. Dr. med. Katarina Brankovic, Klinikum Esslingen GmbH, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, 73730 Esslingen 3. Prof. Dr. med. Volker Budach, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, 13353 Berlin 4. Prof. Dr. med. Cordula Petersen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, 20246 Hamburg 5. Prof. Dr. med. Juergen Dunst, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Klinik für Strahlentherapie, 23538 Lübeck 6. Prof. Dr. med. Juergen Dunst, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Klinik für Radioonkologie, 24105 Kiel 7. Prof. Dr. med. Frederik Wenz, Universitätsklinikum Mannheim, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, 68167 Mannheim 8. PD Dr. med. Thomas Brunner, Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, 79106 Freiburg 9. Prof. Dr. med. Claus Rödel, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, 60590 Frankfurt am Main 10. Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt, Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, 18059 Rostock 11. Prof. Dr. med. Claus Belka, Klinikum der Universität Mün-

	<p>chen, Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie, 81377 München</p> <p>Zustimmend bewertete, nicht initiierte Zentren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dr. med. Christina Schütze, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, 01370 Dresden 2. Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger, Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, 97080 Würzburg
Veröffentlichung der Studie (Reference)	<p>“Capecitabine and bevacizumab with radiotherapy as first-line maintenance treatment for patients with oligometastatic colorectal cancer – Clinical case report and presentation of an interdisciplinary trial (OLGA trial)”</p> <p>ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01759238</p>
Studienzeitraum	04. September 2013 (FPI) – 10. Oktober 2014 (Beendigung der Studie durch den Sponsor)
Studienziele	<p>Studienziel war die Abschätzung der Effektivität einer Chemotherapie bestehend aus Capecitabin und Bevacizumab kombiniert mit einer Radiotherapie bei oligometastasierten Patienten mit kolorektalem Karzinom, die nach 3-6 Monaten Induktionschemotherapie eine weder progrediente noch resektable Tumorerkrankung zeigten.</p> <p>Als primäres Zielkriterium diente hierbei die Rate progressionsfreien Überlebens (PFSR) nach 12 Monaten nach Induktionsbehandlung.</p> <p>Die experimentelle Therapie würde als aussichtsreich für eine weitere Erprobung (z.B. in einer vergleichenden Phase III-Studie) angesehen, wenn die PFSR@12 53% oder mehr betrüge.</p>
Primärer Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Rate des Progressionsfreien Überleben (PFS) nach 12 Monaten (PFSR@12)
Sekundäre Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Zeit bis zur Progression (TTP) in 2 Kohorten: <ul style="list-style-type: none"> (a) Progression nur innerhalb der bestrahlten Region (TTPir), und (b) in- und außerhalb der bestrahlten Region (TTP) • Gesamtüberleben (OS) • Effektivität der Behandlung gemessen an der Gesamtansprechrate (Komplette Remission (CR) und Partielle Remission (PR)) • Nebenwirkungen und Toxizitäten, Lebensqualität (QoL)

	<ul style="list-style-type: none"> • Prognostischer und prädiktiver Werte der PET zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und 2 Monate nach Beendigung der Radiochemotherapie
Studiendesign	<p>Es handelt sich um eine prospektive, offene, einarmige, multi-zentrische Phase II-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurde den Patienten eine Chemotherapie bestehend aus Capecitabin und Bevacizumab kombiniert mit einer Radiotherapie verabreicht. Die ursprüngliche Chemotherapie sollte nach der Radiochemotherapie für insgesamt 6 Monate wieder aufgenommen werden. Es sollten 65 evaluierbare Patienten in die Studie aufgenommen werden. Bei antizipierten 10% Drop-outs sollten planmäßig insgesamt 72 Patienten in die Studie aufgenommen werden</p> <p><u>Eingangsuntersuchungen:</u> bis 28 bzw. 7 Tage vor Therapiebeginn</p> <p><u>Studienbehandlung/-visiten:</u> wöchentlich während und zwei/vier Wochen nach Abschluss der Strahlenchemotherapie bis zum Progress, Auftreten von nicht akzeptablen Toxizitäten, Anwendung einer anderen Therapie mit potentiell kurativem Ansatz oder Zurücknahme der Einwilligung.</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> alle drei Monate bis zum Tod</p>
Prüfmedikation/ Behandlungsstrategie	<p>Radiochemotherapie mit Capecitabin und Bevacizumab.</p> <p>Die Studienmedikation (Xeloda[®], Wirkstoff: Capecitabin und Avastin[®], Wirkstoff: Bevacizumab) wurde durch die Roche Pharma AG zur Verfügung gestellt.</p>
Behandlung/Intervention	<p>Der Patient erhielt die Medikation mit folgenden Chargennummern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avastin[®] Bevacizumab 400mg/16ml H0149B02, - Xeloda[®] Capecitabine 500 X2272B03 - Xeloda[®] Capecitabine 150 X2117B02 <p>Die Chemotherapie wurde wie folgt verabreicht.</p> <p>Capecitabin 825 mg/m² p.o., Verabreichung zweimal täglich von Tag 1 bis Tag 5, Tag 8 bis Tag 12 und Tag 15 bis Tag 19.</p> <p>Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. über 30 bis 90 min an Tag 1</p> <p>Radiotherapie: Verschiedene Radiotherapieabläufe sind verfügbar (z.B. konventionelle Strahlentherapie mit insgesamt 35 Gy in 2,5 Gy Fraktionen über 14 Tage, oder intensitätsmodulierte, bildgesteuerte Radiotherapie mit insgesamt 40 Gy über 10 Tage oder 3-8 Fraktionen mit 8-15 Gy).</p> <p>Nach der Radiochemotherapie sollte die ursprüngliche Chemotherapie bis zu einer Gesamtdauer von 6 Monaten wieder aufgenommen werden.</p>
Vergleichsbedingung/-	Keine

