



## 6) Investigators

- Prof. Dr. med. habil Klaus Gellert, Sana Klinikum Lichtenberg
- Prof. Dr. med. Hanno Riess, Charité, Campus Virchow Klinikum
- Prof. Dr. med. Michael Bitzer, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- Prof. Dr. Florian Lordick, Universität Leipzig, Zentrum f. Innere Medizin
- Prof. Dr. med. Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinik Bonn
- Prof. Dr. Martin Wilhelm, Klinikum Nürnberg Nord
- PD Dr. med. Peter Reichardt, Humaine Klinikum Bad Saarow
- Dr. med. Patrick Stübs, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. med. Ralf Hofheinz, Universitätsklinikum Mannheim
- Prof. Dr. Axel Arthur Fauser, Klinikum Idar-Oberstein GmbH
- Dr. med. Mathias Bertram, Praxis Müller-Hagen/ Bertram/ Stein, Hamburg
- Dr. med. Bernhard Opitz, Krankenhaus St. Elisabeth u. St. Barbara Halle
- Dr. med. Jan Stöhlmacher, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
- Prof. Dr. med. Michael Geißler, Klinikum Esslingen
- Univ.-Prof. Dr. med. Christian Trautwein, Universitätsklinik Aachen
- Dr. med. Ludwig Fischer von Weikersthal, Krankenhaus St. Marien, Amberg
- Dr. med. Lothar Müller, Praxis Dr. Müller, Leer
- Prof. Dr. med. Bettina Rau, Uniklinik Rostock
- Prof. Dr. med. Wolf Otto Bechstein, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt
- Dr. med. Udo Lindig, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität zu Jena
- PD Dr. Uwe Wittel, Universitätsklinikum Freiburg
- Prof. Dr. med. Wolfgang E. Schmidt, Universitätsklinik St. Josef Hospital Bochum
- PD Dr. med. Martin Görner, Städt. Kliniken Bielefeld -Klinikum Mitte-
- Dr. med. Helmut Lambertz, Klinikum Garmisch-Partenkirchen
- Dr. med. Christian Lerchenmüller, Praxis Dr. Lerchenmüller, Münster
- Prof. Dr. med. Claudio Denzlinger, Marienhospital Stuttgart
- PD Dr. med. Gernot Seipelt, Praxis PD Dr. Seipelt, Bad Soden
- Prof. Dr. med. Helmut Messmann, Zentralklinikum Augsburg
- Prof. Dr. med. Helmut Witzigmann, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt; - Städtisches Klinikum
- Prof. Dr. med. Torsten Liersch, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität
- Prof. Dr. med. Arnulf H. Hölscher, Uniklinik Köln
- PD Dr. med. Karsten Ridwelski, Städtisches Klinikum Magdeburg
- Prof. Dr. med. Volker Heinemann, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern
- Prof. Dr. med. Natascha Nüssler, Klinikum Neuperlach
- Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer, Klinikum Ernst von Bergmann
- Prof. Dr. med. Frank Lammert, Universitätsklinikum des Saarlandes
- PD Dr. med. Markus Möhler, Uni-Klinik Mainz
- Dr. med. Heinz Kirchen, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier
- Dr. med. Ursula Vehling-Kaiser, Praxis Dr. Vehling-Kaiser, Landshut
- Dr. med. Matthias Groschek, Hämatologisch-Onkologische Praxis, Würselen

- Dr. med. Matthias Groschek, Ortsübergreifende Gemeinschaftspraxis Hämatologisch-Onkologische Praxis, Stolberg
- Prof. Dr. med. Karel Caca, Klinikum Ludwigsburg
- Dr. med. Friedhelm Breuer, Praxis Internist. Onko-/Hämatologie
- PD. Dr.med. Marcel Reiser, Gemeinschaftspraxis Köln
- Prof. Dr. med. Jörg Thomas Hartmann, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
- Dr. med. Johannes Mohm, Hämatologische u. onkologische Schwerpunktpraxis Prange-Krex & Mohm
- Dr. med. Andreas Hilbig, Universitätsklinikum Münster
- Dr. med. Ulrich Römmele, medius KLINIKEN gGmbH
- Dr. med. Matthias Egger, Ortenau Klinikum Lahr-Ettenheim
- Prof. Dr. med. Frank Kullmann, Klinikum Weiden

## 7) Study centres

Sana Klinikum Lichtenberg Klinik für Allgemein- u. Viszeralchirurgie Fanningerstr. 32 10365 Berlin
Charité, Campus Virchow Klinikum Med. Klinik m.S. Hämat./Onkol. Augustenburger Platz 1 13353 Berlin
Eberhard-Karls-Universität Tübingen Innere Medizin I Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen
Universitätsklinikum Leipzig Universitäres Krebszentrum Philipp-Rosenthal Str. 27 04103 Leipzig
Universitätsklinikum Bonn Medizinische Klinik und Poliklinik I Sigmund-Freud-Straße 25 53105 Bonn
Helios Klinikum Bad Saarow Klinik für Innere Medizin III Pieskower Str. 33 15526 Bad Saarow

