

## Synopse

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Titel der Studie</b>          | Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei Patientinnen mit rezidiviertem, persistierendem, metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Vulvakarzinom, bei denen eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht in Frage kommt (PIERCE)<br><br>(Protokoll-Code: AGO-VULVA 1)  |
| <b>Sponsor</b>                   | AGO Research GmbH<br>Kaiser-Friedrich-Ring 71<br>65185 Wiesbaden, Deutschland<br>Telefon: +49 (0) 611 880467 0<br>Fax: +49 (0) 611 880467 67<br>Email: <a href="mailto:office-wiesbaden@ago-ovar.de">office-wiesbaden@ago-ovar.de</a>   |
| <b>Coordinating Investigator</b> | Prof. Dr. med. Linn Wölber  |
| <b>Indikation</b>                | Wiederkehrender, persistierender, metastasierender oder lokal fortgeschrittener Vulvakrebs  |
| <b>Rationale</b>                 | Bei chirurgisch nicht resektablen rezidivierenden Plattenepithelkarzinomen der Vulva (vulvar squamous cell carcinoma/VSCC) und im Falle von Fernmetastasen sind die therapeutischen Möglichkeiten äußerst begrenzt und im allgemeinen experimentell. Daher werden Strategien von anderen Plattenepithelkarzinomen wie dem Kopf-Hals-Tumor (head and neck squamous cell cancer/HNSCC) und dem Analkarzinom übernommen, da diese sich biologisch ähnlich wie VSCC verhalten. Angesichts der sehr kurzen medianen Überlebenszeit und der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten besteht, ein hoher ungedeckter klinischer Bedarf an neuartigen Therapien für Patienten mit nicht-resezierbaren rezidivierenden VSCC. Die Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab hat in Phase-II-Studien bei Patienten mit stark vorbehandelten Plattenepithelkarzinomen (Squamous Cell Carcinoma /SCC) eine vielversprechende Wirksamkeit gezeigt, mit einer Gesamtansprechrate (Objective Response Rate /ORR) von >35% in der HNSCC-Kohorte. |
| <b>Zielsetzungen</b>             | Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab 400 mg Q6W in Kombination mit Lenvatinib 20 mg QD bei Patienten mit rezidiviertem, persistierendem, metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem VSCC, bei denen eine rettende Operation oder eine endgültige (Chemo-)Bestrahlung nicht möglich ist.   |
| <b>Studiendesign</b>             | Eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie.  |
| <b>Anzahl der Patientinnen</b>   | 42 Patientinnen.  |
| <b>Behandlung</b>                | Die Patientinnen werden für die Behandlung mit Pembrolizumab 400 mg Q6W in Kombination mit Lenvatinib 20 mg QD ausgewählt.  |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <p><b>Einschlusskriterien</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unterzeichnete schriftliche Einwilligung nach Aufklärung, die vor Beginn aller studienspezifischen Verfahren und Behandlungen eingeholt wurde, um zu bestätigen, dass die Patienten die Anforderungen der Studie kennen und bereit sind, sie zu befolgen.</li> <li>2. Weibliche Patienten, die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sind.</li> <li>3. Histologisch bestätigte lokal fortgeschrittene, rezidierte, persistierende und/oder metastasierte VSCC, die nicht für eine rettende Operation oder eine endgültige (Chemo-)Bestrahlung in Frage kommen (eine additive palliative Strahlentherapie zur Symptomkontrolle ist zulässig)</li> <li>4. ≤2 vorangegangene Chemotherapielinien bei rezidivierender oder metastasierter Erkrankung</li> <li>5. Messbare Erkrankung (Bewertung durch den Prüfarzt nach RECIST 1.1). Läsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Gebiet befinden, gelten als messbar, wenn in diesen Läsionen eine Progression nachgewiesen wurde.</li> <li>6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance von 0-1. Die Bewertung des ECOG-Status muss innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention durchgeführt werden.