

Deutsche Synopse

Name der Prüfsubstanz:		Kurzfassung Prüfplan	
Afatinib			
Prüfplan Datum: 21-Okt-2013	Prüfplan Nr.: ACCEPT	Revisionsdatum: Nicht zutreffend	
Studientitel:	Gemcitabin in Kombination mit dem oralen irreversiblen ErbB-Inhibitor Afatinib versus Gemcitabin allein bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom: eine explorative, randomisierte Phase II-Studie		
LKP:	Prof. Dr. med. Volker Heinemann Universität München – Klinikum der Universität München - Großhadern Medizinische Klinik III Marchioninistraße 15 D-81377 München		
Study coordinators	Dr. med. Michael Haas, PD Dr. med. Stefan Boeck, Universität München		
Klinische Phase:	II		
Rationale	<p>Gemcitabin-Monotherapie gilt derzeit immer noch als ein internationaler Behandlungsstandard für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (Burris 1997). Der orale EGFR Tyrosinkinase Inhibitor Erlotinib erhielt im Januar 2007 die Zulassung der EMA zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom.</p> <p>In der zulassungsrelevanten Phase III Studie wurde die Kombination von Gemcitabin plus Erlotinib mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens assoziiert (im Vergleich zur Gemcitabin Monotherapie). Jedoch war der absolute Überlebensvorteil für die gesamte Studienpopulation klinisch moderat (mittleres Gesamtüberleben: 6.24 Monate gegenüber 5.91 Monate, 1-Jahresüberlebensrate: 23 % gegenüber 17%, HR = 0.82, p = 0.038) (Moore 2007).</p> <p>Das kürzlich vorgestellte FOLFIRINOX Regime zeigt eine erhöhte Wirksamkeit bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Dieses Regime ist jedoch Patienten mit gutem Allgemeinzustand vorbehalten (ECOG 0-1, ohne schwerwiegende Begleiterkrankung, Alter < 75 Jahre und Bilirubin < 1.5 ULN) (Conroy 2011). Die Mehrheit der an metastasiertem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten kann daher nicht mit diesem Regime behandelt werden.</p> <p>Folglich werden dringend neue Behandlungskonzepte für das Pankreaskarzinom benötigt und präklinische Daten zeigen eine wichtige Rolle des EGFR1/erbB2 Rezeptor Signalwegs in der Pathogenese des Adenokarzinoms des Pankreas (Yeh, 2007). Eine aktuelle Veröffentlichung (Larbouret 2010) zeigt, dass die Kombination von Cetuximab und Trastuzumab eine bessere Antitumor-Aktivität in Xenotransplantaten von menschlichen Pankreaskarzinomen hat als Gemcitabin allein (siehe Larbouret 2007).</p> <p>Darüber hinaus wurde eine synergistische Antitumor-Aktivität bei einer Kombination von monoklonalen Antikörpern gegen EGFR1 und erbB2 beobachtet (Ben-Kasus 2009). Diese Daten stellen eine gute Rationale für</p>		

Name der Prüfsubstanz:		Kurzfassung Prüfplan	
Afatinib			
Prüfplan Datum: 21-Okt-2013	Prüfplan Nr.: ACCEPT		Revisionsdatum: Nicht zutreffend
<p>weitere Untersuchungen der kombinierten Inhibierung der erbB Familie bei Patienten mit Pankreaskarzinom dar.</p> <p>Afatinib (BIBW 2992) ist ein neuer irreversibler EGFR1-, HER2- und HER4 Inhibitor, der oral verabreicht wird. Der Zweck dieser Studie ist, die Inhibierung der erbB Familie durch Afatinib bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom zu untersuchen.</p> <p>In der geplanten Studie wird Afatinib in der Dosis verabreicht (40 mg/Tag), die für die randomisierte Phase III Studie (LUX 5 Studie) festgelegt wurde, in der Afatinib in Kombination mit einer wöchentlichen Verabreichung von Paclitaxel (80mg/m²) untersucht wird.</p> <p>Zur Zeit gibt es eine noch laufende Phase I Studie, die die Kombination von Afatinib mit Gemcitabin untersucht (ClinicalTrials.gov Kennung: NCT01251653). Bei der Dosis von 40 mg Afatinib und 1000 mg/m² Gemcitabin wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet. Dieses Ergebnis wird derzeit in der konfirmatorischen Kohorte überpüft. In dem unwahrscheinlichen Fall, dass die bisher ermittelte Dosis noch einer weiteren Anpassung bedarf, wird dieses eine entsprechende Modifikation der Studienbehandlung zur Folge haben.</p> <p>In diese Studie ist ein translationales Projekt integriert, das eine Identifizierung von Patienten ermöglichen könnte, die vorrangig von diesem neuen Behandlungsansatz profitieren. Die Verfügbarkeit von Tumor-Gewebeproben und Blutproben von jedem Patienten ist daher ein wichtiges Einschlusskriterium.</p> <p>Eine 2:1 Randomisierung zugunsten des experimentellen Arms wurde gewählt, da bereits eine große Datenmenge zu Gemcitabin-Monotherapie vorliegt und hinreichende Daten zur Wirksamkeit und Toxizität im experimentellen Arm erzielt werden sollen. Zudem wird die Motivation der Patienten zur Studienteilnahme stark erhöht, wenn die Chance größer ist, den experimentellen Wirkstoff zu erhalten.</p>			
Prüfziel	Die Studie wurde konzipiert, um zu zeigen, dass zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms die Kombination von Afatinib plus Gemcitabin der Behandlung mit Gemcitabin allein überlegen ist.		
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben		
Sekundärer Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> - progressionsfreies Überleben (PFS) - Dauer des Ansprechens - 1-Jahres-Überlebensrate - Biochemischer Tumormarker Response (Serum CA 19- 9) - Lebensqualität (EORTC QLQ C-30) - Toxizität (NCI CTC-AE v4.0) - Alle Tumorbewertungen werden mit CT oder MRT in Abständen von 2 Monaten durchgeführt. Die bildgebende Methode bleibt für jeden 		

