

HEAT-Studie (Hyperthermia European Adjuvant Trial)

STUDIEN SYNOPSE

SPONSOR	Klinikum der Universität München Vertreten durch den medizinischen Direktor Prof. Dr. med. Burkhard Göke D-81377 München	
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG	Prof. Dr. Rolf Issels Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Universität München Campus Grosshadern Marchioninstr. 15 D-81377 München	und HelmholtzZentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt Ingolstädter Landstr. 1 D-85764 Neuherberg
PROTOKOLLKOMITEE	<p><u>Chirurgie:</u> Prof. Dr. Christiane Bruns Prof. Dr. Karl-Walter Jauch</p> <p><u>Onkologie:</u> Prof. Dr. Volker Heinemann, Fachbereich Hämato-Onkologie Prof. Dr. Frank Kolligs, Fachbereich Gastroenterologie</p> <p><u>Onkologie / Hyperthermie:</u> Dr. Katharina Lechner PD Dr. Lars Lindner Prof. Dr. Rolf Issels</p> <p>Klinikum der Universität München Campus Grosshadern D-81377 München</p>	
ZENTREN	Nur ausreichend qualifizierte und erfahrene Zentren werden an dieser Studie teilnehmen. Die Entscheidung über die Teilnahme wird vom Protokollkomitee in Zusammenarbeit mit dem Sponsor getroffen. Es sollen mehrere chirurgische, onkologische und Hyperthermie Zentren an der Studie teilnehmen.	
STUDIENTITEL	Hyperthermia European Adjuvant Trial: Eine randomisierte, zwei-armige, offene Studie zur adjuvanten Therapie bei Patienten mit R0/R1 reseziertem Pankreaskarzinom mit Gemcitabin (Arm G) vs. Gemcitabin plus Cisplatin in Kombination mit regionaler Hyperthermie (Arm GPH).	
PATIENTENKOLLEKTIV	Patienten mit R0/R1 reseziertem Pankreaskarzinom.	
STUDIENDESIGN	Multizentrisch, national, randomisiert (Stratifikation: R0/1; N+/-; chirurgisches Studienzentrum / chirurgisches nicht-Studienzentrum) <div style="margin-top: 20px;"> <pre> graph TD A[Resektion R0/R1 (N+/-, M0)] --> B[Staging] B --> C[Randomisierung STUDIENSTART] C --> D[Start: 4-8 Wochen post-Op.] D --> E[Arm G: Gemcitabin, 24 Wochen] D --> F[Arm GPH: Gemcitabin/Cisplatin + RHT, 24 Wochen] E --> G[Follow up Primärer Endpunkt: DFS] F --> G </pre> </div>	

