

Report Synopsis of Study

| | | |
|---|--|-----------------------------------|
| Name of Sponsor/Company: Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 WÜRZBURG Study Coordinator: Prof. Selma Ugurel ugurel_s@klinik.uni-wuerzburg.de | Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na ¹ Volume: na | (For National Authority Use only) |
| Name of Finished Product: <i>Cisplatin Lösung medac, Taxomedac, Ovastat, Gemedac, Alexan, Detimedac</i> | Page: na | |
| Name of Active Substance: <i>Cisplatin, Paclitaxel, Treosulfan, Gemcitabine, Cytarabin, Dacarbazine</i> | | |
| Title of Study ² : EudraCT-Nr: 2008-001686-28; Prüfplan-Code des Sponsors: 101.321-13/07 Prospectively randomized phase III study of an individualized sensitivity-directed combination chemotherapy versus DTIC as first-line treatment in stage IV metastatic melanoma. Individualisierte Kombinationstherapie nach ex-vivo Chemosensitivitätsprofil versus DTIC-Monochemotherapie als first-line Behandlung des fernmetastasierten Melanoms (AJCC Stadium IV). Kurztitel: ChemoSensMM Version 1.1 vom 09.05.2008; Version 2.0 vom 27.05.2009 (Amendment 1); Version 2.1 vom 31.07.2012 (Amendment 2) | | |
| Investigators: Prof. Dr. med. Hans F. Merk, Prof. Dr. med. Uwe Trefzer, Prof. Dr. med. Norbert Brockmeyer, Prof. Dr. med. Uwe Reinhold, Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf, Prof. Dr. med. Roland Kaufmann, Dr. med. Anett Milling, Prof. Dr. med. Ralf Gutzmer, PD Dr. med. Claudia Pföhler, PD Dr. med. Martin Kaatz, Prof. Dr. med. Axel Hauschild, Prof. Dr. med. Edgar Dippel, PD Dr. med. Patrick Terheyden, Prof. Dr. Martin Leverkus, Dr. med. Carmen Loquai, Prof. Dr. med. Jochen Utikal, Prof. Dr. med. Michael Hertl, Prof. Dr. med. Carola Berking, Prof. Dr. med. Cord Sunderkötter, Dr. med. Michael Fluck, Prof. Dr. med. Jens Ulrich, Prof. Dr. med. Claus Garbe, Dr. med. Anja Gesierich, Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis, Dr. med. Annette Stein, Prof. Dr. med. Rudolf Herbst, Prof. Dr. med. Michael Jünger, Dr. med. Thomas Haalck, Dr. med. Jessica Hassel, Prof. Dr. med. Rainer Rompel, Prof. Dr. med. Cornelia Mauch, Prof. Dr. med. Erwin Schulltz, PD Dr. med. Erika Richtig, Prof. Dr. med. Matthias Schmuth, Prof. Dr. med. Michael Binder, Prof. Dr. med. Rudolf Stadler | | |
| Study centre(s): AACHEN Hautklinik der RWTH, BERLIN Hautklinik der Charite, BOCHUM Hautklinik der Ruhr-Universität, BONN Dermatologisches Zentrum Bonn, ESSEN Universitäts-Hautklinik, FRANKFURT/MAIN Universitäts-Hautklinik, FRANKFURT/ODER Hautklinik am Rhön Klinikum Frankfurt/Oder, HANNOVER Universitäts-Hautklinik, HOMBURG/SAAR Universitäts-Hautklinik, JENA Universitäts-Hautklinik, KIEL Universitäts-Hautklinik, LUDWIGSHAFEN Klinikum Ludwigshafen, LÜBECK Universitäts-Hautklinik, MAGDEBURG Universitäts-Hautklinik, MAINZ Universitäts-Hautklinik, MANNHEIM Universitäts-Hautklinik, MARBURG Universitäts-Hautklinik, MÜNCHEN Hautklinik der LMU, MÜNSTER Universitäts-Hautklinik, MÜNSTER Fachklinik Hornheide, QUEDLINBURG Klinikum Quedlinburg, TÜBINGEN Universitäts-Hautklinik, WÜRZBURG Universitäts-Hautklinik, DESSAU Universitäts-Hautklinik, DRESDEN Universitäts-Hautklinik, ERFURT Hautklinik am Helios Klinikum Erfurt, GREIFSWALD Universitäts-Hautklinik, HAMBURG Universitäts-Hautklinik, HEIDELBERG Universitäts-Hautklinik, KASSEL Klinikum Kassel, KÖLN Universitäts-Hautklinik, NÜRNBERG Klinikum Nürnberg, GRAZ Universitäts-Hautklinik, INNSBRUCK Universitäts-Hautklinik, WIEN Universitäts-Hautklinik, MINDEN Klinikum Minden | | |
| Publication (reference): Die Ergebnisse der Studie sind bislang nicht publiziert. Nach Vorliegen der finalen Ergebnisse zum primären Studienendpunkt des krankheitsspezifischen Überlebens unter Einbezug des Mutationsstatus der untersuchten Patienten ist eine Publikation geplant; diese wird voraussichtlich bis Ende 2014 vorliegen. | | |

