

Product: Pembrolizumab

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717



1

Randomisierte Phase II Studie zur Immunstimulation mit Pembrolizumab und Strahlentherapie in der Zweitlinientherapie von metastasierten Kopf-Hals-Tumoren (IMPORTANCE)

Product: Pembrolizumab



2

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

1.0 SYNOPSIS

Titel:	Randomisierte Phase II Studie zur Immunstimulation mit Pembrolizumab und Strahlentherapie in der Zweitlinientherapie von metastasierten Kopf-Hals-Tumoren
Kurztitel:	Pembrolizumab und Strahlentherapie bei metastasierten Kopf-Hals-Tumoren IMPORTANCE
EudraCT-Nummer:	2017-002122-20
Protokoll Code:	IMPORTANCE (Keynote-717)
Sponsor:	Dekan der Med. Fakultät der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
Leiter der klinischen Prüfung:	PD Dr. Markus Hecht Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik Universitätsstr. 27 91054 Erlangen ++49(0)9131-85-33968 ++49(0)9131-85-33996 Email: markus.hecht@uk-erlangen.de
Studienkomitee:	Prof. Dr. Rainer Fietkau, Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik Prof. Wilfried Budach, Universitätsklinikum Düsseldorf, Strahlentherapie und Radiologische Onkologie Dr. Markus Hecht, Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik Dr. Jan Haussmann, Universitätsklinikum Düsseldorf, Strahlentherapie und Radiologische Onkologie Prof. Udo Gaipf, Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik Immunbiologie
Biometrie:	Dr. Axel Hinke Düsseldorf, Cancer Clinical Research Consulting (CCRC)
Studienkoordination:	Dr. rer. nat. Annett Kallies Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik Universitätsstr. 27 91054 Erlangen ++49(0)9131-85-33968 ++49(0)9131-85-33996 Email: annett.kallies@uk-erlangen.de
Phase der Studie:	Phase II

Product: Pembrolizumab



3

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

Indikation:	<p>Metastasierte Kopf-Hals-Tumore</p> <p><u>ODER</u></p> <p>lokal rezidierte Kopf-Hals-Tumore, die für eine Lokaltherapie ungeeignet sind (mindestens zwei Läsionen, z.B. Primärtumor und Lymphknoten)</p> <p>Progress auf platin-basierte Erstlinienchemotherapie oder Zweit-/Drittlinienchemotherapie</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Progress innerhalb von 6 Monaten nach platin-basierter Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung</p> <p><u>ODER</u></p> <p>Erstlinientherapie wenn der PD-L1 CPS ≥ 1 ist</p>
Studientyp:	Multizentrische prospektive klinische Studie
Kontrolltyp:	Randomisierte Studie
Applikationsform:	Pembrolizumab i.v. und percutaneous radiotherapy
Verblindung:	keine (open-label)
Studienarme:	<p>A: Pembrolizumab (200mg absolut, q3w) kombiniert mit Strahlentherapie (12x3Gy) von ein, zwei oder drei Tumorläsionen. Nur Metastasen, die perspektivisch eine Strahlentherapie benötigen, werden behandelt. Das bestrahlte Tumolvolumen muss mindestens 10cm³ betragen. Eine Bestrahlung von Hirnmetastasen ist nicht zulässig.</p> <p>B: Pembrolizumab (200mg absolut, q3w)</p>
Primärer Endpunkt:	Ansprechen gemäß iRECIST (bestrahlte Läsionen werden ausgeschlossen)
Patientenzahl:	130
Rekrutierungsphase:	24 Monate
Dauer der Studie:	36 Monate
Behandlungsdauer:	12 Monate
Durschnittliche Behandlungsdauer pro Patient:	6 Monate

Product: Pembrolizumab



5

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

3.2 Sekundäre Studienziele und Hypothesen

- (1) **Ziel:** Untersuchung des Einflusses einer lokalen Bestrahlung auf verschiedene onkologische Ansprechkriterien auf Pembrolizumab

Hypothese: Eine lokale Bestrahlung wird eine Verbesserung hervorrufen

- Ansprechrate nach RECIST
- Veränderungen einer (nicht bestrahlten) repräsentativen Metastase (Zielläsion)
- Dauer des Ansprechens
- Progressionsfreies Überleben
- Gesamtüberleben

- (2) **Ziel:** Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination aus Pembrolizumab und Strahlentherapie

Hypothese: Eine lokale Bestrahlung wird Toxizitäten Grad 3 oder höher nach CTCAE 4.0 nicht erhöhen

