

<b>Name of sponsor/company:</b> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsstr. 1 40225 Düsseldorf		Individual study table referring to part of the dossier  Volume:  Page:	(For National Authority Use only)																				
<b>Name of finished product:</b> Nexavar® (2 x 400 mg/Tag)																							
<b>Name of active ingredient:</b> Sorafenib																							
<b>Title of study:</b> Phase II Studie zur Untersuchung von transarterieller Chemoembolisation (TACE) in Kombination mit Sorafenib zur Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms (HCC)																							
<b>Versions of study protocol:</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nachträgliche Änderung</th> <th>Prüfplanversion (Datum)</th> <th>Genehmigung (Datum)</th> <th>Beschreibung der nachträglichen Änderung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Version 1.1(06.07.2007)</td> <td>18.07.2007</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Amendment 1 (12.02.2008)</td> <td>Version 1</td> <td>31.3.2008</td> <td>           1.) Zulassung des Zytostatikums Epirubicin bei TACE aufgrund lokaler Präferenzen            2.) Zulassung von Polyvinylalkoholteilchen (PVA) zur TACE-Optimierung            3.) Informationen zur „Überlebensrate“ können nach Studienende auch per Mail oder telefonisch eingeholt werden            4.) Fortführung der Behandlung mit Sorafenib mögliche solange:              - keine Beobachtung einer Tumorprogression              - Absetzen von Sorafenib aus anderen Gründen notwendig wird              - eine weitere TACE geplant ist            5.) Spezifizierung der MRT-Untersuchungen zur Optimierung resultierender Ergebnisse            6.) Es werden weitere Prüfzentren einbezogen.         </td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>05.01.2010</td> <td>Rekrutierungsstopp</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>15.09.2010</td> <td>Studienabbruch</td> </tr> </tbody> </table>				Nachträgliche Änderung	Prüfplanversion (Datum)	Genehmigung (Datum)	Beschreibung der nachträglichen Änderung		Version 1.1(06.07.2007)	18.07.2007		Amendment 1 (12.02.2008)	Version 1	31.3.2008	1.) Zulassung des Zytostatikums Epirubicin bei TACE aufgrund lokaler Präferenzen 2.) Zulassung von Polyvinylalkoholteilchen (PVA) zur TACE-Optimierung 3.) Informationen zur „Überlebensrate“ können nach Studienende auch per Mail oder telefonisch eingeholt werden 4.) Fortführung der Behandlung mit Sorafenib mögliche solange: - keine Beobachtung einer Tumorprogression - Absetzen von Sorafenib aus anderen Gründen notwendig wird - eine weitere TACE geplant ist 5.) Spezifizierung der MRT-Untersuchungen zur Optimierung resultierender Ergebnisse 6.) Es werden weitere Prüfzentren einbezogen.			05.01.2010	Rekrutierungsstopp			15.09.2010	Studienabbruch
Nachträgliche Änderung	Prüfplanversion (Datum)	Genehmigung (Datum)	Beschreibung der nachträglichen Änderung																				
	Version 1.1(06.07.2007)	18.07.2007																					
Amendment 1 (12.02.2008)	Version 1	31.3.2008	1.) Zulassung des Zytostatikums Epirubicin bei TACE aufgrund lokaler Präferenzen 2.) Zulassung von Polyvinylalkoholteilchen (PVA) zur TACE-Optimierung 3.) Informationen zur „Überlebensrate“ können nach Studienende auch per Mail oder telefonisch eingeholt werden 4.) Fortführung der Behandlung mit Sorafenib mögliche solange: - keine Beobachtung einer Tumorprogression - Absetzen von Sorafenib aus anderen Gründen notwendig wird - eine weitere TACE geplant ist 5.) Spezifizierung der MRT-Untersuchungen zur Optimierung resultierender Ergebnisse 6.) Es werden weitere Prüfzentren einbezogen.																				
		05.01.2010	Rekrutierungsstopp																				
		15.09.2010	Studienabbruch																				
<b>Registration numbers:</b> BfArM/PEI (Vorlagennummer):4033026 EudraCT:2007-000730-40																							
<b>Investigators:</b> Prof. Dr. med. A. Erhardt-Düsseldorf (Leiter der klinischen Prüfung) Prof. Dr. med. Michael Gregor, Tübingen; Dr. med. Matthias Dollinger, Halle-Wittenberg; Dr. med. Philip Hilgard, Essen; Prof. Dr. med. Johann Scherübl, Berlin; Prof. Dr. med. Eckart Schott, Berlin; PD Dr. med. Reiner Wiest, Regensburg; Prof. Dr. med. Heinz-Gert Höffkes, Fulda; PD Dr. med. Götz von Wichert, Ulm; PD Dr. med. Frank Thomas Kolligs, München; Dr. med. Peter Buggisch, Hamburg; Prof. Dr. med. Wolf Bechstein, Frankfurt am Main; Dr. med. Marcus Schuchmann, Mainz; PD Dr. med. Rädle, Homburg																							