<p>Med. Fak. d. Otto-von-Guericke-Universität  Klinik f. Allgemein-, Viszeral- u. Gefäßchirurgie, Haus 60  Leipziger Str. 44  39120 Magdeburg</p>
<p>Universitätsklinikum Mannheim  III. Medizinische Klinik, Haus 24  Theodor-Kutzner-Ufer 1-3  68127 Mannheim</p>
<p>Klinikum Idar-Oberstein GmbH  Klinik für KMT, Hämatologie und Onkologie  Dr. Ottmar-Kohler-Str. 2  55743 Idar-Oberstein</p>
<p>Forschungsgesellschaft Malignität und Resultate  Süntelstraße 11 a, Haus F, EG  22457 Hamburg</p>
<p>Krankenhaus St. Elisabeth u. St. Barbara  Med. Klinik II PF  06003 Halle</p>
<p>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  Klinik und Poliklinik für VTG-Chirurgie  Fetscherstr. 74  01307 Dresden</p>
<p>Klinikum Esslingen  Klinik für Onkologie, Gastroenterologie und allgemeine Innere  Medizin  Hirschlandstr. 97  73730 Esslingen</p>
<p>Universitätsklinikum Aachen, AOR  Med. Klinik III Pauwelsstr. 30  52074 Aachen</p>
<p>Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis  Annenstr. 11  26789 Leer</p>
<p>Uniklinik Rostock, Klinik/Poliklinik f. Innere Medizin  Allgemeine , Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie  Ernst-Heydemann-Str. 6  18055 Rostock</p>
<p>Klinikum der Johann-Wolfgang Goethe-Universität  Klinik f. Allgemein- u. Gefäßchirurgie  Theodor-Stern-Kai 7  60590 Frankfurt am Main</p>
<p>Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität zu Jena  Onkologie / Hämatologie, Klinik für Innere Medizin  Erlanger Allee 101  07740 Jena</p>
<p>Universitätsklinikum Freiburg  Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie mit Poliklinik  Hugstetter Str. 55  79106 Freiburg</p>

<p>St. Josef Hospital; Klinikum der Ruhr-Universität Bochum  Medizinische Klinik I Gudrunstraße 56  44791 Bochum</p>
<p>Städt. Kliniken Bielefeld -Klinikum Mitte-  Klinik f. Hämat./Onkol. Teutoburger Str. 50  33604 Bielefeld</p>
<p>Klinikum Garmisch-Partenkirchen  Hämatologie/Int. Onkologie  Auenstr. 6  82467 Garmisch-Partenkirchen</p>
<p>Hämatologisch-onkologische Gemeinschaftspraxis  Steinfurter Str. 60 b  48149 Münster</p>
<p>Marienhospital Stuttgart; Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH  Klinik für Innere Medizin III Böheimstr. 37  70199 Stuttgart</p>
<p>Onkologische Schwerpunktpraxis  Kronberger Str. 38  65812 Bad Soden</p>
<p>Zentralklinikum Augsburg  III. Med. Klinik  Stenglinstr. 2  86156 Augsburg</p>
<p>Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt; -Städtisches Klinikum  Klinik f. Allgemein - und Viszeralchirurgie  Friedrichstr. 41  01067 Dresden</p>
<p>Universitätsmedizin Göttingen  Klinik und Poliklinik f. Allgemeinchirurgie  Robert-Koch-Str. 40  37075 Göttingen</p>
<p>Universitätsklinik Köln  Klinik für Viszeral- und Gefäßchirurgie  Kerpener Str. 62  50937 Köln</p>
<p>Städt.Klinikum Magdeburg gGmbH  Klinik f. Allgem.-u.Viszeralchirurgie  Birkenallee 34  39130 Magdeburg</p>
<p>Klinikum der Universität München, Campus Großhadern  Medizinische Klinik III Marchioninistraße 15  81377 München</p>

<p>Klinikum Neuperlach, Städtisches Klinikum München GmbH Allgemein- und Viszeralchirurgie  Oskar-Maria-Graf-Ring 51  81737 München</p>
<p>Klinikum Ernst von Bergmann  Abt. Hämatologie/Onkologie, Medizinische Klinik  Charlottenstr. 72  14467 Potsdam</p>
<p>Universitätskliniken des Saarlandes  Klinik f. Innere Med. II Kirrberger Str.  66421 Homburg/Saar</p>
<p>Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität  1. Med. Klinik u. Poliklinik  Langenbeckstr.1  55101 Mainz</p>
<p>Krankenhaus der Barmherzigen Brüder  Gastroenterologie, Hämatologie/Internistische Onkologie und Infektiologie  Nordallee 1  54292 Trier</p>
<p>Hämatologie/Onkologie Tagesklinik  Gemeinschaftspraxis für Hämatologie/ Onkologie  Ländgasse 132 - 135  84028 Landshut</p>
<p>Hämatologisch-Onkologische Praxis  Mauerfeldchen 72  52146 Würselen</p>
<p>Ortsübergreifende Gemeinschaftspraxis Hämatologisch-Onkologische Praxis  Steinfeldstraße 7  52222 Stolberg</p>
<p>Klinikum Ludwigsburg  Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Hämato- Onkologie,  Diabetologie und Infektiologie  Posilipostr. 4  71640 Ludwigsburg</p>
<p>Praxis Internist. Onko-/Hämatologie  Kölner Str. 9  50226 Frechen</p>
<p>Onkologische Gemeinschaftspraxis Katay Reiser  Praxis für Hämatologie und Onkologie  Richard-Wagner Straße 9-17  50674 Köln</p>

