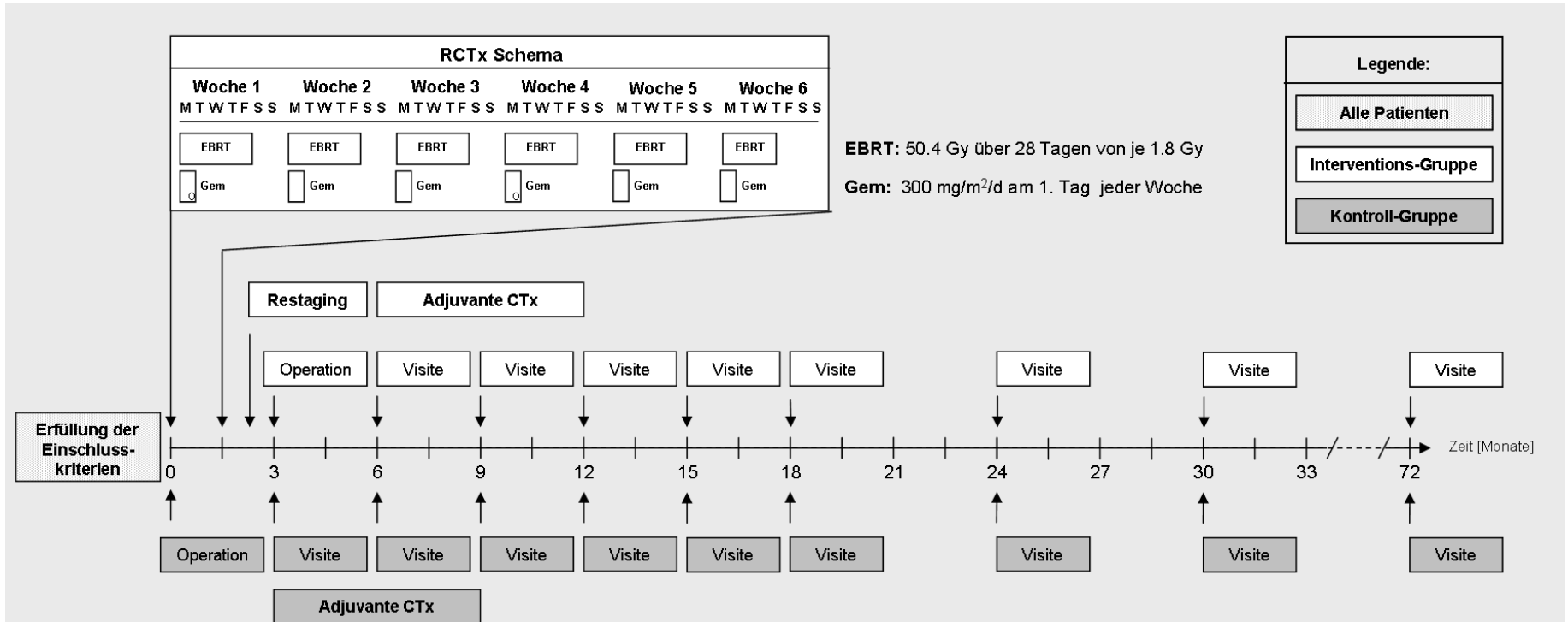




NEOPA - Studienprotokoll

Michael Tachezy



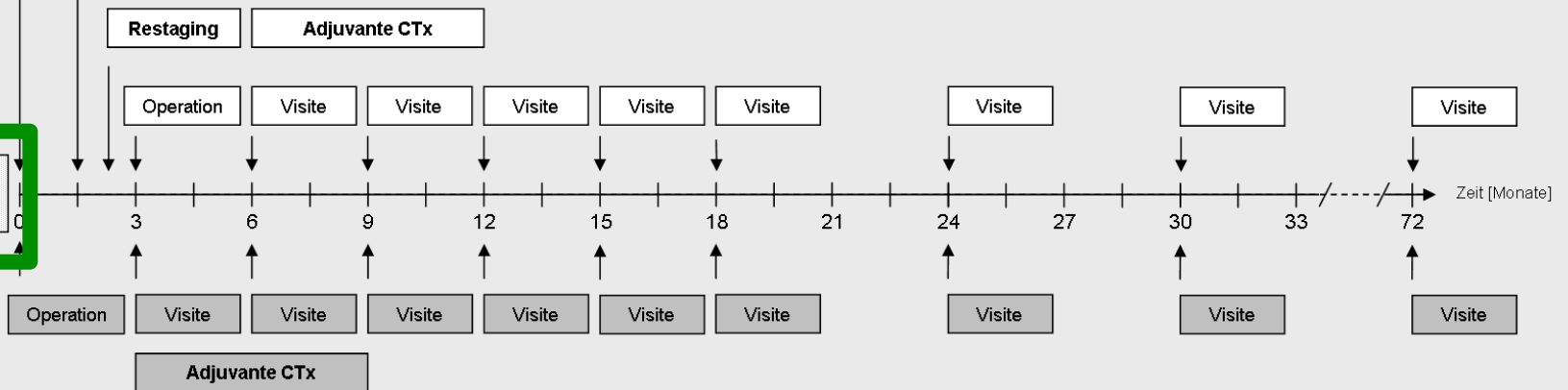
RCTx Schema					
Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6
MTWTFSS	MTWTFSS	MTWTFSS	MTWTFSS	MTWTFSS	MTWTFSS
EBRT	EBRT	EBRT	EBRT	EBRT	EBRT
Gem	Gem	Gem	Gem	Gem	Gem

