

CCOG-1201 試験：日本人の切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療としてのCapOX + ベバシズマブ療法とCapIRI + ベバシズマブ療法のランダム化第Ⅱ相臨床試験

Randomized phase II trial of CapOX plus bevacizumab versus CapIRI plus bevacizumab as first-line treatment in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (CCOG-1201 study)

Komaki City Hospital, Aichi, Japan Sasahara M, et al.

Quick Review

CapOX+ベバシズマブ(BEV)療法は、切除不能進行・再発大腸癌(mCRC)に対する標準化学療法である。CapIRI+BEV療法の有効性と安全性は、複数のランダム化第Ⅱ相臨床試験(FNCLCC ACCORD 13/0503試験¹⁾、AIO 0604試験²⁾で報告されているが、一次治療におけるCapIRI+BEV療法の有効性・安全性に関するエビデンスは、オキサリプラチン(OX)併用療法よりも限られているため、本試験が企画された。

本試験は、日本人mCRC患者における一次治療としてのCapOX+BEV療法とCapIRI+BEV療法の有効性と安全性を検討したランダム化第Ⅱ相臨床試験である。

107例が登録され、CapOX+BEV群に54例、CapIRI+BEV群に53例が割り付けられた。

主要評価項目である全奏効率(ORR)は、CapOX+BEV群で56%(95%CI: 41-69)、CapIRI+BEV群で55%(95%CI: 40-68)であった(p=0.54)。無増悪生存期間(PFS)中央値はCapOX+BEV群で12.4カ月(95%CI: 10.6-14.3)、CapIRI+BEV群で11.5カ月(95%CI: 9.6-13.4)であった(HR=1.13, 95%CI: 0.75-1.70, p=0.57)。また全生存期間(OS)中央値はCapOX+BEV群で26.7カ月(95%CI: 21.5-31.8)、CapIRI+BEV群で28.7カ月(95%CI: 20.9-36.6)であった(HR=1.19, 95%CI: 0.72-1.96, p=0.49)。

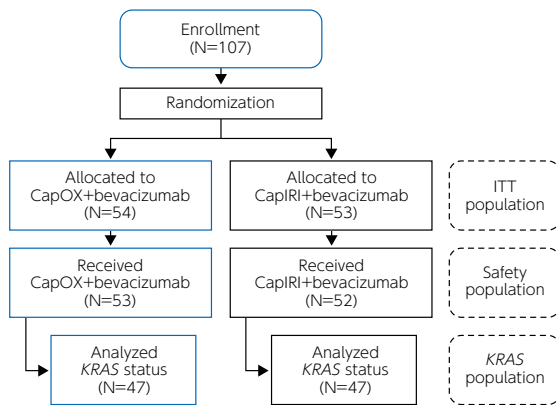
Grade3以上の主な有害事象は、CapOX+BEV群で血小板数減少(8%)、末梢神経障害(13%)、CapIRI+BEV群で好中球数減少(19%)、下痢(15%)であった。

本試験の結果から、CapIRI+BEV療法はCapOX+BEV療法と同様であった。

1) Ducreux M, et al.: Eur J Cancer 49: 1236-1245, 2013
2) Schmiegel W, et al.: Ann Oncol 24: 1580-1587, 2013

Figure 1 Study design

Consort Chart



Treatment Plan

- Patients were randomly assigned to either of the following treatment arms after being stratified according to the ECOG PS, number of metastatic sites and treatment center.