medikation	
Gesamtzahl Patienten	<p>Geplante Fallzahl: 65 Patienten; Erreichte Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eingeschlossene Patienten: 1 Patient • Drop-outs/Lost to Follow up: 0 Patienten
Studienpopulation	<p>Die 11 initiierten Prüfzentren rekrutierten seit Beginn der Studie insgesamt 1 Patienten.</p> <p>Zwei Patienten gaben Ihre schriftliche Einwilligung. Aufgrund eines Screening Failures wurde nur ein Patient eingeschlossen.</p> <p>Im September 2014 fand die Follow Up Visite 9 Monate nach Behandlungsende statt. Der Patient zog seine Einwilligung zurück. Das Follow-up wurde durch den Sponsor am 10. Oktober 2014 beendet.</p>
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit histologisch bestätigtem, kolorektalem Karzinom, UICC Stadium IV – Oligometastasierte Erkrankung, definiert als mindestens 1 messbare Läsion größer als 1cm und maximal 5 Läsionen an maximal 3 Metastasenlokalisationen (RECIST v1.1). – Patienten, die nach 3-6 Monaten Induktionstherapie mit Bevacizumab weder eine progrediente noch eine resektable Tumorerkrankung zeigen. – Maximale Therapieunterbrechung vor Beginn der Studientherapie und nach Beendigung der Induktionstherapie von 6 Wochen. – Metastasierte Erkrankung. – ECOG ≤ 1 – Lebenserwartung > 3 Monate – Alter ≥ 18 Jahre – Adäquate hämatologische Parameter: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/L$ – Adäquate Gerinnungsparameter: INR $< 1,5$ und aPTT $< 1,5 \times$ ONW innerhalb der letzten 7 Tage vor Beginn der Studientherapie. – Adäquate Leberfunktionswerte: Serum Transaminasen (ASAT & ALAT) $\leq 5 \times$ ONW und Bilirubin ges. $\leq 1,5 \times$ ONW – Adäquate Nierenfunktionswert: Serum Kreatin $\leq 1,5 \times$ ONW – Datierte und unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten, einwilligungsfähiger Patient – Fähigkeit des Patienten, Tabletten zu schlucken

Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung mit jeglicher anderer Studienmedikation oder Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss - Vorangegangene Radiotherapie für Metastasen (vorangegangene Radiotherapie für Primärtumor erlaubt, wenn gefolgt von kompletter Resektion und ohne Zeichen eines Lokalrezidivs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) - Anamnestisch bekannte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (ohne Relation zu Krebserkrankung) wenn nicht adäquat behandelt mit Standardtherapie, z.B. unkontrolliertes Krampfleiden - Sexuell aktive Männer und (gebärfähige) Frauen mit mangelnder Bereitschaft zur Durchführung suffizienter kontrazeptiver Maßnahmen (Hormonspirale, Depot-Spritze, hormonabgebendes Implantat, Transdermale Kontrazeption, Abstinenz oder Sterilisation des Partners). Eine sichere Kontrazeption muss bis 6 Monate nach der letzten Medikation der Studienmedikation sichergestellt sein. - Schwangerschaft oder Stillzeit - Positiver Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen und Frauen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Beginn der Menopause (bei postmenopausalen Frauen muss mindestens eine zwölfmonatige Amenorrhöe vorliegen, um als nicht mehr gebärfähig zu gelten). Hinweis: Ein negativer Schwangerschaftstest muss durch einen weiteren Urintest bestätigt werden, sollte er vor der 7 Tage- Frist durchgeführt worden sein. - Zweitmalignom mit Ausnahme eines metastasierten kolorektalen Karzinoms und eines Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut oder eines kurativ behandelten Carcinoma in situ der Zervix innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studieneinschluss - Bekannter Dihydropyrimidindehydrogenase-Mangel - Aktive entzündliche Darmerkrankung oder andere Darmerkrankungen, welche chronische DiarrhÖe verursachen (definiert als > 4 Stuhlgänge täglich), - Schwerwiegende akute Infektion, Wunde, Ulzera oder Knochenfraktur - Blutung oder Gerinnungsstörung - Proteinurie >2+ - Anamnestisch bekannte, schwerwiegende Erkrankungen oder andere Begleiterkrankungen, die die Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen können, wie z.B.: Instabile kardiale Erkrankung: symptomatische Herzinsuffizienz, Angina pectoris, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt oder Reanimation innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn, unkontrollierte Hypertension - Vorliegen einer aktiven oder unkontrollierten Infektion
----------------------------	---