EBRT: 50.4 Gy über 28 Tagen von je 1.8 Gy

Gem: 300 mg/m²/d am 1. Tag jeder Woche

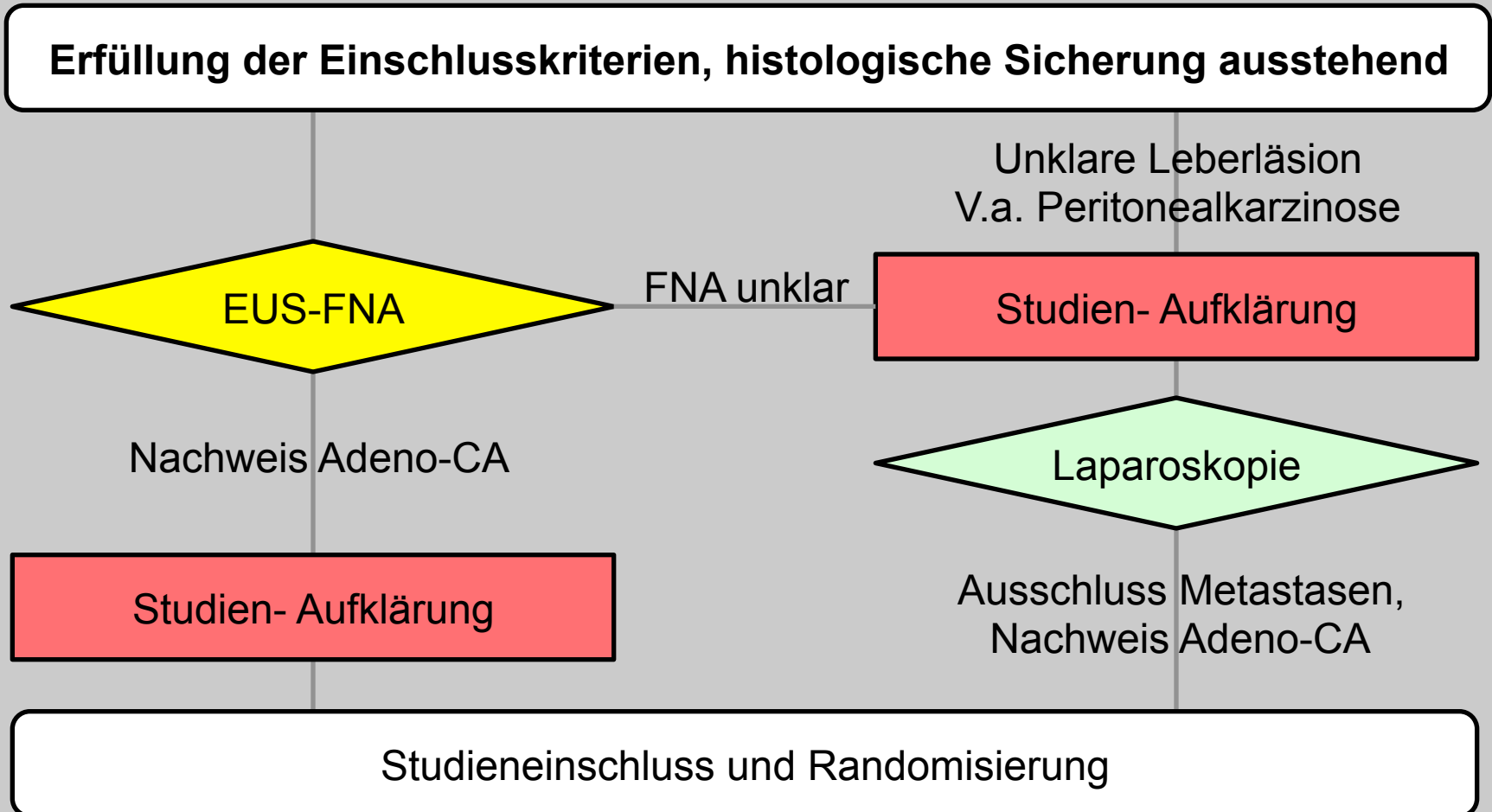
Legende:
Alle Patienten
Interventions-Gruppe
Kontroll-Gruppe

Erfüllung der
Einschluss-
kriterien



Histologisch gesichertes, **resektables Adenokarzinom** des Pankreaskopfes bzw. Prozessus uncinatus mit einer **Tumorgröße von 2 cm (oder größer \geq cT2)** und/oder engem Kontakt zur mesenterico-portalen Gefäßachse (< 3 mm)

Histologische Sicherung mittels endosonographischer FNP (fakultativ Laparoskopie)



Fehlender Nachweis von Fernmetastasen

- Mindestens Röntgen Thorax in 2 Ebenen
- Explorative Laparoskopie fakultativ
- **Dreiphasiges Oberbauch- MDCT** mit oralen und i.v. Kontrastmittel, parenchymatöse Phase einschließlich Becken (MDCT Protokoll im Prüfplan)

Stratifizierung anhand des MDCT:

Potentielle Resektabilität: Sichtbare Fettschicht um den Truncus coeliacus und die Arteria mesenterica superior sowie der Vena mesenterica superior und der Portalvene

Borderline-Resektabilität: Nähe zur Vena mesenterica superior (VMS) und Portalvene mit nicht mehr erkennbarer Fettschicht, Ummauerung der Arteria mesenterica superior (AMS) um weniger als 180 Grad, Umhüllung der Arteria gastroduodenalis bis zum Ursprung der Arteria hepatica oder fragliche Invasion der Mesenterialwurzel

[Konsensusdefinition der Society of *Surgical Oncology*, der *American Society of Clinical Oncology* und der *American Hepato-Pancreatico-Biliary Association*]

- **Karnofsky-Performance Status** $\geq 80\%$ (Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome)
- **Serum-Kreatinin** $\leq 3,0$ mg/dl
- **Leukozytenzahl** $\geq 3.5 \times 10^9$ /ml
- **Thrombozytenzahl** $\geq 100 \times 10^9$ /ml
- **Befähigung des Patienten**, den Studienumfang und seine Konsequenzen bzw. die Aufklärung darüber zu verstehen, darin einzuwilligen und die Aufklärungsunterlagen zu unterschreiben
- **Schriftliche Einwilligungserklärung** des einzuschließenden Patienten

- **Alter < 18 Jahre**
- **Neuroendokrine und/oder Azinuszellkarzinome**
- **Tumore Pankreaskörpers und/oder –schwanzes**
(Läsionen linksseitig der Vena mesenterica superior)
- **Tumorrezidive, Fernmetastasen**
- **Infiltrationen extrapankreatischer Organe**
(Exkl. Duodenum und Mesocolon transversum)
- **Persistierende Cholestase / Cholangitis** trotz adäquatem biliären Abfluss