STUDIENZIELE	Verbesserung des klinischen Outcomes bei Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom durch eine intensiviertere adjuvante Therapie mit Gemcitabin, Cisplatin und regionaler Tiefenhyperthermie im Vergleich zur Standardtherapie.
PRIMÄRER ENDPUNKT	Progressionsfreie Überlebenszeit
SEKUNDÄRE ENDPUNKTE	Gesamtüberleben Toxizität Lebensqualität
THERAPIEDESIGN	<p>Zyklus: Ein Zeitraum von 28 Tage entsprechen einem Zyklus.</p> <p><u>Therapiearm 1 (G): Gemcitabin</u> Gemcitabin: 1000 mg/m² i.v. an Tag 1, 8 und 15 in jedem Zyklus.</p> <p><u>Therapiearm 3 (GPH): Gemcitabin + Cisplatin + regionale Hyperthermie</u> Gemcitabin: 1000 mg/m² i.v. an Tag 1 und 15 in jedem Zyklus (Gesamtdosis: 12 g/m²) Cisplatin: 25 mg/m² i.v. an Tag 2, 3* und 16, 17* in jedem Zyklus (Gesamtdosis: 600 mg/m²) Regionale Hyperthermie: 60 Minuten an Tag 2, 3* und 16, 17* in jedem Zyklus.</p> <p><small>* aus medizinischen oder logistischen Gründen kann die zweite Gabe des Cisplatin mit RHT auch am Tag 4 (statt Tag 3) bzw. an Tag 18 (statt Tag 17) erfolgen</small></p> <p>Dauer der Behandlung: Es sind 6 Zyklen pro Patient geplant. Die Behandlung wird unterbrochen, bei Wiederauftreten des Pankreaskarzinom (lokales Rezidiv oder Fernmetastasierung), schwere ärztlich nicht vertretbare Toxizitäten, Patientenwunsch oder es nach Ansicht des Prüfarztes im besten Interesse des Patienten ist, die Behandlung zu beenden.</p>
EIN- / AUSCHLUSSKRITERIEN	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologisch gesichertes duktales Adenokarzinom des Pankreas 2. vorangegangene R0 oder R1 Resektion des Pankreas mit einer standardisierten Methode 3. keine vorangegangene oder begleitende Therapie des Pankreaskarzinoms, z.B. Bestrahlung, neoadjuvante Therapie oder Immuntherapie 4. kein Wiederauftreten des Pankreaskarzinoms nach Tumorsektion 5. postoperative Tumormarker (CEA/CA19-9) $\leq 2.5 \times$ obere Normwertgrenze (ULN) innerhalb einer Woche vor der Randomisierung 6. Allgemeinzustand nach ECOG 0-2 7. Ausreichende Knochenmarksfunktion <ul style="list-style-type: none"> - Leukozyten $\geq 3.5 \times 10^9/L$ und - Thrombozyten $\geq 150 \times 10^9/L$ und - Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ innerhalb einer Woche vor der Randomisierung 8. Ausreichende Nierenfunktion <ul style="list-style-type: none"> - Serum Kreatinin $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$ und - berechnete GFR $\geq 60 \text{ mL/min}$ innerhalb einer Woche vor der Randomisierung 9. Ausreichende Blutgerinnung <ul style="list-style-type: none"> - Quick-Wert $\geq 70\%$ und - aPTT $\leq 1.5 \times$ ULN innerhalb einer Woche vor der Randomisierung 10. Transaminasen (AST und ALT) $\leq 3 \times$ ULN und Bilirubin $\leq 2 \times$ ULN innerhalb einer Woche vor der Randomisierung 11. Alter ≥ 18 Jahre 12. Wirksame Kontrazeption bei gebärfähigen Frauen und zeugungsfähigen Männern während und 3 Monate (Frauen) bzw. 6 Monate (Männer) nach Beendigung der Studientherapie. (Adäquate Methoden für Frauen sind orale Kontrazeptiva mit Östrogenen und Gelbkörperhormonen, Vaginalring, Kontrazeptionspflaster, östrogenfreie Ovulationshemmer, Hormonspirale mit Gelbkörperhormon, Dreimonatsspritze mit Depot-Gestagen,

	<p>Hormonabgebendes Implantat, Abstinenz oder Sterilisation (Vasektomie) des männlichen Partners. Männer müssen Kondome benutzen.)</p> <p>13. Frauen in gebärfähigem Alter müssen innerhalb einer Woche vor Randomisierung einen negativen Schwangerschaftstest nachweisen (Postmenopausale Frauen mit Amenorrhoe seit mehr als einem Jahr werden als nicht gebärfähige Frauen angesehen.)</p> <p>14. Schriftliche Einverständniserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zystisches Pankreaskarzinom 2. Periampulläres, papilläres Karzinom 3. Metastasierung 4. Akute Infektion \geq Grad 3 5. schwerwiegende Begleiterkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes eine Teilnahme des Patienten an der Studie ausschließt 6. Schwangerschaft oder Stillzeit 7. Bekannte Allergien oder Kontraindikationen gegen einen der Bestandteile der Studientherapie 8. Schwere, nicht-heilende Wunden, Ulkus oder Frakturen. 9. Gleichzeitige/Parallel-Laufende Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung (Ausnahme: Teilnahme an einer chirurgischen Studie vor Start der HEAT-Studie, z. B. RECOPANC) 10. Früherer oder aktueller Drogen- oder Alkoholabusus 11. Andere maligne Erkrankungen in der Anamnese während der letzten 5 Jahre (mit Ausnahme eines in-situ-Karzinoms der Cervix oder eines adäquat behandelten Basalioms der Haut) 12. Permanenter Herzschrittmacher 13. Ausgeprägte Adipositas mit BMI > 40 kg/m² 14. Hyperthermiebehandlung aus technischen Gründen nicht möglich
ZIELKRITERIEN	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreie Überlebenszeit (DFS)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (abweichende Laborwerte eingeschlossen) graduiert nach CTCAE (version 4.0)</p> <p>Lebensqualität: EORTC QLQ C30</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit während der Therapie und im Follow Up wird alle 12 Wochen erhoben. Die Lebensqualität wird alle zwei Wochen abgefragt. Nebenwirkungen/Begleiterscheinungen werden fortlaufend dokumentiert. Differenzialblutbild und klinische Chemie müssen vor jedem neuem Zyklus und nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben werden. Ein Differentialblutbild wird jede Woche erhoben. Weitere durchzuführende Laboruntersuchungen sind im Study Flow Chart beschrieben.</p>
FALLZAHL	<p>Für die Fallzahlberechnung wurde ein gruppensequentielles Design verwendet mit zwei Interimsanalysen und folgenden Annahmen:</p> <p>Mediane DFS unter Behandlung 1 (G) = 14 Monate ($\lambda_G = 0.05$)</p> <p>Mediane DFS unter Behandlung 2 (GPH) = 19 Monate ($\lambda_{GPH} = 0.036$)</p> <p>Bei einem spezifizierten $\alpha = 0.05$, hazard $\lambda_G = 0.05$, $\lambda_{GPH} = 0.036$ (hazard ratio = 0.737) und einer Power von 80.0 % erfordert dieses Testverfahren eine Anzahl von maximal 336 rekrutierter Patienten. Somit wird eine Anzahl von 168 Patienten pro Arm benötigt. Interimsanalysen sind nach 92, 168 und 274 Ereignissen geplant, dazu wird ein stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell nach Cox verwendet bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 5 %. Bei einer angenommenen Rekrutierungsrate von 112 Patienten im Jahr und einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren beträgt die Gesamtdauer der Studie maximal 5 Jahre.</p>

