



Synopse

Titel	Offene, einarmige Phase II klinische Studie zur Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität einer neoadjuvanten Chemotherapie aus liposomalem Irinotecan kombiniert mit Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure, gefolgt von kurativer Resektion bei Patienten mit auf die Leber beschränktem oligometastatischen Adenokarzinom des Pankreas (HOLIPANC)
Sponsor	Universität zu Köln
Leiter der klinischen Prüfung (LKP)	Prof Dr. Florian Gebauer
EudraCT-Nummer:	2019-002734-37
Protokoll-Code	Uni-Koeln-4067
Protokollversion und Versionsdatum	Version 7.0 vom 29. August 2022
Prüfsubstanzen	Liposomales Irinotecan (nal-IRI) Oxaliplatin (OX) 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FA)
Phase	II
Anzahl Patienten	Ca. 150
Studienzentren	Ca. 12-15 in Deutschland
Indikation	Auf die Leber beschränktes, oligometastatisches, lokal resezierbares und lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom des Pankreas
Hintergrund und Rationale	<p>Pankreaskrebs wird in der Regel spät diagnostiziert, wenn Patienten bereits Metastasen haben. Sobald Fernmetastasen nachgewiesen werden, wird die Tumorsektion nach den derzeitigen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien nicht empfohlen, unabhängig von der Lage oder Anzahl der Metastasen [1, 2]. Daher werden derzeit Patienten mit auf die Leber beschränktem, oligometastatischen Adenokarzinom des Pankreas palliativ behandelt.</p> <p>Bei verschiedenen Tumorentitäten wie Dickdarm- und Nierenkrebs wies die synchrone Tumor- und Metastasenresektion auf Überlebensvorteile hin [3-5]. In einer laufenden Studie wird die synchrone Tumor- und Metastasenresektion in Patienten mit Magenkrebs getestet (RENAISSANCE, NCT02578368).</p> <p>Zwei neuere Studien zeigten, dass Patienten mit auf die Leber beschränktem, oligometastatischen Adenokarzinom des Pankreas von einer vollständigen Tumorsektion inklusive der Resektion von Lebermetastasen profitierten: Bei einer retrospektiven Analyse von sechs europäischen Pankreaszentren wurden 69 Patienten mit Pankreaskrebs identifiziert, die sich einer synchronen Tumor- und Lebermetastasenresektion unterzogen hatten und ein Gesamtüberleben von 14,5 Monaten aufwiesen, verglichen mit 7,5 Monaten in einer Kontrollgruppe ohne Tumorsektion [6]. In einer anderen Studie ergaben prospektive Daten von Patienten mit oligometastatischem Pankreaskrebs, die sich einer synchronen Tumor- und Metastasenresektion unterzogen hatten, ein medianes OS von 12,3 Monaten bei den Patienten mit Lebermetastasen [7]. Weitere Berichte einschließlich solcher zu Fallstudien zeigten ähnliche Trends [8-12].</p> <p>Jedoch reicht die Evidenz dieser Studien und Berichte wegen der Limitierungen von retrospektiven Studiendesigns und von Fallstudien sowie wegen fehlender</p>