3.3 Explorative Ziele

- (1) **Ziel:** Untersuchung von Veränderungen des Immunphänotyps im peripheren Blut nach Pembrolizumab ohne und mit Bestrahlung (Längsschnitt-Analyse)
- (2) **Ziel:** Untersuchung des prädiktiven Wertes von PD-L1 in Kombination mit tumor-infiltrierenden Lymphozyten

Product: Pembrolizumab



SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

4.0 METHODEN

4.1 Kriterien zum Studieneinschluss

4.1.1 Diagnose / Zustand zum Studieneinschluss

Patienten mit rezidierten / metastasierten Kopf-Hals-Tumoren nach Progress auf Erstlinienchemotherapie oder beliebige Zweitlinienchemotherapien können in die Studie eingeschlossen werden.

4.1.2 Einschlusskriterien

1. Patienten, die die Inhalte des Protokolls verstanden haben und bereit und in der Lage sind ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme zu geben
2. Alter ≥ 18 Jahre bei Abgabe des schriftlichen Einverständnisses zur Studienteilnahme
3. Metastasiertes HNSCC oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom (Karzinom unbekanntes Ursprungs) des Halses (mindestens zwei verschiedene Läsionen: Für eine Strahlentherapie vorgesehene Läsion mit ≥ 2 ml Tumolvolumen oder ≥ 3 Läsionen: 1 für die Strahlentherapie geplante Läsion mit ≥ 2 ml Tumolvolumen oder 2 für die Strahlentherapie geplante Läsionen mit einem kumulativen Tumolvolumen ≥ 2 ml)

UND/ODER

4. Lokal rezidivierendes HNSCC, das für eine kurative lokale Behandlung innerhalb oder außerhalb des zuvor bestrahlten Gewebes nicht geeignet ist (mindestens zwei verschiedene Läsionen: Für die Strahlentherapie vorgesehene Läsion mit ≥ 2 ml Tumolvolumen oder ≥ 3 Läsionen: 1 für die Strahlentherapie geplante Läsion mit ≥ 2 ml Tumolvolumen oder 2 für die Strahlentherapie geplante Läsionen mit einem kumulativen Tumolvolumen ≥ 2 ml).

Mindestens in einer dieser Läsionen muss zeitnah eine Bestrahlung erforderlich sein (wie in Einschlusskriterium 4. definiert).

4. Notwendigkeit einer Bestrahlung, ist wie folgt definiert: Mindestens eine Metastase muss eines der folgenden Kriterien erfüllen:
 - Primärtumor verursacht leichte Schmerzen oder Schluckbeschwerden
 - Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen mit einem Abstand von weniger als 1 cm zur Haut. (Strahlentherapie zur Vermeidung von nässenden Tumordinfiltration in die Haut oder Fistel)
 - Knochenmetastasen, die leichte Schmerzen verursachen (ohne Risiko einer Fraktur)

Product: Pembrolizumab



7

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

- Lungenmetastasen, Lymphknotenmetastasen, Lebermetastasen oder Nebennierenmetastasen mit einem Durchmesser von über 2 cm in einer oligometastasierten Situation (definiert als maximal 5 Läsionen)
 - Lungenmetastasen oder mediastinale Lymphknotenmetastasen, die einen Husten mit blutigem Auswurf oder einen schweren dauerhaften trockenen Husten verursachen.
 - Lungenmetastasen oder mediastinale Lymphknotenmetastasen in der Nähe der Luftröhre oder des Hauptbronchus (Strahlentherapie zur Verhinderung von Tumorerkrankung und Blutungen)
 - Lebermetastasen, die eine intrahepatische Gallengangsobstruktion verursachen.
5. Tumorprogress nach platinbasierter Erstlinientherapie oder Zweit-/Drittlinien Chemotherapie
- oder
- Tumorprogress oder Metastasierung innerhalb von 6 Monaten nach platinbasierter Radiochemotherapie einer lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankung
- oder
- Erstlinientherapie bei einem PD-L1 CPS ≥ 1
6. Histologisch gesichertes HNSCC oder Plattenepithel-CUP (carcinoma of unknown primary) des Halses.
7. Es liegt mindestens eine messbare Läsion nach iRECIST vor, die weniger als 10% der geplanten Dosis der bestrahlten Läsion/en erhalten wird (ohne Berücksichtigung von Dosen aus früheren Bestrahlungen).
8. Allgemeinzustand: ECOG Status 0-1
9. Ausreichende Knochenmarksreserve sowie Leber- und Nierenfunktion. (in Tabelle 2 im Prüfplan definiert) muss nachgewiesen werden. Alle Screening-Laboruntersuchungen sollten innerhalb von 10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden.