Ausschlusskriterien (Auszug)

- Hochgradige **therapieresistente Magenausgangsstenose**, insbesondere im Fall einer endoskopisch belegten Tumorinvasion in die gastro-duodenale Schleimhaut
- **Tumorspezifische Vorbehandlung**
- Z.n. **Gastrointestinale Perforation in den letzten 6 Monaten** vor Einschluss in die Studie
- **Schwere portale Hypertension bzw. kavernomatöser Transformation**, die nach Ansicht des verantwortlichen Chirurgen die chirurgische Therapie beeinflussen könnte
- Gleichzeitiges Vorhandensein anderer **Krebserkrankungen** (ausgenommen Basalzellkarzinome der Haut und Karzinoma in-situ der Cervix uteri)

- **Prämaligne hämatologische Dysfunktion**
- **Schwere Organdysfunktionen** insbesondere:
 - Schwere Gerinnungsdysfunktionen, Blutungsdiathese, Koagulopathie, Notwendigkeit einer therapeutischen Anti-Koagulation bzw. International Normalized Ratio $\geq 1,5$
 - Behandlungsresistenter Ikterus
 - Leberzirrhose \geq Child B
 - Kardio-pulmonale Erkrankung (NYHA \geq III; Arrhythmia Lowen III/IV; globale respiratorische Insuffizienz)
 - Aszites
 - Akute Pankreatitis

- **Chronische infektiöse Erkrankungen**, z. B. Humanes Immundefizienz-Virus -Infektionen, aktive Tuberkulose innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss
- **Schwangerschaft oder stillende Frauen** (effektive Kontrazeption bis einschließlich 6 Monate nach letzter Chemotherapie – auch Männer)
- Schwerwiegende medizinische, psychologische, familiäre, soziologische und geographische Bedingungen oder Umstände, die die Teilnahme bzw. *Compliance* an der Studie und dem *Follow-up* beeinträchtigen können
- **Teilnahme an anderen klinischen Studien in den letzten 6 Monaten**



Aufklärung und Einwilligung

- Vor Randomisierung wird jeder Patient vom behandelnden **ärztlichen Mitglied der Prüfgruppe** über **Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken** der Studie informiert
- Aufklärung > **24 Stunden** vor Beginn
- **Unterschriften** ärztliches Mitglied der Prüfgruppe und Patient (oder Zeuge)
- **Aushändigung einer Kopie der schriftlichen Einwilligung, des Aufklärungsbogens und der Patienteninformation** sowie **Gegenzeichnung** der Aushändigung

- ✓ **Patientendaten** (Alter, Geschlecht usw.)
- ✓ **Ein/ Ausschlusskriterien**
- ✓ **Status/Anamnese**
- ✓ **Befund MDCT (Befundbogen im Prüfplan)**
 - ✓ Resektabilitätskriterien, TNM Klassifikation
- ✓ **EKG**
- ✓ **Labor:** Hämatologie, Klinische Chemie, Gerinnung, Tumormarker (CA19-9/CEA)
- ✓ **Serologie:** Hepatitis B/C und HIV Serologie

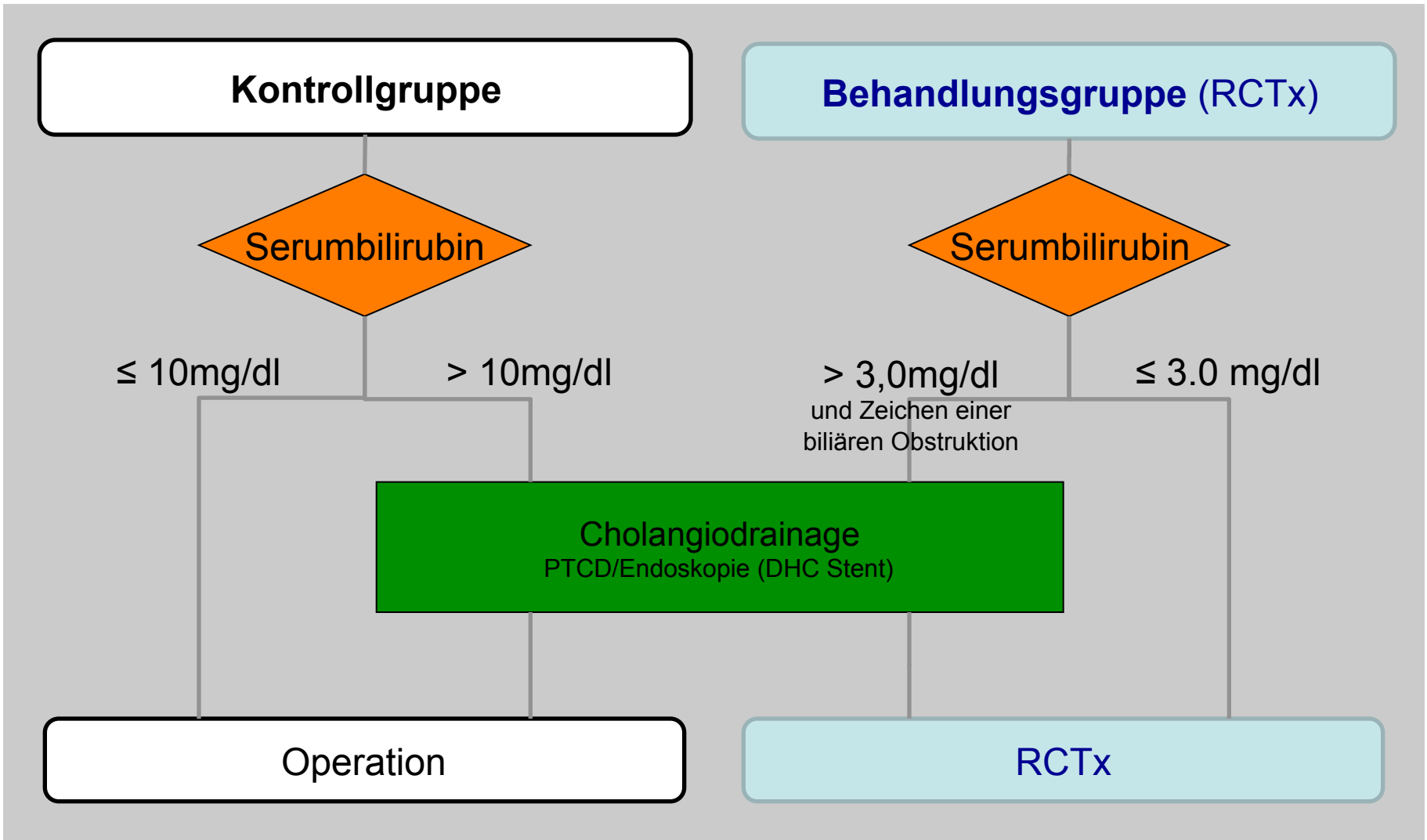
- ✓ **LQ-Bogen** (EORTC QLQ-C30 v3.0)

