

Studientitel, Nr., Akronym	Randomisierte Studie zur Untersuchung von FOLFOXIRI plus Cetuximab oder FOLFOXIRI plus Bevacizumab als Erstlinientherapie des BRAF mutierten metastasierten kolorektalen Karzinoms (FIRE-4.5)	
Leiter der Klinischen Prüfung	Prof. Dr. Volker Heinemann, Klinikum der Universität München - Campus Grosshadern	
Prüfarzt	Herr PD Dr. Jan Eucker, Charité Universitätsmedizin Berlin	
Kontakt Studienzentrale	Anschrift	Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik III, Onkologische Studienzentrale, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin
	Tel.	030-450 513 470 Fax 030-450 751 3944
Kontakt Cancer-Hotline	Tel.: ++49 30 450 564 222	Email: cccc@charite.de
Studienziel	Prospektive Untersuchung der Ansprechrate (ORR) nach RECIST 1.1 unter einer Therapie mit FOLFOXIRI plus Cetuximab	
Behandlung	<p>Nach erfolgter Randomisation sollte die Studientherapie möglichst unmittelbar, spätestens aber innerhalb einer Woche nach Randomisation begonnen werden.</p> <p>Die Patienten werden im Verhältnis 1:2 auf die folgenden zwei Behandlungsarme randomisiert.</p> <p>Dabei erhalten die Patienten in beiden Behandlungsarmen als Hintergrundtherapie eine Standard-Chemotherapie mit FOLFOXIRI, die bei Toxizität auf FOLFIRI deseskaliert werden kann.</p> <p>Standardarm A:</p> <p>Der Patient wird für bis zu 12 Zyklen (24 Wochen) oder bis zum Progress (falls dieser vor Beendigung der 12 Zyklen eintritt) mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab behandelt. Innerhalb der 12 Zyklen kann FOLFOXIRI plus Bevacizumab Regime bei Toxizität nach Maßgabe des behandelnden Arztes deeskaliert werden auf FOLFIRI und Bevacizumab.</p> <p>Nach 12 Zyklen der Studienbehandlung wird die Umstellung auf ein Maintenance-Regime mit einem Fluoropyrimidin (5-FU infusional oder Capecitabin) plus Bevacizumab empfohlen, welches bis zum Progress gegeben wird. Die empfohlene Maintenance-Behandlung ist dabei nicht mehr Bestandteil der Studientherapie. Jedoch wird die Maintenance-Behandlung der Erstlinientherapie zugerechnet.</p> <p>Experimenteller Arm B:</p> <p>Der Patient wird für bis zu 12 Zyklen (24 Wochen) oder bis zum Progress (falls dieser vor Beendigung der 12 Zyklen eintritt) mit FOLFOXIRI plus wöchentlicher Gabe von Cetuximab behandelt. Innerhalb der 12 Zyklen</p>	

	<p>kann das FOLFOXIRI plus Cetuximab Regime bei Toxizität nach Maßgabe des behandelnden Arztes deeskaliert werden auf FOLFIRI und Cetuximab. Nach 12 Zyklen wird die Umstellung auf ein Maintenance-Regime mit 5-FU und Cetuximab oder mit Irinotecan und Cetuximab empfohlen, welches bis zum Progress gegeben wird. Die empfohlene Maintenance-Behandlung ist dabei nicht mehr Bestandteil der Studientherapie. Jedoch wird die Maintenance-Behandlung der Erstlinientherapie zugerechnet.</p>
<p>Welche Patienten werden in die Studie aufgenommen?</p>	<p>Patienten mit BRAF mutiertem metastasierten kolorektalen Karzinom</p>
<p>Wichtigste Einschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Histologisch gesichertes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums im UICC Stadium IV mit Metastasen (metastasiertes kolorektales Karzinom [mKRK]), Metastasen primär nicht resektabel oder Patient lehnt Operation ab • RAS - Wildtyp-Status (KRAS und NRAS Exone 2,3,4) des Tumors (nachgewiesen in Primärtumor oder Metastase) • BRAF mutierter (V600E) Tumor (nachgewiesen in Primärtumor oder Metastase) • Alter ≥ 18 Jahre • 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. 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 worden ist.

- Adäquate Knochenmarksfunktion:
 - Leukozyten $\geq 3,0 \times 10^9/L$ mit Neutrophilen $\geq 1,5 \times 10^9/L$
 - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$,
 - Hämoglobin $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ (entspr. 9 g/dL)
- Adäquate Leberfunktion:
 - Serumbilirubin $\leq 1,5 \times$ obere Normwertgrenze (ULN)
 - ALAT und ASAT $\leq 2,5 \times$ ULN (bei Vorliegen von Lebermetastasen ALAT und ASAT $\leq 5 \times$ ULN)
- INR $< 1,5$ und aPTT $< 1,5 \times$ ULN (Patienten ohne Antikoagulation).
Therapeutische Antikoagulation ist erlaubt, wenn INR und aPTT für mindestens 2 Wochen stabil im therapeutischen Bereich liegen.
- Adäquate Nierenfunktion:
 - Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN oder Kreatinin Clearance (berechnet nach Cockcroft und Gault) $\geq 50 \text{ ml/min}$
- adäquate Herzfunktion: EKG und Echokardiogramm mit einer LVEF von $\geq 55\%$
- Keine vorangegangene Chemotherapie für eine metastasierte Erkrankung (vorausgegangene Bestrahlung einer Metastase/von Metastasen ohne Gabe einer Chemotherapie ist erlaubt vorausgesetzt, dass keine bestrahlte Metastase als Target Läsion ausgewählt wird)
- Zeit zur letzten Gabe einer ggf. vorangegangenen neoadjuvanten/adjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie ≥ 6 Monate
- Relevante Toxizitäten vorheriger Therapien müssen abgeklungen sein (auf Grad 0).