【CapOX/BEV arm】

BEV : 7.5 mg/kg, day 1
oxaliplatin : 130 mg/m², day 1
capecitabine : 2000 mg/m² daily, day 1-14,
Repeated every 3 weeks

【CapIRI/BEV arm】

BEV : 7.5 mg/kg, day 1
irinotecan : 200 mg/m², day 1
capecitabine : 1600 mg/m² daily, day 1-14,
Repeated every 3 weeks

Study design

- This multicenter, open-labelled, randomized, non-comparative, phase II clinical trial was conducted by the Chubu Clinical Oncology Group (CCOG) in 14 hospitals in Japan.
- Inclusion criteria ;
age at least 20 years,
histologically-proven adenocarcinoma of the colon or rectum,
unresectable metastasis,
no previous chemotherapy for metastatic disease,
ECOG performance status (PS) of 0 or 1,
adequate organ renal functions

Assessments

- Primary endpoint : overall response rate (ORR)
- Secondary objectives :
progression-free survival (PFS),
overall survival (OS),
treatment outcomes according to KRAS status,
treatment compliance and safety

CCOG-1201試験は、中部臨床腫瘍研究機構(CCOG)によって実施された多施設共同ランダム化第Ⅱ相臨床試験であり、14施設から一次治療mCRC患者107例が登録され、CapOX+BEV群54例、CapIRI+BEV群53例に割り付けられた。(UMIN00007547)。CapOX+BEV群は1日目にBEV 7.5mg/kg、OX 130mg/m²静脈内投与、1~14日目にカペシタビン(Cape) 2,000mg/m²経口投与を3週毎に行った。CapIRI+BEV群は1日目にBEV 7.5mg/kg、イリノテカン(IRI) 200mg/m²静脈内投与、1~14日目にCape 1,600mg/m²経口投与を3週毎に行った。主要評価項目はORR、副次的評価項目はPFS、OS、KRAS野生型または変異型における治療効果、治療遵守率、安全性とした。抗腫瘍効果判定は、試験担当医師がRECIST ver1.1に基づき行うこととした。

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	CapOX/BEV arm (N = 54)	CapIRI/BEV arm (N = 53)
Age, years Median (Range)	67 (40-79)	69 (43-82)
Sex, n (%)		
Male	36(67)	32(60)
Female	18(33)	21(40)
Performance status WHO, n (%)		
0	49(91)	48(91)
1	5(9)	5(9)
Primary site, n (%)		
Right colon	22(41)	21(40)
Left colon or rectum	32(59)	32(60)
Time to metastases, n (%)		
Synchronous	40(74)	37(70)
Metachronous	14(26)	16(30)
Number of metastatic site, n (%)		
1	29(54)	28(53)
>1	25(46)	25(47)
KRAS status, n (%)		
Wild-type	27(50)	28(53)
Mutated	20(37)	19(36)
Unknown	7(13)	6(11)

Table 2 Treatment Exposure (Secondary Endpoint)

Parameter	CapOX/BEV arm (N = 54)	CapIRI/BEV arm (N = 53)	P-value
Treatment cycle, times Median (range)	9 (0-32)	9 (0-34)	0.77
Time-to-treatment failure, months Median (range)	7.1 (0-27.6)	7.2 (0-24.5)	0.69
Relative dose intensity, %			
Oxaliplatin	80	—	—
Irinotecan	—	81	—
Bevacizumab	84	90	0.13
Capecitabine	84	80	0.93

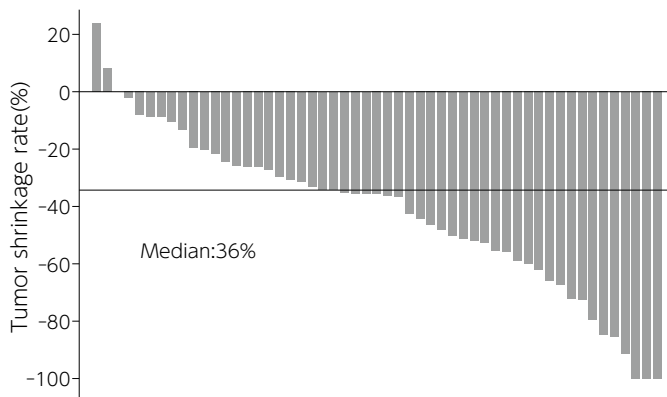
両群とも治療サイクル中央値は9サイクルであり、主な治療中止理由は、CapOX+BEV群では病勢進行が44%、有害事象が30%、患者希望が9%、CapIRI+BEV群では、病勢進行が45%、有害事象が26%、患者希望が11%であった。