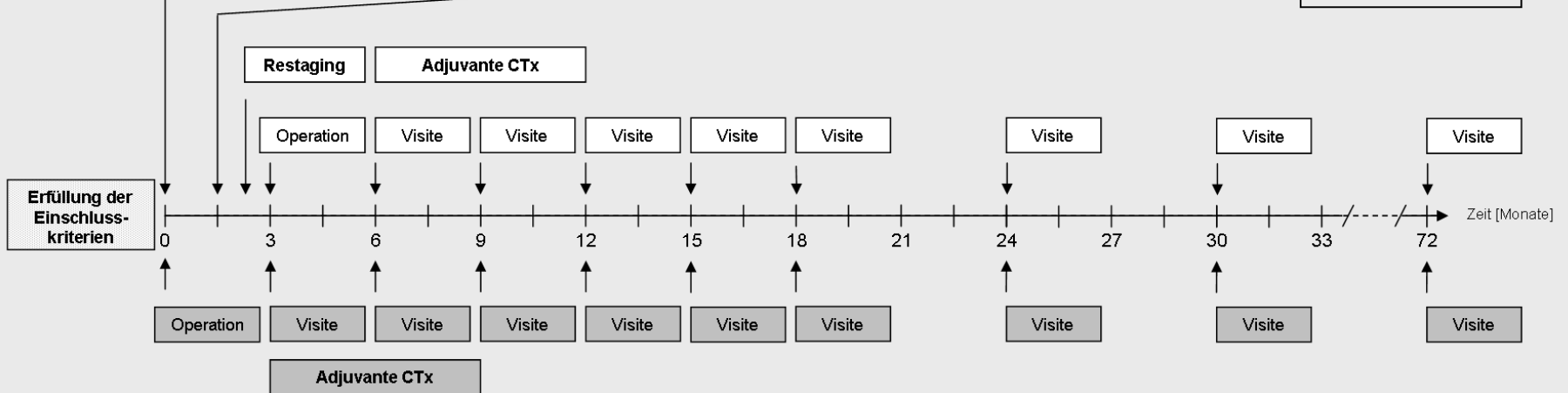
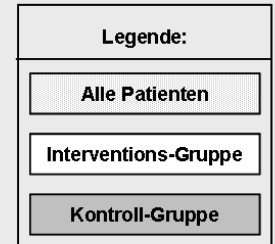
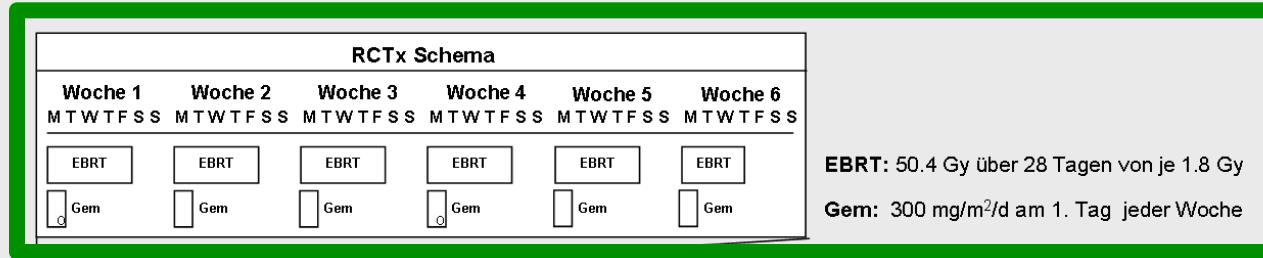


Randomisierung

Randomisierung erfolgt blockweise pro Zentrum und nach Stratifizierungsmerkmal (resektabel / borderline resektabel)
→ Über den eCRF, Schulung im Anschluss

- Ggf. Implantation Portkatheter (Gruppe 1)
- Ggf. Stenteinlage bei Hyperbilirubinämie







Gruppe 1 - Radiochemotherapie

- Details zur Radiatio Prof. Petersen
- Ambulant oder stationär, nach Maßgabe der behandelnden Ärzte
- Gemcitabine 300mg/m² i.v. an Tag 1 eines 5 Tages-Zyklus
- Zubereitung durch medizinisches Fachpersonal (dem Hausstandard entsprechend)

Nebenwirkungsprofil (s. aktuelle Fachinformation):

• Myelosuppression:

- Mäßiger Abfall von Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten. Der Nadir ist nach 7-14 Tagen zu erwarten.

• Gastrointestinale Nebenwirkungen:

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Verstopfung, Anstieg der Leberwerte

• Respiratorische Nebenwirkungen:

- Grippe-ähnliche Symptome, Dyspnoe, Bronchospasmus (1%) Ödembildung, allergische Hautausschläge

Dosismodifikationen für Gemcitabin

Bei klinisch signifikanten Toxizitäten, welche möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der protokollgemäßen Therapie stehen, kann die Dosierung verzögert verabreicht oder reduziert werden.

