

Klinischer Studienreport

Studientitel: Induktionschemotherapie und Chemoradiotherapie jeweils in Kombination mit Cetuximab bei Patienten mit nicht-metastasiertem Ösophaguskarzinom

Studienphase: II

Protokoll Nummer: AGMT_ECa

EudraCT: 2008-001016-21

Coordinating Investigator: Univ. Prof. Dr. Wolfgang Eisterer
Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck
Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck
Tel. 0512 504 23333
eMail: wolfgang.eisterer@i-med.ac.at

Sponsor: AGMT gemeinnützige GmbH
Nußdorfer Platz 8, 1190 Wien
Prim. Univ-Prof. Dr. Richard Greil

Sponsor Kontakt: Dr. Daniela Wolkersdorfer
Tel.: 0664 1422504
eMail: d.wolkersdorfer@agmt.at

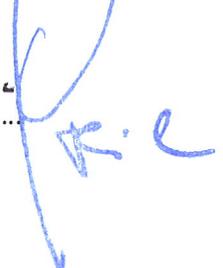
Studienbeginn (FPI) 05.09.2008

Studienende (LPO) 01.03.2012

Clinical Project Manager, AGMT:
Mag. Alexandra Keuschnig

19.03.2012 
.....
date, signature

Head of AGMT:
Prim. Univ-Prof. Dr. Richard Greil

30. März 2012 
.....
date, signature

Coordinating Investigator:
Univ. Prof. Dr. Wolfgang Eisterer

26.3.12 
.....
date, signature

Inhalt

1. ETHIK	3
2. INVESTIGATOR UND ADMINISTRATIVE STUDIENSTRUKTUR	3
3. RATIONALE DER STUDIE.....	3
4. PRÜFPLAN.....	3
5. BEHANDLUNGSSCHEMA	5
6. STATISTIK.....	5
7. WIRSAMKEITSEVALUIERUNG	5
8. SAFETY EVALUATION	6

1. ETHIK

Die Studie sowie die Archivierung der Dokumente wurden in Übereinstimmung mit GCP, den lokalen Gesetzen und den Abkommen von Helsinki durchgeführt.

Das Protokoll wurde von den lokalen Ethikkommissionen geprüft und die Patienteninformation wurde von allen Patienten GCP konform unterzeichnet.

2. INVESTIGATOR UND ADMINISTRATIVE STUDIENSTRUKTUR

Coordinating Investigator: Univ. Prof. Dr. Wolfgang Eisterer

Die Liste der teilnehmenden Prüfvärzte ist im Anhang zu finden.

3. RATIONALE DER STUDIE

Das Ziel der Studie liegt in der Prüfung der Durchführbarkeit einer 3-Stufentherapie inklusive eines EGFR-Antikörpers bei Patienten mit potentiell resektablem Ösophaguskarzinom mit Evaluierung der objektiven Ansprechrate auf die präoperative Therapie.

Die konzeptionelle Strategie der Studie basiert auf den folgenden Elementen:

1. Durchführung einer Induktionschemotherapie mit Cetuximab, um den Primärtumor zu verkleinern und das Auftreten von Mikrometastasen zu verhindern bzw. zu verzögern
2. Durchführung einer präoperativen Radiochemotherapie zur Erhöhung der R0-Resektionsrate und Verhinderung des Auftretens eines Lokalrezidivs
3. Erhöhung der Radiosensitivität der Tumorzellen durch Kombination mit Cetuximab
4. Chirurgische Entfernung des lokoregionären Primärtumors bzw. definitive Radiochemotherapie bei Inoperabilität.

4. PRÜFPLAN

4.1 Studienziele

Primärer Studienendpunkt: Evaluierung der Sicherheit und Durchführbarkeit einer Induktionschemotherapie und Chemoradiotherapie bei Patienten mit nicht metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Sekundäre Studienendpunkte: Evaluierung des objektiven Tumoransprechens; Rate an pathologischer Vollremission; Operabilität; Evaluierung der Toxizität (NCI Toxizitätskriterien; Evaluierung der Lebensqualität durch EORTC-QoL Fragebögen).

