

SYNOPSIS

Titel der Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei Patientinnen mit rezidivierendem, persistierendem, metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Vulvakarzinom, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie in Frage kommt (PIERCE)
Sponsor	AGO Research GmbH Kaiser-Friedrich-Ring 71 65185 Wiesbaden, Deutschland Tel.: +49 (0) 611 880467 0 Fax: +49 (0) 611 880467 67 E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de
Koordinierende Forscherin	Prof. Dr. med. Linn Wölber
Indikation	Rezidivierender, persistierender, metastasierter oder lokal fortgeschrittener Vulvakrebs.
Begründung	Bei chirurgisch nicht resezierbarem rezidivierendem Vulva-Plattenepithelkarzinom (VSCC) und bei Fernmetastasen sind die therapeutischen Optionen äußerst begrenzt und in der Regel experimentell. Daher werden Strategien aus anderen Plattenepithelkarzinomen wie Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen (HNSCC) und Analkrebs übernommen, da diese sich biologisch ähnlich wie VSCC verhalten. Angesichts einer sehr kurzen medianen Überlebenszeit und begrenzter Behandlungsmöglichkeiten besteht ein hoher ungedeckter klinischer Bedarf an neuen Therapien für Patientinnen mit inoperablem rezidivierendem VSCC. Die Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab hat in Phase-II-Studien bei Patientinnen mit stark vorbehandeltem Plattenepithelkarzinom (SCC) eine vielversprechende Wirksamkeit gezeigt, mit einer Gesamtansprechrate (ORR) von >35 % für die HNSCC-Kohorte.
Ziele	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen in Kombination mit Lenvatinib 20 mg täglich bei Patienten mit rezidivierendem, persistierendem, metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem VSCC, das nicht für eine Salvage-Operation oder definitive (Chemo-)Strahlentherapie in Frage kommt.
Studiendesign	Eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie.
Anzahl der Patienten	42 Patienten.
Behandlungszuweisung	Die Patienten erhalten Pembrolizumab 400 mg alle 6 Wochen in Kombination mit Lenvatinib 20 mg einmal täglich.

Eignungskriterien – Einschluss	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vor Beginn aller studienspezifischen Verfahren und Behandlungen wird eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet, um zu bestätigen, dass die Patienten die Studienanforderungen kennen und bereit sind, diese zu erfüllen. 2. Weibliche Patienten, die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sind 3. Histologisch bestätigter lokal fortgeschrittener, rezidivierender, persistierender und/oder metastasierter VSCC, der für eine Salvage-Operation oder definitive (Chemo-)Strahlentherapie nicht geeignet ist (additive palliative Strahlentherapie zur Symptomkontrolle ist zulässig) 4. ≤2 vorherige Chemotherapien bei rezidivierender oder metastasierter Erkrankung 5. Messbare Erkrankung (vom Prüfer gemäß RECIST 1.1 bewertet). Läsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Bereich befinden, gelten als messbar, wenn bei diesen Läsionen eine Progression nachgewiesen wurde. 6. Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0-1. Die Bewertung des ECOG-Leistungsstatus muss innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention erfolgen. 7. Keine Schwangerschaft (nachgewiesen durch einen positiven Beta-Human-Choriongonadotropin-Test [β-hCG] oder Human-Choriongonadotropin-Test [hCG]) mit einer Mindestempfindlichkeit von 25 IU/L oder äquivalenten Einheiten von β-hCG [oder hCG]), kein Stillen und mindestens eine der folgenden Bedingungen trifft zu: <ol style="list-style-type: none"> a) Keine Frau im gebärfähigen Alter (WOCBP) gemäß der Definition in ANHANG3 (Protokoll) <p>ODER</p> <ol style="list-style-type: none"> b) Eine WOCBP, die sich bereit erklärt, die Empfehlungen zur Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests für Prüfpräparate (IMPs) mit nachgewiesener oder vermuteter teratogener/fetotoxischer Wirkung in der Frühschwangerschaft gemäß der CTFG-Richtlinie in ANHANG3 (Protokoll) während der Behandlungsdauer und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu befolgen. Zusätzlich zu den beschriebenen hochwirksamen oralen/transdermalen Verhütungsmethoden muss eine Barrieremethode angewendet werden. <p>Eine WOCBP sollte während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung nicht schwanger werden.</p>
---------------------------------------	---

