Art der Erkrankung/ Entität, Therapielinie

Studientitel
Neoadjuvante Therapie mit Bintrafusp alfa bei Patienten mit operablem Krebs der Gallenwege (NEOBIL)

AIO-Studie

Studiennummer/-Code:	AIO-HEP-0120_NEOBIL
Status:	Rekrutierung vorzeitig abgebrochen am 05.10.2021
Rekrutierungszeit:	Q2/2021 – Q4/2022
Anzahl Zentren:	geplant: 10 initiiert: 3
Weitere Zentren:	Leider nicht mehr möglich
Anzahl Patienten:	geplant: 24 eingeschlossen: 3
Letzte Aktualisierung	Oktober 2021

Leiter der klinischen Prüfung (LKP)	Prof. Dr. Oliver Waidmann Medizinische Klinik 1 Universitätsklinikum Frankfurt Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt
Sponsor	AIO-Studien-gGmbH Kuno-Fischer-Strasse 8 14057 Berlin
Indikation	Behandlungsnaive Patienten mit der Diagnose eines operablen Gallengangskrebses, bestätigt durch Histopathologie
Studiendesign	Einarmige, multizentrische, offene, therapeutisch explorative Phase-II-Studie
Studiendauer	Rekrutierung: 18 Monate. Behandlungsdauer: 10 Wochen mit anschließender Nachsorge bis zum Studienabschluss.
Anzahl Prüfzentren	10
Geplante Fallzahl	24
Prüfmedikation/Dosierung	Bintrafusp alfa (alternativer Name: MSB0011359C, M7824) wird für zwei Zyklen mit 1200 mg q2w dosiert.
Primäres Studienziel	Hauptziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit einer präoperativem Behandlung mit Bintrafusp alfa (M7824, MSB0011359C) im Bezug auf die pathologisch gemessene Remission bei Patienten mit Gallengangskrebs
Sekundäres Ziel	Zu den sekundären Zielen gehören explorative Ziele, wie weitere Durchführbarkeitsdaten (z.B. Sicherheitsdaten, zusätzliche Wirksamkeitsdaten) sowie ein translationaler Forschungsteil, der Veränderungen in der Immunaktivität der Patienten untersucht. Hierfür werden Blutuntersuchungen und Gewebeanalysen vor und nach der Behandlung mit Bintrafusp alfa durchgeführt.
Translationale Forschung	• Biomarker-Untersuchung zur Vorhersage der Tumorantwort (Infiltration von Immunzellen, Zunahme von immunverwandten Genen) in archivierten Tumorgewebeproben und resezierten Tumorproben. • Vollblutproben werden vor und nach der Behandlung für die Analyse flüssiger Biomarker entnommen.