</li> <li>7. Keine Schwangerschaft (nachgewiesen durch einen positiven beta-humanes Choriongonadotropin [<math>\beta</math>-hCG] oder humanes Choriongonadotropin [hCG]) Test mit einer Mindestsensitivität von 25 IU/L oder äquivalenten Einheiten <math>\beta</math>-hCG [oder hCG]), kein Stillen und mindestens eine der folgenden Bedingungen trifft zu:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Keine Frau im gebärfähigen Alter (WOCBP) gemäß der Definition in Appendix 3 (s. Studienprotokoll).</li> </ol> <p>ODER</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>b. Eine (Women of Childbearing Potential/ Frau im gebärfähigem Alter) WOCBP, die sich bereit erklärt, die Empfehlungen zur Empfängnisverhütung und zu Schwangerschaftstests für Prüfpräparate (IMPs) mit nachgewiesener oder vermuteter Teratogenität/ Fetotoxizität beim Menschen in der Frühschwangerschaft der CTFG-Leitlinie in Appendix 3 (s. Studienprotokoll). während des Behandlungszeitraums und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Zusätzlich zu den beschriebenen hochwirksamen oralen/transdermalen Verhütungsmethoden muss eine Barrieremethode angewendet werden.</li> </ol> <p>Eine WOCBP sollte während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung nicht schwanger werden.</p> </li> <li>8. Verfügbare archivierte Tumorgewebeprobe und/oder neu gewonnene Kern- oder Exzisionsbiopsie einer Tumoraläsion, die idealerweise nicht zuvor bestrahlt wurde. Formalinfixierte,</li> </ol> |
|-----------------------------------|---|

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | <p>paraffineingebettete (FFPE) Gewebeblöcke sind Objektträgern vorzuziehen.</p> <p>9. Angemessene Organfunktion gemäß der Definition in Tabelle 3 (s. Studienprotokoll). Die Proben müssen innerhalb von 10 Tagen vor dem Beginn der Studienbehandlung entnommen werden.</p>  |
| <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nicht-plattenepitheliale Histologie</li> <li>2. Kontraindikationen für die Behandlung mit Pembrolizumab: Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Pembrolizumab oder einen der Bestandteile.</li> <li>3. Kontraindikationen für die Behandlung mit Lenvatinib: Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Lenvatinib oder einen der Bestandteile oder:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Vorbestehende <math>\geq</math>Grad 3 gastrointestinale oder nicht gastrointestinale Fistel</li> <li>b. Röntgenologischer Nachweis einer größeren Blutgefäßinfiltration</li> </ol> </li> <li>4. Bradyarrhythmie</li> <li>5. Arterielle Dissektion/Aneurysma</li> <li>6. Langes QT-Syndrom</li> <li>7. Signifikante kardiovaskuläre Beeinträchtigung: Anamnese einer kongestiven Herzinsuffizienz größer als Klasse II der New York Heart Association (NYHA), instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments oder Herzrhythmusstörungen, die beim Screening eine medizinische Behandlung erfordern.</li> <li>8. Vorgeschichte oder Anzeichen von schweren thrombotischen (z. B. symptomatische Lungenembolie) oder hämorrhagischen Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1, Zyklus 1. Der Grad der Tumorinvasion/Infiltration größerer Blutgefäße (z. B. der Halsschlagader) sollte wegen des potenziellen Risikos schwerer Blutungen in Verbindung mit einer Tumorschrumpfung/Nekrose nach einer Lenvatinib-Therapie berücksichtigt werden.</li> <li>9. Allogene Gewebe-/Festkörpertransplantation.</li> <li>10. Diagnose einer Immundefizienz</li> <li>11. Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten). Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz usw.) gilt nicht als Form der systemischen Behandlung und ist zulässig.</li> <li>12. Vorgeschichte einer zweiten bösartigen Erkrankung, es sei denn, die potenziell kurative Behandlung ist abgeschlossen und es gibt</li> </ol> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>seit 2 Jahren keine Anzeichen für eine bösartige Erkrankung (die Zeitvorgabe gilt nicht für definitiv behandelte frühe Endometriumkarzinome (FIGO IA/B), In-situ-Karzinome [z. B. Brust, Gebärmutterhals, Blase] oder Basal- oder Plattenepithelkarzinome der Haut).</p> <p>13. Gastrointestinale Malabsorption, gastrointestinale Anastomose oder ein anderer Zustand, der die Absorption von Lenvatinib beeinträchtigen könnte.