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Med. Klinik II, Internistische Onkologie Arnold-Heller-Str. 7 24105 Kiel
Hämatol.-Onkol. Schwerpunktpraxis Pfotenhauerstr. 55 01307 Dresden
Universitätsklinikum Münster Medizinische Klinik und Poliklinik A Albert Schweizer Str. 33 48149 Münster
medius KLINIK Nürtingen Klinik für Innere Medizin Nürtingen Auf dem Säer 1 72622 Nürtingen
Medizinisches Versorgungszentrum Ortenau Lahr Innere Medizin Klosterstraße 19 77933 Lahr
Klinikum Weiden Medizinische Klinik 1 Söllnerstraße 16 92637 Weiden in der Oberpfalz

## 8) Publication

Sinn M, Liersch T, Riess H, Gellert K, Stübs P, Waldschmidt D, Lammert F, Maschmeyer G, Bechstein W, Bitzer M, Denzlinger C, Hofheinz R, Lindig U, M Ghadimi, Hinke A, Striefler J, Pelzer U, Bischoff S, Bahra M, Oettle H, CONKO-006: A randomized double-blinded Phase IIb-Study of Additive Therapy with Gemcitabine + Sorafenib/Placebo for Patients with R1- Resection of Pancreatic Cancer – final results; submitted to European Journal of Cancer

## 9) Study period (years):

First patient in	Feb 2008
Last patient in	Sept 2013
Last patient out	Jul 2016
Database closed	Aug 2017

## 10) Phase of development

Phase IIb

## 11) Objectives

To improve survival in patients with pancreatic adenocarcinoma and R1 resection after curatively intended surgery by the addition of multikinase inhibitor Sorafenib to

the standard postoperative therapy with Gemcitabine and by the prolongation of this postoperative treatment from six to 12 cycles. Sorafenib had shown efficacy in metastatic pancreatic cancer patients (Liu, CCR 2) and was estimated to improve survival in primarily resectable pancreatic cancer patients as well.

## **12) Methodology**

Prospective, placebo-controlled, randomized, multicenter phase IIb trial with two treatment arms: Arm A (GemSorafenib): Sorafenib 400 mg (2 tablets à 200 mg) twice daily orally + Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> day 1, 8,15, q 28, Arm B (GemP): Placebo 2 tablets twice orally + Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> day 1, 8,15, q 28; both for 12 cycles.

## **13) Number of patients (planned and analysed)**

162 planned, 122 analysed

## **14) Diagnosis and main criteria for inclusion**

Pancreatic cancer patients after curatively intended surgery and R1 resection

### *Main inclusion criteria*

- Histological confirmed diagnosis of an adenocarcinoma of the pancreas
- Standardised surgery for tumor resection, e. g. partial pancreateoduodenectomy (Kausch-Whipple), pylorus-sparing partial pancreateoduodenectomy (PPPD), left-sided pancreatectomy or total pancreatectomy.
- Result of resection: R1
- No previous neoadjuvant therapy (chemotherapy or radiation)
- Performance-Status according to Karnofsky-Scale  $\geq 60$  %
- Patient compliance and geographical situation allowing an adequate follow-up, especially the willingness to visit the same center regularly for at least 2 years after surgery
- Sufficient bone marrow capacity: WBC  $\geq 3.5 \times 10^9$  /l, platelets  $\geq 100.000$  / $\mu$ l, haemoglobin  $\geq 8$  g/dl
- Written informed consent of the patient prior to any procedure in connection with the study
- Male and female patients with an age of at least 18 years
- Initiation of the adjuvant therapy as soon as possible postoperative, 2 weeks after operation at the earliest but not before completion of the wound healing, at latest in between 8 weeks after operation

### *Main exclusion criteria*

- Serious systemic disease (with life expectancy  $< 6$  months) according to estimation of the investigator
- Active infection  $>$  Grad 2 NCI-CTCAE v3.0
- Known HIV infection
- Serious systemic disease: Uncontrolled hypertension, congestive heart failure NYHA III – IV, symptomatic coronary heart disease, uncontrolled cardiac arrhythmia  $>$  grade II, peripheral arterial disease  $>$  stage IIb
- deterioration of liver and renal function: International Normalized Ratio (INR)

>1.5, prolongation of the activated partial prothrombin time (aPTT) >1.5 x UN (upper normal limit), transaminases > 3x UNL, total bilirubine > 1.5 x UN, serum creatinine 1.5 x UN

- Postoperative measurable tumor lesion
- Pregnant or breast-feeding women. Women of child-bearing potential must have a negative pregnancy test performed 7 days prior to start of the treatment
- Sexually active males or females with child-bearing potential unwilling to practice sufficient contraception during the study and for 3 months after end of the study medication.
- Known allergical reactions against the study drugs or the substances included therein
- Patients undergoing dialysis
- Interstitial pneumonia or symptomatic fibrosis of the lung
- Need of immunosuppressive therapy (e. g. transplantation)
- Severe non-healing wounds, ulcers or bone fractures
- Participation in another experimental clinical trial within 4 weeks prior to entry into the study
- Previous or ongoing narcotic drug, medication- or alcohol abuse
- Patients unable to take in oral drugs, need parenteral nutrition, known to have an insufficient gastrointestinal resorption or suffering from acute stomach ulcer
- Other primary malignancy in the patient's history (except for successfully treated basalioma or carcinoma in situ of the cervix uteri)
- Patients with convulsion disorders requiring active treatment

#### **15) Test product, dose and mode of administration, batch number**

Sorafenib 2x 200 mg twice daily orally (+ Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> day 1, 8,15, q 29)