Rationale	Die einzige kurative Therapie bei Gallengangskrebs (BTC) ist die Resektion. Die Rezidivraten sind jedoch mit einer medianen rezidivfreien Überlebenszeit (RFS) von 18 Monaten mit adjuvanter Chemotherapie sehr hoch. Bintrafusp alfa ist ein bifunktionelles Fusionsprotein, das auf TGF-β und PD-L1 abzielt und in einer Phase-I-Studie der Zweitlinientherapie von BTC vielversprechende Aktivität gezeigt hat. Der neoadjuvante Behandlungsansatz ist aktuell kein Standard bei Gallengangskrebs, aber eine akzeptierte und häufig angewandte Behandlungsstrategie bei anderen resektablen und grenzwertig resezierbaren Krebsarten wie Lungen-, Magen- und Rektalkrebs.
Einschlusskriterien	1. Schriftliche Einverständniserklärung vor Beginn der studienspezifischen Screening-Untersuchung. 2. Histologisch bestätigte Diagnose eines BTC. Zytopathologie ist nicht ausreichend. 3. Von einem Tumorboard inklusive eines hepatobilären Chirurgen bestätigte und auf die Leber begrenzte resektable Erkrankung. Keine vorhergehende systemische Therapie. 4. Patient erklärt sich bereit und ist in der Lage an Visiten, Untersuchungen und der Behandlung inklusive der Nachbeobachtung gemäß Prüfplan samt aller damit verbundenen Anforderungen für die Dauer der Studie teilzunehmen. 5. Alter ≥ 18 Jahre 6. Leistungsstatus ECOG 0-1 7. Normale Organ- und Knochenmarkfunktion definiert als: a. Hämatopoetisch: absolute Neutrophilenzahl ≥1,500/mm3, Thrombozytenzahl ≥ 100,000/mm3, b. Hämoglobin ≥9 g/dL c. Normales International Normalized Ratio (INR), PT ≤ 1.5 x ULN und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ≤ 1.5 x ULN d. Leber: AST ≤5 x ULN, ALT ≤ 5 x ULN, und Bilirubin ≤ 3.0 x ULN. e. Niere: Kreatininspielgel ≤1.5 x ULN oder geschätzte Kreatinin Clearance ≥ 30 mL/min gemäß der Cockcroft-Gault Formel (oder der lokalen institutionellen Standardmethode) 8. Besondere Erkrankungen und Komorbiditäten: a. Maximales Child Pugh-Stadium A bei Patienten mit Zirrhose. b. HIV: mindestens 4 Wochen auf ART stabil, keine dokumentierten Hinweise auf Multiresistenz, Viruslast von <400 Kopien / ml und CD4 + T-Zellen ≥ 350 Zellen / µL. c. HBV-Infektion: Teilnehmer an einer stabilen Dosis einer antiviralen Therapie, HBV-Viruslast unterhalb der Bestimmungsgrenze. 9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 7 Tagen vor der ersten IMP-Dosis einen negativen Serum- oder hoch sensiblen Urinschwangerschaftstest durchführen lassen 10. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft für die Dauer der Studienbehandlung und weitere 2 Monate nach der letzten IMP-Dosis zu vermeiden.
Ausschlusskriterien	1. Metastisierung 2. Vorherige Operation, systemische Therapie, Strahlentherapie, Radiochemotherapie, transarterielle Chemoembolisation (TACE), Radiofrequenzablation (RFA) oder selektive intraarterielle Strahlentherapie (SIRT) zur Behandlung von CCA. HINWEIS: Die Laparoskopie für diagnostische Verfahren ist zulässig.

	3. Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, medizinischer oder psychischer Zustand, der die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen kann. 4. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat (unabhängig von der Verwendung, kurativen, prophylaktischen oder diagnostischen Absicht) innerhalb von 30 Tagen vor der Registrierung. 5. Schwangerschaft oder Stillzeit von Frauen 6. Regulatorische und ethische Kriterien: • Patienten, die inhaftiert sind oder unfreiwillig auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind (§ 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 4 AMG). • Patienten, die nicht in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und daher unfähig sind, ihren Willen hiernach auszurichten (§ 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 3a AMG). 7. IMMUNOSUPRESSANTEN: „Derzeitige Verwendung von immunsuppressiven Medikamenten, AUSSER für Folgende: a. intranasale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektion (z. B. intraartikuläre Injektion); b. Systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen ≤ 10 mg / Tag Prednison oder Äquivalent; c. Steroide als Prämedikation für Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. CT-Scan-Prämedikation). “ 8. AUTOIMMUNKRANKHEIT: „Aktive Autoimmunerkrankung, die sich bei Erhalt eines immunstimulierenden Mittels verschlechtern kann. Patienten mit Diabetes Typ I, Vitiligo, Psoriasis oder Hypo- oder Hyperthyreoseerkrankungen, die keine immunsuppressive Behandlung benötigen, sind berechtigt. “ 9. VORHERIGE MALIGNE KRANKHEIT: “Innerhalb der letzten 3 Jahre mit Ausnahme von a. oberflächlicher /nicht-invasiver Blasenkrebs oder Basal- oder Plattenepithelkarzinom in situ, behandelt mit kurativer Absicht; b. endoskopisch resezierte GI-Krebserkrankungen, die auf die Schleimhautschicht beschränkt sind und in > 1 Jahr nicht erneut auftreten.” 10. INFEKTIONEN: „Aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert.“ 11. IMPFUNG: Patient hat innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienintervention einen Lebendimpfstoff erhalten oder wird diesen erhalten. Saisonale Grippeimpfstoffe, die kein Lebendvirus enthalten, sind zulässig. Lokal genehmigte COVID Impfstoffe sind zulässig. 12. HYPERSENSITIVITÄT FÜR BINTRAFUSP ALFA: „Bekannte schwere Überempfindlichkeit [Grad ≥ 3 NCI CTCAE 5.0]) gegen das Prüfpräparate Bintrafusp alfa oder Komponenten in der Zusammensetzung, Anaphylaxie in der Anamnese oder kürzlich innerhalb von 5 Monaten aufgetretenes unkontrollierbares Asthma. 13. KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNG: „Klinisch signifikante (d.h. aktive) Herz-Kreislauf-Erkrankung: zerebraler Gefäßunfall / Schlaganfall (< 6 Monate vor der Registrierung), Myokardinfarkt (< 6 Monate vor der Registrierung), instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz (≥ New York Heart Association Classification Class II) oder schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, die Medikamente erfordern. “ 14. BLUTUNGEN: „Blutungsdiathese in der Anamnese oder kürzlich aufgetretene schwerwiegende Blutungsereignisse (d. H. Blutungsereignisse vom Grad ≥ 2 im Monat vor der Behandlung). 15. Andere schwere akute oder chronische Erkrankungen: „einschließlich einer medikamenteninduzierten interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) oder eines Teilnehmers, bei dem in der Vergangenheit eine