¹ Diese Angabe ist nur bei Einreichung in Zusammenhang mit einem Zulassungsdossier erforderlich.

² Es muss klar hervorgehen, dass die letzte Protokollversion einschließlich aller Amendments gemeint ist, die Amendments sind anzugeben und zu identifizieren.

| | | |
|--|--|-----------------------------------|
| Name of Sponsor/Company: Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 WÜRZBURG Study Coordinator: Prof. Selma Ugurel ugurel_s@klinik.uni-wuerzburg.de | Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na ¹ Volume: na | (For National Authority Use only) |
| Name of Finished Product: <i>Cisplatin Lösung medac, Taxomedac, Ovastat, Gemedac, Alexan, Detimedac</i> | Page: na | |
| Name of Active Substance: <i>Cisplatin, Paclitaxel, Treosulfan, Gemcitabine, Cytarabin, Dacarbazine</i> | | |
| | | |
| Studied period (years) ³ : <i>Date of first enrolment: 05.11.2008 Date of last completed: 19.10.2012 Die Studie wurde am 19.10.2012 aufgrund einer in 2011/2012 unerwartet langsamen Rekrutierung vorzeitig beendet. Die Studienlaufzeit betrug somit knapp 4 Jahre (3 Jahre und 11,5 Monate). Grund für diese langsame Rekrutierung war die veränderte Lage im Bereich klinischer Studien für die Indikation Melanom; diese ergab sich durch die unerwartete Entwicklung, klinische Prüfung und Zulassung neuer molekular zielgerichteter Medikamente (Ipilimumab; Vemurafenib; Dabrafenib) für die Indikation Melanom während der Laufzeit der Studie. Die überwiegende Zahl der Studienzentren nahmen an den klinischen Studien der Pharmaindustrie zur Prüfung dieser neuen Medikamente teil, so dass ein Grossteil der Patienten für die Rekrutierung der hier berichteten Studie verloren gingen. Somit verlangsamte sich die Studienrekrutierung in 2011/2012 auf unter 30% der erwarteten Rate.</i> | Phase of development: Prospektiv randomisierte Phase III Studie. | |
| Objectives: Ziel der Studie ist die prospektiv randomisierte Überprüfung (1) des prätherapeutisch bestimmten Chemosensitivitätsindex (BICSI) als prognostischem Marker des malignen Melanoms, und (2) der Überlegenheit einer individualisierten Kombinationstherapie nach ex-vivo Chemosensitivitätsprofil gegenüber einer Monotherapie mit DTIC beim fernermetastasierten Melanom. | | |
| Methodology: Nach Studieneinschluß wurde eine ex-vivo Chemosensitivitätstestung aus einer Tumorkläsion durchgeführt. Getestet wurden die folgenden Substanzkombinationen: Paclitaxel + Cisplatin, Treosulfan + Gemcitabine, Cytarabin + Gemcitabine. Nach Vorliegen des individuellen Chemosensitivitätsprofils (Testdauer ca. 1 Woche) erfolgte eine stratifizierte Randomisierung (Strata: Chemosensitivitätsindex (BICSI ≤ 100 versus BICSI > 100), Metastasenlokalisation+LDH (M1a/b versus M1c), Performance Index (ECOG = 0 versus ECOG = 1) in 2 Behandlungsarme (1:1): (A) individualisierte Kombinationstherapie nach Chemosensitivitätsprofil (Behandlung mit der nach BICSI ex-vivo wirksamsten Kombination aus Paclitaxel + Cisplatin, Treosulfan + Gemcitabine, bzw Cytarabin + Gemcitabine) (B) Monochemotherapie mit DTIC | | |

