



Comprehensive Cancer Center
Universitätstumorzentrum

| | | |
|--|--|--|
| Studientitel, Nr., Akronym | ELDORANDO_AIO-KHT-0115 Pembrolizumab im Vergleich mit Methotrexat zur Behandlung älterer, gebrechlicher oder cisplatin-ungeeigneter Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren – eine randomisierte Phase II Studie | |
| Leiter der Klinischen Prüfung | Prof. Dr. med. Viktor Grünwald Medizinische Hochschule Hannover | |
| Prüfarzt | Prof. Dr. Med. Ulrich Keilholz, 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 | |

| | |
|-------------------------------|--|
| Protokoll Nr.: | AIO-KHT-0115 |
| Protokoll Version | 3.0, 05-Apr-2017 |
| Kurztitel | ELDORANDO |
| Titel | Pembrolizumab im Vergleich mit Methotrexat zur Behandlung älterer, gebrechlicher oder cisplatin-ungeeigneter Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren – eine randomisierte Phase II Studie |
| EudraCT Nr.: | 2016-001331-12 |
| Phase | II |
| Leiter der klinischen Prüfung | Prof. Dr. med. Viktor Grünwald Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover, Deutschland Tel: +49-511/532-9196 oder -4077 E-Mail: Gruenwald.viktor@mh-hannover.de |
| Sponsor | AIO-Studien-gmbH Kuno-Fischer-Straße 8 14057 Berlin, Germany Tel.: +49-30-322932931 Fax: +49-30-322932926 |
| Studien Design | Offene, randomisierte, prospektive, multizentrische Phase II Studie |
| Indikation | Kopf-Hals- Plattenepithelkarzinom (SCCHN) |
| Beteiligte Länder | Deutschland |
| Anzahl der Studienzentren | Ca. 10 Zentren |
| Primäres Studienziel | Das primäre Studienziel dieser klinischen Prüfung ist die Untersuchung der Wirksamkeit von Pembrolizumab gemessen an der 1-Jahres Gesamtüberlebensrate |
| Sekundäre Studienziele | Sekundäre Studienziele dieser klinischen Prüfung sind die Lebensqualität, prädiktive Marker die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. |
| Stichprobenumfang | 50 pro Behandlungsarm; 100 randomisierte Patienten insgesamt |
| Zielpopulation | Ältere, gebrechliche oder Cisplatin-ungeeignete Patienten beiderlei Geschlechts mit rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren und plattenepithelialer Histologie |
| Einschluss-kriterien | <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Fähigkeit des/der Patienten/-in für die Dauer der Studie den, im Prüfplan beschriebenen, Anforderungen in Bezug auf Behandlungs-, Untersuchungs- und Follow-up-Visiten Folge zu leisten einschließlich der Teilnahme am translationalen Begleitforschung. 2. Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie vor Studieneinschluss des Patienten. 3. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines rezidierten oder metastasierten, squamösen Kopf-Hals-Karzinoms (HNSCC), ohne Möglichkeit einer lokale Therapie. 4. Krankheitsprogression bei Studieneinschluss 5. Mindesten eine -nach RECIST 1.1 Kriterien- messbare Tumorerkrankung 6. Keine systemische Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung 7. Undurchführbarkeit einer cisplatin-basierten Chemotherapie definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeinzustand nach ECOG= 2 |