	medikamenteninduzierte Pneumonitis aufgetreten ist, für die oralen oder intravenösen Steroide erforderlich waren“ und/oder andere Krankheiten, die in der der Meinung des Prüfers die Teilnahme an der Studie oder die Fähigkeit zur konsequenten Teilnahme an dem Studienverfahren beeinträchtigen. 16. Unkontrollierter Diabetes (HbA1c >10.0%)
Statistiken Primärer Analysenplan	Alle im eCRF aufgezeichneten Daten, die die Probe, die Wirksamkeit und die Sicherheit beschreiben, werden deskriptiv analysiert. Kategoriale Daten werden in Kontingenztabellen mit Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt. Kontinuierliche Daten werden mit mindestens den folgenden Angaben zusammengefasst: Stichprobengröße, Median, Quartile, Mittelwert, Standardabweichung (Standardfehler), Minimum und Maximum. Time-to-Event-Messungen werden mit Kaplan-Meier-Techniken analysiert. Die im chirurgisch resezierten Tumor gemessene Major Pathologic Response (MPR) wird gemäß der folgenden Regressionsbewertung bewertet: Die histopathologische Untersuchung wird gemäß der an das Cholangiokarzinom angepassten Becker-Klassifikation durchgeführt. Das Ansprechen auf eine neoadjuvante Behandlung wird anhand des Becker-Scores bestimmt. MPR wird durch einen Becker-Grad von 1 (1a oder 1b) definiert, mindestens <10% des lebensfähigen Tumors.
Stichprobengröße	Spontane Regression (MPR), ist bei Patienten mit Gallengangskrebs sehr selten, und wir gehen davon aus, dass MPR bei weniger als 5% der Patienten (P0) auftritt. Aufgrund von jüngsten histopathologisch bestätigten Ergebnissen bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und radiologischen Befunden bei Patienten mit Gallengangskrebs gehen wir bei Patienten, die vor der Resektion mit Bintrafusp alfa behandelt wurden, von einem MPR von 30% (P1) aus. Eine Stichprobengröße von 24 Patienten erreicht eine Power von 95%, um einen Unterschied (P1-P0) von 0,25 unter Verwendung eines einseitigen Binominal-Tests festzustellen. Das Zielsignifikanzniveau beträgt 0,05. Das tatsächliche Signifikanzniveau, das durch diesen Test erreicht wird, beträgt 0,0298. Es wird davon ausgegeangen das der Bevölkerungsanteil der Nullhypothese 0,05 beträgt.