Name der Prüfsubstanz:		Kurzfassung Prüfplan	
Afatinib			
Prüfplan Datum: 21-Okt-2013	Prüfplan Nr.: ACCEPT		Revisionsdatum: Nicht zutreffend
Patienten konsistent. Alle Vergleiche werden auf die Baseline Bildgebung bezogen (durchgeführt innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung).			
Explorativer Endpunkt	Translationale Analysen Schwerpunkte der translationalen Analysen der formalinfixierten und in Paraffin-eingebetteten (FFPE) Tumorproben und Blutproben werden potentielle prognostische und prädiktive Biomarker sein, die mit dem EGFR Weg (z.B. EGFR, HER2-HER4, PTEN, KRAS, EGFR intron 1 Polymorphismus, Epiregulin, Amphiregulin, Single Nucleotide Polymorphism) und dem Metabolismus/ der Toxizität von Gemcitabin zusammenhängen (z.B. hENT1, RRM1, CDA). Alle FFPE Tumorproben und Blutproben werden gesammelt und in der Abteilung für Innere Medizin III, Universität München zentral analysiert.		
Diagnose :	Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom		
Anzahl Patienten:	117		
Anzahl Zentren	Mindestens 20 aktiv rekrutierende Zentren		
Stratifikation	<ul style="list-style-type: none"> • CA19-9: <1000 versus >1000 U/ml • Bilirubin: normal ($\leq 1 \times \text{ULN}$) vs erhöht ($1.1 - < 2 \times \text{ULN}$, bei Lebermetastasen $< 5 \times \text{ULN}$) 		
Rekrutierungsdauer:	24 Monate		
Behandlungsdauer:	Fortlaufende Behandlung bis Progress oder nicht tolerabler Toxizität. Eine mittlere Behandlungsdauer von 4-6 Monaten wird geschätzt.		
Follow-up Dauer	Eine Bestimmung des Gesamtüberlebens kann durchgeführt werden, wenn mindestens 67 % der Ereignisse stattgefunden haben. Follow-up-Untersuchungen sollten in Abständen von 3 Monaten bis 12 Monate nach Behandlungsende durchgeführt werden.		
Testsubstanzen :	Gemcitabin wird im experimentellen Arm und im Kontrollarm in-label verwendet. Afatinib wird als Prüfpräparat (IMP) im experimentellen Arm verwendet.		
Studienmedikation:	Afatinib wird als Prüfpräparat (IMP) zur Verfügung gestellt - Dosis: kontinuierlich einmal täglich 40 mg - Applikationsweg: orale Gabe		
Vergleichssubstanz:	Gemcitabin an Tag 1, 8 und 15: alle 4 Wochen - Dosis: 1000 mg/m^2 - Applikationsart: intravenöse Infusion (30 min)		
Behandlungsplan	(A) Experimenteller Arm:		