Deutsche Zusammenfassung (Synopsis) V3.0 vom 23.05.2017

| | |
|---------------------|---|
| | <p>und /oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach MDRD berechnete Kreatinin-Clearance CrCl <60 mL/min (Anzeichen für ungenügende Nierenfunktion) <ol style="list-style-type: none"> 8. Patienten und Patientinnen mit einem Alter von ≥ 18 Jahren 9. Allgemeinzustand nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 - 2 10. Bei Hirnmetastasen muss die lokale Behandlung einschließlich Steroidtherapie vor Beginn der Studienbehandlung beendet sein. 11. Frauen im gebärfähigen Alter müssen hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden für die Laufzeit der Studienbehandlung und bis 120 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation anwenden. Eine geeignete Methode zur Empfängnisverhütung wird definiert als operative Sterilisation (z.B. bilaterale Ligatur der Eileiter, Vasektomie), hormonelle Verhütung (implantierbar, Patch, oral) und doppelte Barriere-Methoden (jede zweifach Kombination aus Intrauterinpessar, Kondom für Männer oder Frauen mit Spermizid-Gel, Diaphragma, Verhütungsschwamm, Portiokappe). 12. Adequate Knochenmarks- Leber und Nierenfunktion: <ol style="list-style-type: none"> a. Absolute Anzahl Neutrophiler $\geq 1,5 \times 10^9/L$ und b. Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ c. Hämoglobin ≥ 9 g/dL d. INR ≤ 1.5 und PPT $\leq 1,5$-fach des unteren Normbereiches während sieben Tagen vor Therapiebeginn e. Bilirubin < 1,5-fach des unteren Normbereichs und f. AST (GOT) und ALT (GPT) < 3-fach des unteren Normbereichs (5-fach des unteren Normbereichs bei Vorhandensein von Lebermetastasen) 13. Verfügbarkeit eines Tumorblocks oder 20 Schnitte zu Studienbeginn, zur Durchführung einer zentralen pathologischen Analyse |
| Ausschlusskriterien | <ol style="list-style-type: none"> 1. Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten 2. Nasopharynx-Karzinom 3. Jedwede Krebsbehandlung, einschließlich systemischer Therapie, Radiotherapie oder großer chirurgischer Maßnahme innerhalb von 30 Tage vor Beginn der Studienbehandlung 4. Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung 5. Vorhandensein eines allogenen Gewebe- bzw. Organtransplantats 6. Vorgeschichte einer Pneumonie, welche einer oralen bzw. intravenösen Steroidgabe bedurfte 7. Nachweis einer interstitiellen Lungenerkrankung 8. Eine kleine chirurgische Maßnahme, die 24 Stunden oder weniger vor der ersten Gabe der Studienmedikation stattgefunden hat 9. Akute und symptomatische kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Erkrankungen 10. Bekannte akute/aktive HBV, HCV oder HIV Infektion 11. Jedwede akute/floride Infektion, welche einer systemischen Therapie bedarf 12. Aktiven Tuberkuloseerkrankung 13. Vorangegangene Behandlung mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 (4-1BB Liganden, Mitglieder der TNF- |

| | |
|--|---|
| | <p>Rezeptor-Familie) oder anti-CTLA-4 Antikörper (einschließlich Ipilimumab oder jedwedem Medikament (auch andere Antikörper), welches spezifisch in die T-Zell-Kostimulation oder Immun-Checkpoint-Signalwege eingreift</p> <p>14. Diagnose einer Immundefizienz oder eine systemische Steroidtherapie oder jedwede andere immunsuppressive Behandlung innerhalb von sieben Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p> <p>15. Gabe eines monoklonalen Antikörpers, der signifikant in das Immunsystem eingreift oder der einen systemisch-therapeutischen Effekt auf den Tumor hat, innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung.</p> <p>16. Patienten, welche sich nicht von einer unerwünschten Wirkungen einer Arzneimittelgabe erholt haben (d.h. \leq Grade 1 oder Grundzustand), die auch länger als vier Wochen zurückliegen kann. [Patienten mit einer Neuropathie \leq Grad 2 oder Alopezie stellen eine Ausnahme dar und können ggf. eingeschlossen werden.]</p> <p>17. Eine aktive Autoimmunerkrankung, welche in den vorangegangenen 3 Monaten einer systemischen Behandlung bedurfte oder dokumentierte Vorgeschichte einer klinisch schweren Autoimmunerkrankung oder ein Syndrom, welches einer Behandlung mit systemischen Steroiden oder Immunsuppressiva bedarf. Ausnahmen hiervon sind Vitiligo und überstandenes Asthma oder Atopie während der Kindheit. Patienten, die gelegentlich Bronchodilatoren oder lokale Steroidinjektionen benötigen sind einschussfähig. Patienten mit stabiler Hypothyreose unter Hormonersatztherapie oder Sjörgen-Syndrom sind ebenfalls einschussfähig.</p> <p>18. Immunisierung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation.</p> <p>19. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Methotrexat oder Pembrolizumab oder einen der Inhaltsstoffe.</p> <p>20. Eine weitere maligne Erkrankung, welche einer aktiven Behandlung bedarf.</p> <p>21. Schwangere und stillende Frauen sowie Frauen, die nicht einwilligen hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden (Erlaubt sind Empfängnisverhütungsmethoden, die eine Fehlerrate von weniger als 1% haben, d.h. Östrogen und Progesteron enthaltende hormonelle Empfängnisverhütung, die mit der Hemmung des Eisprungs verbunden ist, mit einer Hemmung der Ovulation, der intrauterinen Apparatur (IUD), dem intrauterinen Hormonfreisetzungssystem (IUS), dem vasktomierten Partner, des bilateralen Tubenverschlusses, der sexuellen Abstinenz. Bei einer oralen Empfängnisverhütung muss zusätzlich eine Barriermethode der Empfängnisverhütung (z.B. ein Kondom für Mann oder Frau, eine Zervixkappe, ein Diaphragma oder ein Verhütungsschwamm) angewendet werden. Bei gebärfähigen Frauen muss ein negativer Schwangerschaftstest (Serum β-hCG) zum Screening vorliegen.</p> <p>22. Jedwede psychiatrische Erkrankung, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigt, die Anforderungen der klinischen Prüfung zu verstehen.</p> |
|--|---|