Product: Pembrolizumab



8

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

Tabelle 2 Laborwerte

System	Laborwert
Hämatologie	
Neutrophile ANC	≥1,500 /mcL
Thrombozyten	≥100,000 / mcL
Hämoglobin	≥9 g/dL or ≥5.6 mmol/L ohne Transfusion oder EPO Abhängigkeit (innerhalb von 7 Tagen)
Nierenwerte	
Serum Kreatinin ODER Gemessene oder kalkulierte ^a Kreatinin Clearance (GFR kann ebenfalls an Stelle von Kreatinin oder CrCl verwendet werden)	≤1.5 X obere Grenze des Normalbereichs (ULN) ODER ≥60 mL/min für Patienten mit einem Kreatinin-Wert > 1.5X ULN (Institutionelle Bewertung)
Leberwerte	
Bilirubin	≤ 1.5 X ULN ODER Direktes Bilirubin ≤ ULN für Patienten mit gesamt Bilirubin > 1.5 ULN
AST (SGOT) und ALT (SGPT)	≤ 2.5 X ULN ODER ≤ 5 X ULN für Patienten mit Lebermetastasen
Albumin	≥2.5 mg/dL
Koagulation	
International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombin Time (PT)	≤1.5 X ULN außer, wenn der Patient eine Antikoagulantientherapie erhält, solange bis sich PT oder PTT im therapeutischen Bereich der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulantien befindet
Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)	≤1.5 X ULN außer, wenn der Patient eine Antikoagulantientherapie erhält, solange bis sich PT oder PTT im therapeutischen Bereich der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulantien befindet
^a Kreatinin Clearance wird nach dem Standard der Institution kalkuliert	

10. Für gebärfähige Frauen sollte innerhalb von 72 Stunden vor dem Erhalt der ersten Studienmedikation ein negativer Schwangerschaftstest (Serum- oder Urintest) vorliegen. Im Fall eines positiven oder nicht eindeutig als negativ bestimmbar Testergebnisses im Urin, ist ein Serumtest erforderlich.
11. Gebärfähige Frauen müssen bereit sein eine angemessene Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden, wie in Abschnitt 5.7.2 beschrieben wird. Empfängnisverhütung ist während der Studie und 120 Tage nach der letzten Dosis der Prüfmedikation erforderlich.

Product: Pembrolizumab



9

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

12. Zeugungsfähige männliche Studienteilnehmer müssen sich bereit erklären, eine angemessene Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden, wie in Abschnitt 5.7.1 beschrieben wird. Empfängnisverhütung beginnt mit der ersten Dosis und endet 120 Tage nach Gabe der letzten Dosis der Prüfmedikation.

Hinweis: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies dem üblichen Lebensstil entspricht und eine bevorzugte Empfängnisverhütung für den Studienteilnehmer darstellt

4.1.3 Ausschlusskriterien

Die Versuchsperson muss von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden, wenn einer die folgenden Punkte vorliegt:

1. Gegenwärtige Teilnahme an und Erhalt einer Studientherapie oder die Teilnahme an einer Studie mit Prüfpräparat und Erhalt von Studientherapie oder Nutzung eines zu prüfenden Hilfsmittels innerhalb 4 Wochen vor der ersten Studienbehandlung.
2. Bedarf einer palliativen Strahlentherapie für symptomatische Metastasen. Dazu gehören die folgenden Situationen:
 - Neue oder fortschreitende Metastasen des zentralen Nervensystems
 - Metastasen, die erhebliche Schmerzen verursachen
 - Instabile Knochenmetastasen
 - Lungenmetastasen oder mediastinale Lymphknotenmetastasen mit aktiven Blutungen
3. Andere Metastasen, die nach Ansicht des Prüfarztes eine sofortige Strahlentherapie erfordern. Hat nur eine Tumorerkrankung, die perspektivisch eine erneute Bestrahlung erfordert, nachdem die vorherige Strahlentherapie weniger als drei Monate zurückliegt.
4. Immunschwäche oder systemische Steroidtherapie oder jede andere Form einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Studienbehandlung
5. Bekannte aktivierte Tuberkulose (Bacillus Tuberculosis)
6. Überempfindlichkeit gegen Pembrolizumab oder einen seiner sonstigen Bestandteile
7. Gabe tumorspezifischer Antikörpertherapie (mAb) innerhalb von 4 Wochen vor dem ersten Studientag oder keine vollständige Erholung von einem unerwünschten Ereignis (z.B.: \leq Grad 1 oder Baseline) durch einen vor mehr als 4 Wochen verabreichten Wirkstoff, mit Ausnahme von Cetuximab (hier ist nur eine Pause von 2 Wochen erforderlich).