Name der Prüfsubstanz:		Kurzfassung Prüfplan																	
Afatinib																			
Prüfplan Datum: 21-Okt-2013	Prüfplan Nr.: ACCEPT		Revisionsdatum: Nicht zutreffend																
<p>Gemcitabin 1000 mg/m², 30 min Infusion, D1, D8, D15 Afatinib 40 mg Flat Dose p.o. einmal täglich Wiederholung des Zyklus alle 4 Wochen</p> <p>(B) Kontroll Arm Gemcitabin 1000 mg/m², 30 min Infusion, D1, D8, D15 Wiederholung des Zyklus alle 4 Wochen</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einverständniserklärung vor Beginn jeglicher studienspezifischer Maßnahmen • Histologisch (nicht zytologisch) bestätigte Diagnose eines metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas (Stadium IV nach UICC 2009 Klassifikation: jedes T, jedes N, M1) • Verfügbarkeit von Tumorproben • Einverständniserklärung, dass Tumor- und Blutproben zentral gesammelt werden und entsprechend dem Prüfplan für translationale Analysen dienen • Alter ≥ 18 Jahre • ECOG 0-1 • Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten • Keine Möglichkeit zur chirurgischen Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Intention • Mindestens eine messbare Tumorerkrankung nach RECIST Version 1.1 (CT-Scan oder MRT) • Möglichkeit zur längerfristigen Nachbeobachtung • Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen in gebärfähigem Alter • Bestehende Einwilligungsfähigkeit des Patienten • Ausreichende Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion, definiert als: <table border="1"> <tr> <td>Absolute Neutrophilenzahl</td> <td>> 1500/µl</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobin</td> <td>> 9 g/dl</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td>> 100 000/µl</td> </tr> <tr> <td>Serum Bilirubin</td> <td>< 2 x ULN (Lebermetastasen < 5 x ULN)</td> </tr> <tr> <td>Serum Kreatinin</td> <td>< 1,5 x ULN</td> </tr> <tr> <td>Kreatinin-Clearance</td> <td>> 30 ml/min (Cockcroft / Gault)</td> </tr> <tr> <td>Transaminasen</td> <td>< 2,5 x ULN (bei Lebermetastasen < 5 x ULN)</td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>>25 g/L</td> </tr> </table>				Absolute Neutrophilenzahl	> 1500/µl	Hämoglobin	> 9 g/dl	Thrombozyten	> 100 000/µl	Serum Bilirubin	< 2 x ULN (Lebermetastasen < 5 x ULN)	Serum Kreatinin	< 1,5 x ULN	Kreatinin-Clearance	> 30 ml/min (Cockcroft / Gault)	Transaminasen	< 2,5 x ULN (bei Lebermetastasen < 5 x ULN)	Albumin	>25 g/L
Absolute Neutrophilenzahl	> 1500/µl																		
Hämoglobin	> 9 g/dl																		
Thrombozyten	> 100 000/µl																		
Serum Bilirubin	< 2 x ULN (Lebermetastasen < 5 x ULN)																		
Serum Kreatinin	< 1,5 x ULN																		
Kreatinin-Clearance	> 30 ml/min (Cockcroft / Gault)																		
Transaminasen	< 2,5 x ULN (bei Lebermetastasen < 5 x ULN)																		
Albumin	>25 g/L																		
<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Gewichtsverlust > 15 % innerhalb eines Monats 																			

Name der Prüfsubstanz:		Kurzfassung Prüfplan	
Afatinib			
Prüfplan Datum: 21-Okt-2013	Prüfplan Nr.: ACCEPT		Revisionsdatum: Nicht zutreffend
<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Hirnmetastasen (stabil für < 28 Tage, symptomatisch oder Erfordernis einer gleichzeitigen Behandlung mit Steroiden) oder leptomeningeale Erkrankung. Patienten, die eine vorausgegangene Gesamthirn-Bestrahlung erhalten haben und deren Hirnmetastasen in Bezug auf die oben genannten Kriterien stabil sind, werden nicht ausgeschlossen • Eine vorausgegangene Gemcitabin-Behandlung ist nur in Anwendung als adjuvante Monotherapie (nach potentiell kurativer R0- oder R1-Resektion) erlaubt, wenn die adjuvante Gemcitabin Monotherapie mindestens 6 Monate vor Studieneintritt beendet wurde • Vorausgegangene systemische Behandlung mit Chemotherapie oder Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen oder metastasierten Pankreaskarzinoms • Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder Bestrahlung von Zielläsionen • Vorausgegangene Behandlung mit zielgerichteter Therapie auf EGFR oder Behandlung mit EGFR- oder HER2 inhibierenden Substanzen innerhalb der letzten 4 Wochen vor Start der Studienbehandlung oder während der Studienbehandlung • Überempfindlichkeit gegenüber Afatinib oder Gemcitabin oder irgendeinen der sonstigen Bestandteile der Zubereitung oder gegenüber Präparaten mit ähnlicher chemischer oder biologischer Zusammensetzung • Gegenanzeigen für den Einsatz von Gemcitabin • Schwere Niereninsuffizienz (Baseline Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.) • LDH erhöht auf > 2,5 x ULN • Schwere Leberfunktionsstörung (Bilirubin \geq 2,0 x ULN, Transaminasen \geq 2,5 x ULN oder \geq 5 x ULN bei Lebermetastasen) • Jede Erkrankung wie z.B. aktive Infektion, unkontrollierter Bluthochdruck, klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung wie z.B. Schlaganfall (\leq 6 Monate vor Studienstart), Myokardinfarkt (\leq 6 Monate vor Studienstart), instabile Angina, Herzinsuffizienz NYHA \geq Grad 2, behandlungsbedürftige Arrhythmie oder metabolische Fehlfunktion, die einen begründeten Verdacht einer Krankheit oder eines Zustand beinhaltet, der eine Gegenanzeige zum Einsatz der Studienmedikationen darstellt oder den Patienten einem hohen Risiko behandlungsbedingter Komplikationen aussetzt. • Signifikante oder neu aufgetretene akute gastrointestinale Erkrankungen mit Diarrhöen als Hauptsymptom wie z.B. Morbus Crohn, Malabsorption oder CTC Grad \geq 2 Diarrhöen jeglicher Ursache • Schwangere oder stillende Frauen, unzureichende Kontrazeption bei Männern und Frauen in gebärfähigem Alter (eine effektive kontrazeptive Maßnahme hat einen Pearl Index < 1) • Jede größere Operation innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneintritt • Chemo- oder Immuntherapie innerhalb der letzten 4 Wochen 			