Deutsche Zusammenfassung (Synopsis) V3.0 vom 23.05.2017

| | |
|-------------------------------------|--|
| | <p>23. Patienten, die bereits in die Studie eingeschlossen worden sind (dies beinhaltet nicht Screening-Versager)</p> <p>24. Patienten, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG.</p> <p>25. Patienten, die nicht einwilligungsfähig sind, weil sie nicht in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten [§ 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3a AMG]</p> |
| Studienmedikation | Pembrolizumab Festdosis (200 Milligramm pro Gabe/Zyklus) |
| Therapieschema und Randomisation | <p>Arm A: Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen bis Progress oder nicht-tolerabler Toxizität (Dauer der Therapie maximal 2 Jahre)</p> <p>Arm B: Methotrexat (MTX) 40 mg/m² i.v. wöchentlich bis Progress oder nicht-tolerabler Toxizität (Dauer der Therapie maximal 2 Jahre)</p> <p>Randomisation: 1:1 (zentrales Verfahren)</p> <p>Stratifikation nach: Allgemeinzustand ECOG-PS 0-1 gegen ECOG-PS 2 HN-Cormorbiditäts-Score HN-CCI <2 gegen HN-CCI ≥ 2</p> |
| Primärer Endpunkt | <ul style="list-style-type: none"> • Rate des 1-Jahres-Gesamtüberlebens |
| Sekundäre und explorative Endpunkte | <p>Herausgehobene sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis Therapieversagen – 1-jahres-Rate, definiert als Tod, Progression, toxizitätsbedingter Therapieabbruch oder Verlust von zwei Punkten auf der Skala für instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL; Verlust von Alltagskompetenzen) • objektive Ansprechrate nach modifizierten RECIST 1.1 Kriterien <p>weitere sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS) • Gesamtansprechrate (overall response rate) nach RECIST 1.1 Kriterien • Dauer des Tumoransprechens/Remission • Dauer der Therapie über Progress hinaus • Rate der Therapieabbrüche • Verträglichkeit und Sicherheit <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prediktiver Wert der PD-L1 Expression im Tumor • prognostischer Wert der Tumorschrumpfrate (Tiefe der Remission) • Ansprechrate in Bezug auf Parameter der Lebensqualität, definiert als Verbesserung von 5-10 Punkten im EORTC-QLQ-C30 und HN-35 |
| Studienrationale | Die Standardbehandlung für plattenepitheliale Karzinome des Kopf- |

