

<b>Name of Sponsor/Company:</b> Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>	<i>(For National Authority Use only)</i>
<b>Name of Finished Product:</b> Clexane®	<b>Volume: -</b>	
<b>Name of Active Ingredient:</b> Enoxaparin	<b>Page: -</b>	
<b>Title of Study:</b> 1st-Line Docetaxel-Platin Chemotherapie alleine oder in Kombination mit Enoxaparin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom; eine Phase III Studie		
<b>Investigators:</b> Leiter der klinischen Prüfung: Dr. med. Nicolas J. Dickgreber Klinik für Pneumologie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover Germany Tel. +49 (0) 511 532 3692 Fax +49 (0) 511 532 6575		
<b>Study centre(s):</b> Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover Pius-Hospital Oldenburg, Georgstr. 12, D-26121 Oldenburg Universitätsklinikum Magdeburg AöR, Leipziger Str. 44, D-39120 Magdeburg Pneumonologische Praxis, Kaufhauspassage 5-7, D-38440 Wolfsburg Universitätsklinikum Würzburg, Oberdürrbacher Str. 6, D-97080 Würzburg Westpfalz-Klinikum GmbH, Hellmut-Hartert-Straße 1, D-67655 Kaiserslautern Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101, D-07740 Jena Krankenhaus Bethanien GmbH, Aufderhöher Str. 168-175, D-42699 Solingen Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Baldingerstrasse, D-35033 Marburg POIS Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum, Tauchaer Str. 12, D-04357 Leipzig Uniklinik Saarland, Kirrberger Str. 1, D-66421 Homburg		
<b>Publication (reference):</b> (Keine zum gegenwärtigen Zeitpunkt)		
<b>Studied period (years):</b> <b>Date of first enrolment:</b> 05.10.2009  <b>Date of last completed:</b> 28.03.2011	<b>Phase of development:</b> Phase III	

<b>Name of Sponsor/Company:</b> Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>	<b>(For National Authority Use only)</b>
<b>Name of Finished Product:</b> Clexane®	<b>Volume: -</b>	
<b>Name of Active Ingredient:</b> Enoxaparin	<b>Page: -</b>	
<b>Objectives</b>  <u>Hauptziel:</u> Verbesserung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung („ <i>progression free survival</i> “, PFS) von 5 auf 7,5 Monate  <u>Nebenziele:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Ansprechrate (RECIST)</li> <li>• Lebensqualität (FACT-L)</li> <li>• Rate der thromboembolischen Komplikationen (symptomatische tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)</li> <li>• Sicherheit der Langzeitanwendung von Enoxaparin <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rate der Blutungskomplikationen</li> <li>○ Heparin-induzierte Thrombozytopenie</li> <li>○ schwere Nebenwirkungen (SAEs)</li> <li>○ Tod</li> </ul> </li> <li>• Toxizität</li> </ul>		
<b>Methodology:</b> Prospektive, multizentrische, offene, zweiarmige, randomisierte klinische Phase III Studie		
<b>Number of patients (planned and analysed):</b> Geplant : 216 Patienten (pro Arm 108 Patienten) Analysiert: 14 Patienten (6 Enoxaparin, 8 Kontrollgruppe=kein Enoxaparin)		

<b>Name of Sponsor/Company:</b> Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>	<b>(For National Authority Use only)</b>
<b>Name of Finished Product:</b> Clexane®	<b>Volume: -</b>	
<b>Name of Active Ingredient:</b> Enoxaparin	<b>Page: -</b>	
<p><b>Diagnosis and main criteria for inclusion:</b></p> <p><u>Diagnose:</u> Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom Stadium IIb (inoperabel) / IV</p> <p><u>Einschlußkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- unterschriebene Einverständniserklärung</li> <li>- Frauen und Männer mit einem Mindestalter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>- Histologisch oder zytologisch nachgewiesenes inoperables nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom im Stadium IIIB oder IV ohne vorausgegangene medikamentöse Therapie (1st-Line), ausgenommen hiervon sind medikamentöse adjuvante, neoadjuvante Therapien oder Radiochemotherapien zur kurativen Behandlung des NSCLC, die mindestens 2 Jahre zurückliegen</li> <li>- Patienten mit messbarer Erkrankung, d.h. mindestens einer messbaren Tumormanifestation, die sich mittels klinisch-radiologischer Verfahren (Röntgen, CT) nach RECIST darstellen läßt und nicht radiiert wurde.</li> <li>- Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen</li> <li>- Allgemeinzustand nach ECOG Performance Status <math>\leq 1</math></li> <li>- Angemessene hämatologische, renale und hepatische Funktion gemäß den folgenden Definitionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- absolute Neutrophilenzahl (ANZ) <math>\geq 2 \times 10^9 /l</math></li> <li>- Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9 /l</math></li> <li>- Hämoglobin <math>\geq 10g/dl</math> und keine Bluttransfusion innerhalb der letzten 2 Wochen</li> <li>- Transaminasen (ASAT/GOT, ALAT/GPT) <math>\leq 1,5 \times</math> obere Grenze des Normbereichs</li> <li>- Alkalische Phosphatase <math>\leq 2,5 \times</math> obere Grenze des Normbereichs</li> <li>- Gesamtbilirubin bis obere Grenze des Normbereichs</li> <li>- Kreatinin <math>\leq 1,5 \times</math> obere Grenze des Normbereichs oder berechnete glomeruläre Filtrationsrate (nach Cockcroft-Gault) <math>\geq 70</math> ml/min.</li> </ul> </li> <li>- Vorhergehende Strahlentherapie ist unter folgenden Umständen erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Weniger als 25% des Rückenmarks bestrahlt</li> <li>- Ende der Strahlentherapie mindestens 4 Wochen vor Beginn der Chemotherapie</li> <li>- Keine persistierenden Nebenwirkung der Strahlentherapie zu Beginn der Chemotherapie</li> <li>- Keine Gesamtbestrahlung des Beckens</li> </ul> </li> <li>- Keine Blutungsereignisse (Hämoptysen, gastrointestinale Blutungen etc.) im Zeitraum von 4 Wochen vor dem Einschluss in die klinische Prüfung bis zum Beginn der Prüfung</li> <li>- Keine Indikation zur prophylaktischen oder therapeutischen Gabe von niedermolekularem Heparin, unfractioniertem Heparin oder anderen Antikoagulanzen zu Beginn der Studie</li> <li>- Keine Indikation zur Vollantikoagulation</li> <li>- Ausreichende Verhütung bei Männern und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter während der Studie und über einen Zeitraum von 3 Monaten nach Beendigung der Studie mit einer doppelten kontrazeptiven Barrieremethode (erlaubte Methoden sind Implantate, Injektionspräparate,</li> </ul>		