Placebo 2x 2 tablets twice daily orally

**IMP PR1 EU/1/06/342/001** Nexavar 200 mg (ATC Code L01XE05),  
zugelassen in Deutschland

#### *Batch Numbers:*

Sorafenib 200mg und Placebo zu Sorafenib 200mg (verblindet), Chargengröße: 396x 140 Filmtabletten, Chargenbezeichnung: 012008

Sorafenib 200mg und Placebo zu Sorafenib 200mg (verblindet), Chargengröße: 396x 140 Filmtabletten, Chargenbezeichnung: 012010

Sorafenib 200mg und Placebo zu Sorafenib 200mg (verblindet), Chargengröße: 146x 140 Filmtabletten, Chargenbezeichnung: 022012

Sorafenib 200mg und Placebo zu Sorafenib 200mg (verblindet), Chargengröße: 244x 140 Filmtabletten, Chargenbezeichnung: 112012

## **16) Duration of treatment**

48 weeks (12 cycles)

## **17) Reference therapy, dose and mode of administration, batch number**

Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. day 1, 8, 15, q 28

## **18) Criteria for evaluation: Efficacy, Safety**

The primary endpoint of the CONKO-006 trial was recurrence-free survival (RFS), defined as the date from randomization to the date of local or distant recurrence or death, whichever occurred first. Secondary endpoints included overall survival (defined as the time from randomization to death from any cause), safety and treatment tolerability, and the evaluation of prognostic factors. Survival analyses were to be performed in predefined subpopulations with a focus on treatment duration.

Toxicities/Adverse events were reported using the NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0.

## **19) Statistical methods**

The study was designed to show that GemSorafenib improves RFS compared with gemcitabine alone (GemP). A sample size of 162 patients was required to detect an improvement in the RFS rate at 18 months of 18% (60% GemSorafenib; 42% in GemP) with a statistical power of 80% and one-sided 5% type I error, assuming (1) a 5% dropout rate, (2) a 12-month recruitment period, (3) a 30-month follow-up period, and (4) assuming an exponential distribution of events over that time, resulting in an expected event number of 88.

Sample size was determined using the NSURV software (version 2.2, idv). Data analysis was undertaken using SPSS version 25. Survival probability was estimated with the Kaplan-Meier method, and comparisons were performed using the log-rank test. In order to exploratively assess the effect of chemotherapy duration, landmark analyses and multivariable Cox models were applied to account for guarantee-time bias and/or selection confounding. Except for the analysis of the primary endpoint RFS (which is tested one-sided), all P-values are considered to be explorative, are two-sided and unadjusted for multiplicity, according to the trial protocol.

No interim analysis were planned.

Due to a prolonged recruitment period, the events had already been reached after the inclusion of 122 patients. Consequently, the trial recruitment was stopped after a non-substantial amendment in September 2013.

## **20) Summary – Conclusions: Efficacy Results, Safety Results, Conclusion** **Efficacy Results:**

127 patients were recruited by 27 active study sites (at least 1 patient randomized) between February 2008 and September 2013, five patients were not included in the analysis: histological misclassification (no pancreatic adenocarcinoma, n=1),

treatment could not be started within 8 weeks postoperatively (n=2), withdrawal of consent (n=1), screening failure (n=1). The intention-to treat (ITT) population comprises a total of 122 patients. Median follow-up was 75 months. 57 patients were randomized to GemSorafenib and 65 to GemP. For patient's characteristics see Table 1.

All 122 patients received at least one administration of study treatment. Median treatment duration was 27 weeks in GemSorafenib and 25 weeks in GemP. 113 patients (93%) received at least one full cycle of additive chemotherapy with gemcitabine +/- sorafenib. The average weekly dose of gemcitabine was 690 mg/m<sup>2</sup> in GemSorafenib and 690 mg/m<sup>2</sup> in GemP (planned 1000 mg/m<sup>2</sup> weekly). The average daily dose of sorafenib in the GemSorafenib arm was 650 mg (planned 800 mg daily). 32 (26%) patients (17 GemSorafenib, 15 GemP) completed the scheduled 12 cycles of additive treatment. The reasons for premature discontinuation of adjuvant chemotherapy in 90 (74%) patients included: recurrent disease (41 patients, 34%), death (3 patients, 3%), patient's wish or non-compliance (18 patients, 15%), adverse events (24 patients, 20%), and others (4 patients, 3%), without relevant differences between the two treatment groups. Dose modifications were carried out mainly as a result of leukopenia/neutropenia and thrombocytopenia.

Recurrent disease was diagnosed in 56/57 patients (98.2%) treated in GemSorafenib, and in 62/65 patients (95.3%) in GemP. The estimated median RFS was 8.5 months (95% CI, 6.6 to 10.5 months) for GemSorafenib versus GemP 9.4 months (95% CI, 8.3 to 10.4 months; p=0.730). There was no significant difference in OS in the ITT population (P=0.481, log-rank). Median OS was 17.6 months (95% CI, 12.2 to 23.1) for GemSorafenib versus 17.5 months (95% CI, 14.1 to 21.0) for GemP. The estimated OS rates at one-, three- and five-years were 64%, 20% and 12%. Subgroup analyses in the ITT population demonstrated that there was no difference in survival between the treatment arms depending on tumor size (T2 versus T3/4), lymph node involvement (N0 versus N+), grade (G1/2 versus G3) and Karnofsky performance status (90-100% versus < 90%). For the overall study population, exploratory subgroup analyses revealed a significant influence on OS for grading (G1/2 versus G3) (HR 0.54, 95% CI 0.37-0.80; p=0.002), but not for tumor stage (T2 versus T3/4; HR 1.03; 95% CI 0.38-2.83), lymph node involvement (N0 versus N+; HR 0.77; 95% CI 0.46-1.30), or Karnofsky performance status (KPS 90-100% versus <90%; HR 0.78; 95% CI 0.53-1.14).