原発巣占居部位は左側または直腸がそれぞれ32例(59%)、32例(60%)であった。
KRAS野生型はそれぞれ27例(50%)、28例(53%)、KRAS変異型がそれぞれ20例(37%)、19例(36%)であった。

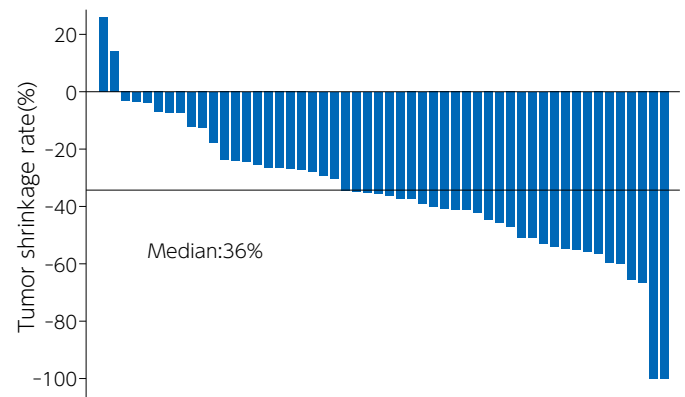
Figure 2 Tumor Response (Primary Endpoint) and Depth of Response

RECIST response, n (%)	CapOX/BEV arm (N = 54)	CapIRI/BEV arm (N = 53)	p-value
Complete response	3(6)	2(4)	0.51
Partial response	27(50)	27(51)	0.54
Stable disease	21(39)	20(38)	0.53
Progression disease	2(4)	3(6)	0.49
Not evaluable	1(2)	1(2)	0.75
Objective response	30(56)	29(55)	0.54
Disease control	51(94)	49(92)	0.35