Product: Pembrolizumab



10

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

8. Vorhergehende Chemotherapie, zielgerichtete „small molecule therapy“, oder eine Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor dem ersten Studientag oder keine vollständige Erholung von einem unerwünschten Ereignis (z.B. \leq Grad 1 oder Baseline) durch einen zuvor verabreichten Wirkstoff vor mehr als 4 Wochen.
 - Hinweis: Potentielle Studienteilnehmer mit \leq Grad 2 Neuropathie stellen eine Ausnahme dar und können für die Studie in Frage kommen
 - Hinweis: Bei vorhergehenden großen Eingriffen müssen sich potentielle Studienteilnehmer vor Studienbeginn ausreichend von Toxizitäten oder Komplikationen erholt haben
9. Bekanntes Vorliegen einer weiteren malignen Tumorerkrankung welche einen progredienten Verlauf aufweist oder eine aktive Therapie notwendig macht. Ausnahmen sind das Basal-Zell-Karzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut nach potentiell kurativer Therapie oder in situ Zervixkarzinome
10. Aktive Metastasierung des Zentralnervensystems und/oder Meningeosis carcinomatosa. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, vorausgesetzt die Hirnmetastasen sind in einem stabilen Zustand (kein Hinweis auf Progress in bildgebenden Verfahren über mindestens vier Wochen vor der ersten Studientherapie und keine bestehenden neurologische Symptome), es liegen keine Hinweise auf neue oder größenprogrediente Hirnmetastasen vor und es wurden keine Steroide innerhalb von 7 Tage vor der Studientherapie eingenommen. Diese Ausnahme gilt nicht für Meningeosis carcinomatosa, die unabhängig von der klinischen Stabilität ausgeschlossen ist
11. Vorliegen einer aktiven Autoimmunerkrankung welche eine Systemtherapie innerhalb der letzten 2 Jahre notwendig machte (z.B.: Krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARD), Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva). Substitutionstherapie (z.B.: Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikoid-Therapie bei Nieren- oder Hypophysen-Insuffizienz etc.) wird nicht als eine Form der systemischen Therapie betrachtet
12. Hat eine (nicht-infektiöse) Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, die Steroide erforderte, oder hat derzeit eine Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung.
13. Vorliegen einer aktiven Infektion die eine systemische Therapie erfordert
14. Zurückliegende oder aktuelle Erkrankungen, Therapie- oder Laborabweichungen, welche die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnten, die Studienteilnahme für die gesamte

Product: Pembrolizumab



11

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

Dauer der Studie beeinträchtigen könnten oder, wenn eine Studienteilnahme nach Meinung des behandelnden Prüfers nicht im Interesse des Patienten ist

15. Bekannte psychische Störungen oder Substanzmittelmissbrauch, welche ein protokollgerechtes Verhalten beeinträchtigen können
16. Schwangere/ stillende Frauen, Frauen die beabsichtigen schwanger zu werden oder Männer, welche beabsichtigen innerhalb der Studienphase (Pre-Screening bis 120 Tage nach der letzten Studienmedikation) ein Kind zu zeugen
17. Vorhergehende Therapie mit Anti-PD-1, Anti-PD-L1 oder Anti-PD-L2 Antikörpern (eine Gabe von Anti-PD-1, Anti-PD-L1 oder Anti-PD-L2 Antikörpern im Rahmen der Induktionschemotherapie in der Behandlung der lokal fortgeschrittenen Erkrankung ist kein Ausschlusskriterium)
18. Bekannte HIV-Erkrankung (human immuno-deficiency virus) (HIV 1/2 Antikörper)
19. Bekannte aktive Hepatitis B (z.B.: HBsAg reactive) oder Hepatitis C (z.B.: HCV RNA [qualitativ] nachgewiesen)
20. Hat innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen Lebendimpfstoff oder einen abgeschwächten Lebendimpfstoff erhalten. Die Verabreichung von abgetöteten Impfstoffen ist erlaubt.

Hinweis: Saisonale Grippeimpfstoffe zur Injektion sind in der Regel inaktivierte Grippeimpfstoffe und zulässig; intranasale Grippeimpfstoffe (z. B. Flu-Mist®) sind jedoch abgeschwächte Lebendimpfstoffe und nicht zulässig.