	<p>angemessener Kontrollgruppen nicht aus, um die Diagnose- und Behandlungsrichtlinien hinsichtlich der synchronen Tumor- und Metastasenresektion bei Patienten mit oligometastatischem Pankreaskrebs zu ändern.</p> <p>Die Annahme, dass oligometastatischer Pankreaskrebs biologisch eher nicht-metastasierendem als hochaggressivem Pankreaskrebs mit multifokaler Tumorausbreitung ähnelt, rechtfertigt jedoch die Erprobung eines neuen Therapieansatzes mit kurativer Intention für Patienten mit einer begrenzten Anzahl von Metastasen.</p> <p>Es gibt bereits etablierte Chemotherapien zur Behandlung des Pankreaskrebses. Darüber hinaus ist eine synchrone Resektion von Tumoren und Lebermetastasen machbar und potenziell nutzbringend, wie Studien mit Patienten mit oligometastatischem Pankreaskrebs nahelegen [3-7]. Daher werden diese beiden Ansätze in dieser klinischen Studie kombiniert: Das Ziel ist Testung der Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer kompletten, synchronen Resektion von Tumor und Lebermetastasen mit kurativer Intention in Patienten mit auf die Leber beschränktem, oligometastatischem Adenokarzinom des Pankreas. Die Hypothese der klinischen Studie ist, dass die neoadjuvante Chemotherapie die systemische Erkrankung und Tumoprogession ausreichend kontrolliert und somit die vollständige Resektion des Tumors und aller Lebermetastasen im Falle einer stabilen Erkrankung oder bei Tumorantwort ermöglicht, so dass diese Patienten davon in Hinsicht auf das Gesamtüberleben profitieren.</p> <p>Da es keine prospektiven Daten zu diesem Behandlungskonzept gibt, wird sich die klinische Studie auf ein klar definiertes Patientenkollektiv mit vorhersehbarer therapiebedingter Morbidität konzentrieren; die erlaubte Metastasenlast ist daher auf die Leber als Zielorgan mit maximal fünf Metastasen beschränkt. Die Kombination von liposomalen Irinotecan, Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (NAPOX) wurde für diese klinische Studie als neoadjuvante Chemotherapie ausgewählt: Die Wahl basierte einerseits auf verbesserten Überlebensdaten und erhöhten lokalen Resektionsraten in klinischen Studien mit neoadjuvanter Behandlung mit Irinotecan, Oxaliplatin und 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRINOX) und nachfolgender Resektion bei Patienten mit <i>borderline</i> resezierbaren oder lokal fortgeschrittenem Pankreaskrebs [13-15]. Andererseits basierte die Wahl auf einer laufenden klinischen Studie, in der NAPOX handhabbar und mit vielversprechender Antitumoraktivität bei Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasierendem Adenokarzinom des Pankreas erscheint [16]. NAPOX ist eine Kombination von Prüfsubstanzen, die als neoadjuvante Chemotherapie in der geprüften Indikation nicht zugelassen ist, obwohl die einzelnen Prüfsubstanzen oder Kombinationen aus diesen in der EU eine Marktzulassung haben.</p> <p>In der vorliegenden klinischen Studie werden die Überlebensdaten von Patienten, die die neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender R0/R1 Resektion erhalten haben, mit historischen Daten von Patienten mit oligometastatischem Adenokarzinom des Pankreas verglichen.</p>
--	---



Studienziele	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit der neoadjuvanten NAPOX-Chemotherapie mit anschließender R0/R1-Resektion in Patienten mit auf die Leber beschränktem, oligometastatischen Adenokarzinom des Pankreas <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit des Behandlungskonzepts • Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität <p><u>Andere explorative Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Gesamtüberleben
Endpunkte	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben nach R0/R1 Resektion (OS-res) (nur von Patienten mit R0/R1-Resektion) <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • R0/R1-Resektionsrate nach neoadjuvanter Chemotherapie • Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) nach R0/R1-Resektion gemäß RECIST v1.1 <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ, Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen mit Schwere gemäß NCI CTCAE v5.0 (neoadjuvante Chemotherapie) • Perioperative Morbidität und Mortalität <p>Gesundheitsbedingte Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbedingte Lebensqualität gemäß der Lebensqualitätsfragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PAN26 <p><u>Andere explorative Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der gesundheitsbedingten Lebensqualität
Studiendesign	<p>Dies ist eine interventionelle, offene, nicht randomisierte, multizentrische, einarmige Phase II klinische Studie.</p> <p>Eingeschlossene Patienten mit auf die Leber beschränktem, oligometastatischen Adenokarzinom des Pankreas erhalten neoadjuvante NAPOX-Chemotherapie in Zyklen von jeweils 14 Tagen.</p> <p>Bei Patienten mit Tumorprogression während oder nach den ersten 4 Zyklen wird die neoadjuvante Chemotherapie dauerhaft beendet. Patienten, die nach den ersten 4 Zyklen gemäß RECIST v1.1 eine Tumorantwort oder stabile Erkrankung aufweisen aber nach der Bewertung durch ein interdisziplinäres Tumorboard einen <u>nicht resezierbaren</u> Primärtumor haben, erhalten vier weitere Zyklen neoadjuvante Chemotherapie. Patienten mit einer Tumorantwort oder stabilen Erkrankung und einem <u>resezierbaren</u> Primärtumor nach den ersten 4 Zyklen werden einer explorativen Laparotomie und, wenn möglich, einer synchronen Tumor- und Lebermetastasenresektion unterzogen. Diese Patienten können 2-4 Wochen nach der explorativen Laparotomie vier weitere Zyklen neoadjuvante Chemotherapie erhalten, wenn der Chirurg den Primärtumor bei der explorativen Laparotomie als nicht resezierbar einstuft.</p> <p>Alle Patienten, die insgesamt 8 Zyklen erhalten und die dann eine Tumorantwort oder stabile Erkrankung gemäß RECIST v1.1 aufweisen,</p>