CapOX plus bevacizumab

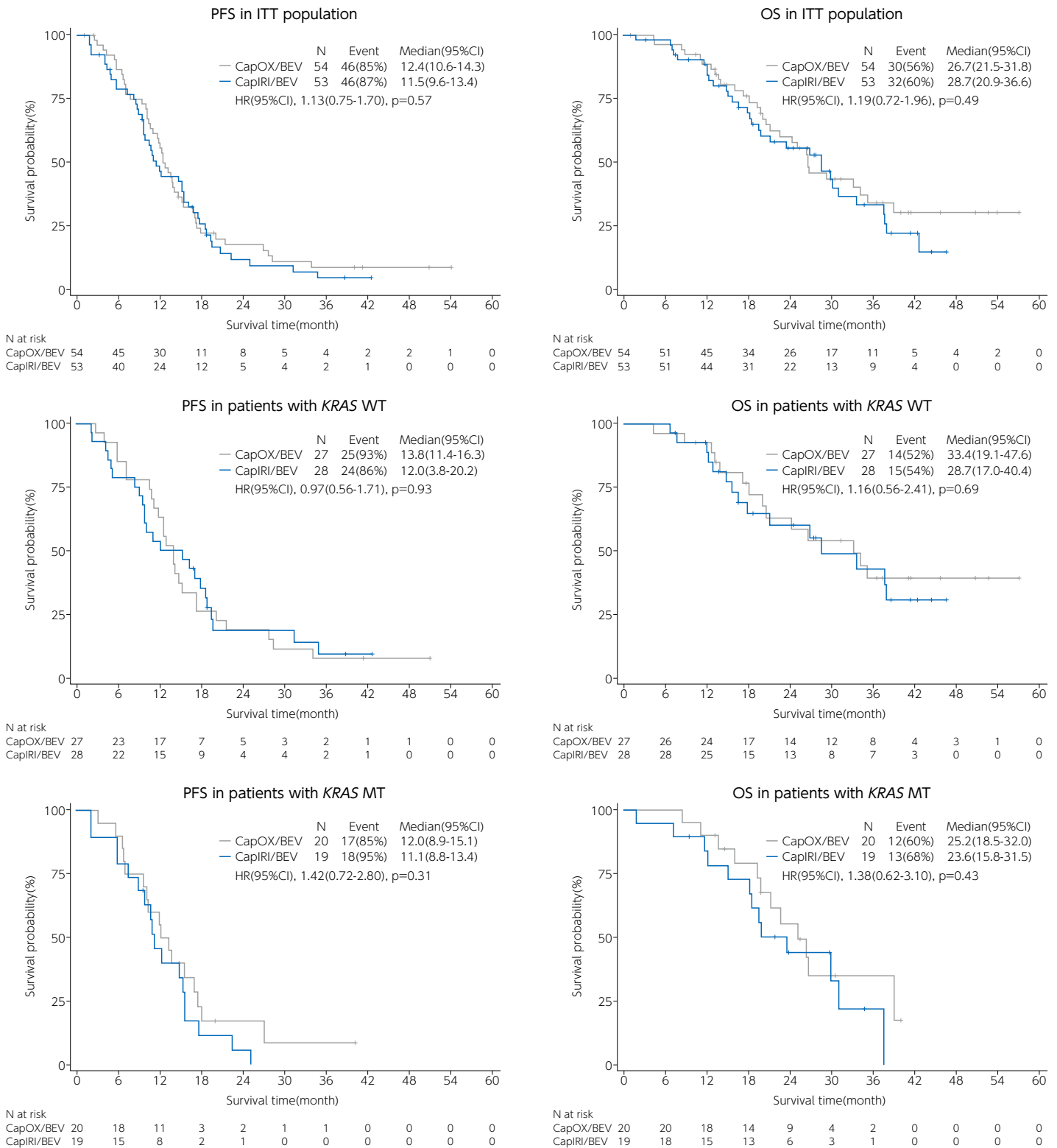


CapIRI plus bevacizumab



主要評価項目であるORRはCapOX + BEV群56% (95%CI : 41-69)、CapIRI + BEV群55% (95%CI : 40-68) であった (p=0.54)。奏効の深さは両群とも中央値36%であった。

Figure 3 Survival outcomes (Secondary Endpoint)