STATISTISCHE ANALYSE

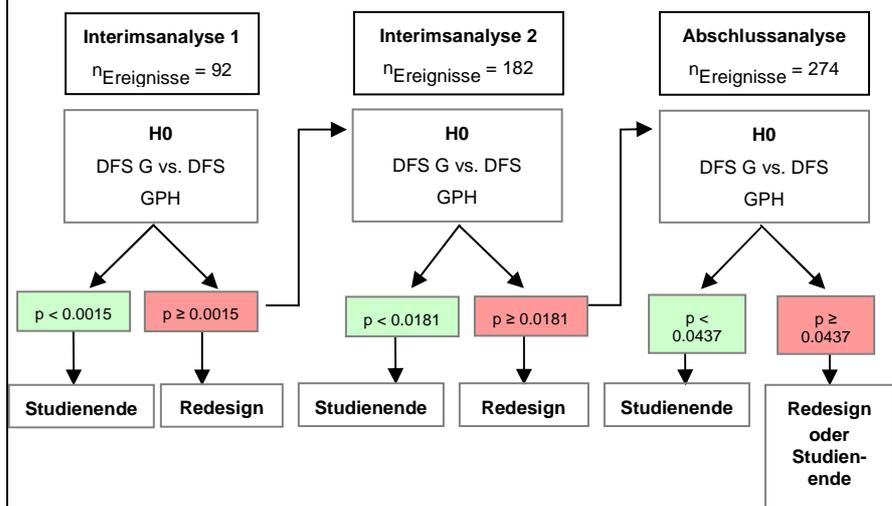
Primäres Kriterium der Wirksamkeit:

Wir testen folgende Null-Hypothese (H0):

DFS unter Behandlung 1 (G) = DFS unter Behandlung 2 (GPH)

Um diese Nullhypothese zu testen wird ein stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell nach Cox herangezogen um den Unterschied zwischen Behandlung 2 (GPH) und Behandlung 1 (G) bezüglich der DFS zu untersuchen. Das Proportional-Hazards-Modell wird anhand der Faktoren R0/1, N+/- und chirurgisches Studienzentrum / chirurgisches nicht-Studienzentrum stratifiziert. Jedes Zentrum wird durch einen Gamma-gestreuten frailty Effekt dargestellt. Der P-Wert für den Behandlungseffekt wird anhand eines Likelihood-Ratio-Tests zwischen diesem Modell und einem Modell, welches durch die Behandlung als Kovariate reduziert wird, errechnet. Die Analyse wird mit allen randomisierten Patienten durchgeführt (ITT).

Wir verwenden ein gruppensequentielles Testverfahren nach O'Brien und Fleming mit maximal drei Stufen. Es sind zwei Interimsanalysen und eine Abschlussanalyse wie folgt geplant:



Sekundäres Kriterium der Wirksamkeit:

Für das Gesamtüberleben (OS) wird das gleiche Vorgehen verwendet wie es für den primären Endpunkt (DFS) beschrieben wurde. Die Lebensqualität wird zusammen mit dem OS in einem gemeinsamen Modell analysiert.

