

Studiensynopse

Studientitel	CONKO-006 Additive Therapie beim R1-resezierten Pankreaskarzinom mit Gemcitabin plus Sorafenib vs. Gemcitabin plus Placebo über 12 Monate – eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase IIb Studie
Studiendesign	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase IIb Studie mit 2 Behandlungsarmen
Studienleitung	PD Dr. H. Oettle (LKP nach § 40 AMG) Prof. Dr. H. Riess
Studiensekretariat	Charité – Universitätsmedizin Berlin CharitéCentrum für Tumormedizin Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Tel. 030 450–553222 Fax 030 450–553959 conko-studien@charite.de
Studienziel	Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens durch die zusätzliche Gabe des Multikinaseinhibitors Sorafenib beim R1-resezierten Pankreaskarzinom
Prim. Zielkriterium	Vergleich des rezidivfreien Überlebens (RFS)
Sek. Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> ● Gesamtüberleben ● Sicherheit und Verträglichkeit ● Evaluierung prognostischer Faktoren
Patientenzahl	162 auswertbare Patienten aus etwa 20 Zentren
Statistik	Power 80 % für eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens nach 18 Monaten von 42 % auf 60 %, Rekrutierungszeitraum 12 Monate, erwartetes medianes Überleben 18 Monate, maximales Follow-Up 30 Monate, einseitiges Signifikanzniveau 5 %, Drop out-Rate 5 %
Stratifikation	<ul style="list-style-type: none"> ● N0 vs. N+ ● Operationsart: Whipple/PPPD vs. Linksresektion vs. Pankreatektomie ● Studienzentrum
Dauer von Rekrutierung und Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> ● 48 Monate Rekrutierung ● 12 Monate Follow-up
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ● Histologisch gesicherte Diagnose eines Adenokarzinoms des Pankreas ● Resektionsergebnis R1 nach standardisierter Operation zur Resektion des Tumors, z. B. partielle Pankreatoduodenektomie (Kausch-Whipple) oder pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD), Pankreaslinksresektion oder totale Pankreatektomie und nach standardisierter histologischer Aufarbeitung ● Keine vorangegangene neoadjuvante Therapie (Chemotherapie oder Bestrahlung) ● Performance-Status von 60 % oder höher auf der Karnofsky-Skala ● Patienten-Compliance und geographische Wohnortnähe, die ein adäquates Follow-up ermöglichen, insbesondere die Bereitschaft, sich für mindestens 2 Jahre nach der Operation regelmäßig im Studienzentrum vorzustellen ● Ausreichende Knochenmarkreserve: Leukozytenzahl $\geq 3.5 \times 10^9/L$,



Thrombozytenzahl ≥ 100000 / μ l, Hämoglobin ≥ 8 g/dl

- Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten vor einer im Zusammenhang mit der Studie stehenden Maßnahme
 - Männliche oder weibliche Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren
 - Beginn der additiven Behandlung möglichst bald postoperativ: frühestens 4 Wochen nach Operation, jedoch nicht vor Abschluss der Wundheilung, spätestens innerhalb von 8 Wochen nach der Operation
-

Ausschlusskriterien

- Unkontrollierte schwere Begleiterkrankung (mit Lebenserwartung < 6 Monate nach Einschätzung des Prüfarztes)
 - Aktive Infektion $>$ Grad 2 NCI-CTCAE v3.0
 - Bekannte HIV-Infektion
 - Schwere internistische Erkrankungen: unzureichend behandelte arterielle Hypertonus, Hämoptysen, Herzinsuffizienz NYHA-Grad III–IV, symptomatische koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie, unzureichend behandelte Herzrhythmusstörungen $>$ Grad 2, periphere arterielle Verschlusskrankheit ab Stadium IIb
 - Eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion: ALAT und ASAT $\geq 2,5 \times$ des oberen Referenzwerts (ORW), Gesamt-Bilirubin $\geq 1,5 \times$ ORW, AP $\geq 4 \times$ ORW, INR $\geq 1,5$, Serum Kreatinin $\geq 1,5 \times$ ORW
 - Postoperativ klinisch messbare oder evaluierbare Tumorstadien
 - Schwangerschaft, stillende Frauen. Bei prämenopausalen Frauen muss ein aktueller Schwangerschaftstest vorliegen (nicht älter als 7 Tage)
 - Sexuell aktive Männer und prämenopausale Frauen mit mangelnder Bereitschaft zur Durchführung suffizienter kontrazeptiver Maßnahmen während und bis 3 Monate nach Einnahme der Studienmedikation.
 - Bekannte Allergien gegenüber den eingesetzten Medikamenten oder deren Inhaltsstoffen
 - Dialysepflichtige Patienten
 - Notwendigkeit einer Immunsuppression (z. B. nach Transplantation)
 - schwere nicht heilende Wunden, Ulcera oder Frakturen
 - Teilnahme an anderen klinischen Therapie-Studien, in denen die Neuzulassung von Medikamenten geprüft wird innerhalb der letzten 4 Wochen vor Einschluss
 - Andauernder Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch
 - Patienten, die nicht zur Einnahme oraler Medikamente fähig sind, eine intravenöse Ernährung benötigen, eine unzureichende gastrointestinale Resorption aufweisen oder unter einem akuten Magengeschwür leiden
 - Weitere primäre maligne Erkrankung in der Vorgeschichte (außer In-situ-Karzinom der Zervix oder adäquat behandeltes Basalzellkarzinom der Haut)
 - Patienten mit behandlungsbedürftigem Krampfleiden
 - Personen, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht wurden
-

Therapieschema Arm A: Sorafenib 400 mg 2 \times tgl., Tag 1–28

Arm B: Placebo 2 \times tgl., Tag 1–28

Arm A/B: Gemcitabin 1000 mg/m² Tag 1, 8, 15. Wiederholung alle 4 Wochen

Dauer: 12 Monate