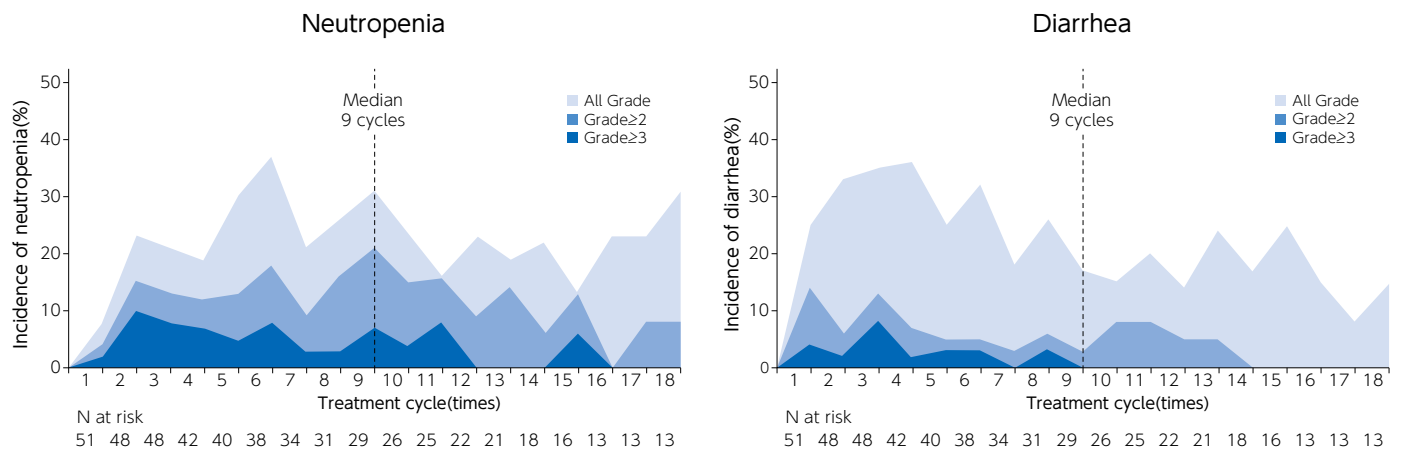


観察期間中央値35.5カ月時におけるPFS中央値はCapOX+BEV群12.4カ月(95%CI: 10.6-14.3)、CapIRI+BEV群11.5カ月(95%CI: 9.6-13.4)であり(HR=1.13、95%CI: 0.75-1.70、p=0.57)、OS中央値はCapOX+BEV群26.7カ月(95%CI: 21.5-31.8)、CapIRI+BEV群28.7カ月(95%CI: 20.9-36.6)であった(HR=1.19、95%CI: 0.72-1.96、p=0.49)。
 KRAS野生型におけるPFS中央値はCapOX+BEV群13.8カ月(95%CI: 11.4-16.3)、CapIRI+BEV群12.0カ月(95%CI: 3.8-20.2)であり(HR=0.97、95%CI: 0.56-1.71、p=0.93)、OS中央値はCapOX+BEV群33.4カ月(95%CI: 19.1-47.6)、CapIRI+BEV群28.7カ月(95%CI: 17.0-40.4)であった(HR=1.16、95%CI: 0.56-2.41、p=0.69)。
 KRAS変異型におけるPFS中央値はCapOX+BEV群12.0カ月(95%CI: 8.9-15.1)、CapIRI+BEV群11.1カ月(95%CI: 8.8-13.4)であり(HR=1.42、95%CI: 0.72-2.80、p=0.31)、OS中央値はCapOX+BEV群25.2カ月(95%CI: 18.5-32.0)、CapIRI+BEV群23.6カ月(95%CI: 15.8-31.5)であった(HR=1.38、95%CI: 0.62-3.10、p=0.43)。

Table 3 Frequency of Common Toxicities

Toxicity	All Grades				Grade3<			
	CapOX/BEV (N = 53)		CapIRI/BEV (N = 52)		CapOX/BEV (N = 53)		CapIRI/BEV (N = 52)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hematologic toxicity								
Neutropenia	25	47	30	58	2	4	10	19
Thrombocytopenia	28	53	12	23	4	8	0	0
Anemia	31	58	28	54	1	2	1	2
Febrile neutropenia	-	-	-	-	1	2	3	6
Non-hematologic toxicity								
Diarrhea	20	38	31	60	3	6	8	15
Nausea/vomiting	28	52	35	67	3	6	6	12
Mucositis	14	26	11	21	0	0	0	0
Alopecia	0	0	30	58	0	0	0	0
Hand-foot syndrome	35	66	30	58	3	6	0	0
Neuropathy	45	85	9	17	7	13	0	0
Allergy	6	11	2	4	2	4	0	0
BEV associated toxicity								
Hypertension	41	77	33	63	7	13	6	12
Proteinuria	23	43	18	35	5	9	3	6
Bleeding	6	11	7	13	0	0	0	0
Thrombosis	2	4	3	6	1	2	2	4
GI perforation	0	0	1	2	0	0	1	2

Adverse events in CapIRI/BEV arm



Grade3以上の主な有害事象は、CapOX + BEV群で血小板数減少(8%)、末梢神経障害(13%)、CapIRI + BEV群で好中球数減少(19%)、下痢(15%)であった。