</p> <p>14. Aktive ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen können an der Studie teilnehmen, sofern sie radiologisch stabil sind, d. h. seit mindestens 4 Wochen keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung zeigen (beachten Sie, dass die erneute Bildgebung während des Screenings der Studie durchgeführt werden sollte), klinisch stabil sind und seit mindestens 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention keine Steroidbehandlung benötigen.</p> <p>15. Vorgeschichte einer (nicht infektiösen) Pneumonitis/interstitiellen Lungenerkrankung, die Steroide erforderte, oder eine aktuelle Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung.</p> <p>16. Aktive Infektion, die eine systematische Therapie erfordert.</p> <p>17. Aktive Hämoptysen innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention oder Tumorblutungen innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung.</p> <p>18. Bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)</p> <p>19. Hepatitis-B-Infektion in der Vorgeschichte (definiert als reaktives Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg]) oder bekannte aktive Hepatitis-C-Virusinfektion (definiert als HCV-RNA [qualitativ] nachgewiesen).</p> <p>20. Bekannte Vorgeschichte von aktiver Tuberkulose (Bacillus tuberculosis).</p> <p>21. Bekannte psychiatrische Störungen oder Drogenmissbrauch, die die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden.</p> <p>22. Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie oder Laboranomalie, die die Ergebnisse der Studie verfälschen, die Teilnahme des Probanden während der gesamten Dauer der Studie beeinträchtigen könnte oder nach Ansicht des behandelnden Prüfarztes nicht im besten Interesse des Probanden liegt.</p> <p>23. Schwangerschaft</p> <p>24. Stillen</p> <p><b>Vorherige/begleitende Therapie</b></p> <p>25. Vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen</p> |
|--|--|

|  |   |
|--|---|
|  | <p>anderen stimulierenden oder koinhibierenden T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (z. B. CTLA-4, OX 40, CD137).</p> <p>26. Systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Beginn der Studienbehandlung (siehe EC 11.)</p> <p>27. Antiarrhythmika der Klassen Ia und III und andere Arzneimittel zur Verlängerung der QT-Intervalle</p> <p>28. Vorgegangene systemische Krebstherapie, einschließlich der Prüfpräparate, innerhalb von 4 Wochen [ein kürzeres Intervall kann bei Kinasehemmern oder anderen Medikamenten mit kurzer Halbwertszeit in Betracht gezogen werden] vor der Zuteilung.</p> <p>29. Vorherige Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienintervention. Die Patienten müssen sich von strahlenbedingten Toxizitäten erholt haben, dürfen keine Kortikosteroide benötigen und dürfen keine Strahlenpneumonitis gehabt haben. Bei palliativer Bestrahlung (<math>\leq 2</math> Wochen Strahlentherapie) von Nicht-ZNS-Erkrankungen ist ein 1-wöchiger Washout erlaubt.</p> <p>30. Keine ausreichende Genesung von einer Toxizität anderer Krebsbehandlungen und/oder Komplikationen nach einer größeren Operation vor Beginn der Therapie. Hinweis: Lenvatinib darf mindestens 1 Woche vor einer geplanten Operation nicht verabreicht werden. Nach größeren chirurgischen Eingriffen darf Lenvatinib frühestens 2 Wochen nach der Operation und bis zur ausreichenden Wundheilung verabreicht werden.</p> <p>31. Verabreichung eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p><b>Diagnostische Beurteilungen</b></p> <p>32. Unkontrollierter Blutdruck (systolischer Blutdruck <math>&gt;140</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>&gt;90</math> mmHg) trotz optimierter antihypertensiver Medikation.</p> <p>33. Wechsel des Anti-HTN-Medikamentenregimes (Hypertonie) innerhalb von 1 Woche vor der Randomisierung</p> <p>34. Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls (QTc-Intervall) <math>&gt;480</math> ms</p> <p>35. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) unterhalb des institutionellen Normalbereichs, bestimmt durch Multigated Acquisition Scan (MUGA) oder Echokardiogramm (ECHO).</p> <p>36. Elektrolytanomalien, die nicht korrigiert wurden.</p> <p>37. Probanden mit einer Proteinurie von <math>&gt;1+</math> im Urin-Peilttest, es sei denn, eine 24-Stunden-Urinsammlung zur quantitativen Bewertung zeigt, dass das Urinprotein <math>&lt;1</math> g/24 Stunden beträgt.</p> |