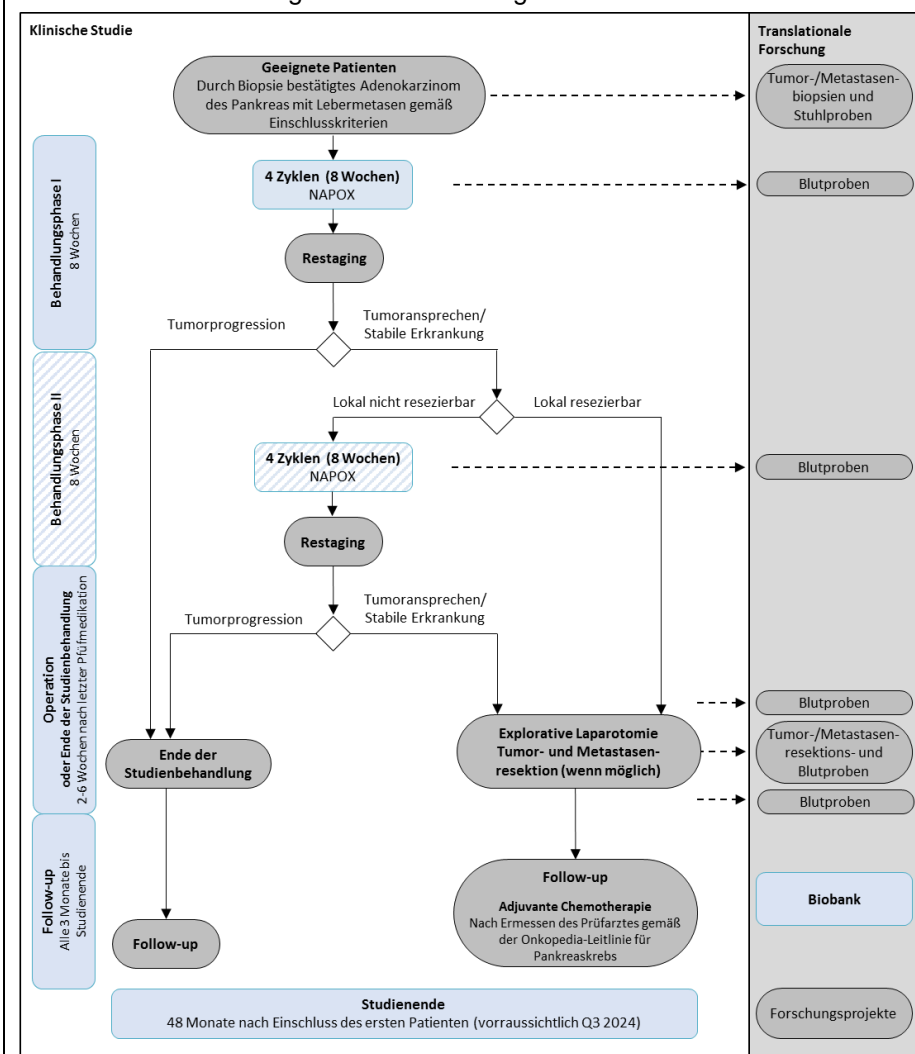
werden 2-6 Wochen nach der letzten IMP-Behandlung einer explorativen Laparotomie und, wenn dies nach Einschätzung des Chirurgen möglich ist, einer synchronen Tumor- und Lebermetastasenresektion unterzogen.

Der primäre Endpunkt der klinischen Studie ist das Gesamtüberleben von Patienten mit einer R0/R1 Resektion nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Die Behandlung mit Prüfmedikation muss beendet werden, wenn Tumorprogression oder nicht akzeptable Toxizität auftritt oder andere Beendigungskriterien zutreffen.

Adjuvante Behandlung gehört nicht zur Prüfmedikation und darf nach Ermessens des Prüfarztes gemäß der Onkopedia-Leitlinie für Pankreaskrebs gegeben werden.

Tumor-, Stuhl- und Blutproben werden vor Beginn und während der klinischen Studie für translationale Forschung entnommen, wenn der Patient in das translationale Forschungsvorhaben einwilligt.





Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch bestätigte Diagnose eines unbehandelten Adenokarzinoms des Pankreas mit limitierter Lebermetastasierung <u>Definition einer limitierten Lebermetastasierung:</u> 1 bis 5 Metastasen in CT/MRT- oder kontrastverstärktem Ultraschall-Scan, die potentiell resezierbar oder mit ablativen Verfahren behandelbar sind. Sollten in der präoperativen Bildgebung mehr als 5 Lebermetastasen nachgewiesen werden, kann der Patient dennoch aufgrund einer individuellen Entscheidung nach obligatorischer Rücksprache mit dem Sponsor aufgenommen werden. Diese Entscheidung muss die Komplexität der Gesamtoperation von Primärtumor und Metastasen berücksichtigen, und die technische Resektabilität der Lebermetastasen ist entscheidend. <u>(Anmerkung 1:</u> Patienten erfüllen dieses Einschlusskriterium auch dann, wenn eine Lebermetastase im Rahmen der Diagnose teilweise oder vollständig entfernt wurde und somit durch CT/MRT und/oder kontrastmittelverstärkten Ultraschall beim Screening nicht nachweisbar ist. <u>Anmerkung 2:</u> Wenn bei der Resektion unerwartet mehr als 5 Metastasen entdeckt werden, ist dies keine Verletzung dieses Einschlusskriteriums, wenn die überzähligen Metastasen beim Screening durch CT/MRT und/oder kontrastverstärkten Ultraschallscan nicht nachweisbar waren.) 2. Messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 3. ECOG Performance Status 0-1 4. Adäquate Nieren-, Leber- und Knochenmarksfunktion, definiert wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinin-Clearance ≥ 60 mL/Minute berechnet mit CKD-EPI-Formel ○ Gesamtbilirubin ≤ 2 mg/dL; Patienten mit biliären Stent dürfen eingeschlossen werden, wenn der Bilirubinspiegel nach Einsetzen des Stents auf ≤ 2 mg/dL sinkt. ○ ALT und AST $\leq 5 \times$ obere Grenze des Normalwerts ○ Absolute Zahl der Neutrophilen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ○ Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ ○ Hämoglobin ≥ 9 g/dL ○ aPTT $\leq 1.5 \times$ untere Grenze des Normalwerts und Quick-Wert $\geq 70\%$ 5. Patienten ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 6. Frauen im gebärfähigen Alter (FCBP) müssen einverstanden sein, für die Dauer der Studienbehandlung und mindestens 7 Monat nach der letzten Verabreichung von Prüfmedikation hochwirksame kontrazeptive Mittel zu verwenden (Pearl-Index < 1) oder Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr auszuüben (Vollständige sexuelle Abstinenz ist akzeptabel, wenn diese im Einklang mit der bevorzugten und üblichen Lebensweise des Patienten steht.). Eine Frau gilt als gebärfähig, es sei denn, sie ist mindestens 50 Jahre alt ist und befindet sich seit mindestens 2 Jahren in der Menopause oder sie wurde chirurgisch sterilisiert. 7. Männer müssen einverstanden sein, für die Dauer der Studienbehandlung und mindestens 6 Monate nach der letzten Verabreichung von Studienmedikation Kondome zu verwenden oder Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr auszuüben (Vollständige sexuelle Abstinenz ist akzeptabel, wenn diese im Einklang mit der bevorzugten und üblichen Lebensweise des Probanden steht.). Männliche Patienten dürfen für die Dauer der Studienbehandlung und mindestens 6 Monate nach der letzten Verabreichung von Studienmedikation keine Samenspende geben.
----------------------------	--



HOLIPANC

EudraCT-Nr. 2019-002734-37

	<ol style="list-style-type: none">8. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten vor Beginn studienspezifischer Maßnahmen9. Einwilligungsfähigkeit des Patienten in die Studienteilnahme
--	---



Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acinarzellkarzinom und/oder neuroendokrines Karzinom des Pankreas 2. Symptomatischer/klinisch signifikanter Aszites 3. Nachweise von Fernmetastasen außer der in Einschlusskriterium 1 definierten limitierten Lebermetastasen 4. Jede tumorspezifische Vorbehandlung des Adenokarzinoms des Pankreas (einschließlich, aber nicht beschränkt auf chirurgische Eingriffe, Strahlentherapie, Chemotherapie oder ablativ Verfahren) 5. Andere maligne Tumorerkrankungen als das Adenokarzinom des Pankreas in den 5 Jahren vor Studienbeginn mit Ausnahme von adäquat behandelten Basaliomen oder Plattenepithelkarzinomen der Haut, in situ Zervixkarzinomen, Brustkrebs, Prostatakrebs oder oberflächlichen Blasentumoren (Ta, Tis und T1) 6. Überempfindlichkeit gegen die Prüfsubstanzen oder Hilfsstoffe der jeweiligen Zubereitungen 7. Jede größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung von Prüfmedikation 8. Schwangere oder stillende Frauen 9. Bekannte chronisch entzündliche Darmerkrankung, intestinale Obstruktion oder chronischer Durchfall, Grad ≥ 2 gemäß NCI CTCAE Version 5.0 10. Periphere Polyneuropathie, Grad ≥ 2 gemäß NCI CTCAE Version 5.0 11. Bekannte interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder Lungenfibrose 12. Radiologischer Nachweis einer schweren portalen Hypertonie 13. Leberzirrhose \geq Child Pugh B 14. Cholestase oder Cholangitis trotz adäquaten biliären Stent; die Behandlung mit anti-infektiven Agentien ist erlaubt; Patienten müssen in den 7 Tagen vor der ersten Verabreichung von Prüfmedikation befundfrei sein und dürfen keine anti-infektive Behandlung mehr erhalten haben. 15. Aktive Infektion, die systemische Therapie erfordert 16. Bekannte HIV-Seropositivität 17. Aktive oder chronische Infektion mit Hepatitis B- oder Hepatitis C-Virus 18. Bekannter Glukuronidierungsdefekt (M. Gilbert-Meulengracht) (spezifisches Screening nicht erforderlich) 19. Bekannter kompletter Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)-Mangel (Spezifisches Screening gemäß der Empfehlungen der gültigen Fachinformation für 5-FU; Patienten mit einem bekannten vollständigen DPD Mangel sind von der Studienteilnahme ausgeschlossen, Patienten mit einem bekannten partiellen DPD-Mangel dürfen nach Entscheidung des Prüfarztes eingeschlossen werden.) 20. Klinisch signifikante kardiovaskuläre oder vaskuläre Erkrankungen bzw. Gesundheitsstörungen ≤ 6 Monate vor Studieneinschluss (z.B. Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, Herzinsuffizienz NYHA \geq Grad 2, unkontrollierte Arrhythmien, Hirninfarkt) 21. Lungenembolie, tiefe Venenthrombose oder arterielle Thromboembolie ≤ 1 Monat vor der ersten Verabreichung von Prüfmedikation 22. Jede schwere Begleiterkrankung oder Gesundheitsstörung, welche die Fähigkeit des Patienten, an der Studie teilzunehmen oder ihre/seine Sicherheit während der Studie störend beeinflussen oder die Interpretation von Studienergebnissen stören könnte wie z.B. schwere Leber-, Nieren-, Lungen-, Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel- oder psychiatrische Störungen
----------------------------	---



	<p>23. Erfordernis einer Immunisierung mit Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung von Prüfmedikation und während der neoadjuvanten Chemotherapie</p> <p>24. Verwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (Starke CYP3A4-Inhibitoren müssen mindestens eine Woche vor dem Beginn der Studientherapie abgesetzt werden); Verwendung von starken UGT1A1-Inhibitoren oder starken CYP3A4-Inducern, es sei denn, dass keine therapeutischen Alternativen bestehen</p> <p>25. Behandlung mit Nukleosidanaloga wie Brivudin innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung von Prüfmedikation oder Erfordernis einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung mit Brivudin oder Analoga</p> <p>26. Teilnahme an einer klinischen Studie oder experimentellen medikamentösen Behandlung innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung von Prüfmedikation oder innerhalb einer Periode von 5 Halbwertszeiten der Substanzen, die in der interventionellen klinischen Studie oder während einer experimentellen medikamentösen Behandlung verabreicht wurden, vor der ersten Verabreichung von Prüfmedikation (je nachdem welche Periode die längste ist) oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie bis 28 Tage nach letzter Gabe der Prüfmedikation</p> <p>27. Fortwährender Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch</p> <p>28. Patient, der aufgrund einer gerichtlichen oder behördlichen Anordnung in einer Anstalt untergebracht ist</p> <p>29. Patienten, die möglicherweise vom Prüfer abhängig sind einschließlich der Ehefrau, der Kinder oder anderer naher Verwandter des Prüfarztes</p>
<p>Studienbehandlung, Dosierung und Anwendung</p>	<p>Neoadjuvante Behandlung mit nal-IRI+OX+5-FU/FA (Prüfmedikation):</p> <p>Alle eingeschlossenen Patienten erhalten neoadjuvante NAPOX-Chemotherapie in Zyklen von 14 Tagen mit den vier Prüfsubstanzen, die in der folgenden Reihenfolge intravenös verabreicht werden: nal-IRI, OX, FA und 5-FU.</p> <p>Patienten, die nach den ersten 4 Zyklen gemäß RECIST v1.1 eine Tumorantwort oder stabile Erkrankung aufweisen aber nach der Bewertung durch ein interdisziplinäres Tumorboard einen <u>nicht resezierbaren</u> Primärtumor, erhalten vier weitere Zyklen neoadjuvante Chemotherapie. Patienten mit einer Tumorantwort oder stabilen Erkrankung und einem <u>resezierbaren</u> Primärtumor nach den ersten 4 Zyklen werden einer explorativen Laparotomie und, wenn möglich, einer synchronen Tumor- und Lebermetastasenresektion unterzogen. Diese Patienten können 2-4 Wochen nach der explorativen Laparotomie vier weitere Zyklen neoadjuvante Chemotherapie erhalten, wenn der Chirurg den Primärtumor bei der explorativen Laparotomie als nicht resezierbar einstuft.</p> <p>Die Behandlung mit Prüfmedikation muss beendet werden, wenn Tumorprogression oder nicht akzeptable Toxizität auftritt oder andere Beendigungskriterien zutreffen. Wird ein Patient mit einem bekannten partiellen DPD-Mangel in die klinische Studie eingeschlossen, sollte eine reduzierte Anfangsdosis für 5-FU in Betracht gezogen werden. Die Dosisreduktion und -eskalation liegen im Ermessen des Prüfarztes und müssen im besten Interesse des Patienten vorgenommen werden.</p>