4.2 Einschlusskriterien

- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Histologisch gesichertes Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom)
- Messbare, nicht metastasierte Erkrankung (uT2-4)
- Keine Vorbehandlung (Chemotherapie, Radiotherapie oder Chirurgie)
- Lebenserwartung > 3 Monate
- Alter über 18 Jahre
- WHO Status < 2
- Negativer Schwangerschaftstest (nur für weibliche Patienten; Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen eine adäquate Kontrazeption anwenden)
- Hämatologischer Status: Neutrophile > $1,5 \times 10^9/l$ Thrombozyten > $100 \times 10^9/l$
- Nierenfunktion: Serumkreatinin: < 1,5 x Erhöhung des oberen Normwertes
- Leberfunktion: Alkalische Phosphatase: < 2,5 x Erhöhung des oberen Normwertes; Total Bilirubinlevel < 1,5 x Erhöhung des oberen Normwertes

4.3 Ausschlusskriterien

- Schwangere oder stillende Frauen
- Gebärfähige Frauen ohne adäquate Kontrazeption
- Gleichzeitige antitumorale Behandlung außerhalb des Studienprotokolls
- Zervikales Ösophaguskarzinom oder Nachweis von Metastasen
- Teilnahme an anderen Studien
- Nachweis von bösartigen Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre erlaubt: kurativ behandelte Hauttumore (kein Melanom) und in situ Cervix-Karzinom
- Periphere Neuropathie (NCI CTC > Grad 1)
- Andere unkontrollierbare schwere nicht maligne Erkrankungen: Unkontrollierbare Herzinsuffizienz; Angina pectoris, Hypertonie oder Arrhythmien; Lebererkrankung; signifikante neurologische oder psychiatrische Vorerkrankung; aktive Infektion

4.4 Patientenzahl

Geplant waren maximal 50 Patienten mit histologisch gesichertem, nicht-metastasierten Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom). Gründe für mögliche Therapieabbrüche (drop out Patienten) sind Patientenwunsch, schlechte *compliance* oder das Herausnehmen aus der Studie aus medizinischen Gründen.

5. BEHANDLUNGSSCHEMA

5.1. Medikation

Induktion:

5FU 750 mg/m²/d C.I. i.v. d1-5, d29-33

Cisplatin 15 mg/m²/d i.v. d1-5, d29-33

Taxotere 75 mg/m²/d i.v. d1, d29

Cetuximab: 400 mg/m² i.v. d1

250mg/m² d8, d15, d22, d29, d36, d43, d50

Kombinierte Bestrahlung:

5FU 300 mg/m²/d C.I. i.v. an den Tagen der Strahlentherapie

Taxotere 15 mg/m²/d i.v. d57, d64, d71, d78

Cetuximab 250mg/m² d57, d64, d71, d78, d85

Radiotherapie 39,6 Gy TD (1,8 Gy fraktionierte Bestrahlung)

Resektion (falls operabel) oder definitive RT (inoperabel, 20 Gy)

5.2 Behandlungsdauer

17 Wochen (Induktion + Radiochemotherapie + Resektion)

17 Wochen (Induktion + Radiochemotherapie + definitive RT)

6. STATISTIK

Geplant war ein Vergleich mit Toxizitätsdaten einer eigenen Pilotstudie, die eine präoperative Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil und Radiochemotherapie mit Docetaxel und 5-Fluorouracil eingesetzt hat (Eisterer W. et al. Triple induction chemotherapy and chemoradiotherapy in locally advanced esophageal cancer. Final results of a multicenter phase II trial. Proc ASCO 2007, #4568.). Sämtliche im Studienverlauf erfassten Parameter werden entsprechend ihres Skalenniveaus deskriptiv analysiert. Das primäre Zielkriterium „Durchführbarkeit und Verträglichkeit der Kombinationstherapie“ wird anhand der Anzahl an Therapieabbrüchern, Therapieunterbrechungen, SAEs, Toxizitäten ebenfalls deskriptiv evaluiert. Die evaluierte Grad III und IV Toxizität des Therapieschemas wird deskriptiv ausgewertet. Die Dimensionen der EORTC Fragebögen werden entsprechend den EORTC Vorschriften berechnet und in einer Repeated-Measures ANOVA auf signifikante Veränderungen im Studienverlauf getestet.

7. WIRSAMKEITSEVALUIERUNG

Zwei Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Patient 1 (männlich) war zum Zeitpunkt des Studienstarts 63 Jahre alt. Beim zweiten Patienten handelte es sich um eine 66 jährige Frau.

Beide Patienten mussten die Studie aufgrund von Toxizitäten nach einem bzw. zwei Therapiezyklen abbrechen. Da die Studie bereits nach den ersten zwei Patienten beendet wurde, kann keine Aussage über die Wirksamkeit der Therapie getroffen werden.

8. SAFETY EVALUATION

Bei beiden in die Studie eingebrachten Patienten kam es bereits nach zwei bzw. einem Zyklus der Induktionschemotherapie mit Cetuximab zu unerwarteten gastrointestinalen Toxizitäten mit Diarrhö und Flüssigkeitsverlust, was zur Behandlung auf der Intensivstation führte. Der erste Patient verstarb in Folge an einer Sepsis. Der zweite Patient beendete die Studienteilnahme nach dem Auftreten dieser Toxizität.