Name der Prüfsubstanz:		Kurzfassung Prüfplan	
Afatinib			
Prüfplan Datum: 21-Okt-2013	Prüfplan Nr.: ACCEPT		Revisionsdatum: Nicht zutreffend
<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einem Prüfpräparat in einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 28 Tage vor Behandlungsstart oder während dieser Studie • Jegliche fortbestehenden Toxizitäten aus der vorhergehenden Therapie, die als klinisch signifikant erachtet werden • Patienten mit vorbestehender interstitieller Lungenkrankheit • Psychologische, familiäre, soziale oder geographische Umstände, die eine angemessene Einhaltung des Prüfplans verhindern könnten • Bekannter oder vermuteter Alkohol- oder Drogenmissbrauch • Patienten, die den Prüfplan nicht einhalten können • Bekannte Hepatitis B Infektion, bekannte Hepatitis C Infektion oder HIV Träger • Erfordernis der Behandlung mit einer der unzulässigen Begleitmedikationen wie in Sektion 4.3.2 gelistet. • Jedes andere Malignom innerhalb der letzten 5 Jahre vor Studienstart, ausgenommen von angemessen behandelten Carcinoma in situ der Zervix, Basalzell- und Plattenepithelkarzinom der Haut 			
Statistische Methoden:	Deskriptive statistische Analyse; exploratives Design		
Fallzahl Berechnung:	<p>Die beiden Behandlungsarme mit einer Gesamtfallzahl von 102 Patienten (68 im Arm Gemcitabin plus Afatinib und 34 im Arm Gemcitabin-Monotherapie) werden mittels eines einseitigen Log-Rank-Testes miteinander verglichen, um mit einer Power von 80 % ein Hazard Ratio vom 0,60 unter der Alternativ-Hypothese zu erkennen. Dieses erfordert den Einschluss von 102 auswertbaren Patienten.</p> <p>Bei einer geschätzten Drop-out Rate von 15 % (15 Patienten), sollen insgesamt 117 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>Geschätzte mediane Behandlungsdauer: 4-6 Monate</p> <p>Geschätztes medianes Gesamtüberleben: bis zu 10 Monaten</p> <p>Geplante Nachbeobachtungs- Zeit: 12 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten</p> <p>Analyse des primären Endpunktes, wenn > 70 % der Ereignisse stattgefunden haben</p>		
Geplante Zwischenanalysen:	<p>Es ist keine Zwischenanalyse der Behandlungswirksamkeit geplant.</p> <p>Sicherheitsanalysen werden durchgeführt, nachdem die ersten 15 und 40 Patienten die ersten beiden Zyklen beendet haben. Die klinische Studie</p>		

Name der Prüfsubstanz:		Kurzfassung Prüfplan	
Afatinib			
Prüfplan Datum: 21-Okt-2013	Prüfplan Nr.: ACCEPT		Revisionsdatum: Nicht zutreffend
kann nur dann ohne Änderungen weitergeführt werden, wenn die Häufigkeit der erwarteten Nebenwirkungen die in der Investigator`s Brochure angegebene Häufigkeit nicht übersteigt. Andernfalls wird eine Anpassung des Studien-Regimes notwendig.			