Bzgl. der **Hämatotoxizität** gilt, dass bei Granulozyten und Thrombozyten

> 1.000/nl, > 100.000/nl	100% der Dosis
500-1.000/nl, 50.000-100.000/nl	75% der Dosis
< 500/nl, < 50.000/nl	kein Gemcitabin verabreicht wird.

Nach Dosisreduktion aufgrund der o.g. Kriterien Blutbildkontrollen vor der nächsten Gemcitabin-Gabe. Die jeweilige Dosierung wird wiederum an die o.g. Kriterien angepasst.



Dokumentation - Radiochemotherapie

- ✓ Beginn und Ende der Bestrahlung
- ✓ Strahlenqualität
- ✓ Einzel- und Kumulativdosis
- ✓ Zyklen Chemotherapie (Dosis)
- ✓ Planmäßige Durchführung/ Unterbrechungen/ Abbruch
(Begründung bei Abweichung)

- ✓ Begleitmedikationsänderungen
- ✓ AE/SAE

- **Ernährungsbehandlung**
(insbesondere bei einer vor Therapiebeginn zu verzeichnenden Gewichtsabnahme > 10% oder bei Gewichtsabnahme im Laufe der RCTx)
- **Anämie-Ausgleich**
Hämoglobin < 11 g/dl vor Beginn der RCTx sollte eine Transfusion von 2 Erythrozytenkonzentraten erfolgen. Anschließend durch Erythropoetin- Behandlung unter Eisensubstitution die Hb-Werte > 12 g/dl halten.
- **Antiemese**
Täglich 8 mg Ondansentron oder ein vergleichbar wirksames Antiemetikum vor Bestrahlung

Von Studieneinschluss (Informed Consent) bis zum

- Ende der protokollgemäßen Behandlung (+ 4 Wochen)
- Studienabbruch eines Patienten

Ausnahmen:

- Perioperative Medikation (es sei denn, die Gabe ist hoch wahrscheinlich notwendig aufgrund einer Folge der RCTx)

Alle - ab Informed Consent - während der klinischen Prüfung auftretende

Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome (einschließlich Laborwertveränderungen), interkurrente Krankheiten und Unfälle, und zwar unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz



Dokumentation - AE / SAE Meldungen

Von Studieneinschluss (Informed Consent) bis zum

- Ende der adjuvanten Chemotherapie (plus 4 Wochen)
- Studienabbruch eines Patienten

Ausnahmen:

- Perioperative AE's und SAE's (es sei denn, diese sind hoch wahrscheinlich Folge der RCTx)



Dokumentation – AE Meldungen

AE's werden in der Patientenakte und dann im eCRF dokumentiert:

Dauer, Häufigkeit, Intensität, eventuelle Maßnahmen und eine Kausalitätsbewertung

Unerwünschte Ereignisse sind schwerwiegend, wenn sie, unabhängig von der verabreichten Dosis:

- den Tod des Patienten zur Folge haben
- lebensbedrohlich sind

("lebensbedrohlich" in diesem Zusammenhang bedeutet, dass der Patient durch dieses Ereignis unmittelbar vom Tode bedroht war. Davon abzugrenzen sind Ereignisse, die in einer schwereren als der aufgetretenen Form zum Tode hätten führen können.)

- bleibende oder signifikante Gesundheitsschäden verursachen
- zu einer Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung führen

- eine (neue) maligne Erkrankung darstellen (ohne Bezug zu einem u.U. schon vorhandenen Neoplasma)
- sich als vererbare Missbildungen manifestieren.
- die Folge einer Überdosis (gewollt oder ungewollt) darstellen
- zu einer Medikamentenabhängigkeit oder -Missbrauch führen
- ein wichtiges medizinische Ereignis darstellen
(Definiert als ein medizinisches Ereignis das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist, zum Tode oder zur Hospitalisation führt aber, aufgrund der medizinisch wissenschaftlichen Einschätzung des Arztes, den Patienten gefährdet, oder Interventionen (z.B. medikamentös oder operativ) erfordert, die eines der oben genannten Ereignisse verhindern. Beispiele hierfür sind z.B. Behandlung auf der Intensivstation, oder zu Hause wegen eines allergischen Bronchospasmus; epileptische Anfälle die nicht zur Hospitalisation führen.)



Dokumentation - SAE Meldungen

- SAE's müssen binnen 24 Stunden nach Auftreten oder Bekannt werden gemeldet werden
- per Fax oder Email, eCRF (SAE Report)
- (plus Dokumentation in Patientenakte)
- Kausalitätsbewertung

Unwahrscheinlich:

- Das Ereignis tritt **nicht während einer angemessenen Zeitspanne** nach Applikation der Prüfsubstanz auf.
- Das Ereignis wird **wahrscheinlich durch den klinischen Zustand** des Patienten, die **Umgebung, toxische Faktoren oder andere therapeutische Maßnahmen** hervorgerufen.
- Das **Ereignis bestand bereits vor Applikation** der Prüfsubstanz und wurde nach weiterer Applikation der Prüfsubstanz weder verstärkt, noch tritt es erneut auf.

Wahrscheinlich: (Muss mindestens die ersten beiden Kriterien einschließen!)

- Das Ereignis tritt **während einer angemessenen Zeitspanne** nach Applikation der Prüfsubstanz auf.
- Das Ereignis kann **weder durch den klinischen Zustand des Patienten, die Umgebung, toxische Faktoren oder andere therapeutische Maßnahmen erklärt** werden.
- Das Ereignis kann auf **bekannte unerwünschte Wirkungen** der Prüfsubstanz zurückgeführt werden.
- Das Ereignis **bessert sich** oder verschwindet **nach Dosisreduktion oder Absetzen** der Prüfsubstanz.
- Das Ereignis **tritt nach erneuter Einnahme** der Prüfsubstanz **wieder auf**.