	<p>Ein Zyklus von 14 Tagen besteht aus:</p> <table border="1" data-bbox="480 315 1404 757"> <thead> <tr> <th data-bbox="480 315 740 416">Prüfsubstanz</th> <th data-bbox="740 315 978 416">Dosierungsplan [Tag des 14- Tage-Zyklus]</th> <th data-bbox="978 315 1107 416">Dosis [mg/m²]</th> <th data-bbox="1107 315 1404 416">Art der Verabreichung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="480 416 740 555">Liposomales Irinotecan (nal-IRI) wasserfrei als freie Base*</td> <td data-bbox="740 416 978 555">1</td> <td data-bbox="978 416 1107 555">50</td> <td data-bbox="1107 416 1404 555">i.v. über einen Zeitraum von ca. 90 Minuten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 555 740 622">Oxaliplatin (OX)</td> <td data-bbox="740 555 978 622">1</td> <td data-bbox="978 555 1107 622">60</td> <td data-bbox="1107 555 1404 622">i.v. über einen Zeitraum von 2 bis 6 Stunden</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 622 740 689">Folinsäure (FA)</td> <td data-bbox="740 622 978 689">1</td> <td data-bbox="978 622 1107 689">400</td> <td data-bbox="1107 622 1404 689">i.v. über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 689 740 757">5-Fluorouracil (5-FU)</td> <td data-bbox="740 689 978 757">1-2</td> <td data-bbox="978 689 1107 757">2400</td> <td data-bbox="1107 689 1404 757">i.v. über einen Zeitraum von ca. 46 Stunden</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="480 757 1404 813">* Äquivalent zu 60 mg/m² Irinotecanhydrochloridtrihydrat</p> <p data-bbox="480 813 1404 931">Adjuvante Behandlung: Adjuvante Behandlung gehört nicht zur Prüfmedikation und darf nach Ermessens des Prüfarztes gemäß der Onkopedia-Leitlinie für Pankreaskrebs gegeben werden.</p>	Prüfsubstanz	Dosierungsplan [Tag des 14- Tage-Zyklus]	Dosis [mg/m ²]	Art der Verabreichung	Liposomales Irinotecan (nal-IRI) wasserfrei als freie Base*	1	50	i.v. über einen Zeitraum von ca. 90 Minuten	Oxaliplatin (OX)	1	60	i.v. über einen Zeitraum von 2 bis 6 Stunden	Folinsäure (FA)	1	400	i.v. über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten	5-Fluorouracil (5-FU)	1-2	2400	i.v. über einen Zeitraum von ca. 46 Stunden
Prüfsubstanz	Dosierungsplan [Tag des 14- Tage-Zyklus]	Dosis [mg/m ²]	Art der Verabreichung																		
Liposomales Irinotecan (nal-IRI) wasserfrei als freie Base*	1	50	i.v. über einen Zeitraum von ca. 90 Minuten																		
Oxaliplatin (OX)	1	60	i.v. über einen Zeitraum von 2 bis 6 Stunden																		
Folinsäure (FA)	1	400	i.v. über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten																		
5-Fluorouracil (5-FU)	1-2	2400	i.v. über einen Zeitraum von ca. 46 Stunden																		
<p>Überlegungen zur Statistik</p>	<p data-bbox="480 943 1404 1514">Das Gesamtüberleben nach R0/R1 Resektion (OS-res) wird als primärer Endpunkt verwendet, um die Wirksamkeit von NAPOX in Patienten mit auf die Leber beschränktem, oligometastischen Adenokarzinom des Pankreas zu bewerten. Zwei neuere Studien zeigten, dass Patienten mit auf die Leber beschränktem, oligometastischen Adenokarzinom des Pankreas von einer vollständigen Tumorresektion inklusive der Resektion von Lebermetastasen profitieren: In einer retrospektiven Analyse hatten Patienten mit Pankreaskrebs, die sich einer synchronen Tumor- und Lebermetastasenresektion unterzogen hatten, ein Gesamtüberleben von 14,5 Monaten nach Resektion. In einer anderen Studie ergaben prospektive Daten von Patienten mit oligometastatischem Pankreaskrebs, die sich einer synchronen Tumor- und Metastasenresektion unterzogen hatten, ein medianes OS von 12,3 Monaten bei Patienten mit Lebermetastasen. In Anbetracht dessen, dass in diesen Studien weniger als 25% der Patienten eine präoperative neoadjuvante Therapie erhalten hatten, wurde das median OS nach Tumor- und Metastasenresektion ohne neoadjuvante Therapie auf 10 Monate und mit neoadjuvanter Therapie auf 14 Monate geschätzt.</p> <p data-bbox="480 1529 1404 1626">Folglich sind die zu prüfenden Hypothesen: H0: median OS-res ≤10 Monate H1: median OS-res ≥14 Monate</p> <p data-bbox="480 1641 1404 1686">Die Hypothese wird mit einem einseitigen Log-Rank-Test getestet.</p> <p data-bbox="480 1697 1404 1928">Da ein median OS-res von ≥14 Monaten erwartet wird, werden 53 Patienten und 42 OS-res-Ereignisse benötigt, um die Nullhypothese mit einer Power von 80% bei einem Signifikanzlevel von 0,1 zu testen (Testen einer Stichprobe mit Log-Rank Test), wenn von einem Rekrutierungszeitraum von 14 Monaten (Zeitraum von Einschluss des ersten Patienten bis zur Resektion ca. 4 Monate) und einer Follow-up-Dauer von mindestens 24 Monaten nach Resektion ausgegangen wird.</p> <p data-bbox="480 1939 1404 2076">Je länger die Follow-up-Dauer ist, desto höher ist die Power eine bestimmte alternative Effektgröße zu erkennen. Unter der Annahme einer R0/R1-Resektionsrate von 35% werden insgesamt 150 Patienten in diese klinische Studie eingeschlossen.</p>																				