<b>Name of sponsor/company:</b> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsstr. 1 40225 Düsseldorf	Individual study table referring to part of the dossier  Volume:  Page:	(For National Authority Use only)
<b>Name of finished product:</b> Nexavar® (2 x 400 mg/Tag)		
<b>Name of active ingredient:</b> Sorafenib		
<b>Study centre(s):</b>		
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie Direktor: Prof. Dr. D. Häussinger Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf	Universitätsklinikum Tübingen Innere Medizin I Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten Ottfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen	
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I Zentrum für Innere Medizin Ernst-Grube-Str. 40 06120 Halle	Universitätsklinikum Essen Zentrum für Innere Medizin I Hufelandstr.55 45122 Essen	
Vivantes, Netzwerk für Gesundheit GmbH, Klinikum am Urban Klinik für Innere Medizin – Gastroenterologie u. Gastrointestinale Onkologie Dieffenbachstr. 1 10967 Berlin	Charite Campus Virchow-Klinikum Med. Klinik m. S. Hepatologie u. Gastroenterologie & interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum: Endokrinologie, Diabetes u. Stoffwechsel Augustenburger Platz 1 13353 Berlin	
Klinikum der Universität Regensburg Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I Franz-Joseph-Strauss Allee 11 93042 Regensburg	Klinikum Fulda gAG Tumorklinik, Hämatologie u. Internistische Onkologie Pacelliallee 4 36043 Fulda	
Klinikum Fulda gAG Tumorklinik, Hämatologie u. Internistische Onkologie Pacelliallee 4 36043 Fulda	Klinikum der Universität München-Großhadern Medizinische Klinik und Poliklinik II Marchioninistr. 15 81377 München	
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf I Medizinische Klinik und Poliklinik Abteilung Gastroenterologie Martinistr. 52 20246 Hamburg	Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Klinikum für Allgemein- und Gefäßchirurgie Theodor-Stern-Kai-Str. 7 60590 Frankfurt am Main	
Johannes-Gutenberg-Universität Medizinische Klinik und Poliklinik I Langenbeckstr. 1 55131 Mainz	Universitätsklinikum des Saarlandes Innere Medizin II Kirrberger Str. Geb.41 66421 Homburg/Saar	
<b>Publication (reference):</b> AASLD 2009 (Chicago) – Abstract 1675 EASL 2011 – oral presentation (Das Manuskript zur Studie wurde zur Publikation bei der Zeitschrift „Liver International“ eingereicht und befindet sich im Review (LivInt-13-00468)		
<b>Studies period (years):</b> Beginn: Dezember 2007 Ende: 05.01.2010 – Rekrutierungsende 15.09.2010 – Abbruch der Studie	<b>Phase of development:</b> Phase II	
<b>Objectives:</b> Für Patienten mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom, bei denen weder eine Resektion noch eine Lebertransplantation möglich ist, die aber keine extrahepatischen Manifestationen aufweisen, stellt eine lokale Behandlung mit TACE die Standardbehandlung dar. Eine Interimsanalyse mit 602 Patienten einer internationalen placebo-kontrollierten, randomisierten Phase III Studie mit Sorafenib bei Patienten mit HCC zeigte einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Sorafenibarm. Die vorliegende Studie wird geplant, um die Kombination von TACE und Sorafenib zu untersuchen.		