Vordefinierte Subgruppenanalyse:

Es werden die Daten von allen Patienten die mindestens 4 Zyklen der Standardtherapie Gemcitabine (12 x G) vs. mindestens 4 Zyklen der intensivierten Therapie mit Gemcitabine (8 x G) + Cisplatin (16 x P) plus RHT (16 x H) in bezug auf OS und DFS analysiert; Patienten mit frühzeitigem Progress oder Tod werden ebenfalls in die Analyse eingeschlossen. Der Vergleich beruht auf dem Thermische-Dosis-Konzept und richtet sich nach der Anzahl der RHT Behandlungen. Vordefinierte Analysen zum hsp27 (Hitzeschock-Protein 27, MW 27kDa) und hsp70 (Hitzeschock-Protein 70, MW 70kDa) als prädiktive Faktoren werden durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen:

Es werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt um die Stabilität des Ergebnisses zur Wirksamkeit zu überprüfen (Anpassung an relevante prognostische Faktoren, Per-Protocol-Analyse und andere relevante Aspekte soweit möglich). Genaue Details dieser Analyse werden in einem Statistischen Analyseplan (SAP) festgehalten, welcher vor der ersten Zwischenauswertung festgelegt wird.

Sicherheit:

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in den Behandlungsarmen wird anhand von Art und Schweregrad dargestellt.

Zu jeder Interimsanalyse besteht die Möglichkeit eines Redesigns der gruppensequentiellen Studie als Konsequenz für Abweichungen vom Studienplan wie: geringe Rekrutierungsrate, Zunahme oder Abnahme an Studienzentren, etc. Die Reanalyse basiert auf dem Konzept von Müller & Schäfer (SIM, 2004).

STUDIENDAUER	<p><i>Rekrutierungszeitraum (first patient in - last patient in): 3 Jahre</i></p> <p><i>Dauer der gesamten Studie: 5 Jahre</i></p>
RANDOMISIERUNG	<p><i>Die Randomisierung in die zwei Behandlungsarme erfolgt in der Verteilung 1:1 und wird von der Studienzentrale durchgeführt. Für die Randomisierung wird ein Internetbasiertes Tool (Randoulette) verwendet. Diese Anwendung wird vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Universität München zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung wird nach den Kriterien chirurgisches Studienzentrum / chirurgisches nicht-Studienzentrum, N+/- und R0/1 stratifiziert.</i></p>
MONITORING	<p><i>Die Studie wird durch die Firma ClinAssess GmbH (CRO) in Leverkusen entsprechend standardisierten Verfahren (SOPs) basierend auf der ICH-Leitlinie für Gute Klinische Praxis monitoriert. Das Monitoring dient der Überprüfung, der Bewahrung der Rechte und des Wohlergehen der Patienten, der akkurat geführten Studiendokumentation und muss anhand von Quelldaten vollständig zu überprüfen sein. Des Weiteren wird überprüft, ob die Studie entsprechend dem Studienprotokoll und eventuell vorliegenden Amendments durchgeführt wird ebenso wie nach den GCP Richtlinien und den lokalen Gesetzgebungen.</i></p> <p><i>Das Monitoring erfolgt durch Besuche einer von ClinAssess dazu ermächtigten Person. Diese wird die CRFs sowie die Quelldaten überprüfen. Der Abgleich der Quelldaten wird für alle randomisierten Patienten durchgeführt. Alle an der Studie teilnehmenden Zentren werden in regelmäßigen Abständen durch den Monitor besucht, abhängig von der Rekrutierungsrate. Durch regelmäßige Kommunikation mit den Zentren (Briefe, Telefon, Fax, E-Mail) wird der Monitor den aktuellen Status und den Fortschritt der Studie beurteilen.</i></p>
DATA MANAGEMENT	<p><i>Die Datenerfassung (CDPS) erfolgt durch das IBE der Universität München. Das IBE ist sowohl für CDPS, inklusive des Zentralservers, der Datenbank, Datenaustausch und Sicherheit der Daten verantwortlich. Das IBE garantiert einen sicheren Datentransfer entsprechend den Sicherheitsrichtlinien aller Parteien und wird die Rechte auf Datenschutz der Parteien als auch der Patienten wahren.</i></p>