³ Hier sollen auch Studienunterbrechungen und vorzeitige Studienbeendigungen/Studienabbrüche unter Angabe der Gründe aufgeführt werden.

| | | |
|---|--|-----------------------------------|
| Name of Sponsor/Company: Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 WÜRZBURG Study Coordinator: Prof. Selma Ugurel ugurel_s@klinik.uni-wuerzburg.de | Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na ¹ Volume: na Page: na | (For National Authority Use only) |
| Name of Finished Product: <i>Cisplatin Lösung medac, Taxomedac, Ovastat, Gemedac, Alexan, Detimedac</i> | | |
| Name of Active Substance: <i>Cisplatin, Paclitaxel, Treosulfan, Gemcitabine, Cytarabin, Dacarbazine</i> | | |
| Number of patients (planned and analyzed): Die geplante zu rekrutierende Patientenzahl betrug 360. Diese Zahl wurde aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie nicht erreicht. Bis zum 19.10.2012 wurden insgesamt 285 Patienten rekrutiert. | | |
| Diagnosis and main criteria for inclusion: 1. Histologisch gesicherte Diagnose eines malignen Melanoms der Haut, der Schleimhäute, oder unbekannten Ursprungs (okkultes Primäris); kein primär okuläres Melanom (Uvea/Chorioidea). 2. Stadium IV nach AJCC, operativ nicht kurativ behandelbar. 3. Messbare Tumorparameter nach modifizierten RECIST (mindestens 1 Läsion mit Durchmesser von 1 cm im CT/MRT). 4. Keine chemotherapeutische Vorbehandlung im Stadium IV, eine andere Vortherapie (Immuntherapie, Targeted Agents) im Stadium IV erlaubt. 5. Tumorgewebe zur Sensitivitätstestung erreichbar (Biopsie - ca. 1 cm ³ Gewebematerial erforderlich; Organpunktion - ca. 5-6 Stanzzyylinder erforderlich); und Einverständnis des Patienten zur Gewebeentnahme und Untersuchung. 6. Ausschluß von Hirnmetastasen (CT / MRT) 7. ECOG Performance Status 0 oder 1 8. aktuelles Tumorstaging nicht älter als 14d vor Registrierung 9. Stop jeglicher antitumoraler Vortherapie 14d vor Registrierung 10. Alter ≥ 18 Jahre 11. Ausschuß aktuell vorliegender Zweitneoplasien (außer epithelialer Tumoren der Haut) 12. adäquate Laborparameter: - absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1.5 x 10 ⁹ /l - Thrombozyten ≥ 100 x 10 ⁹ /l - Hämoglobin ≥ 9 g/dl - Harnstoff und Kreatinin ≤ 2x obere Normgrenze - totales und direktes Bilirubin ≤ 2x obere Normgrenze - GOT oder GPT ≤ 2.5x obere Normgrenze; bzw. ≤ 5x obere Normgrenze bei Vorliegen von Lebermetastasen 13. adäquate Kontrazeption bei Frauen und Männern. | | |
| Test product, dose and mode of administration, batch number: Eine Behandlung in Arm A (individualized sensitivity-directed combination therapy) beinhaltet je nach Chemosensitivitätsprofil eines der folgenden Therapieregimes: a) treosulfan + gemcitabine gemcitabine 1250 mg/m ² i.v. for 30 min 3 hours interval | | |