<b>Name of sponsor/company:</b> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsstr. 1 40225 Düsseldorf	Individual study table referring to part of the dossier  Volume:  Page:	(For National Authority Use only)
<b>Name of finished product:</b> Nexavar® (2 x 400 mg/Tag)		
<b>Name of active ingredient:</b> Sorafenib		
<b>Methodology:</b> Nicht-randomisierte, offene, multizentrische Studie mit einem Behandlungsarm		
<b>Number of patients</b> (planned and analyzed): Geplante Fallzahl: n=72 Eingeschlossene Patienten: n=45 Ausgewertete Patienten: n=43 Ausgeschlossene Patienten: n=2		
<b>Diagnosis and main criteria for inclusion:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit histologisch bestätigtem HCC, die nicht für eine Resektion oder eine Lebertransplantation geeignet sind (&gt; 3 Tumore &gt; 3 cm oder 1 Tumor &gt; 5 cm; vaskuläre Invasion; entsprechend dem intermediale Stadium nach den BCLC Staging-Kriterien)</li> <li>2. Patienten mit messbarer Erkrankung nach RECIST</li> <li>3. Performance Status ECOG 0-2</li> <li>4. Patienten ohne vorherige Behandlung des HCC Normale Organ- und Knochenmarksfunktion definiert wie folgt:</li> <li>5. Hämatopoetisch: absolute Neutrophilenzahl &gt; 1.500/mm<sup>3</sup>, Thrombozytenzahl &gt; 100.000/mm<sup>3</sup>, Hämoglobin &gt; 9g/dl</li> <li>6. INR &lt; 1,5 ULN und PTT im Normbereich</li> <li>7. Hepatisch: AST oder ALT &lt; 5 x ULN, alkalische Phosphatase &lt; 4 x ULN</li> <li>8. Renal: Serumkreatinin &lt; 1,5 x ULN</li> </ol>		
<b>Test product, dose and mode of administration, batch number:</b> Sorafenib: 2 x 400 mg/Tag TACE mit Lipiodol, 50 mg Doxorubicin and PVA (polyvinyl alcohol) –Partikeln.		
<b>Duration of treatment:</b> Sorafenib: (2 x 400 mg/Tag) bis zum Auftreten einer Progression (PD), nicht tolerierbarer Toxizität, Wunsch des Patienten, andere Gründe, aufgrund derer eine Weiterbehandlung nicht im besten Interesse des Patienten wäre. TACE: nach klinischer Indikation, erstmalig nach mds. zweiwöchiger Behandlung mit Sorafenib. Sorafenib wird mds. 3 Tage vor TACE unterbrochen und kann erst nach Laborwertkontrolle wieder aufgenommen werden. Wiederholung möglich bis Krankheit weiter allgemein fortschreitet (Ausnahmen siehe Protokoll). Zeitpunkt: Möglichst 2 Wochen nach MRT, welches 6 Wochen nach jedem TACE stattfindet.		
<b>Reference therapy, dose and mode of administration, batch number:</b> KEINE		
<b>Criteria for evaluation:</b> Primärer Endpunkt: Bestimmung der Zeit bis zur Progression (TTP) Sekundärer Endpunkt: Bestimmung des/der <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gesamtüberlebens (OS)</li> <li>– Krankheitskontrollraten (DCR: CR, PR oder SD als bestes Ansprechen (BOR))</li> <li>– progressionsfreien Überlebens (PFS)</li> <li>– Gesamtzahl der TACE-Zyklen</li> <li>– Sicherheitsprofile</li> </ul>		
<b>Statistical methods:</b> Alle eingeschlossenen Patienten werden in der intent-to-treat (ITT) Analyse ausgewertet. Davon ausgenommen sind nur solche Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben. Diese werden einzeln beschrieben und von allen Analysen ausgeschlossen. Es werden die üblichen beschreibenden statistischen Methoden verwendet. Die Ergebnisse zu den Variablen, bei denen die Zeit bis zu einem Ereignis ausgewertet wird (TTP, PFS, OS), werden nach der Methode von Kaplan-Meier dargestellt. Es werden 2-seitige 90% Konfidenzintervalle für die mediane Zeit bis zu dem Ereignis sowie für die Anteile der Patienten, die den Endpunkt zu bestimmten, sinnvollen Zeitpunkten (z.B. 1 Jahr) noch nicht erreicht haben, und für die DCR berechnet.		
<b>Summary – Conclusions:</b> <b>Efficacy Results:</b> <b>Zeit bis zur Progression (TTP) und progressionsfreie Überlebensrate (PFS):</b> Die TTP wurde basierend auf 14 Ereignissen gemäß den EASL-Kriterien, sowie 10 Ereignissen basierend auf RECIST-Kriterien evaluiert. Demnach betrug die TTP 16,4 Monate (95% CI: 10,7–∞) nach den EASL-Kriterien und 16,5 Monate		

<b>Name of sponsor/company:</b> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsstr. 1 40225 Düsseldorf	Individual study table referring to part of the dossier  Volume:  Page:	(For National Authority Use only)
<b>Name of finished product:</b> Nexavar® (2 x 400 mg/Tag)		
<b>Name of active ingredient:</b> Sorafenib		

(95% CI: 12.9–∞) nach den RECIST-Kriterien.  
 Die PFS betrug 12,9 Monate (95% CI: 6.5–∞) (EASL) bzw. 14,4 Monate (95% CI: 12.9–∞) (RECIST), basierend auf 19 (EASL) bzw. 15 (RECIST) Ereignissen.