Patients who received up to six cycles (n=58) of adjuvant treatment had shorter survival times compared to those who received 7-12 cycles (n=63): median DFS 4.7 vs 13.5 months, median OS 8.9 vs 27.1 months. Patients who completed all 12 cycles (n=35) had a median DFS and OS of 17.2 and 36.4 months, respectively. In a landmark analysis including only the 76 patients with a minimum survival time of 12 months ( $\leq 6$  cycles n=20,  $> 6$  cycles n=56) this effect on overall survival remained evident:  $\leq 6$  cycles 18.0 months (95% CI: 16.8 – 24.5) versus  $> 6$  cycles 29.1 months (95% CI 25.3-38.7), HR 0.55 (95% CI 0.32-0.96). In multivariable analysis including treatment duration, age, Karnofsky performance status at 12 months and grading, only treatment duration (HR 0.47; p= 0.021) and grading (HR 0.53; p=0.012) retained independent effects on OS.

**Safety results:**

Adjuvant chemotherapy with Gemcitabine +/- Sorafenib was well tolerated. The most frequent clinically relevant adverse events (grade 3 and 4) in the GemSorafenib group were elevation of GGT (19%), diarrhea (12%), hand-foot-reaction (7%), fatigue (5%), hypertension (5%) and thrombocytopenia (9%). Neutropenia/leukopenia were common in both treatment groups (GemSorafenib 18%/9% and GemP 25%/12%).

A total of 66 (33 in GemSorafenib, 33 in GemP) serious adverse events (SAE) were reported in 55 patients during the study. 19 SAE (29%) were initially classified as related to study treatment by the investigators: 6 to sorafenib/placebo, 6 to both drugs (gemcitabine and sorafenib/placebo) and 7 to gemcitabine. After unblinding, in the GemSorafenib group 4 SAE were definitely classified as related to sorafenib, 2 SAE to Gem and 5 to both drugs; in GemP 5 SAE were classified as related to Gem. There were 7 fatal SAE (3 in GemSorafenib, 4 in GemP); 2 of the fatal SAE in GemSorafenib were considered to be related with study treatment: 1 to sorafenib (hypertension with cardiac insufficiency), and 1 to gemcitabine (pulmonary embolism)

For details please find attached Table 2 (AEs maximum grade/patient), and Table 3 (SAEs).

**Conclusion:** CONKO-006 was the first study to investigate a combination of Sorafenib + Gemcitabine in patients with pancreatic adenocarcinoma after R1 resection. The combination of Sorafenib and Gemcitabine could not further improve survival over Gemcitabine alone. No additional safety aspects were detected during the study.

The combination therapy of Gemcitabine and Sorafenib will actually not be used in clinical routine for patients with resectable pancreatic cancer and curatively intended surgery. Standard of care remains/became a monotherapy with Gemcitabine or in patients with a very good performance status the combination of mFOLFIRINOX (Conroy, NEJM 2018).

A prolonged postoperative chemotherapy with Gemcitabine for 12 cycles may be considered for patients with R1 resection with a reduced performance status.

**21) Amendments:**

No substantial amendment was done during the study period.

**22) Date of report:**

26- Mar-2020

**Table 1 Patient's characteristics**

	<b>GemSorafenib</b>	<b>GemP</b>
<i>Number of patients</i>	57	65
<i>Age, years</i>		
Median (range)	63 (38-78)	63 (43-80)
<i>Karnofsky performance status (KPS)</i>		
Median (range)	90 (70-100)	90 (60-100)
<i>Sex, n (%)</i>		
Female	24 (42)	27 (42)
Male	33 (58)	38 (59)
<i>Primary tumor size, n (%)</i>		
T2	2 (4)	2 (3)
T3	54 (95)	59 (91)
T4	1 (2)	4 (6)
<i>Nodal status, n (%)</i>		
N0	8 (14)	10 (15)
N+	49 (86)	55 (85)
<i>Grading, n (%)</i>		
G1	1 (2)	1 (2)
G2	32 (56)	32 (49)
G3	24 (42)	31 (48)
Unknown	0	1 (2)
<i>Time from surgery to start chemotherapy (%) (n=121)</i>		
Median (days)	46 (28-66)	45 (19-84)
≤ 6 weeks	26 (46)	29 (45)
>6 weeks	31 (54)	35 (55)
<i>Type of surgery (%)</i>		
Pancreatic head resection	62 (91)	55 (85)
<i>Whipple</i>	12 (21)	16 (25)
<i>Pylorus preserving</i>	40 (70)	39 (60)
Pancreatic tail resection	4 (7)	7 (11)
Total pancreatectomy	1 (2)	3 (5)

<i>Postoperative CA 19-9 (%)</i>		
Median (range)	23 (1-2823)	40 (1-11497)
<100	37 (65)	40 (62)
101-500	6 (11)	10 (15)
>500	5 (9)	4 (6)
missing	9 (16)	11 (17)