	<p>8. Verfügbare archivierte Tumorgewebeprobe(n) und/oder neu entnommene Kern- oder Exzisionsbiopsien einer Tumorerkrankung, die idealerweise zuvor nicht bestrahlt wurde. Formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete (FFPE) Gewebeproben sind gegenüber Objektträgern vorzuziehen.</p> <p>9. Ausreichende Organfunktion gemäß der Definition in Tabelle 3 (Protokoll). Die Proben müssen innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung entnommen werden.</p>
<p>Eignungskriterien – Ausschluss</p>	<p>1. Nicht-plattenepitheliale Histologie</p> <p>2. Kontraindikationen für die Behandlung mit Pembrolizumab: Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Pembrolizumab oder einen der Bestandteile.</p> <p>3. Kontraindikationen für die Behandlung mit Lenvatinib: Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Lenvatinib oder einen der Bestandteile oder:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Vorbestehende gastrointestinale oder nicht-gastrointestinale Fisteln \geq Grad 3 b) Radiologischer Nachweis einer Infiltration großer Blutgefäße <p>4. Bradyarrhythmie</p> <p>5. Arterielle Dissektion/Aneurysma</p> <p>6. Long-QT-Syndrom</p> <p>7. Signifikante kardiovaskuläre Beeinträchtigung: Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse II oder höher in der Anamnese, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments oder Herzrhythmusstörungen, die zum Zeitpunkt des Screenings eine medizinische Behandlung erfordern.</p> <p>8. Anamnese oder Nachweis schwerer thrombotischer (z. B. symptomatische Lungenembolie) oder hämorrhagischer Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1, Zyklus 1. Der Grad der Tumorerkrankung/Infiltration großer Blutgefäße (z. B. Halsschlagader) sollte aufgrund des potenziellen Risikos schwerer Blutungen im Zusammenhang mit einer Tumorschrumpfung/Nekrose nach einer Lenvatinib-Therapie berücksichtigt werden.</p> <p>9. Allogene Gewebe-/Solidorgantransplantation.</p> <p>10. Diagnose einer Immunschwäche</p> <p>11. Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erforderlich gemacht hat (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen, Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva). Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder</p>

	<p>Hypophyseninsuffizienz usw.) gilt nicht als systemische Behandlung und ist zulässig.</p> <p>12. Vorgeschichte einer zweiten Malignität, es sei denn, eine potenziell kurative Behandlung wurde abgeschlossen und seit 2 Jahren gibt es keine Anzeichen für eine Malignität (die zeitliche Anforderung gilt nicht für definitiv behandelten frühen Endometriumkarzinom (FIGO IA/B), in- -situ-Karzinome [z. B. Brust, Gebärmutterhals, Blase] oder Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut).</p> <p>13. Gastrointestinale Malabsorption, gastrointestinale Anastomose oder jede andere Erkrankung, die die Resorption von Lenvatinib beeinträchtigen könnte.</p> <p>14. Aktive ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, sofern sie radiologisch stabil sind, d. h. bei wiederholter Bildgebung seit mindestens 4 Wochen keine Anzeichen einer Progression aufweisen (beachten Sie, dass die wiederholte Bildgebung während des Studienscreenings durchgeführt werden sollte), klinisch stabil sind und mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienintervention keine Steroidbehandlung benötigen.</p> <p>15. Vorgeschichte einer (nicht infektiösen) Pneumonitis/interstitiellen Lungenerkrankung, die eine Steroidbehandlung erforderlich machte, oder aktuelle Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung.</p> <p>16. Schwere aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert.</p> <p>17. Aktive Hämoptyse innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention oder Tumorblutung innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung.</p> <p>18. Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) in der Anamnese</p> <p>19. Hepatitis-B-Infektion in der Anamnese (definiert als Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg]-reaktiv) oder bekannte aktive Hepatitis-C-Virusinfektion (definiert als nachweisbares HCV-RNA [qualitativ]).</p> <p>20. Bekannte aktive TB (Bacillus tuberculosis) in der Anamnese.</p> <p>21. Bekannte psychiatrische Störungen oder Substanzmissbrauch, die die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden.</p> <p>22. Vorgeschichte oder aktuelle Hinweise auf Erkrankungen, Therapien oder Laboranomalien, die nach Ansicht des behandelnden Prüfarztes die Studienergebnisse verfälschen, die Teilnahme des Probanden während der gesamten Studiendauer beeinträchtigen oder nicht im besten Interesse des Probanden liegen könnten.</p>
--	--