**Die mittlere Überlebensrate** der Patienten betrug 20.1 Monate (95% CI: 17.6-24.7). Fünf Patienten (12%) starben während der Studie.

**Krankheitskontrollraten:**  
 Die Bewertung der Krankheit erfolgte nach den RECIST-Kriterien basierend auf den Daten von 37 Patienten (6 weitere eingeschlossene Patienten beendeten die Studie vor der ersten MRI-Untersuchung – siehe ITT-Daten unten).  
 Die DCR nach RECIST betrug 91,9%. (0% CRs, 5.4% PRs und 86.5% SDs). Nach EASL betrug die DCR 86.5% (8.1% CRs, 48.7% PRs, 29.7% SDs)

**In der ITT-Population** (n=43) wurde folgendes ermittelt: CRs: (7%; 0%); PRs (41.8%; 4.6%); SDs (25.6%; 74.4%) ; PDs (11.6%; 7%) jeweils nach EASL und RECIST-Kriterien.

Ein Patient, der eine teilweise Remission entwickelte, konnte einer Radiofrequenz-Ablation unterzogen werden. Zwei weitere Patienten wurden im Laufe der Studie nach den RECIST-Kriterien als transplantationsgeeignet eingestuft und bei einem weiteren Patient, der nach RECIST ein SD entwickelte, verkleinerte sich der Tumordurchmesser tatsächlich um 23%. Bei diesen drei Patienten wurde dann eine Lebertransplantation vorgenommen.

**Safetyresults:**  
 Es traten insgesamt 360 AE's während der Studie auf. 37 AE's standen in Zusammenhang mit TACE (10,3%) und 213 AE's wurden mit Sorafenib in Beziehung gesetzt. Gastrointestinale Störungen waren in 10% der Patienten das am häufigsten auftretende AE.  
 39 SAE's traten während der Studie auf. Die meisten der SAE's (n=12, 30,8%) standen sowohl mit TACE als auch mit Sorafenib in Zusammenhang. 7 SAE's (17,9%) wurden nur durch Sorafenib ausgelöst, 3 SAE's (7,7%) nur durch TACE.

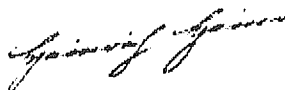
Die Toxizität entsprach weitgehend der bei der Einnahme von Sorafenib beschriebenen Toxizität. Die Mehrzahl der AEs entsprach in Grad und Häufigkeit den in der Zulassungsstudie für Sorafenib beschriebenen AEs. TACE assoziierte AEs wie Ascites und Leberabszesse entsprachen den in der Literatur beschriebenen AEs. Insgesamt ergab sich keine additive Toxizität durch die Kombination der beiden Therapien.

**Conclusion:**  
 Die Kombination von TACE mit Sorafenib wird von den Patienten toleriert und ist assoziiert mit einer Verbesserung der Ansprechrate, des TTP (Zeit bis zur Progression) und des OS (Gesamtüberleben) und stellt möglicherweise eine palliative oder eine adjuvante Behandlung bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom dar.

Interessanterweise konnten bei vier der 43 Patienten (9%) das hepatozelluläre Karzinom entweder mit einer Radiofrequenz-Ablation oder einer Lebertransplantation entfernt werden, obwohl sie bei Studienbeginn nicht für diesen Eingriff in Frage kamen (s. Einschlusskriterien). So könnte die Kombinationstherapie mit TACE und Sorafenib nicht nur eine wirksame palliative, sondern auch eine vielversprechende neoadjuvante Behandlungsoption darstellen.