Dysästhesien	1								1
Dyspnoe	1				1	1			3
Einblutung Subcutis	1								1
Epilepsie							1		1
Epistaxis					5				5
Erysipel re Schenkel			1						1
Fatigue	22	19		1	18	15	3		78
febrile Neutropenie							1		1
Fieber	7	6	2		9	6	1		31
Flatulenz	1								1
Fussblasen					1				1
Ganzkörperschmerz		1							1
gastrointestinale									
Blutung						1			1
Gelenkschmerzen					1				1
Geschmackänderung	1								1
Geschmackveränderung		2							2
Gewichtsabnahme					1				1
Gewichtsverlust					1	1			2
GGT erhöht	20	17	6		21	12	10	1	87
Gliederschmerzen	1				1		1		3
Glucose erniedrigt			1						1
Halsschmerzen						1			1
Hämoglobin erniedrigt	31	24	1		36	17			109
hand-foot-syndrome	4	1			15	3	4		27
Harnstoff erhöht	10	1	1		8				20
Heiserkeit					1		1		2
Herpes labiales		1							1
Herzinsuffizienz	1	1	1						3
Hyperglykämie	1	1							2
Hypertonus	13	6	1		12	7	3		42
Hypotonie		1							1
Infektion	5	6	1		6	9	3		30
Innere Unruhe					1				1
Juckreiz	1				1				2
Kalium erniedrigt	22	1	2		18		2		45
kardiale Ischämie						1			1
Kniegelenkschmerzen							1		1

Knöchelödeme		1								1
Knochenschmerzen						1				1
Kolitis	1							1		2
Kopfhautjucken						1				1
Kopfschmerzen	3	2			5	5				15
Kreatinin erhöht	16	2			13					31
Kribbelparesthesie					1					1
LDH erhöht	31	3	1		34	3				72
Leukozytopenie	18	26	6	2	13	22	5			92
Lipase erhöht	5	3		1	3		1	2		15
Lymphozytopenie	19	5	7	1	16	10	5			63
Magenprobleme					1					1
Magenschmerzen					1					1
Meteorismus		1			4					5
Mukositis					1					1
Mundsoor					1					1
Muskelschmerzen					1					1
Muskelschmerzen Bein							1			1
Myalgie			1				1			2
Myalgien	1					1				2
Mykose Mund /After	1									1
Nachtschweiß	1				1		1			3
Nagelinfektion					1					1
Narbenschmerzen					1					1
Nasenbluten					2					2
Natrium erniedrigt	7		1		9	1				18
Nausea	24	10	2		18	18	1			73
Neutropenie	16	7	10	6	14	6	9		1	69
Oberbauchschmerzen	2	2			1					5
Obstipation		2			2	1				5
Ödembildung					1					1
Ödeme	2	1								3
Ödeme bd. Fußgelenke	2									2
Ödeme beide Beine	1	1								2
Ödeme Bein	1									1
Ohrendruck					1					1
Pankreasfistel							1			1



starke abdominale Schmerzen			1							1
Steatosis		1								1
Stirnexanthem		1								1
Stomatitis	3				12	2				17
Synkope			1					1		2
Tachyarrhythmia								1		1
Thorakale Beklemmung					1					1
Thrombose			1							1
Thrombozytopenie	21	10	1	1	25	11	5			74
trockene Haut	1				2	1				4
trockener Mund					1					1
Tumorschmerzen		1								1
Unterschenkelödeme	1									1
Verwirrung	1									1
voice change					3					3
vomiting	10	7	2		7	3	2			31
weight loss						1				1
Wundschmerzen OP-Narbe					1					1
Zahnfleischbluten					2					2
Zahnschmerzen	1									1
Zittern					1					1
ZNS / TIA			1							1
<b>Gesamt Ergebnis</b>	<b>533</b>	<b>239</b>	<b>69</b>	<b>14</b>	<b>577</b>	<b>246</b>	<b>88</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1772</b>