Deutsche Zusammenfassung (Synopsis) V3.0 vom 23.05.2017

Halsbereichs (SCCHN) besteht aus einer palliativen platin-basierten Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab. Auf Grund des Alters der Patienten (ca. 30% der Patienten sind älter als 70 Jahre) oder von Komorbiditäten (ca. 36% der Patienten) ist eine Platin-Chemotherapie für etliche Patienten keine Behandlungsoption [Bøje et al. Radiother Oncol. 2014 Jan;110(1):91-7]. Dieses Patientenkollektiv ist in klinischen Studien bisher unterrepräsentiert. Im klinischen Alltag stellen die Risiko-Nutzenbewertung einer optimalen palliativen Behandlung sowie die Therapiesteuerung, wegen eines Mangels an prospektiven Studiendaten, eine beträchtliche Herausforderung dar. Daher existiert für dieses Patientenkollektiv auch kein etablierter Therapiestandard und unter behandelnden Ärzten variieren die Therapieempfehlungen [Mountzios et al. Head Neck Oncol. 2013 Feb 27;5(3):27].

Es ist bekannt, dass Komorbiditäten mit einer schlechten Prognose des Gesamtüberlebens bei SCCHN korrelieren [Sanabria et al. Ann Surg Oncol. 2007 Apr;14(4):1449-57]. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß der EORTC-QLQ-H&N35 Fragebogen prognostischen Werte in Bezug auf eine lokalisierte Erkrankung hat [Osthus et al. Oral Oncol 47(10): 974-979, 2011]. Unter Verwendung eines kombinierten Endpunktes TTFS (Zeit bis Therapieversagen) untersucht die ELAN-UNFIT-Studie zurzeit den therapeutischen Nutzen von Cetuximab im Vergleich zu Methotrexat in älteren Patienten (>70 Jahre; NCT01884623) [Guigay J; ASCO 2014]. Es zeigte sich jedoch das das Alter an sich nicht ausschlaggebend für den Behandlungserfolg ist. Durch diese Erkenntnis wird die Relevanz einer besseren Differenzierung der Patienten nach Allgemeinzustand anstatt nach Alter zum Zwecke der Therapieauswahl noch einmal verdeutlicht [Mountzios et al. Head Neck Oncol. 2013 Feb 27;5 (3):27].

Der Charlson-Comorbiditäts-Score (CCI) vermag ein schlechtes tumor-spezifisches Gesamtüberleben bei steigender Anzahl an Komorbiditäten in SCCHN vorherzusagen [Singh et al. Laryngoscope. 1997 Nov;107(11 Pt 1):1469-75]. Basierend auf diesen Daten wurde eine angepasste Version (HN-CCI) für lokalisierte Erkrankungsstadien bei SCCHN entwickelt, welcher folgende prognostische Kategorien enthält: Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, Magengeschwüre, Lebererkrankungen und Diabetes [Bøje et al. Radiother Oncol. 2014]. Diese Aufstellung verdeutlicht anschaulich den Einfluss nicht-tumor-assoziiertes Einflussfaktoren auf die Mortalität von Patienten mit Mundhöhlenkrebs. Neuere Erhebungen konnten wiederum folgende Faktoren mit prognostischer Relevanz identifizieren: Alter, Komorbiditäten, Tumorrezidiv sowie Sekundärtumoren [Kwon et al. Ann Oncol 2014], wodurch wiederholt die Bedeutung einer Komorbidität veranschaulicht wurde.

Für Patienten die einer Platin-Behandlung nicht zugänglich sind, werden für eine optimale Palliation neue Therapieansätze benötigt. In der EORTC 30986 Studie, welche versucht ein neues adaptiertes Behandlungsschema für Patienten mit Blasenkrebs und eingeschränktem Allgemeinzustand und/oder eingeschränkter