	<p>23. Schwangerschaft</p> <p>24. Stillen</p> <p>Vorherige/begleitende Therapie</p> <p>25. Vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der auf einen anderen stimulierenden oder co-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor (z. B. CTLA-4, OX 40, CD137) abzielt.</p> <p>26. Systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung (siehe EC 11.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Systemische Kortikosteroide (in einer Dosis von mehr als 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent); bei systemischer Kortikoider Anwendung muss die Kortikoidgabe mindestens 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung abgebrochen werden. - Interferone - Interleukine - Lebendimpfstoffe <p>Hinweis: Beispiele für Lebendimpfstoffe sind unter anderem: Masern, Mumps, Röteln, Varizellen/Zoster, Gelbfieber, Tollwut, BCG und Typhus. Saisonale Influenza-Impfstoffe zur Injektion sind in der Regel Totimpfstoffe und sind wie andere Totimpfstoffe zulässig, wenn sie mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht werden; intranasale Influenza-Impfstoffe (z. B. FluMist®) sind jedoch attenuierte Lebendimpfstoffe und nicht zulässig.</p> <p>27. Antiarrhythmika der Klassen Ia und III und andere Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern</p> <p>28. Vorherige systemische Krebstherapie, einschließlich Prüfpräparate, innerhalb von 4 Wochen [kürzeres Intervall für Kinase-Inhibitoren oder andere Arzneimittel mit kurzer Halbwertszeit könnte in Betracht gezogen werden] vor der Zuordnung.</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. Eine einwöchige Auswaschphase ist für palliative Bestrahlung (\leq 2 Wochen Strahlentherapie) bei Erkrankungen außerhalb des ZNS zulässig.</p> <p>30. Keine ausreichende Erholung von Toxizitäten anderer Krebsbehandlungen und/oder Komplikationen nach größeren Operationen vor Beginn der Therapie. <i>Hinweis:</i> Lenvatinib mindestens 1 Woche vor einer elektiven Operation absetzen. Nach größeren Operationen</p>
--	--