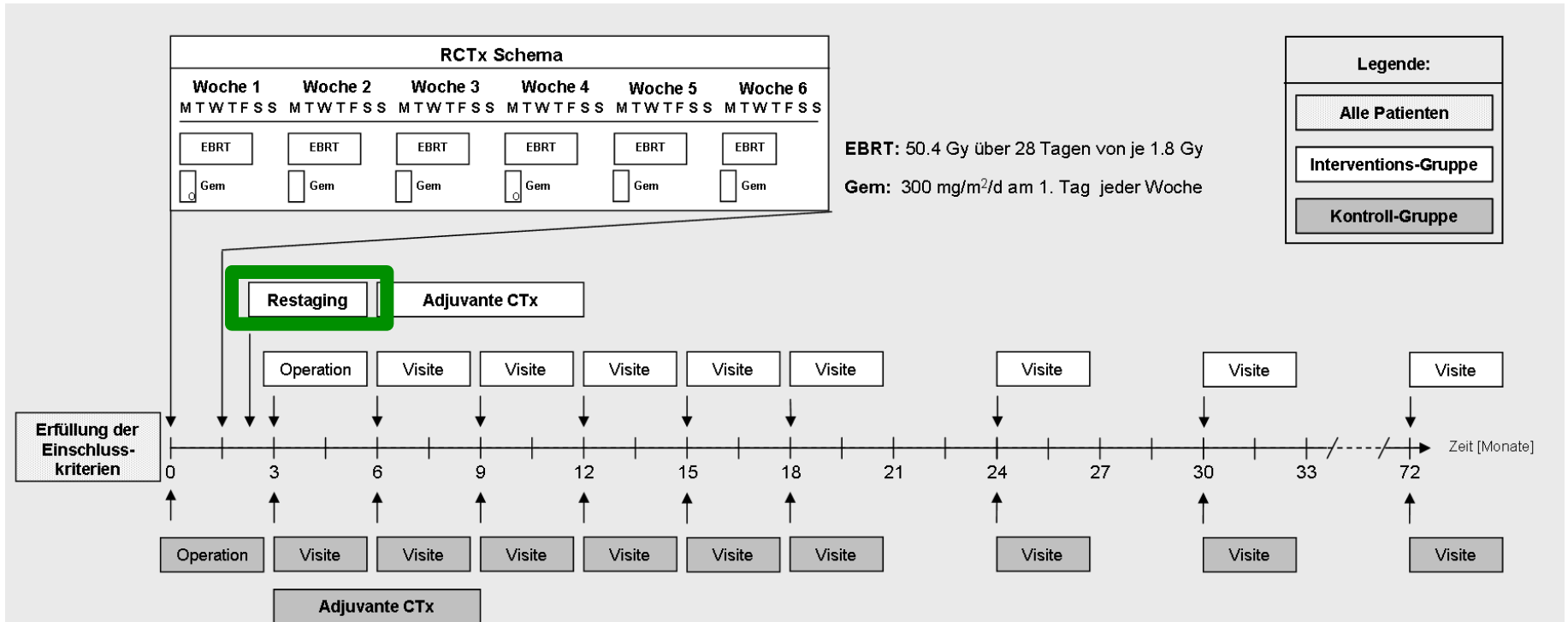
SAE Kausalitätsbewertung /Ausnahmen

Nicht beurteilbar:

Eine Beurteilung des Zusammenhangs ist nicht möglich.

Ausnahmeregelung von der Meldepflicht:

- Schwerwiegende oder unerwartete Ereignisse, die **nach der Registrierung, jedoch vor Behandlungsbeginn** eintreten
- Eine **Hospitalisierung im Zusammenhang mit therapeutischen Maßnahmen** (Applikation der Prüfsubstanz, Bluttransfusionen).



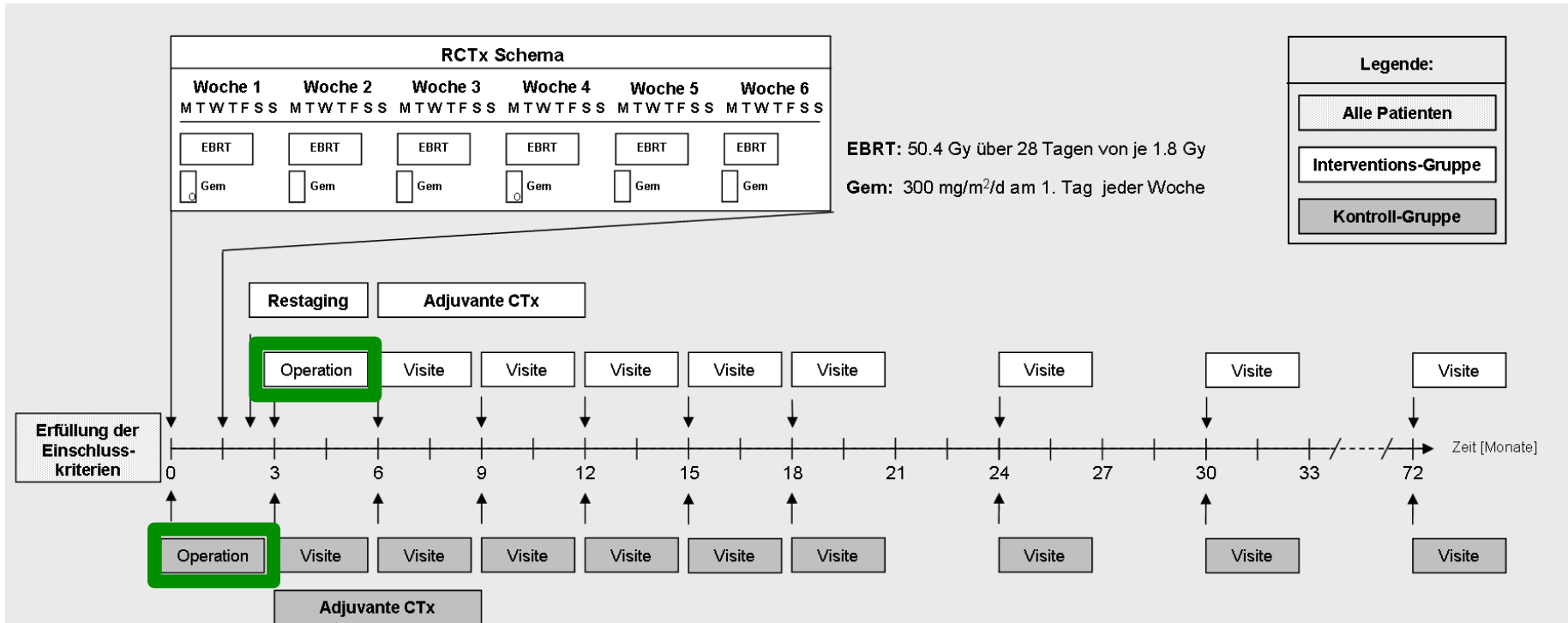
- **Nach 3-6 Wochen Restaging, je nach klinischem Zustand des Patienten**
- **Bei Irresektabilität, neu aufgetretenen Metastasen:**
 - Histologische Sicherung im Zweifelsfall empfohlen
 - Beendigung der protokollgemäßen Behandlung und Beginn palliative Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes
 - Fortführung des regelmäßigen Follow-up (inkl. Lebensqualität) einschließlich Dokumentation des Verlaufs (keine protokollgemäßen apparativen Untersuchungen mehr obligat)

- ✓ **Patienten-Status**
- ✓ **Befunde Röntgen Thorax und MDCT** (Befundbogen im Prüfplan):
 - ✓ Resektabilitätskriterien, TNM Klassifikation, Regressionskriterien
- ✓ **Labor:** Hämatologie, Klinische Chemie, Gerinnung, Tumormarker (CA19-9/CEA)
- ✓ **Akute Toxizität** (anhand CTC und RTOG/EORTC-Kriterien 2 Wochen nach Ende der RCTx)
- ✓ **Begleitmedikation-Änderung**
- ✓ **AE/ SAE -Meldungen**
- ✓ **LQ-Bogen** (EORTC QLQ-C30 v3.0)

Die ersten drei MDCT eines jeden Zentrums werden zentral nachbefundet, in Abhängigkeit von Abweichungen erfolgen weitere stichprobenartige Zweitbefundungen

Vorgehen

- Patient 1-3: Zusenden der Datenträger und Befunde unmittelbar nach Staging und Restaging (Gruppe 1)
- Alle nachfolgenden Datenträger können nach Abschlussdokumentation des Stagings (Gruppe 2) bzw. Restagings (Gruppe 1) versandt werden.



- **Operatives Vorgehen (gesonderter Vortrag)**
- **Bei lokaler Irresektabilität, Metastasen:**
 - Histologische Sicherung im Zweifelsfall empfohlen
 - Beendigung der protokollgemäßen Behandlung und falls erforderlich palliative Bypass-Operation
 - Beginn palliative Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes
 - Fortführung des regelmäßigen Follow-up (inkl. Lebensqualität) einschließlich Dokumentation des Verlaufs (keine protokollgemäßen apparativen Untersuchungen mehr obligat)

- ✓ **Fotodokumentation** (Nach erfolgter Pankreasresektion und Lymphknotendissektion, vor der Rekonstruktion - maximal 2 Bilder)
- ✓ **Operateur**
- ✓ **Resektionsausmaß** (Pankreas und ggf. Erweiterung auf andere Organe)
- ✓ **Gefäßersatz** (arteriell/venös)
- ✓ **R-Klassifikation** (makroskopisch)
- ✓ **Intraoperative Komplikationen, Abweichen** vom operativen Vorgehen
- ✓ **Blutverlust**
- ✓ **Rekonstruktionsmethode** (Magen, Dünndarm, Schlingenanzahl)
- ✓ **Operationsdauer**

Anhand der Fotodokumentation und dem OP Bericht

- U.a. Stellungnahme zur Beziehung des Tumors zu den angrenzenden Gefäßen
- Gründe für einen möglichen Abbruch

Vorgehen

- Alle Patienten: Fotos können über den eCRF (max. 2 Bilder) hochgeladen werden, der OP Bericht ist per Post/Fax zuzusenden



Dokumentation - Postoperativer Verlauf

- ✓ **Chirurgische Komplikationen (samt Therapie)**
- ✓ **Notwendigkeit Revision**
- ✓ **Internistische (relevante) Komplikationen**
- ✓ **Postoperative Mortalität**
- ✓ **Labor: Hämatologie, Klinische Chemie, Gerinnung, Tumormarker (CA19-9/CEA)**

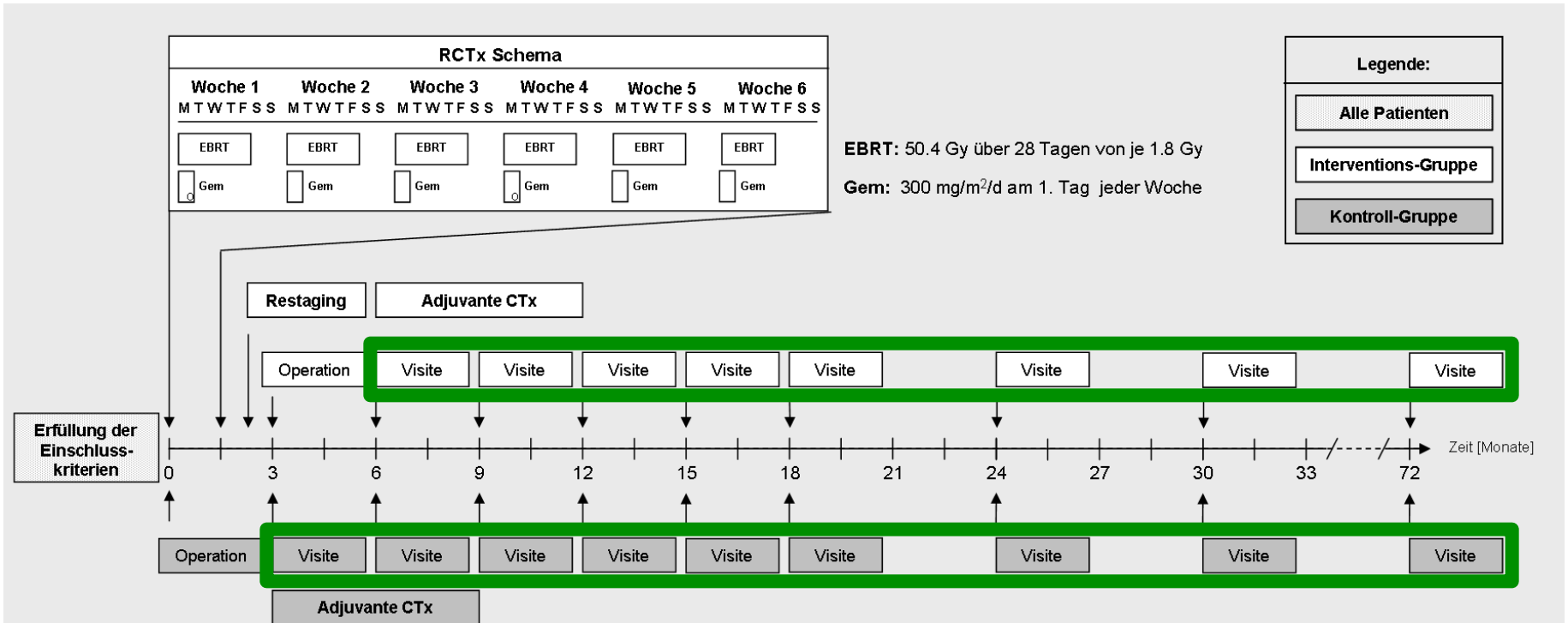
- ✓ **Pathologie samt Regressionsgrad (gesonderter Vortrag)**