Diese schweren Nebenwirkungen wurden mit der Induktionschemotherapie in Zusammenhang gebracht. Die Studie wurde am 23. Okt. 2009 „on hold“ gesetzt. Nach erneuter eingehender Prüfung des Risiko-Nutzen Verhältnisses wurde beschlossen, die Studie frühzeitig zu beenden. Es wurden keine weiteren Patienten in die Studie eingebracht.

Serious Adverse Events (SAEs) - Line Listing AGMT_ECa

Timeframe: 05.09.2008 to 01.03.2012

IMPs: Cetuximab (Erbix®)

Pat#: 01 Year of birth: 1945 Sex: Male

SAE Nr	Received	Event Term	Description	Onset Date	Outcome	Outc. Date	SUSAR	SUSAR Date	Relation
A100013	25.09.2008	Neutropenia	Patient started first cycle of the AGMT-ECa study on 08-Sep-2008 to 14-Sep-2008. According to protocol patient received Cetuximab 250 mg/m ² cycle 1, day 8 on 15-Sep-2008. On 22-Sep-2008 we got the message from patient's local hospital that our patient was hospitalised on 16-Sep-2008 due to neutropenia and enteritis.	16.09.2008	Resolved	23.09.2008	No		Related
A100014 a	15.10.2008	Sepsis	Patient was hospitalised in intensive care unit of local hospital (St.Johann/Tirol) on 13-Oct-2008. Patient suffered from diarrhea, febrile neutropenia and sepsis. Patient was transferred to intensive care unit of University hospital Salzburg on 14-Oct-2008. Intubated patient was treated with 0,7 µg/kg/min Arterenol, Antibiotics, Hydrocortison, Neupogen. Hemofiltration was started on 15-Oct-2008. Patient could not be treated with blood products due to his religious opinion. Patient was re-transferred to St. Johann (04-Nov-2008 to 06-Nov-2008). On 06-Nov 2008 patient was transferred to Univ. hospital Innsbruck. There patient died on 19-Nov-2008 despite of intensive care treatment due to therapy-refractory multiple organ failure. Treatment procedure: Hemofiltration: 15-Oct-2008 to 25-Oct-2008 Erypo 4000IE: 15-Oct-2008 to 19-Nov-2008 Intubation: 15-Oct-2008 to 30-Oct-2008 Antibiotics: 15-Oct-2008 to 19-Nov-2008	13.10.2008	Fatal	19.11.2008	Yes	21.10.2008	Related

Pat#: 01

Year of birth: 1945 Sex: Male

SAE Nr	Received	Event Term	Description	Onset Date	Outcome	Outc. Date	SUSAR	SUSAR Date	Relation
A100014 b	15.10.2008	Diarrhea	Diarrhea grade 4, primarily related to 5-FU, but also to combination of cytosatics and antibody Cetuximab	13.10.2008	Resolved	18.11.2008	No		Related
A100014 c	15.10.2008	Febrile neutropenia	Febrile neutropenia grade 4, primarily related to 5-FU, but also to combination of cytosatics and antibody Cetuximab	13.10.2008	Resolved	18.11.2008	No		Related

Pat#: 02

Year of birth: 1941 Sex: Female

SAE Nr	Received	Event Term	Description	Onset Date	Outcome	Outc. Date	SUSAR	SUSAR Date	Relation
A100091	22.10.2009	Leucopenia IV	Patient was treated with the first cycle of chemotherapy from 13-Oct-2009 to 17-Oct-2009. Due to Leucopenia (grade IV) patient was not discharged from hospital. Cetuximab (cycle 1 day 8) was given per protocol on 20-Oct-2009. Secondary complication of leucopenia IV was massive enteritis with consecutive fluid loss and deterioration of hemodynamic parameters (SAE A100093). Due to low blood pressure and tachycardia the patient was transferred to intensive care unit on 22-Oct-2009. After fluid and noradrenalin treatment the patient quickly recovered and was transferred back to the regular ward. There antibiotics therapy was continued and the patient recovered slowly. Fluid loss and enteritis seem to be associated with 5-FU-chemotherapy and concomitant cetuximab treatment. The patient was taken of protocol on 11-Nov-2009. Patient was discharged on 11-Nov-2009 and is scheduled to receive radio-chemotherapy outside the protocol.	20.10.2009	Resolved	11.11.2009	No		Related