**Table 3 SAE: see next pages**

Patienten-ID	Arm_entblindet	Alter	m/w	Diagnose	SAE-Beginn	NCI-CTC-Grad	Kausal-Zshg Sorafenib/Placebo	Kausal-Zshg Gem	Action Taken Sorafenib/Placebo	Action Taken Gem	SAE-Ende	andauernd	Outcome
CONKO-006-002-002	Gem+Sorafenib	67	w	Pseudomembranöser Kolitis mit Hypovolämischen Schock	21.06.08	3	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	28.07.08	nein	nicht vollständig erholt
CONKO-006-005-005	Gem+Sorafenib	60	m	Koma bei Hypoglykämie	27.09.08	4	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	28.09.08	nein	gebessert
CONKO-006-005-006	Gem+Placebo	68	m	Flüssigkeitsverhalt im Resektionsgebiet bei Z.n. Pankreatektomie, V.a. Serom	26.11.08	2	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	19.12.08	nein	gebessert
CONKO-006-005-006	Gem+Placebo	68	m	Arrosionsblutung aus der A. hepatica communis	22.12.08	4	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	29.12.08	nein	tödlich
CONKO-006-209-005	Gem+Placebo	81	m	Fieberhafter Infekt unklarer Genese	25.01.09	0	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	28.01.09	nein	abgeklungen
CONKO-006-005-008	Gem+Placebo	73	w	Spondylodiszitis	23.03.09	3	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	30.03.09	nein	abgeklungen
CONKO-006-005-004	Gem+Placebo	61	w	Verdacht auf Ileus oder Perforation	02.04.09	3	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	11.04.09	nein	tödlich
CONKO-006-209-006	Gem+Placebo	56	m	Fieberschübe und Erbrechen	08.04.09	3	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	14.04.09	nein	abgeklungen
CONKO-006-005-009	Gem+Placebo	49	w	Aneurysma des Truncus coeliacus	14.04.09	3	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	16.04.09	nein	abgeklungen
CONKO-006-005-008	Gem+Placebo	73	w	Endokarditis	15.04.09	5	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	18.04.09	nein	tödlich
CONKO-006-066-001	Gem+Sorafenib	57	m	Abszess	28.04.09	3	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	02.05.09	nein	abgeklungen
CONKO-006-209-005	Gem+Placebo	81	m	Stauungspneumonie, Nephrolithiasis	01.05.09	3	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	08.05.09	nein	abgeklungen
CONKO-006-209-007	Gem+Sorafenib	74	m	Exsikkose mit Elektrolytentgleisung bei Erbrechen und Diarrhoe	20.05.09	3	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	28.05.09	nein	gebessert
CONKO-006-151-001	Gem+Placebo	55	m	Fieber unklaren Ursprungs	20.05.09	3	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	28.05.09	nein	abgeklungen
CONKO-006-208-002	Gem+Placebo	73	w	Synkope	04.06.09	3	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	04.06.09	nein	abgeklungen
CONKO-006-066-002	Gem+Sorafenib	71	m	Synkope	06.06.09	3	nein	nein	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	10.06.09	nein	tödlich
CONKO-006-214-001	Gem+Sorafenib	66	m	Fieber	08.07.09	3	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	30.07.09	nein	gebessert
CONKO-006-005-010	Gem+Sorafenib	62	w	Lungenödem bei hypertensiver Entgleisung	24.07.09	3	ja	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	12.09.09	nein	tödlich
CONKO-006-209-006	Gem+Placebo	57	m	Patellaquerfraktur links	23.08.09	0	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	28.08.09	ja	gebessert
CONKO-006-005-011	Gem+Sorafenib	39	m	Cholestase	17.01.10	2	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Dosis unverändert	23.01.10	nein	abgeklungen
CONKO-006-012-001	Gem+Placebo	60	w	akute Myalgien linker Oberschenkel, Kraftminderung	17.01.10	3	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	04.02.10	nein	nicht vollständig erholt

CONKO-006-005-014	Gem+Placebo	74	m	Herzrhythmusstörung	29.01.10	2	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	04.02.10	nein	abgeklungen
CONKO-006-212-001	Gem+Sorafenib	71	m	Pankreasinsuffizienz exokrin und endokrin	05.02.10	3	nein	nein	unbekannt	unbekannt	12.02.10	nein	abgeklungen
CONKO-006-066-004	Gem+Placebo	63	m	Herzinsuffizienz	23.02.10	3	nein	ja	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	01.03.10	nein	gebessert
CONKO-006-005-011	Gem+Sorafenib	39	m	Verdacht auf Ileus	18.03.10	4	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	28.04.10	nein	abgeklungen
CONKO-006-212-001	Gem+Sorafenib	71	m	Vorfußulcera bei pAVK IV	18.03.10	3	nein	nein	Abbruch der Therapie	Dosis unverändert	29.03.10	nein	gebessert
CONKO-006-214-002	Gem+Sorafenib	68	w	Cholestase mit Cholangiosepsis	07.05.10	4	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	22.06.10	nein	gebessert
CONKO-006-216-001	Gem+Placebo	62	w	Kardiale Dekompensation	19.06.10	2	nein	ja	Dosis unverändert	Dosis unverändert	22.06.10	nein	gebessert
CONKO-006-216-001	Gem+Placebo	62	w	Kardiale Dekompensation	30.06.10	3	ja	ja	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	23.07.10	nein	nicht vollständig erholt
CONKO-006-160-001	Gem+Placebo	52	w	Infektion	19.09.10	2	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	24.09.10	nein	abgeklungen
CONKO-006-214-004	Gem+Sorafenib	50	m	Blutung aus CT - Drainagestelle	06.10.10	2	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	08.10.10	nein	abgeklungen
CONKO-006-209-017	Gem+Placebo	65	m	cerebrale Medialischämie li.	21.01.11	3	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	02.02.11	nein	gebessert
CONKO-006-216-002	Gem+Placebo	45	w	Subileus	07.02.11	3	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	10.02.11	nein	abgeklungen
CONKO-006-058-003	Gem+Sorafenib	71	w	Oberbauchschmerzen, Inappetenz	13.02.11	2	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	02.03.11	ja	gebessert
CONKO-006-216-003	Gem+Placebo	73	m	Akute Atemnot	15.02.11	3	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	15.02.11	nein	gebessert
CONKO-006-209-015	Gem+Sorafenib	72	m	Intermittierende Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	18.02.11	3	nein	nein	Dosis unverändert	Dosisreduktion	25.02.11	ja	nicht vollständig erholt
CONKO-006-216-002	Gem+Placebo	45	w	Erbrechen bei Subileus	21.02.11	3	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	19.03.11	nein	gebessert
CONKO-006-141-001	Gem+Placebo	73	w	Leberinsuffizienz	24.04.11	2	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	27.04.11	nein	tödlich
CONKO-006-099-001	Gem+Sorafenib	67	m	AZ-Verschlechterung	24.05.11	2	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	01.06.11	nein	gebessert
CONKO-006-058-002	Gem+Placebo	72	w	Schmerzen Abdomen	11.07.11	3	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	14.07.11	nein	gebessert
CONKO-006-002-009	Gem+Sorafenib	53	w	thrombozytopenische Blutungen	16.07.11	3	ja	ja	Abbruch der Therapie	Dosis unverändert	18.07.11	nein	abgeklungen
CONKO-006-058-002	Gem+Placebo	72	w	Schmerzen Abdomen	20.07.11	3	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	28.07.11	nein	gebessert
CONKO-006-209-020	Gem+Sorafenib	71	w	Cholangitis	20.07.11	2	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	22.07.11	nein	gebessert
CONKO-006-175-004	Gem+Sorafenib	51	w	Muskelschmerzen Beine	28.07.11	3	ja	nein	Dosisreduktion	Dosis unverändert	01.08.11	nein	abgeklungen
CONKO-006-218-005	Gem+Sorafenib	56	m	Periproktischer Abszess	22.11.11	3	ja	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	28.11.11	nein	unbekannt