Zwischen- auswertungen und Überwachung der Studie	<p>Sicherheitszwischenauswertungen werden durchgeführt, nachdem 50 Patienten mindestens 4 Zyklen neoadjuvante Therapie erhalten haben und nachdem 22 Patienten eine R0/R1-Resektion hatten.</p> <p>Die Ergebnisse der Sicherheitszwischenauswertung werden einem unabhängigen Daten- und Sicherheitsüberwachungskomitee (Data and Safety Monitoring Committee; DSMC) vorgelegt.</p> <p>Das DSMC wird während der klinischen Studie regelmäßig Sicherheitsdaten bewerten und Empfehlungen zum weiteren Vorgehen hinsichtlich der klinischen Studie abgeben. Zusätzlich zu den geplanten Sicherheitsbewertungen können zusätzliche Treffen stattfinden, wenn sie von einem DSMC-Mitglied oder dem Sponsor gefordert werden.</p>
Translationale Forschung	<p>Reste von Tumor- und Metastasengewebe von Biopsien und von der Resektion sowie Stuhl- und Blutproben, die vor Beginn und während der klinischen Studie entnommen werden, werden für translationale Forschung verwendet, wenn der Patient in das translationale Forschungsvorhaben einwilligt. Das translationale Forschungsprogramm wird unter anderem folgende Analysen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleichende Analyse der genomischen Änderungen in Biopsien und Resektionsproben durch Exom-Sequenzierung (Mutationen, Neoantigene, Treibermutationen) • Transkriptomisches Profiling von Biopsien und Resektionsproben durch 3'RNAseq-Sequenzierung (Immunsignatur von Tumoren nach neoadjuvanter Behandlung) • Immunohistochemische Analyse von Immuncheckpoint-Expression in Biopsien und Resektionsproben (einschließlich standardisierter Färbung von PD-L1, Mikrosatelliteninstabilität) • Multiparametrische Analyse von Stuhl- und Serumproben zur Bestimmung von Biomarkersignaturen
Dauer und Ende der klinischen Studie	<p>Geschätzte Studiendauer: 4 Jahre von Einschluss des ersten Patienten bis Studienende; voraussichtlich: Q3 2021 bis Q1 2025</p> <p>Geplante erste Visite des ersten Patienten: Q3 2021</p> <p>Geplante Rekrutierungsdauer: 18 Monate; voraussichtlich Q3 2021 bis Q1 2023</p> <p>Individuelle Behandlungsdauer: Max. 4 Monate (acht 14-Tage-Zyklen) neoadjuvante Behandlung mit Prüfmedikation; die individuelle Behandlungsdauer kann unterschiedlich sein</p> <p>Individuelle Follow-up-Dauer: Bis zum Studienende</p> <p>Studienende: Das Studienende ist erreicht, wenn der letzte Patient die letzte Follow-up-Untersuchung hatte; geplantes letztes Follow-up des letzten Patienten: 24 Monate nach R0/R1-Resektion; voraussichtlich: Q3 2025</p>
GCP Statement	<p>Die klinische Prüfung wird gemäß den ethischen Grundsätzen durchgeführt werden, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki haben und mit der Guten Klinischen Praxis sowie mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen vereinbar sind.</p>