| | | |
|--|--|-----------------------------------|
| Name of Sponsor/Company: Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 WÜRZBURG Study Coordinator: Prof. Selma Ugurel ugurel_s@klinik.uni-wuerzburg.de | Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na ¹ Volume: na Page: na | (For National Authority Use only) |
| Name of Finished Product: <i>Cisplatin Lösung medac, Taxomedac, Ovastat, Gemedac, Alexan, Detimedac</i> | | |
| Name of Active Substance: <i>Cisplatin, Paclitaxel, Treosulfan, Gemcitabine, Cytarabin, Dacarbazine</i> | | |
| treosulfan 3500 mg/m ² i.v. for 30 min day 1, repeated every 21 days b) paclitaxel + cisplatin paclitaxel 200 mg/m ² i.v. for 180 min 1 hour interval cisplatin 50 mg/m ² i.v. for 60 min day 1, repeated every 21 days c) treosulfan + cytarabine treosulfan 2500 mg/m ² i.v. for 30 min, day 2 cytarabine 100 mg/m ² i.v. for 24 h, days 1-3 repeated every 21 days | | |
| Duration of treatment: Die Behandlung in beiden Therapiearmen erfolgte bis zu maximal 6 Therapiezyklen bei Stabilisierung (SD) oder objektivem Ansprechen (CR, PR). Bei Progression (PD) wurde die Therapie abgebrochen. Eine Krankheitsevaluation (apparatives Tumorstaging) erfolgte vor Therapiebeginn, sowie nach 9 und nach 18 Wochen unter Therapie. | | |
| Reference therapy, dose and mode of administration, batch number: Eine Behandlung in Arm B (DTIC monochemotherapy; Standardtherapie des metastasierten Melanoms) beinhaltete das folgende Therapieregime: Dacarbazine (DTIC) 1000 mg/m ² i.v. for 30 min day 1, repeated every 21 days | | |

| | | |
|--|--|-----------------------------------|
| Name of Sponsor/Company: Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 WÜRZBURG Study Coordinator: Prof. Selma Ugurel ugurel_s@klinik.uni-wuerzburg.de | Individual Study Table Referring to Part of the Dossier na Volume: na Page: na | (For National Authority Use only) |
| Name of Finished Product: Cisplatin Lösung medac, Taxomedac, Ovastat, Gemedac, Alexan, Detimedac | | |
| Name of Active Substance: Cisplatin, Paclitaxel, Treosulfan, Gemcitabine, Cytarabin, Dacarbazine | | |
| Criteria for evaluation <u>Efficacy:</u> Krankheitsspezifisches Überleben (primärer Endpunkt der Studie), Therapieansprechen und progressionsfreies Überleben (sekundäre Endpunkte der Studie) <u>Safety:</u> Safety / Toxicity (sekundärer Endpunkt der Studie) | | |
| Statistical methods: Das Studiendesign folgt den Vorgaben zur Validierung prädiktiver Marker (Marker by Treatment Interaction Design) (Sargent DJ et al.: J Clin Oncol 2005). Die statistische Fallzahlschätzung wurde für eine einseitige Testung mit einem alpha-Fehler von 0.05 und einer Power von 90%, unter Berücksichtigung einer Ausfallrate von 10% durchgeführt, und sah eine Gesamtfallzahl von 360 zu rekrutierenden Patienten vor. Diese Fallzahl wurde aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie nicht erreicht. | | |
| Summary – Conclusions <u>Efficacy results:</u> Die Ergebnisse zum primären Endpunkt der Studie, dem krankheitsspezifischen Überleben, stehen aktuell noch aus. Dies ist durch die unerwartete Situation begründet, dass neue Medikamente (BRaf Kinaseinhibitoren) vorliegen, die das Überleben einer Subgruppe (ca. 50%) der Patienten mit metastasiertem Melanom signifikant verlängern. Ein Teil der in der hier berichteten Studie behandelten Patienten wurde mit diesen neuen Medikamenten nachbehandelt, so dass sich das Überleben dieser Patienten signifikant vom Überleben der restlichen Patienten unterscheidet. Es ist daher geplant, alle Studienpatienten hinsichtlich ihres BRaf Mutationsstatus nachzuuntersuchen. Dies ist aufgrund des im Rahmen des Studienprozederes entnommenen und vorliegenden Tumormaterials möglich. Anhand dieser Daten wird eine nach BRaf Mutationsstatus stratifizierte | | |