CONKO-006-058-004	Gem+Placebo	49	m	Erysipel des rechten Unterschenkel mit Lymphangitis bei Z.n. Verletzung am Unterschenkel	14.02.12	3	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	19.02.12	nein	abgeklungen
CONKO-006-005-019	Gem+Sorafenib	52	m	Cholestase	15.02.12	2	ja	ja	Dosisreduktion	Abbruch der Therapie	20.03.12	nein	abgeklungen
CONKO-006-058-006	Gem+Sorafenib	68	m	Makulopapulöses Exanthem am gesamten Integument	18.02.12	3	ja	ja	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	05.03.12	ja	gebessert
CONKO-006-005-020	Gem+Sorafenib	56	w	Erysipel	20.04.12	2	ja	nein	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	26.04.12	nein	abgeklungen
CONKO-006-058-007	Gem+Sorafenib	52	w	Pankreasfistel mit bakterieller Superinfektion mit Staphyl. Epidermidis	24.05.12	3	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	31.05.12	nein	abgeklungen
CONKO-006-209-023	Gem+Placebo	69	m	subkutanes Serom am re. Wundrand mit Wundabflussstauung	27.06.12	0	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	30.06.12	nein	abgeklungen
CONKO-006-227-002	Gem+Placebo	65	m	akuter ST-Hebungsmyokardinfarkt infero-posterolateral	06.09.12	3	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	14.09.12	nein	nicht vollständig erholt
CONKO-006-209-021	Gem+Placebo	69	m	Vasculitis	24.09.12	3	ja	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	28.09.12	ja	abgeklungen
CONKO-006-209-024	Gem+Sorafenib	67	w	Dyspnoe	14.10.12	2	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	18.10.12	nein	tödlich
CONKO-006-128-001	Gem+Sorafenib	59	m	Akute kompensierte Ischämie des re. Beines	29.10.12	3	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	31.10.12	nein	nicht vollständig erholt
CONKO-006-116-001	Gem+Sorafenib	46	m	Obstipation	04.11.12	3	ja	ja	Dosis unverändert	Dosis unverändert	06.11.12	nein	abgeklungen
CONKO-006-209-026	Gem+Sorafenib	78	m	Sturz auf das Gesicht	19.12.12	2	nein	nein	Dosis unverändert	Dosisreduktion	21.12.12	nein	abgeklungen
CONKO-006-209-026	Gem+Sorafenib	79	m	Diarrhoe, Elektrolytverschiebung, Clostridium difficile-Infektion	13.01.13	2	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	29.01.13	nein	gebessert
CONKO-006-220-002	Gem+Sorafenib	75	w	Vorhofflimmern	04.03.13	3	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	05.03.13	nein	abgeklungen
CONKO-006-228-001	Gem+Placebo	55	m	Pleuraergüsse bds., akute Dyspnoe	08.04.13	3	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Abbruch der Therapie	24.04.13	ja	gebessert
CONKO-006-209-028	Gem+Placebo	60	w	beginnendes Nierenversagen	02.07.13	2	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	12.07.13	nein	gebessert
CONKO-006-220-002	Gem+Sorafenib	76	w	Hypertensive Entgleisung	15.08.13	3	ja	nein	Unterbrechung der Therapie	Dosis unverändert	16.08.13	nein	gebessert
CONKO-006-008-004	Gem+Sorafenib	49	w	Hypokaliämie und Kachexie	31.10.13	3	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	05.11.13	nein	gebessert
CONKO-006-008-004	Gem+Sorafenib	50	w	Kachexie, ansteigende Entzündungsparameter	17.01.14	3	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	22.01.14	nein	gebessert

				bei desaströsem Zahnstatus									
CONKO-006-153-004	Gem+Placebo	57	m	akutes Abdomen	12.06.14	3	nein	nein	Therapie protokollgerecht beendet	Therapie protokollgerecht beendet	08.07.14	nein	abgeklungen
CONKO-006-209-029	Gem+Placebo	73	w	Herzrhythmusstörungen	01.08.14	2	ja	nein	Abbruch der Therapie	Dosis unverändert	03.08.14	nein	gebessert