|--|---|

|   |  |
|---|--|
|   | <p><b>Frühere/gegenwärtige Studienerfahrung</b></p> <p>38. Frühere Teilnahme an einer klinischen Studie zur Bewertung von Pembrolizumab und Lenvatinib bei einem Karzinom, unabhängig von der erhaltenen Behandlung.</p> <p>39. Derzeitige oder frühere Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder Verwendung eines Prüfgeräts innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention. Hinweis: Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase einer Prüfstudie eingetreten sind, können teilnehmen, sofern die letzte Dosis des früheren Prüfpräparats 4 Wochen zurückliegt.</p> |
| <b>Test- und Referenzprodukt, Dosierung und Art der Verabreichung</b>                                   | <p><u>Experimentelle Interventionen:</u> Pembrolizumab und Lenvatinib</p> <p><u>Kontrollintervention:</u> nicht anwendbar</p>  |
| <b>Studiendauer</b>   | <p>Start: Q3 2024</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 36 Monate</p> <p>Erster eingeschlossener Patient (FPI): Q3 2024</p> <p>Letzter Patient (Last Patient In/LPI): Q3 2027</p> <p>Abschluss letzter Patient (Last Patient Out/LPO): Q3 2029</p>   |
| <b>Primäre Zielsetzung</b>  | <b>Primärer Endpunkt</b>   |
| Bewertung der Wirksamkeit von Lenvatinib + Pembrolizumab in Bezug auf die objektive Ansprechrate (ORR). | Die ORR wird definiert als der Anteil der Patienten mit PR oder CR innerhalb von 24 Wochen ab der ersten Studienbehandlung. Das Ansprechen des Tumors wird vom Prüfarzt nach den Kriterien der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) bewertet.   |

| Sekundäre Zielsetzungen  | Sekundäre Endpunkte   |
|--|---|
| Bewertung der Wirksamkeit von Lenvatinib + Pembrolizumab in Bezug auf die Gesamt-ORR, die Krankheitskontrollrate (DCR), die Dauer des Ansprechens (DOR), das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS), die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) und die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt-ORR wie oben für die gesamte Studiendauer.</li> <li>• Die DCR wird definiert als der Anteil der Patienten mit PR, CR oder stabiler Erkrankung (SD) über 8 Wochen.</li> <li>• DOR wird definiert als die Zeit vom Ansprechen bis zum ersten Fortschreiten der Erkrankung oder zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt.</li> <li>• OS wird definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod.</li> <li>• PFS wird definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt.</li> <li>• TFST ist definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt.</li> <li>• TSST ist definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Beginn der zweiten Folgebehandlung oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt.</li> </ul> <p>Das Ansprechen des Tumors wird vom Prüfarzt nach den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (RECIST 1.1) beurteilt.</p> |
| Bewertung der Wirksamkeit von Lenvatinib + Pembrolizumab in Bezug auf die Lebensqualität   | Die Lebensqualität wird mit den von den Patienten berichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-VU34 gemessen.   |
| Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lenvatinib + Pembrolizumab  | Ereignisse gemäß den gemeinsamen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE Version 5.0), Dosisreduzierungen, Verzögerungen oder Unterbrechungen.   |
| <b>Investigational Medicinal Product (IMP) Medizinisches Prüfpräparat (IMP)</b>  | Pembrolizumab: zur Verfügung gestellt von MSD<br>Lenvatinib: zur Verfügung gestellt von MSD   |
| <b>Trial Steering Committee</b>  | Es wird ein Trial Steering Committee (TSC) eingesetzt. Teilnehmer sind der koordinierende Prüfarzt und Projektkoordinator, der leitende Statistiker und bei Bedarf weitere Experten..   |