	<p>mindestens 2 Wochen lang und bis zur ausreichenden Wundheilung nicht verabreichen.</p> <p>31. Verabreichung eines lebenden, attenuierten Impfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>Diagnostische Untersuchungen</p> <p>32. Unkontrollierter Blutdruck (systolischer Blutdruck > 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg) trotz optimierter medikamentöser Behandlung mit Antihypertensiva.</p> <p>33. Änderung der medikamentösen Therapie gegen Bluthochdruck (Hypertonie) innerhalb einer Woche vor der Randomisierung</p> <p>34. Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls (QTc-Intervall) >480 ms</p> <p>35. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) unterhalb des institutionellen Normalbereichs, bestimmt durch Multigated Acquisition Scan (MUGA) oder Echokardiogramm (ECHO).</p> <p>36. Nicht korrigierte Elektrolytstörungen.</p> <p>37. Probanden mit >1+ Proteinurie im Urinstreifentest, es sei denn, eine 24-Stunden-Urinsammlung zur quantitativen Protein- -Bestimmung ergibt, dass das Urinprotein <1 g/24 Stunden beträgt.</p> <p>Frühere/gleichzeitige Studienerfahrung</p> <p>38. Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie zur Bewertung von Pembrolizumab und Lenvatinib bei Karzinomen, unabhängig von der erhaltenen Behandlung.</p> <p>39. Derzeitige Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder Teilnahme an einer solchen Studie in der Vergangenheit oder Verwendung eines Prüfprodukts innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention. Hinweis: Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase einer Prüfstudie eingetreten sind, können teilnehmen, sofern seit der letzten Dosis des vorherigen Prüfpräparats 4 Wochen vergangen sind.</p>
<p>Test- und Referenzprodukt, Dosierung und Art der Verabreichung</p>	<p><u>Experimentelle Interventionen</u>: Pembrolizumab und Lenvatinib</p> <p><u>Kontrollintervention</u>: nicht zutreffend</p>
<p>Studiendauer</p>	<p>Beginn: 3. Quartal 2024</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 36 Monate</p> <p>Erster Patient aufgenommen (FPI): 3. Quartal 2024</p> <p>Letzter Patient aufgenommen (LPI): 3. Quartal 2027</p> <p>Letzter Patient entlassen (LPO): 3. Quartal 2029</p>

Primäres Ziel	Primärer Endpunkt
Bewertung der Wirksamkeit von Lenvatinib + Pembrolizumab hinsichtlich der objektiven Ansprechrate (ORR).	Die ORR wird definiert als der Anteil der Patienten mit PR oder CR innerhalb von 24 Wochen nach Beginn der ersten Studienbehandlung. Die Tumorantworten werden vom Prüfer gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) bewertet.
Sekundäre Ziele	Sekundäre Endpunkte
Bewertung der Wirksamkeit von Lenvatinib + Pembrolizumab hinsichtlich der Gesamt-ORR, der Krankheitskontrollrate (DCR), der Ansprechdauer (DOR), des Gesamtüberlebens (OS), des progressionsfreien Überlebens (PFS), der Zeit bis zur ersten Folgebehandlung (TFST) und der Zeit bis zur zweiten Folgebehandlung (TSST).	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-ORR wie oben für die gesamte Studiendauer. • Die DCR wird definiert als der Anteil der Patienten mit PR, CR oder stabiler Erkrankung (SD) über einen Zeitraum von 8 Wochen. • Die DOR wird definiert als die Zeit vom Ansprechen bis zur ersten Progression oder zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. • Die OS wird definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod. • Das PFS wird definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur progressiven Erkrankung (PD) oder zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. • TFST wird definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Beginn der ersten Folgebehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. • TSST wird definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Beginn der zweiten Folgebehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. <p>Das Ansprechen des Tumors wird vom Prüfer gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) bewertet.</p>
Zur Bewertung der Wirksamkeit von Lenvatinib + Pembrolizumab in Bezug auf die Lebensqualität	Die Lebensqualität wird anhand der von den Patienten berichteten Ergebnisse EORTC QLQ-C30 und QLQ-VU34 gemessen.
Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lenvatinib + Pembrolizumab	Ereignisse gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Version 6.0), Dosisreduktionen, Verzögerungen oder Unterbrechungen.
Prüfpräparat (IMP)	<p>Pembrolizumab: bereitgestellt von MSD</p> <p>Lenvatinib: bereitgestellt von MSD</p>

Studienausschüsse	<p>Es wird ein Studienlenkungsausschuss (TSC) eingerichtet. Die Teilnehmer sind der koordinierende Prüfer und Projektkoordinator, der leitende Statistiker und weitere Experten nach Bedarf.</p> <p>Es werden ein PD-Gremium-Ausschuss (Protocol Deviation) und ein DSMB (Data Safety Monitoring Board) eingerichtet.</p>
--------------------------	---