Referenzen:

1. Oettle H, B.T., Borner M, Faber G, Fietkau R, Heinemann V, Neumann UP, Pritzkuleit R, Sinn M, Waldschmidt DT, Wörmann B, in Kooperation mit der AIO (2018). *Pankreaskarzinom*. 26.07.2019]; Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@_@guideline/html/index.html.
2. Tempero, M.A., et al., *Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2017. **15**(8): p. 1028-1061.
3. Fahy, B.N., et al., *Synchronous hepatic metastases from colon cancer: changing treatment strategies and results of surgical intervention*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(2): p. 361-70.
4. Groeschl, R.T., et al., *Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis*. J Am Coll Surg, 2012. **214**(5): p. 769-77.
5. Pox, C., et al., *[S3-guideline colorectal cancer version 1.0]*. Z Gastroenterol, 2013. **51**(8): p. 753-854.
6. Tachezy, M., et al., *Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis*. Surgery, 2016. **160**(1): p. 136-144.
7. Hackert, T., et al., *Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer*. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(2): p. 358-363.
8. Iida, T., et al., *Successful management of metachronous liver metastasis after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal carcinoma using hepatectomy and chemotherapy: a case report*. Anticancer Res, 2014. **34**(5): p. 2417-20.
9. Matsuda, T., et al., *Successful resection of advanced pancreatic tail cancer after neoadjuvant gemcitabine chemotherapy: report of a case*. Surg Today, 2006. **36**(8): p. 754-7.
10. Michalski, C.W., et al., *Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review*. Dig Surg, 2008. **25**(6): p. 473-80.
11. Shrikhande, S.V., et al., *Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 118-27.
12. Singh, A., T. Singh, and A. Chaudhary, *Synchronous resection of solitary liver metastases with pancreaticoduodenectomy*. Jop, 2010. **11**(5): p. 434-8.
13. Gemenetzi, G., et al., *Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection*. Ann Surg, 2019. **270**(2): p. 340-347.
14. Macedo, F.I., et al., *Survival Outcomes Associated With Clinical and Pathological Response Following Neoadjuvant FOLFIRINOX or Gemcitabine/Nab-Paclitaxel Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer*. Ann Surg, 2019. **270**(3): p. 400-413.
15. Michelakos, T., et al., *Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX*. Ann Surg, 2019. **269**(4): p. 733-740.
16. Wainberg, Z., et al., *SO-005A phase 1/2, open-label, dose-expansion study of liposomal irinotecan (nal-IRI) plus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) and oxaliplatin (OX) in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer*. Annals of Oncology, 2019. **30**(Supplement_4).