	<p>mit der Notwendigkeit für systemische Therapie, einer metabolischen Dysfunktion oder Auffälligkeit in der körperlichen Untersuchung oder in den Laborparametern, die eine Kontraindikation für die Studienmedikation darstellt oder den Patienten einem hohen Risiko einer Komplikation durch die Behandlung aussetzt.</p> <ul style="list-style-type: none">- Größere Operation, Biopsie oder signifikante Traumatische Verletzung innerhalb der letzten 28 Tage vor Studieneinschluss- Gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z.B. Brivudin- Bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation für die in der Studie genutzten Medikamente (Capecitabin, Bevacizumab)- Unfähigkeit oder Unwille, sich an das Protokoll zu halten										
Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika	<p>Ein Mann im Alter von 63 Jahren wurde eingeschlossen. Angaben zu Körpergröße, Körpergewicht und Körperoberfläche enthält Tab. 1.</p> <p>Tabelle 1: Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche</p> <table><tr><th></th><th>Alter [Jahre]</th><th>Größe [cm]</th><th>Gewicht [kg]</th><th>KO [m2]</th></tr><tr><td>N</td><td>63</td><td>178</td><td>75</td><td>1.93</td></tr></table> <p>Der ECOG-Status war 1. Es lag ein mäßig differenziertes Adenokarzinom mit einem RAS Wildtyp vor.</p> <p>Bei dem Patienten lagen der initiale Primärtumor im Sigmabereich (dieser wurde initial entfernt) und 3 Lebermetastasen und 2 Lymphknotenmetastasen nach Induktionstherapie mit FOLFOX und Bevacizumab vor. Diese Manifestationen wurden im Rahmen der Studie bestrahlt.</p> <p>Tumorgewebe für Analysen wurde entnommen.</p>		Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	KO [m2]	N	63	178	75	1.93
	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	KO [m2]							
N	63	178	75	1.93							
Darstellung der Wirksamkeit	Aufgrund des frühzeitigen Studienabbruchs konnten keine Datenauswertung durchgeführt werden.										
Darstellung der Sicherheit	<p><u>Analyse der Unerwünschten Ereignisse</u></p> <p>Die systematische Evaluation der Toxizität erfolgte bei der jeweils am Ende eines Zyklus stattfindenden Vorstellung des Patienten.</p> <p>Es traten 3 AEs auf, diese wurden als nicht schwerwiegend und ohne Zusammenhang zur Studienmedikation eingeschätzt (s. Tabelle 2 im Anhang)</p>										
Statistische Methoden:	Nicht durchgeführt										
<p><u>ZUSAMMENFASSUNG:</u></p> <p>ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT: nicht beurteilbar</p> <p>ERGEBNISSE SICHERHEIT: Es traten 3 AEs bei einem Patienten auf, die jedoch in keinem Zu-</p>											

sammenhang zur Studienmedikation standen.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Interpretation: Aufgrund der unerwarteten Seltenheit der in der Studie angestrebten speziellen Erkrankungssituation und wahrscheinlich dem interdisziplinären Aufbau der Studie mit Problemen in der Kooperation zwischen medizinischer Onkologie und Radioonkologie konnte keine sinnvolle Rekrutierung erreicht werden und die Studie wurde abgebrochen.

Tabelle 2. Adverse Events

Patienten ID	Site	Age (Y)	Gender	Reported Drug [n]	Route	Date: Start-Stop	Preferred Term	Onset Date	Outcome	Serious yes/no	Causality
1	12	64	m	Capecitabine	po	14.10.-01.11.13	Abdominal pain	21OCT2013	resolved	no	no
1	12	64	m	Capecitabine	po	14.10.-01.11.13	Increased thirst	24OCT2013	resolved	no	no
1	12	64	m	Capecitabine	po	14.10.-01.11.13	Thoracal pain	26. Nov 13	resolved	no	no