Deutsche Zusammenfassung (Synopsis) V3.0 vom 23.05.2017

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|----------------------------------|---------|---|---------|------------------------------------|---------|---------------------------|---------|------------------------------------|---------|-------------------------------|---------|--------------|---------|-------------------|-----------|-----------------------------------|---------|
| | <p>Nierenfunktion zu etablieren, wird Cisplatin-Unzugänglichkeit wie folgt definiert:</p> <p style="padding-left: 40px;">Allgemeinzustand nach ECOG = 2 und/oder Kreatinin-Clearance (CrCl) < 60ml/min</p> <p>Die Immunmodulation konnte als vielversprechender Therapieansatz bei Krebs identifiziert werden. In frühen klinischen Prüfungen konnte gezeigt werden, dass Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs auf eine Behandlung mit Check-Point-Inhibitoren ansprechen. Daraufhin wurden mehrere Phase III Studien initiiert, welche die Rolle von PD-1 bzw. PD-L1 Inhibitoren in Patienten nach Versagen einer platin-basierten Therapie untersuchen. Pembrolizumab zeigte eine Ansprechrate von 19,6% in PD-L1 positiven SCCHN unabhängig vom HPV Status des Tumors [Seiwert et al. ASCO 2014], wobei die Verträglichkeit der Behandlung in Bezug auf die Inzidenzrate von unerwünschten Ereignissen (57% alle Grade; 17% Grad 3-4) allgemeinen gut war.</p> <p>Hypothese Folgende Hypothese soll geprüft werden: Pembrolizumab ist einer Behandlung mit Methotrexat in Patienten, welche einer cisplatin-basierten Chemotherapie nicht zuführbar sind, überlegen.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Statistische Fallzahlabschätzung</p> | <p>Fallzahlabschätzung: Die Studienhypothese wird durch folgende Annahmen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter Methotrexat-Behandlung (Arm B) beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate 25 % • Mit Pembrolizumab-Behandlung (Arm A) beträgt die erwartete 1-Jahres-Überlebensrate 50 %. <p>Unter Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests mit einseitigem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ und einer Wahrscheinlichkeit von $1-\beta=0,8$ benötigt diese Studie N=46 Patienten pro Arm, um zu beurteilen ob die 1-Jahres-Überlebensrate im experimentellen Arm A 50 % beträgt, wenn angenommen wird, dass die 1-Jahres-Überlebensrate im Vergleichsarm B 25 % beträgt. Unter Berücksichtigung einer Drop-out-Rate von 9% werden insgesamt N=100 Patienten in diese Studie randomisiert.</p> <p>Die Analyse erfolgt nach dem Intention-to-treat-Prinzip.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Studienplan</p> | <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>Einschluss erster Patient (FPI):</td> <td style="text-align: right;">Q3/2017</td> </tr> <tr> <td>Einschluss letzter Patient (LPI): nach ~ 36 Monaten</td> <td style="text-align: right;">Q3/2020</td> </tr> <tr> <td>Erreichen des primären Endpunktes:</td> <td style="text-align: right;">Q3/2021</td> </tr> <tr> <td>Publikation erster Daten:</td> <td style="text-align: right;">Q1/2022</td> </tr> <tr> <td>Ende der maximalen Behandlung LPI:</td> <td style="text-align: right;">Q3/2022</td> </tr> <tr> <td>Ende der Nachbeobachtung LPI:</td> <td style="text-align: right;">Q3/2023</td> </tr> <tr> <td>Studienende:</td> <td style="text-align: right;">Q3/2023</td> </tr> <tr> <td>Datenbankschluss:</td> <td style="text-align: right;">Q3-4/2023</td> </tr> <tr> <td>Abschlussbericht und Publikation:</td> <td style="text-align: right;">Q1/2024</td> </tr> </table> | Einschluss erster Patient (FPI): | Q3/2017 | Einschluss letzter Patient (LPI): nach ~ 36 Monaten | Q3/2020 | Erreichen des primären Endpunktes: | Q3/2021 | Publikation erster Daten: | Q1/2022 | Ende der maximalen Behandlung LPI: | Q3/2022 | Ende der Nachbeobachtung LPI: | Q3/2023 | Studienende: | Q3/2023 | Datenbankschluss: | Q3-4/2023 | Abschlussbericht und Publikation: | Q1/2024 |
| Einschluss erster Patient (FPI): | Q3/2017 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Einschluss letzter Patient (LPI): nach ~ 36 Monaten | Q3/2020 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erreichen des primären Endpunktes: | Q3/2021 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Publikation erster Daten: | Q1/2022 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ende der maximalen Behandlung LPI: | Q3/2022 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ende der Nachbeobachtung LPI: | Q3/2023 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Studienende: | Q3/2023 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Datenbankschluss: | Q3-4/2023 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Abschlussbericht und Publikation: | Q1/2024 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |