

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

1. SYNOPSE

Titel	EINE DOPPELBLINDE, RANDOMISIERTE, PLACEBOKONTROLLIERTE PHASE-III-STUDIE ZUR ANWENDUNG VON ATEZOLIZUMAB IN KOMBINATION MIT PACLITAXEL UND CARBOPLATIN BEI FRAUEN MIT FORTGESCHRITTENEM/REZIDIVIERENDEM ENDOMETRIUMKARZINOM Studie zu Atezolizumab bei Endometriumkarzinom - AtTEnd
Studiennummer	IRFMN-EN-7556
EudraCT-Nr.	2018-001072-37
Sponsor	Mario Negri Gynecology Oncology Group (MaNGO) – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Mailand
Teilnehmende Gruppen	ENGOT (European Network of Gynecology Oncology Trial): MaNGO (Italien), AGO (Deutschland), A-AGO (Österreich), SAKK (Schweiz), GEICO (Spanien) und NCRI (Großbritannien); GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup); JGOG (Japan) und ANZGOG (Australien und Neuseeland)
Wissenschaftliche Leiter	Roldano Fossati, Elena Biagioli Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Mailand
Hauptprüfer	Nicoletta Colombo Istituto Europeo di Oncologia – Mailand
Statistiker	Valter Torri, Eliana Rulli Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Mailand
Patientenzahl und Anzahl der Prüfzentren	Es werden 550 Patienten in circa 100 Prüfzentren in Europa, Japan, Australien und Neuseeland rekrutiert.
Indikation	Neu diagnostiziertes, histologisch bestätigtes Endometriumkarzinom/Karzinosarkom des Stadiums III-IV mit Resterkrankung nach operativem Eingriff - entweder messbar oder bewertbar - und nicht vorbehandelt mit einer systemischen First Line-Chemotherapie. Patienten mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, wenn sie nicht bereits wegen des Rezidivs behandelt wurden.
Studienkalender	Aufnahme des ersten Patienten: Oktober 2018 Rekrutierungsphase: 24 Monate Aufnahme des letzten Patienten: Oktober 2020 Nachbeobachtungszeitraum: 24 Monate Abschluss der Behandlung des letzten Patienten: Oktober 2022 Primäranalyse: Oktober/Dezember 2023 Studienbericht: Dezember 2023
Hintergrund	Im Jahr 2016 werden Korpuskarzinome 7 % der neu diagnostizierten Krebsfälle (60.050 Fälle) ausmachen und für 4 % der krebisbedingten Todesfälle (10.470 Todesfälle) bei Frauen in den USA verantwortlich sein. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau in ihrem Leben an einem invasiven Karzinom des Uterus erkrankt, liegt bei 1 zu 36 (1).

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

Während die Prognose für Frauen, bei denen die Erkrankung im Frühstadium diagnostiziert wurde, ermutigend ist - die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 95 % -, ist bei fortgeschrittener Erkrankung das Risiko eines Rezidivs höher, und die Mortalitätsraten gleichen denen von Patientinnen mit Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium. Die aktuelle First-Line-Chemotherapie ist Carboplatin plus Paclitaxel bei Erkrankungen des Stadiums III oder metastasierter/rezidivierender Erkrankung, aber sobald das Endometriumkarzinom metastasiert oder rezidiviert, verschlechtert sich die Prognose, und das mediane Überleben liegt bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung bei 12 bis 15 Monaten (2-4). Daher ist eine deutliche Verbesserung der Therapieoptionen dringend erforderlich.

Das Uteruskarzinom gilt mit fast 10 somatischen Mutationen pro Megabase der kodierenden DNA als humanes Malignom mit einer hohen Mutationsbelastung (5, 6). Die hohe Anzahl von somatischen Mutationen in diesen Tumoren kann aufgrund der großen Anzahl von mutierten Epitopen, d. h. „Fremd“-Neoantigenen, zu einer hohen Immunogenität dieser Krebsarten führen (7). Das Cancer Genome Atlas (TCGA)-Projekt klassifiziert 232 endometrioide und seröse endometriale Krebsarten und war in der Lage, zwei Untergruppen von Patienten mit sogenannten ultra- oder hypermutierten Krebsarten zu identifizieren. Diese zwei Gruppen sind gekennzeichnet durch ein POLE-mutiertes Gen und eine Mikrosatelliten-Instabilität (MSI), die aus einem Mangel des Mismatch-Repair-Systems resultiert. Beide Gruppen zeigten ein verbessertes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu weniger mutierten Krebsarten. Es wurden jedoch keine formalen Vergleiche vorgenommen (8). Spezifische biologische Merkmale dieser beiden genomisch charakterisierten Endometriumkarzinome, nämlich erhöhte TILs, hohe Expression von PD-1 und PD-L1 und eine höhere Anzahl an peritumoralen T-Lymphozyten, stützen die Hypothese, dass das Immunsystem des Trägers den Krankheitsverlauf erkennen und verändern kann. Interessanterweise scheint beim kolorektalen Karzinom mit MSI die Expression von Immuncheckpoint-Proteinen - einschließlich PD1 und PD-L1 - nicht in den Tumorzellen selbst, sondern in den tumorinfiltrierenden Lymphozyten und/oder myeloiden Zellen stattzufinden.

Der PD-1-Signalweg dient physiologisch als negativer Feedback-Regulator für potenziell zytotoxische Immunantworten gegen den Träger (Immuncheckpoint). Bei einer Hochregulierung im Tumor oder in seinem umgebenden Mikroumfeld kann eine schädliche Immuntoleranz gegenüber dem Tumor herbeigeführt werden.

In zahlreichen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Blockade der Immuncheckpunkte ein vielversprechender Ansatz bei unterschiedlichen Arten von Neoplasien ist, wobei bessere Ergebnisse bei Tumoren mit einer hohen Mutationslast erzielt wurden (9).

Und schließlich könnte die Kombination einer Blockade der Immuncheckpunkte mit einer konventionellen Chemotherapie synergistische Wirkungen haben, dies wird derzeit basierend auf den präklinischen Beobachtungen untersucht (10).

Vor kurzem wurden die Ergebnisse der Endometriumkarzinom-Kohorte der Keynote-Studie 028 veröffentlicht. In dieser Phase Ib-Studie wurde die Anwendung von Pembrolizumab bei PD-L1-positiven Patienten (24 Patienten, PD-L1-Expression in $\geq 1\%$ der Tumor- oder Stromazellen gemäß IHC) untersucht. Die objektive Ansprechrate lag bei

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

13 % (PR, n=3, 95 %-CI: 2,8 bis 33,6); drei weitere Patienten (13 %) erreichten Stable Disease mit einer medianen Dauer von 24,6 Wochen (11).

In der Phase II-Studie, die von Amanda Nickles Fader beim Annual Meeting on Women's Cancer der Society of Gynecologic Oncology 2016 vorgestellt wurde, wurde an 9 Patientinnen mit zuvor behandeltem rezidivierendem oder persistierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch Repair-Mangel Pembrolizumab verabreicht, und es zeigten sich dabei vielversprechende Ergebnisse. Die Gesamtansprechrate auf Pembrolizumab zum Zeitpunkt der Auswertung lag bei 56 % (95 %-CI, 21 bis 86; n = 5). Eine Patientin erreichte vollständiges Ansprechen und vier Patientinnen ein teilweises Ansprechen. Die Krankheitskontrollrate lag bei 88,9 % (n = 8) und 89 % der Frauen erreichten ein OS von 12 Monaten.

In der Studie von Le (9) wurde Pembrolizumab Patienten mit behandlungsrefraktärem, progressivem, metastasierten Karzinom verabreicht. Entsprechend dem Prüfplan wurden drei Kohorten festgelegt: a. kolorektale Adenokarzinome mit Mismatch Repair-Mangel, b. kolorektale Adenokarzinome ohne Mismatch Repair-Mangel und c. andere Krebsarten mit Mismatch Repair-Mangel mit Ausnahme von Kolorektalkarzinomen. Der Mismatch Repair-Status wurde im Tumor durch die Auswertung von ausgewählten Mikrosatellit-Sequenzen mit einem Fluoreszenz Multiplex PCR-Verfahren (Promega) erhoben. Es wurden 41 Patienten in die Studie aufgenommen und die immunbezogene objektive Ansprechrate lag bei 40 %, 71 % bzw. 0 % für die Kohorten a, c und b. Beim immunbezogenen PFS in Woche 20 wurden die folgenden Prozentsätze erreicht: 78 % in der Kohorte a, 67 % in der Kohorte c und 11 % in der Kohorte b. Die Autoren zogen daraus die Schlussfolgerung, dass sich anhand des Mismatch Repair-Status der klinische Nutzen einer Blockade der Immuncheckpunkte mit Pembrolizumab vorhersagen lässt.

Im Mai 2017 erteilte die FDA Pembrolizumab eine beschleunigte Zulassung im Indikationsbereich Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit nicht-resezierbaren oder metastasiertem, MSI-hohen (MSI-H) oder MMR-defizienten (dMMR) soliden Tumoren, bei denen nach einer vorhergehenden Behandlung eine Progression eintrat und für die keine zufriedenstellenden anderen Behandlungsoptionen bestehen. Die Zulassung basierte auf den Daten von 149 Patienten mit MSI-H- oder dMMR-Karzinomen, die an fünf Studien mit einem Behandlungsarm teilgenommen hatten. An drei dieser Studien nahmen Patienten mit MSI-H- oder dMMR-Endometriumkarzinomen teil (insgesamt 14 Patienten), und es wurde eine objektive Ansprechrate von 36 % und eine Ansprechdauer von 4,2 bis 17,3 Monaten erreicht.

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s014lbl.pdf)

Atezolizumab ist ein optimierter monoklonaler Immunglobulin-G1-Antikörper, der selektiv an PD-L1 bindet und dessen Interaktion mit PD-1 und B7-1 verhindert.

Im Mai 2016 wurde Atezolizumab durch die FDA zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom zugelassen, bei denen während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Chemotherapie vor (neoadjuvant) oder nach (adjuvant) einer chirurgischen Behandlung eine Krankheitsprogression aufgetreten war. Im Oktober 2016 erhielt es die Zulassung durch die FDA zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

	<p>Bronchialkarzinom (NSCLC), bei denen während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie eine Krankheitsprogression aufgetreten war und bei denen bei Vorliegen einer EGFR- oder ALK-Genanomalie nach einer entsprechenden durch die FDA zugelassenen, gerichteten Therapie die Krankheit progredient verlief. Darüber hinaus erhielt Atezolizumab im April 2017 eine beschleunigte Zulassung durch die FDA für die First Line-Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Chemotherapie mit Cisplatin geeignet sind. Kombinationen von Atezolizumab mit Chemotherapeutika und/oder gerichteten Therapien wurden an verschiedenen soliden Tumoren wie Melanomen, NSCLC, Nierenzellkarzinomen und Kolorektalkarzinomen untersucht. Die in diesen Studien berichteten UE-Profile der Atezolizumab-Kombinationen waren konsistent mit denen der Einzelwirkstoffe.</p> <p>Weiterhin wurden die vorläufigen Ergebnisse einer Phase Ia-Studie zur Behandlung von rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einer Atezolizumab-Monotherapie (NCT01375842) als Abstract bei der ASCO 2017 berichtet. Fünfzehn Patienten wurden im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit über einen Zeitraum von mindestens 11,2 Monaten nachbeobachtet. Es traten keine UE im Zusammenhang mit G4-5 auf. Die ORR lag gemäß RECIST bei 13 % [2/15]. Atezolizumab verfügt offenbar über ein günstiges Sicherheitsprofil mit einem bei einem Teil der Patienten dauerhaften klinischen Nutzen. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse bei der Behandlung von fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und der begrenzten Wirksamkeit der derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen, werden weitere Studien zu Atezolizumab folgen.</p>
Studienziele	<p>Primäres Studienziel</p> <p>Auswertung der Wirksamkeit einer Erstlinientherapie mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in Bezug auf PFS und OS bei Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadium III/IV) oder rezidivierendem Endometriumkarzinom im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bestimmung der Wirksamkeit von Atezolizumab auf Basis von:<ul style="list-style-type: none">• Objektiver Ansprechrates (ORR) gemäß RECIST v1.1 und medianer Ansprechdauer• Zeitraum von der Randomisierung bis zur zweiten Progression (PFS2)2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der zusätzlichen Verabreichung von Atezolizumab. Unerwünschte Ereignisse werden gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.0.3) eingestuft.3. Beurteilung der Wirkung einer zusätzlichen Verabreichung von Atezolizumab zu einer Carbo-Taxol-Chemotherapie auf die Health-related Quality of Life (HRQoL) und die Leistungsfähigkeit des Patienten (körperlich, beruflich) auf Basis des EORTC QLQ-C30 und QLQ-EN24.4. Beurteilung einer etwaigen Belastung, die für den Patienten im Zusammenhang mit der zusätzlichen Verabreichung von Atezolizumab zu Paclitaxel + Carboplatin im Vergleich zu Placebo + Paclitaxel + Carboplatin auftritt. Die Beurteilung erfolgt

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

	<p>auf Basis eines einzelnen Items der Unterskala für körperliches Wohlergehen des FACT-G Quality of Life-Fragebogens (GP5: „Mich stören die Nebenwirkungen der Behandlung“).</p> <p>5. Beurteilung und Vergleich der Health Utility der Patienten zwischen den Behandlungsarmen auf Basis des EQ-5D-5L zur Erstellung von Utility-Scores für die Verwendung in ökonomischen Modellen.</p> <p>Explorative Studienziele</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bestimmung der Wirksamkeit auf Basis von ORR, PFS, PFS2 und OS von Atezolizumab im Vergleich zu Placebo in den PD-L1-ve- und PD-L1+ve-Untergruppen.2. Bestimmung der Wirksamkeit auf Basis von ORR, PFS, PFS2 und OS von Atezolizumab im Vergleich zu Placebo in den MSI- und MSS-Untergruppen.3. Untersuchung der ergebnisunabhängigen Biomarker (d. h. prognostische Biomarker) und Biomarker des Ansprechens auf Atezolizumab (d. h. prädiktive Biomarker), wie zum Beispiel pharmakodynamische explorative Biomarker und ihr Zusammenhang mit dem Erkrankungsstatus und/oder dem Ansprechen auf das Prüfpräparat.
<p>Patientenkollektiv</p>	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none">I-1. Neu diagnostiziertes, histologisch bestätigtes Endometriumkarzinom/ Karzinosarkom mit Resterkrankung nach chirurgischem Eingriff - entweder messbar oder bewertbar - oder inoperables Endometriumkarzinom/ Karzinosarkom des Stadiums III-IV nach diagnostischer Biopsie und nicht vorbehandelt mit einer systemischen First Line-Chemotherapie. Patienten mit rezidivierendem Endometriumkarzinom, wenn sie nicht bereits wegen des Rezidivs behandelt wurden.I-2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus 0-2I-3. Mindestalter 18 JahreI-4. Eine vorherige systemische platinbasierte Therapielinie ist zulässig, wenn der Zeitraum danach ohne platinbasierte Therapie mindestens 6 Monate beträgt. Eine solche vorherige Therapielinie ist die Vorbehandlung/adjuvante Behandlung in Form einer gleichzeitigen Chemoradiotherapie, einer gleichzeitigen Chemoradiotherapie, gefolgt von einer Chemotherapie, oder nur einer Chemotherapie.I-5. Patienten mit einer Vorgeschichte von primärem Mammakarzinom können für die Teilnahme geeignet sein, vorausgesetzt, sie haben ihre letzte Krebstherapie vor mehr als 3 Jahren abgeschlossen und bleiben bis vor Beginn der Studienbehandlung krebsfrei.I-6. Eine frühere Bestrahlung des Beckens und des Bereichs außerhalb des Beckens ist erlaubt, sofern diese vor mehr als 6 Wochen abgeschlossen wurde.I-7. Die Fähigkeit zur Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und die Behandlung und das Follow-Up einhalten zu können. Alle Patientinnen müssen vor Ihrer Teilnahme an der Studie eine Einverständniserklärung unterschreiben.I-8. Aussagekräftige FFPE-Tumorproben oder - nur falls nicht machbar - mindestens 20 nicht eingefärbte Präparate des ersten chirurgischen Eingriffs oder - falls keine Operation erfolgte - der diagnostischen Biopsie. Die Proben/Präparate müssen vor der Randomisierung zur Bestimmung der Mikrosatelliten (MS) an das Zentrallabor gesandt werden.I-9. Normale Funktion der Organe und des Knochenmarks:<ol style="list-style-type: none">a. Hämoglobin $\geq 10,0$ g/dl

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

- b. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 2.0 \times 10^9/l$
- c. Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$
- d. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ Upper Limit of Normal (ULN) der Einrichtung
- e. Aspartataminotransferase /Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (ASAT/SGOT) und Alaninaminotransferase /Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALAT/SGPT) $\leq 2,5 \times$ ULN, es sei denn, es liegen Lebermetastasen vor. Dann müssen die Werte bei $\leq 5 \times$ ULN liegen.
- f. Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN der Einrichtung
- g. Kreatinin Clearance $\geq 30\text{ml/min}$

Ausschlusskriterien

- E-1.** Anderes Malignom innerhalb der vergangenen 5 Jahre, mit Ausnahme von angemessen behandeltem nicht-melanomatösem Hautkrebs, kurativ behandeltem Zervixkarzinom in situ, duktalem Karzinom in situ (DCIS) der Brust. Patientinnen mit einer Vorgeschichte einer lokalisierten malignen Erkrankung, die vor mehr als 5 Jahren diagnostiziert wurde, kommen unter Umständen für eine Teilnahme infrage, vorausgesetzt, sie haben ihre adjuvante systemische Therapie vor der Randomisierung abgeschlossen und die Patientin bleibt rezidiv- und metastasenfrei.
- E-2.** Vorliegen eines Leiomyosarkoms des Uterus.
- E-3.** Umfangreicher operativer Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung oder noch nicht vollständig abgeschlossene Erholung von den Auswirkungen eines umfangreichen operativen Eingriffs.
- E-4.** Frühere allogene Knochenmarktransplantation oder frühere Organtransplantation.
- E-5.** Gleichzeitig Verabreichung einer anderen Chemotherapie, einer anderen Krebstherapie oder antineoplastischen Hormontherapie oder gleichzeitig Strahlentherapie während der Studienbehandlungsphase (Hormonersatztherapie ist zulässig).
- E-6.** Frühere Behandlung mit CD137-Agonisten oder Therapien zur Blockade der Immuncheckpunkte, therapeutischen PD1- oder PDL1-Antikörpern oder CTLA4-Antikörpern
- E-7.** Behandlung mit systemischen Immunstimulatoren, wie zum Beispiel: Interferon-alpha (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2) innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs (je nachdem, welcher Zeitraum der kürzere ist) vor Zyklus 1, Tag 1.
- E-8.** Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder anderen systemischen Immunsuppressiva (wie zum Beispiel Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Tumornekrosefaktor[TNF]-Inhibitoren) innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 von Zyklus 1 bzw. erwartete Notwendigkeit der Anwendung von systemischen Immunsuppressiva während der Studie. Bitte beachten Sie, dass die Verwendung von Kortikosteroiden zur Inhalation zur Behandlung von COPD oder Asthma zulässig ist. Auch die Verwendung von Mineralokortikoiden (z. B. Fludrokortison) und eine ergänzende Verabreichung niedrig-dosierter Kortikosteroide bei Nebenniereninsuffizienz oder bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie ist zulässig. Die Anwendung von Kortikosteroiden als Vorbehandlung für einen Paclitaxel-basierten Behandlungsplan ist erlaubt.
- E-9.** Anamnestisch bekannte Autoimmunerkrankung, wie zum Beispiel Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, vaskuläre Thrombose in

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

	<p>Verbindung mit einem Antiphospholipid-Syndrom, Wegener'sche Granulomatose, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose, Vaskulitis oder Glomerulonephritis.</p> <p>[Bitte beachten Sie: Patienten mit einer Vorgeschichte einer Autoimmunhypothyreose, die stabil auf eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie eingestellt sind, sind für die Teilnahme geeignet. Patienten mit kontrolliertem Typ 1-Diabetes, die stabil auf Insulin eingestellt sind, sind für die Teilnahme geeignet. Eine Vorgeschichte von idiopathischer pulmonaler Fibrose (einschließlich Pneumonitis), durch Arzneimittel ausgelöster Pneumonitis, organisierender Pneumonie (d. h. Bronchiolitis obliterans, kryptogene organisierende Pneumonie) ist zulässig.</p> <p>E-10. Immungeschwächte Patienten, z. B. Patienten, die serologisch positiv für das humane Immundefizienzvirus (HIV) sind.</p> <p>E-11. Vorliegen einer aktiven Hepatitis-B-Infektion (definiert als positiver Test auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg] beim Screening) oder Hepatitis-C-Infektion.</p> <ol style="list-style-type: none">Patienten mit einer Vorgeschichte einer Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) oder ausgeheilter HBV-Infektion (definiert als negativer HBsAg-Test und positiv auf Gesamt-Hepatitis B-Kernantikörper [HBcAb]) sind nur dann für eine Teilnahme geeignet, wenn die Hepatitis B-Virus-DNA negativ ist. Die Testung auf HBV-DNA wird nur bei den Patienten durchgeführt, die positiv auf Gesamt-HBcAb getestet wurden.Patienten, die positiv auf Hepatitis C-Virusantikörper (HCV) getestet werden, sind nur für eine Teilnahme geeignet, wenn die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) negativ auf HCV-RNA getestet wird. Die Testung auf HCV-RNA wird nur bei den Patienten durchgeführt, die positiv auf HCV-Antikörper getestet wurden. <p>E-12. Vorliegen einer aktiven Tuberkulose (bei allen Patienten wird vor Ort vor dem Einschluss in die Studie ein Tuberkulin[PPD]-Hauttest oder ein Gamma-Interferon-Test [IGRA] durchgeführt).</p> <p>E-13. Anzeichen oder Symptome einer Infektion innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 von Zyklus 1.</p> <p>E-14. Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffs innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 von Zyklus 1 oder erwartete Verabreichung eines solchen attenuierten Lebendimpfstoffs während der Studie. Eine Gripeschutzimpfung sollte nur während der Grippezeit verabreicht werden (z. B. auf der Nordhalbkugel zwischen Oktober und März). Die Patientinnen dürfen keinen Lebendimpfstoff aus abgeschwächten Influenzaviren erhalten. Die Verwendung von Impfstoffen gegen Gelbfieber ist kontraindiziert.</p> <p>E-15. Klinisch signifikante (z. B. aktive) kardiovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel:</p> <ol style="list-style-type: none">Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb von ≤ 6 Monaten vor der Randomisierung,Herzinsuffizienz \geq Grad 2 gemäß Klassifikation der New York Heart Association (NYHA),Trotz medikamentöser Behandlung schlecht eingestellte Arrhythmie (Patienten mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern sind für die Teilnahme geeignet),Periphere Gefäßerkrankung \geq Grad 3 (z. B. symptomatisch und die Aktivitäten des täglichen Lebens [ADL] beeinträchtigend, Intervention oder Revision notwendig).
--	--

A_tTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

	<p>E-16. Ruhe-EKG mit einer QTc von > 470 msec zu zwei oder mehr Zeitpunkten innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden oder familiäre Vorgeschichte eines Long-QT-Syndroms.</p> <p>E-17. Vorgeschichte oder klinischer Verdacht auf Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Im Falle des Verdachts auf Hirnmetastasen ist die Durchführung einer CT/MRT obligatorisch (innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung). Im Falle eines Verdachts auf Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) ist die Durchführung einer MRT-Untersuchung des Rückenmarks obligatorisch (innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung).</p> <p>E-18. Vorgeschichte oder Nachweis einer Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) bei der neurologischen Untersuchung, es sei denn, sie verläuft asymptomatisch und wird mit Standardtherapien angemessen behandelt.</p> <p>E-19. Nachweis des Vorliegens von anderen Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, Befunden bei der körperlichen Untersuchung oder den Laborbefunden, die den begründeten Verdacht einer Erkrankung oder eines Krankheitsbildes nahe legen, die/das eine Kontraindikation zur Anwendung eines Prüfpräparats darstellen oder den Patienten hohen behandlungsbedingten Risiken aussetzen könnte. Alle bekannten psychiatrischen oder Drogenmissbrauchsstörungen, die die Mitwirkung an und Erfüllung der Anforderungen der klinischen Prüfung beeinträchtigen könnten.</p> <p>E-20. Patientinnen im gebärfähigen Alter (< 2 Jahre nach der letzten Menstruation), die nicht bereit sind, hochwirksame Formen der Empfängnisverhütung anzuwenden (diese beinhalten die kombinierte hormonale Empfängnisverhütung verbunden mit der Hemmung der Ovulation, die hormonelle Empfängnisverhütung nur mit Progestogen verbunden mit der Hemmung der Ovulation, ein Intrauterinpressar (IUD), ein intrauterines hormonfreisetzendes System (IUS), einen bilateralen Tubenverschluss, einen vasktomisierten Partner und sexuelle Abstinenz) für die Dauer der Behandlung und bis zum Ende der relevanten systemischen Exposition mit Studienmedikamenten.</p> <p>E-21. Schwangere oder stillende Patientinnen.</p> <p>E-22. Vorgeschichte von schweren allergischen, anaphylaktischen oder sonstigen Überempfindlichkeitsreaktionen auf chimäre oder humanisierte Antikörper oder Fusionsproteine.</p> <p>E-23. Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Biopharmazeutika, die in chinesischen Hamster-Ovarialzellen produziert werden, oder gegen irgendeinen der Bestandteile der Atezolizumab-Formulierung.</p> <p>E-24. Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Medikamente, die mit Carboplatin, Paclitaxel oder deren Trägerstoffen chemisch verwandt sind, was eine Kontraindikation für eine Teilnahme der Patientin darstellt.</p>
<p>Studiendesign</p>	<p>Dies ist eine randomisierte, multizentrische Vergleichsstudie der Phase III zur Bewertung der Wirksamkeit von Atezolizumab (MPFL3280A) in Kombination mit einer Platin-Taxol-Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom des Stadiums III oder IV.</p> <pre> graph LR A[Stage III/IV or recurrent endometrial cancer] --> B((R 1:2)) B --> C[Paclitaxel 175mg/m² carboplatin AUC 5 or 6 placebo] B --> D[Paclitaxel 175mg/m² carboplatin AUC 5 or 6 atezolizumab 1200mg] C --> E[Maintenance placebo] D --> F[Maintenance atezo 1200mg] E --> G[Confirmed PD] F --> G </pre>

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

Es werden ca. 550 Patienten im Verhältnis 1:2 für die nachfolgend aufgeführten Behandlungsarme randomisiert:

Arm A – Kontrollarm: 175 mg/m² Paclitaxel + Carboplatin AUC 5 oder AUC 6 alle 21 Tage über 6–8 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression. Die Verabreichung von Placebo erfolgt als i. v.-Infusion alle 21 Tage bis zu einer objektiven, radiologisch bestätigten Krankheitsprogression gemäß Beurteilung durch den Prüfer, sofern nicht andere Kriterien für einen Abbruch erfüllt sind (Weigerung des Patienten, Toxizität). Patienten, die bei der ersten Beurteilung gemäß RECIST v1.1 klinisch stabil sind - definierte Progression -, sollten die Behandlung bis zur nachfolgenden radiologischen Beurteilung, die mindestens 4 Wochen, aber nicht mehr als 8 Wochen später stattfinden sollte, fortsetzen.

Arm B – Atezolizumab: 175 mg/m² Paclitaxel + Carboplatin AUC 5 oder AUC 6 alle 21 Tage über 6–8 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression. Die Verabreichung von Atezolizumab in einer festen Dosierung von 1200 mg erfolgt als i. v. Infusion alle 21 Tage bis zu einer objektiven, radiologisch bestätigten, Krankheitsprogression gemäß Beurteilung durch den Prüfer, sofern nicht andere Kriterien für einen Abbruch erfüllt sind (Weigerung des Patienten, Toxizität). Patienten, die bei der ersten Beurteilung gemäß RECIST v1.1 klinisch stabil sind - definierte Progression -, sollten die Behandlung bis zur nachfolgenden radiologischen Beurteilung, die mindestens 4 Wochen, aber nicht mehr als 8 Wochen später stattfinden sollte, fortsetzen.

Carboplatin kann in einer Dosierung von AUC 5 oder AUC 6 entsprechend dem klinischen Standardvorgehen im entsprechenden Prüfzentrum verabreicht werden. AUC 5 ist insbesondere für Patienten indiziert, die zuvor eine Strahlentherapie im Bereich des Beckens erhalten haben. Eine Dosisenkung (AUC 5 oder AUC 4) ist zulässig, wenn dies durch das Auftreten von dosislimitierenden Toxizitäten angezeigt ist.

Nach Abbruch der Studienbehandlung (Atezolizumab oder Placebo) unterliegt die weitere Behandlung der Entscheidung des behandelnden Arztes. Die Studienbehandlung bleibt bis zur abschließenden Auswertung verblindet.

Die Randomisierung erfolgt unter Verwendung eines Blockdesign-Randomisierungsverfahrens, stratifiziert nach Land, Prüfzentrum, Histologie (endometrioid versus andere Typen), rezidivierende oder fortgeschrittene Erkrankung bei der Erstdiagnose und nach MS-Status (MSS versus MSI versus nicht-auswertbar).

Die Bewertung einer Krankheitsprogression erfolgt gemäß RECIST v 1.1. Eine Tumorbewertung sollte während der Chemotherapie alle 9 Wochen und nachfolgend während der Erhaltungstherapie (Atezolizumab oder Placebo) im ersten Jahr alle 12 Wochen stattfinden. Nach Abschluss des ersten Jahres sollten die Tumorbewertungen während der Erhaltungsphase alle 6 Monate bis zu einer Krankheitsprogression erfolgen. Die Bewertung bei Baseline sollte innerhalb von 4 Wochen nach der Randomisierung stattfinden. Zwischen der Randomisierung und dem ersten Behandlungszyklus dürfen maximal 7 Tage liegen.

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

Dosierung und Art der Verabreichung des Prüfpräparats	<p>Atezolizumab ist in einer Glasampulle mit 1200 mg Inhalt erhältlich. Die Patienten erhalten das Prüfpräparat als intravenöse Infusion in einer festen Dosierung von 1200 mg Q3W.</p> <p>Atezolizumab wird in einer Einmalampulle (20 ml, USP/Ph., europ. Typ 1) als farblose bis leicht gelbliche, sterile, konservierungsmittelfreie klare Lösung zur intravenösen Verabreichung zur Verfügung gestellt. Die Ampulle enthält 20 ml (1200 mg) Atezolizumab-Lösung.</p>
Dauer der Studienbehandlung	<p>Die Patienten sollten solange mit Atezolizumab/Placebo behandelt werden, bis eine objektive, radiologisch bestätigte, Krankheitsprogression gemäß Beurteilung durch den Prüfer eintritt, sofern nicht andere Kriterien für einen Abbruch erfüllt sind (Weigerung der Patienten, Toxizität). Patienten, die bei der ersten Beurteilung gemäß RECIST v1.1 klinisch stabil sind - definierte Progression -, sollten die Behandlung bis zur nachfolgenden radiologischen Beurteilung, die mindestens 4 Wochen, aber nicht mehr als 8 Wochen später stattfinden sollte, fortsetzen.</p> <p>Wenn ein Patient die Studienbehandlung abbricht, unterliegen die weiteren Behandlungsoptionen der Entscheidung des Prüfarztes.</p>
Statistische Überlegungen	<p>Primäranalyse und primäre Endpunkte</p> <p>Die primären Endpunkte in dieser Studie sind OS und PFS in der Intention-to-Treat-Population (ITT), die definiert ist als alle randomisierten Patienten. PFS und OS sind die beiden unabhängigen primären Endpunkte. Die anfängliche Alpha-Zuordnung beträgt 4 % für OS und 1 % für PFS. Bei der abschließenden Analyse wird der graphische Ansatz von Maurer und Bretz (17) verwendet, um die Gesamtfehlerrate vom Typ 1 bei der Testung von multiplen Endpunkten mit einem 5%-igen zweiseitigen CI streng zu kontrollieren: Wenn die Nullhypothese für OS nicht erfüllt wird, wird das entsprechende Alpha auf PFS gerichtet.</p> <p>Bestimmung der Stichprobengröße</p> <p>Unter Annahme eines medianen OS im Kontrollarm von 18 Monaten, ist diese Studie so ausgelegt, dass eine HR von 0,70 festgestellt werden kann, was einer Verlängerung des Überlebens von ca. 8 Monaten entspricht. Auf Basis eines zweiseitigen Signifikanzlevels von 4 % (korrigiert für Doppeltestungen, um ein zweiseitiges Gesamtalpha von insgesamt 5 % zu erhalten) und unter Berücksichtigung einer Zwischenauswertung und einer Power von mindestens 83 %, sind mindestens 326 Ereignisse bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:2 notwendig. Ausgehend von einer Rekrutierungsphase von 24 Monaten und einer Nachbeobachtungsphase von 24 Monaten, werden voraussichtlich 496 Patienten in die Studie aufgenommen.</p> <p>Unter Annahme eines medianen PFS im Kontrollarm von ca. 10 Monaten und einer HR von 0,70 (zweiseitiges Alpha = 1,0 %, Power = 80 %) werden 413 Ereignisse (Progression oder Tod) für eine Analyse von PFS benötigt. Diese Ereignisse werden nach 24 Monaten Nachbeobachtung erreicht sein.</p> <p>Berücksichtigt man eine Drop Out-Rate von 10 %, müssen ungefähr 550 Patienten in die Studie aufgenommen werden.</p> <p>Primäre Ergebnisparameter</p>

	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>OS ist definiert als die Dauer vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datum des Todes, unabhängig von der Ursache.</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>PFS ist definiert als die Dauer vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Datum, zu dem die Progressionskriterien gemäß RECIST v.1.1 erfüllt werden, oder bis der Tod (unabhängig von der Ursache) eintritt. Wenn der Patient nach der ersten radiologisch bestätigten Krankheitsprogression weiterbehandelt wird, sollte die Progression bei der nächsten Beurteilung 4 bis 8 Wochen später anhand der irRECIST-Kriterien (Seymour, Lancet Oncology 2017) erneut bestätigt werden.</p> <p>Sekundäre Ergebnisparameter</p> <p>Objektives Ansprechen</p> <p>Objektives Ansprechen ist definiert als CR oder PR, festgestellt durch den Prüfer auf Basis von RECIST v1.1.</p> <p>Dauer des Ansprechens</p> <p>Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Dauer vom Zeitpunkt des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt) bis zum Datum der dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod.</p> <p>Zweites progressionsfreies Überleben (PFS2)</p> <p>PFS2 ist definiert als die Dauer vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur frühesten Progression, die der für den Primärparameter PFS verwendeten folgt, oder dem Datum des Todes. Das Datum der zweiten Progression wird vom Prüfer dokumentiert und gemäß vor Ort geltender klinischer Routine festgestellt.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden auf Basis von UE, Todesfällen, Labordaten, Vitalzeichen und EKG bewertet. UE werden gemäß MedDRA-Terminologie (Version 20.0) beschrieben und entsprechend CTCAE (Version 4.03) eingestuft.</p> <p>HRQoL und Zustand des Patienten</p> <p>Die Durchschnittswerte und durchschnittlichen Veränderungen gegenüber den Baselinewerten der Erkrankung und/oder der behandlungsbedingten Symptome nach Zyklus und zwischen den Behandlungsarmen werden auf Basis von EORTC QLQ-C30 und QLQ-EN24 erfasst.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die zu jedem Untersuchungszeitpunkt nach Behandlungsarm die jeweilige Antwortoption zu GP5 von FACT-G angeben.</p> <p>Gesundheitsökonomische Daten, erfasst auf Basis von EQ-5D-5L, werden für Patienten mit einer Baseline-Bewertung und mindestens einer EQ-5D-5L-Bewertung post-Baseline ausgewertet.</p> <p>Auswertungsgruppen</p> <p>Alle Wirksamkeitsauswertungen werden nach Behandlungsarm in der ITT-Population vorgenommen, die alle randomisierten Patienten umfasst.</p>
--	---

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

Die Auswertung der gesundheitsbedingten Lebensqualität erfolgt entsprechend dem gesonderten Statistischen Auswertungsplan (SAP), der Einzelheiten zum Umgang mit fehlenden Werten beinhaltet.

Die Sicherheitsdaten werden auf Basis des Safety Analysis Set ausgewertet, das alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Gabe der Studienbehandlung erhalten haben und bei denen mindestens eine Sicherheits-Nachbeobachtungsuntersuchung stattgefunden hat, unabhängig davon, ob sie die Studie vorzeitig abgebrochen haben oder nicht.

Primäre Wirksamkeitsauswertung

Da die Wirkung von Atezolizumab voraussichtlich verzögert einsetzt und sich mit der Zeit verstärken wird, könnten die proportionalen Hazards (PH), von denen ausgegangen wird, möglicherweise nicht zutreffend sein. Daher könnte die HR nicht der angemessenste Parameter für die Wirksamkeit im experimentellen Arm im Vergleich zur Kontrollbehandlung sein.

Da ein Log Rank-Test über eine gute Power unter PH verfügt und bei leichten Abweichungen von PH eine vertretbare Power aufrecht erhalten kann, wird die Behandlungswirkung in erster Linie unter Verwendung eines stratifizierten Log Rank-Tests untersucht, und die Schlussfolgerungen im Hinblick auf die Nullhypothese werden entsprechend gezogen.

Unabhängig vom Ergebnis des Log Rank-Tests, sollte die Behandlungswirkung bei fehlendem PH noch mit dem Grambsch-Therneau-Test untersucht werden. Gibt es keinen Nachweis des Fehlens von PH, ist die primäre Zusammenfassung der Behandlungswirkung die HR und das entsprechende Konfidenzintervall. Bei Nachweis für das Fehlen von PH, ist der primäre Auswertungsparameter für die Behandlungswirkung der Unterschied der eingeschränkten durchschnittlichen Überlebensdauer bei t^* und das dazugehörige Konfidenzintervall, wie von Royston und Parmar vorgeschlagen. Eine angemessene Option für t^* könnte das Ende der geplanten Nachbeobachtungsphase (24 Monate nach dem Ende der Einschlussphase) sein.

Zwischenauswertungen

Eine Zwischenauswertung für OS ist geplant, wenn 80 % der Todesfälle beobachtet wurden. Diese Auswertung findet mit ~260 Ereignissen statt, wobei davon ausgegangen wird, dass dieser Zeitpunkt ~37 Monate nach dem Beginn der Einschlussphase eintreten wird (ausgehend von einem gleichmäßigen Einschluss und einem medianen OS von ~18 Monaten in der Kontrollgruppe). Die Studie wird gestoppt, falls es einen deutlichen Vorteil bei OS im experimentellen Arm gibt, wodurch das Signifikanzlevel entsprechend der Alpha-Spending-Funktion, die durch den Grenzwert von O'Brien-Fleming definiert wird, bei 0,018 festgelegt wird. Die statistische Power der Zwischenauswertung liegt bei 64 %. Falls die Nullhypothese für OS nicht erfüllt wird, wird die Studie gestoppt und das PFS ausgewertet. Falls die Nullhypothese für OS jedoch erfüllt wird, wird die Studie nicht gestoppt, und PFS wird erst in der Abschlussauswertung ausgewertet. Das Signifikanzlevel für die Abschlussauswertung von OS liegt bei 0,035 (zweiseitig).

Die Zwischenauswertung wird von einem Statistiker durchgeführt, der nicht zum Studienteam gehört. Der Bericht der Zwischenauswertung wird von einem unabhängigen Datenkontrollausschuss (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) überprüft. Basierend auf dieser Überprüfung wird das IDMC Empfehlungen gegenüber dem Sponsor der Studie und dem Lenkungsausschuss aussprechen.

Sicherheitszwischenauswertungen

AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom

Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556, 25. September 2019, Version 3.0 Deutschland

	<p>Zur Überwachung der Toxizität wird derselbe unabhängige Statistiker alle 6 Monate einen Bericht an die Mitglieder des IDMC weiterleiten. Das IDMC wird diesen Zwischenbericht zu den Toxizitätsdaten prüfen und dem Sponsor der Studie und dem Lenkungsausschuss eine angemessene Rückmeldung geben.</p> <p>Auswertung der explorativen Endpunkte</p> <p>Die Wirkung einer Behandlung mit Atezolizumab wird retrospektiv anhand verschiedener Biomarker-Untergruppen (wie zum Beispiel PD-L1-positiv/negativ und MSI/MSS) untersucht.</p> <p>Es werden darüber hinaus noch andere prognostische oder prädiktive Faktoren für die Wirksamkeit von Atezolizumab ausgewertet.</p>
--	--