21. Allgemeinzustand: ECOG \geq 2

Product: Pembrolizumab



12

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

4.1.4 Behandlungsplan

Intervention	Einzel-dosis	Kumula-tive Dosis	Verab-reichung	Zeitplan	Verwendung
Pembrolizumab	200 mg	Q3W	IV	Dritter Tag der Radio-therapie (Freitag) Q3W	Experimentell
Radiotherapie	3Gy	5 Tage/Woche 36Gy	Perkutan	Erster Tag (Mittwoch)	Klinischer Standard für symptomatische Tumorläsionen und oligometastatische Situationen

Mit der Therapie soll innerhalb am Tag der Randomisierung oder so schnell wie möglich begonnen werden.

Product: Pembrolizumab



13

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

5.0 ÜBERSICHT ÜBER UNTERSUCHUNGEN

5.1 Study Flow Chart

Studienperiode:	Screening Phase	Behandlungszyklen					Behandlungsende	Nachsorge		
		1	Letzte RT	4 Wiederholungen des Zyklus				Sicherheits Follow-up	Follow Up Visiten ^c	Überlebens Follow-Up ^d
Behandlungszyklus/Titel:			2	3	4	Therapieende ^b				
Planungszeitraum (Tage):	-28 bis -1 ^g			± 3	± 3	± 3	Zeitpunkt des Therapieendes	30 Tage nach Therapieende	Alle 12 Wochen nach Therapieende	Alle 12 Wochen
Einverständniserklärung:	X									
Ein- / Ausschlusskriterien:	X									
Demographische Daten und Anamnese:	X									
Vorherige und begleitende Medikation:	X	X	X	X	X	X		X		
Studienmedikation:		X		X	X	X				
Therapie-Status nach der Studie:								X	X	
Überlebensstatus:										X
Überprüfung UAEs:	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Product: Pembrolizumab



14

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

Studienperiode:	Screening Phase	Behandlungszyklen					Behandlungsende	Nachsorge		
		1	Letzte RT	4 Wiederholungen des Zyklus				Therapieende ^b	Sicherheits Follow-up	Follow Up Visiten ^c
Behandlungszyklus/Titel:			2	3	4					
Planungszeitraum (Tage):	-28 bis -1 ^g			± 3	± 3	± 3	Zeitpunkt des Therapieendes	30 Tage nach Therapieende	Alle 12 Wochen nach Therapieende	Alle 12 Wochen
Vollständige körperliche Untersuchung:	X		X					X		
Körperliche Untersuchung:		X		X	X	X				
Vitalfunktionen und Körpergewicht:	X	X		X	X	X	X	X		
12-lead ECG:	X							X		
ECOG:	X	X		X	X	X	X	X		
Schwangerschaftstest – Urin oder Serum β -HCG:	X									
HIV, Hepatitis B/C Test:	X									
PT/INR und aPTT:	X									
CBC:	X ^e	X	X	X	X	X	X	X		
Serumchemie:	X	X	X	X	X	X	X	X		
Urinanalyse:	X							X		
T3, FT4 und TSH:	X					X		X		

Product: Pembrolizumab



15

SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717

Studienperiode:	Screening Phase	Behandlungszyklen					Behandlungsende	Nachsorge		
		1	Letzte RT	4 Wiederholungen des Zyklus				Therapieende ^b	Sicherheits Follow-up	Follow Up Visiten ^c
Behandlungszyklus/Titel:			2	3	4					
Planungszeitraum (Tage):	-28 bis -1 ^g			± 3	± 3	± 3	Zeitpunkt des Therapieendes	30 Tage nach Therapieende	Alle 12 Wochen nach Therapieende	Alle 12 Wochen
Tumorbildgebung ^f :	X					X			X	
Gewebesammlung:	X ^h									
Translationale Blutentnahme zur Studie:		X		X ^a		X		X		
^a Zyklus 1-4 ^b Abbruch nach einer nicht akzeptablen Toxizität, einer Progression des Tumors, Ende der Studie (12 Monate der nach Randomisierung) oder sofern es der Patient wünscht ^c Keine Tumorprogression aufgetreten ist ^d Nach einer Tumorprogression ^e Bei unterschiedlichen CBC ^f CT Hals-Thorax-Abdomen (zusätzlich ein MRI des Gehirns, wenn stabile Hirnmetastasen vor der Behandlung diagnostiziert wurden) ^g Die Phase des Screenings kann nach Rücksprache mit dem führenden Zentrum für eine Planung der Strahlentherapie um 7 Tage verlängert werden ^h nach der Einwilligung des Patienten										

Product: Pembrolizumab



SYNOPSIS Protocol/Amendment No.: 717