Date of Report: 11.Juni 2013  
 Author: Koordinierungszentrum für Klinische Studien Düsseldorf/DS, AK, 10. Juni 2013

Approved: Prof. Dr. med. A. Erhardt (LKP) \_\_\_\_\_



HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

## Ergebnisbericht nach §42b des AMG



<b>Name of sponsor/company:</b> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsstr. 1 40225 Düsseldorf	Individual study table referring to part of the dossier  Volume:  Page:	(For National Authority Use only)
<b>Name of finished product:</b> Nexavar® (2 x 400 mg/Tag)		
<b>Name of active ingredient:</b> Sorafenib		

(95% CI: 12.9-∞) nach den RECIST-Kriterien.  
 Die PFS betrug 12,9 Monate (95% CI: 6.5-∞) (EASL) bzw. 14,4 Monate (95% CI: 12.9-∞) (RECIST), basierend auf 19 (EASL) bzw. 15 (RECIST) Ereignissen.

Die mittlere Überlebensrate der Patienten betrug 20.1 Monate (95% CI: 17.6-24.7). Fünf Patienten (12%) starben während der Studie.

**Krankheitskontrollraten:**  
 Die Bewertung der Krankheit erfolgte nach den RECIST-Kriterien basierend auf den Daten von 37 Patienten (6 weitere eingeschlossene Patienten beendeten die Studie vor der ersten MRI-Untersuchung – siehe ITT-Daten unten).  
 Die DCR nach RECIST betrug 91,9%. (0% CRs, 5.4% PRs und 86.5% SDs). Nach EASL betrug die DCR 86.5% (8.1% CRs, 48.7% PRs, 29.7% SDs)

In der ITT-Population (n=43) wurde folgendes ermittelt: CRs: (7%; 0%); PRs (41.8%; 4.6%); SDs (25.6%; 74.4%); PDs (11.6%; 7%) jeweils nach EASL und RECIST-Kriterien.

Ein Patient, der eine teilweise Remission entwickelte, konnte einer Radiofrequenz-Ablation unterzogen werden. Zwei weitere Patienten wurden im Laufe der Studie nach den RECIST-Kriterien als transplantationsgeeignet eingestuft und bei einem weiteren Patient, der nach RECIST ein SD entwickelte, verkleinerte sich der Tumordurchmesser tatsächlich um 23%. Bei diesen drei Patienten wurde dann eine Lebertransplantation vorgenommen.

**Safety results:**  
 Es traten insgesamt 360 AE's während der Studie auf, 37 AE's standen in Zusammenhang mit TACE (10,3%) und 213 AE's wurden mit Sorafenib in Beziehung gesetzt. Gastrointestinale Störungen waren in 10% der Patienten das am häufigsten auftretende AE.  
 39 SAE's traten während der Studie auf. Die meisten der SAE's (n=12, 30,8%) standen sowohl mit TACE als auch mit Sorafenib in Zusammenhang. 7 SAE's (17,9%) wurden nur durch Sorafenib ausgelöst, 3 SAE's (7,7%) nur durch TACE.

Die Toxizität entsprach weitgehend der bei der Einnahme von Sorafenib beschriebenen Toxizität. Die Mehrzahl der AEs entsprach in Grad und Häufigkeit den in der Zulassungsstudie für Sorafenib beschriebenen AEs. TACE assoziierte AEs wie Ascites und Leberabszesse entsprachen den in der Literatur beschriebenen AEs. Insgesamt ergab sich keine additive Toxizität durch die Kombination der beiden Therapien.

**Conclusion:**  
 Die Kombination von TACE mit Sorafenib wird von den Patienten toleriert und ist assoziiert mit einer Verbesserung der Ansprechrate, des TTP (Zeit bis zur Progression) und des OS (Gesamtüberleben) und stellt möglicherweise eine palliative oder eine adjuvante Behandlung bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom dar.

Interessanterweise konnten bei vier der 43 Patienten (9%) das hepatozelluläre Karzinom entweder mit einer Radiofrequenz-Ablation oder einer Lebertransplantation entfernt werden, obwohl sie bei Studienbeginn nicht für diesen Eingriff in Frage kamen (s. Einschlusskriterien). So könnte die Kombinationstherapie mit TACE und Sorafenib nicht nur eine wirksame palliative, sondern auch eine vielversprechende neoadjuvante Behandlungsoption darstellen.

Date of Report: 11. Juni 2013  
 Author: Koordinierungszentrum für Klinische Studien Düsseldorf/DS, AK, 10. Juni 2013

Approved: Prof. Dr. med. A. Erhardt (LKP) 