- ✓ **LQ-Bogen (EORTC QLQ-C30 v3.0)**

Anhand der histopathologischen Schnitte, der makroskopischen Fotodokumentation und der Befund

Vorgehen

- Patient 1-3: Zusenden der histopathologischen Schnitte, makroskopischen Fotodokumentation und Befunde
- Von 15% der nachfolgenden Patienten werden die histopathologischen Materialien angefordert.



Monate	Status	Labor	Röntgen Thorax	Sono Abdomen	CT Abdomen	LQ Bogen	AE/SAE	Medikation	Toxizitätsbewertung	Überleben
3	X	X		X			X	X		X
6	X	X	X		X	X	X	X		X
9	X	X		X						X
12	X	X	X		X	X			X	X
15	X	X		X						X
18	X	X	X		X	X				X
24	X	X	X		X	X				X
...	X	X	X		X	X				X
72	X	X	X		X	X				X

Bei Lokalrezidiv, neu aufgetretenen Metastasen:

- Histologische Sicherung im Zweifelsfall empfohlen
- Beendigung der protokollgemäßen Behandlung
- Beginn palliative Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes
- Fortführung des regelmäßigen Follow-up Visiten (inkl. Lebensqualität) einschließlich Dokumentation des Verlaufs (keine Protokoll-gemäßen apparativen Untersuchungen mehr erforderlich)



Dauer der Studienteilnahme

- **Behandlungszeitraum**
Einschluss (Informed Consent) bis Ende der protokollgemäßen Therapie
- **Nachbeobachtungszeit**
Bis zum Schluss der Studie nach 72 Monaten bzw. Versterben des Patienten

- **Febrile Leukopenie** mit daraus resultierender **Sepsis** ($< 2,0$ Leukozyten/ μl)
- **Abnahme des Karnowski-Index** um $\geq 25\%$ verglichen zum Ausgangswert
- **Unterbrechung der Strahlentherapie** \geq als 8 Tage
- Auftreten von **Fernmetastasen**
- **Therapieverweigerung**

- Eintritt einer **Schwangerschaft** während laufender RCTx
- **Persönlicher Wunsch** des Patienten
- **Kontaktverlust, Ortswechsel, Wechsel** des behandelnden Arztes
- Jede andere Situation, nach der, nach Ansicht des Prüfarztes, eine weitere Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten sein würde.

- **Toxische Nebenwirkungen**, hervorgerufen durch die neoadjuvante Therapie in **mehr als 12 %** der Fälle (Grad 4) CTC-Score.
- Notwendige **Reduktion der Chemotherapie-Dosis oder Unterbrechung der Strahlentherapie** mehr als 12 Tage in **mehr als 15 %** der Fälle
- **Lokale Tumorprogression** unter laufender neoadjuvanter RCTx in **mehr als 25 %** der Fälle.
- Neue wissenschaftliche Erkenntnisse, aus denen sich effektivere Therapie-alternativen als die eingesetzten ergeben.
- Abbruch der Studie durch den Sponsor, die Behörden oder die zuständige Ethik-Kommission.

Erfassung und Analyse von

- Frequenz unerwünschter Ereignisse und Laborwertveränderungen
- Frequenz unterschiedlicher Toxizitätsgrade

Über den Abbruch der Studie aufgrund ungenügender Verträglichkeit einer Behandlung entscheidet das Data and Safety Monitoring Board (DSMB) im Benehmen mit dem Studienleiter.



Studienplan

	Screening	Behandlungsphase		Follow up Phase	
		Restaging nach RCTx	OP, postoperativer Krankenhausaufenthalt	Monat 3, 9 und 15	Monat 6, 12, 18, 24.... 72
Einwilligungserklärung	X				
Ein-/Ausschluss-Kriterien	X				
Stratifikationsmerkmale	X				
Körperliche Untersuchung, Vitalparameter	X ^a	X		X	X
EKG, Hepatitis-, HIV- Schwangerschaftstest	X				
Röntgen Thorax	X	X			X
Laborwerte inkl Tumormarkern	X	X	X	X	X
Operation (Bericht, Fotos)			X		
Postoperative Morbidität			X		
Histopathologie			X		
Sonographie Abdomen				X	
MDCT Abdomen	X	X			X
Lebensqualitätsbogen	X	X	X		X
Bewertung der Toxizität der Chemotherapie (CTC-Kriterien)		X (2 Wochen nach Ende der RCTx)			X (12 Monate nach Ende der RCTx)
Monitoring AE's/SAE's	X (bis 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Therapie)				
Überleben	X				

^aBei Studieneinschluss ausführliche Anamnese/Untersuchung, ansonsten Gewicht und Karnofsky-index



NEOPA - Studienprotokoll

Michael Tachezy