Pat#: 02 Year of birth: 1941 Sex: Female

SAE Nr	Received	Event Term	Description	Onset Date	Outcome	Outc. Date	SUSAR	SUSAR Date	Relation
A100093	28.10.2009	Diarrhea CTCAE grade IV	<p>Patient was leucopenic after the immunochemotherapy. She developed severe diarrhea requiring intensive care management with noradrenalin and sedacorone due to intermittent tachycardia. Noradrenalin could be withdrawn after 30 min and the patient stabilized by i.v. fluids and i.v. antibiotics. She was discharged from intensive care unit on 26-Oct-2009 and transferred back to the regular ward. There antibiotics therapy was continued and the patient recovered slowly. Fluid loss and enteritis seem to be associated with 5-FU-chemotherapy and concomitant cetuximab treatment. The patient was taken of protocol on 11-Nov-2009. Patient was discharged on 11-Nov-2009 and is scheduled to receive radio-chemotherapy outside the protocol.</p>	20.10.2009	Resolved	11.11.2009	Yes	29.10.2009	Related

Adverse Events (AEs) - Line Listing AGMT_ECa

Timeframe: 05.09.2008 to 01.03.2012

Number of patients: 2

Patient	Adverse Event	Beschreibung
01	Neutropenie	Neutropenie Grad 4 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 08.09.2008 bis 06.10.2008
01	Übelkeit/Erbrechen	Übelkeit/Erbrechen Grad 2 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 08.09.2008 bis 06.10.2008
01	Haarausfall	Haarausfall Grad 2 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 08.09.2008 bis 06.10.2008
01	Haut	Haut Grad 1 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 08.09.2008 bis 06.10.2008
01	Schluckstörung	Schluckstörung Grad 1 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 08.09.2008 bis 06.10.2008
01	Aphthae oral	Aphthae oral Grad 1 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 08.09.2008 bis 06.10.2008
01	Thrombozytopenie	Thrombozytopenie Grad 4 , während des 2. Zyklus im Zeitraum vom 06.10.2008 bis 19.11.2008
01	Hämoglobin	Hämoglobin Grad 4 , während des 2. Zyklus im Zeitraum vom 06.10.2008 bis 19.11.2008
01	Diarrhö	Diarrhö Grad 3 , während des 2. Zyklus im Zeitraum vom 06.10.2008 bis 19.11.2008
01	Haarausfall	Haarausfall Grad 2 , während des 2. Zyklus im Zeitraum vom 06.10.2008 bis 19.11.2008
01	Sepsis	Sepsis Grad 4 , während des 2. Zyklus im Zeitraum vom 06.10.2008 bis 19.11.2008
01	Leukozyten	Leukozyten Grad 3 , während des 2. Zyklus im Zeitraum vom 06.10.2008 bis 19.11.2008
02	Neutropenie	Neutropenie Grad 4 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 13.10.2009 bis 04.11.2009
02	Thrombopenie	Thrombopenie Grad 4 , während des 1. Zyklus in dem Zeitraum vom 13.10.2009 bis 04.11.2009
02	Hämoglobin	Hämoglobin Grad 3 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 13.10.2009 bis 04.11.2009
02	Mucositis	Mucositis Grad 2 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 13.10.2009 bis 04.11.2009
02	Diarrhö	Diarrhö Grad 4 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 13.10.2009 bis 04.11.2009
02	Haut	Haut Grad 1 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 13.10.2009 bis 04.11.2009
02	Schluckstörung	Schluckstörung Grad 2 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 13.10.2009 bis 04.11.2009
02	Hypokalzemie	Hypokalzemie Grad 4 , während des 1. Zyklus im Zeitraum vom 13.10.2009 bis 04.11.2009

Liste der teilnehmenden Prüfzentren

Studie: AGMT_ECa

Site#	Site	Department	Principal Investigator	Country
1	Medizinische Universität Innsbruck	Universitätsklinik für Innere Medizin: Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin	Univ.- Prof. Dr. Wolfgang Eisterer	Austria
2	Universitätsklinikum der PMU Salzburg	Universitätsklinik für Innere Medizin III	Prim. Univ. Prof. Dr. Richard Greil	Austria
3	Klinikum Wels- Grieskirchen	IV Interne Abteilung	Prim. Univ.- Prof. Dr. Josef Thaler	Austria
4	LKH Feldkirch	Radioonkologie	Prim. Univ.- Doz. Dr. Alexander de Vries	Austria
5	Medizinische Universität Graz	Klinische Abteilung für Onkologie	Univ.- Prof. Dr. Hellmut Samonigg	Austria
6	Krankenhaus Barmherzige Brüder St. Veit an der Glan	Abteilung für Innere Medizin	EOA Dr. Hans Jörg Neumann	Austria
7	LKH Leoben-Eisenerz	Department für Hämato- Onkologie	Univ.- Prof. Dr. Felix Keil	Austria