| | | |
|--|--|-----------------------------------|
| Name of Sponsor/Company: Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 WÜRZBURG Study Coordinator: Prof. Selma Ugurel ugurel_s@klinik.uni-wuerzburg.de | Individual Study Table Referring to Part of the Dossier: na ¹ Volume: na Page: na | (For National Authority Use only) |
| Name of Finished Product: <i>Cisplatin Lösung medac, Taxomedac, Ovastat, Gemedac, Alexan, Detimedac</i> | | |
| Name of Active Substance: <i>Cisplatin, Paclitaxel, Treosulfan, Gemcitabine, Cytarabin, Dacarbazine</i> | | |
| <p>Auswertung des primären Studienendpunktes krankheitsspezifisches Überleben erfolgen (voraussichtlich im Laufe des Jahres 2014). Die Ergebnisse werden in einem Fachjournal publiziert werden.</p> <p><u>Safety results:</u></p> <p>Die Ergebnisse zur Toxicity / Safety liegen vor und sind durch die o.g. Problematik unberührt. In beiden Therapiearmen (A, B) traten die von diesen gut bekannten Medikamenten zu erwartenden Nebenwirkungen auf. Eine Auflistung der im Rahmen der Studie beobachteten SAEs (related sowie unrelated) finden sich in der anhängenden Tabelle.</p> <p><u>Conclusion:</u></p> <p>Zum primären Endpunkt der Studie, dem krankheitsspezifischen Überleben, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussage machen. Dies begründet sich durch die unerwartete Neuzulassung einer Anzahl zielgerichteter Substanzen (Vemurafenib, Dabrafenib, Ipilimumab) für die Indikation metastasiertes Melanom, die das Überleben der Patienten signifikant verlängern. Ein erheblicher Anteil der in diese Studie eingeschlossenen Patienten (ca. 20%) wurde nach erfolgreicher studienspezifischer Therapie anschliessend mit diesen neuen Medikamenten nachbehandelt, so dass die Überlebenszeit dieser Patienten, insofern sie Träger der für den Therapieerfolg entscheidenden BRAf Mutation sind, mit der Überlebenszeit der übrigen Studienpatienten nicht vergleichbar ist. Es ist daher geplant, die Studienpatienten hinsichtlich ihres BRAf Mutationsstatus, der eine Überlebensverlängerung unter den neuen Therapeutika bedingt, nachzuuntersuchen. Anhand dieser Daten wird eine nach Subgruppen stratifizierte Auswertung des primären Studienendpunktes krankheitsspezifisches Überleben erfolgen (voraussichtlich im Laufe des Jahres 2014). Die Ergebnisse werden in einem Fachjournal publiziert werden (voraussichtlich 2014/2015).</p> <p>Bezüglich der Toxicity/Safety wurden in beiden Therapiearmen die zu erwartenden Toxizitäten der gut bekannten Chemotherapeutika beobachtet. Es ergeben sich hinsichtlich der Safety / Toxicity dieser Medikamente im Vergleich zu dem im Zulassungstext / in der Fachinformation beschriebenen Nebenwirkungsprofil keinerlei neue Aspekte.</p> | | |
| <p>I hereby confirm, that the data in the results report were collected properly and are correct.</p> <p>Date of the report: 15.10.2013</p> <p>Print Name: Prof. Dr. med. Selma Ugurel</p> <p>Signature:</p> | | |