<b>Name of Sponsor/Company:</b> Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>	<i>(For National Authority Use only)</i>
<b>Name of Finished Product:</b> Clexane®	<b>Volume: -</b>	
<b>Name of Active Ingredient:</b> Enoxaparin	<b>Page: -</b>	
<p>Intrauterinpressare, Portiokappe, Sterilisation, Hysterektomie, Kondome, Spermizide, Vasektomie bzw. sexuelle Abstinenz)</p> <p>- Bei Frauen im gebärfähigen Alter negativer Schwangerschaftstest (Urin) innerhalb von 7 Tagen vor Studieneinschluss</p> <p>Die tägliche subcutane Injektion von Enoxaparin alle 24 Stunden muss gewährleistet sein.</p>		
<p><b>Test product, dose and mode of administration, batch number:</b></p> <p><u>Prüfmedikation:</u> Enoxaparin: 1mg/kg Körpergewicht, 1x täglich, subkutan 50 – &lt; 70 kg KG: 1x tgl. 60 mg FS 70 – &lt; 90 kg KG 1x tgl. 80 mg FS ab 90 kg KG 1x tgl. 100 mg FS</p> <p><u>Therapieplan:</u> <u>Kontrollarm A:</u> Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> KOF + Carboplatin AUC6 oder Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> KOF q3w für bis zu 6 Zyklen (alternativ Cisplatin als aufgeteilte Gabe (split-course) mit mindestens 80 mg/m<sup>2</sup> KOF in 3 Wochen)</p> <p><u>Behandlungsarm B:</u> Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> KOF + Carboplatin AUC6 oder Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> KOF q3w für bis zu 6 Zyklen (alternativ Cisplatin als Split-Course mit mindestens 80 mg/m<sup>2</sup> KOF in 3 Wochen) Enoxaparin gewichtsadaptierte 1x tgl. Fertigspritze 1mg/kg Körpergewicht s.c. bis zum Progress oder maximal 9 Monate</p>		
<p><b>Duration of treatment:</b> Enoxaparingabe bis zum radiologisch oder klinisch nachgewiesenen Progress der Erkrankung maximal jedoch 9 Monate Docetaxel/Carboplatin für 4 bis 6 Zyklen über je 3 Wochen</p>		
<p><b>Reference therapy, dose and mode of administration, batch number:</b> (entfällt)</p>		
<p><b>Criteria for evaluation:</b> <u>Hauptzielvariable:</u> Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung („progression free survival“, PFS)</p> <p><u>Nebenzielvariablen zur Wirksamkeit:</u> Gesamtüberleben Ansprechrate (RECIST) Lebensqualität (FACT-L) Rate der thromboembolischen Komplikationen Rate der Blutungsereignisse</p>		



<b>Name of Sponsor/Company:</b> Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>	<b>(For National Authority Use only)</b>
<b>Name of Finished Product:</b> Clexane®	<b>Volume: -</b>	
<b>Name of Active Ingredient:</b> Enoxaparin	<b>Page: -</b>	
<p><b><u>Verträglichkeits- / Sicherheitsvariable(n):</u></b>  Unerwünschte Ereignisse  Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie, Gerinnung)  Toxizitätsbeurteilungen (NCI-CTC Grad 1 bis 4)  Frühe Sicherheitszwischenanalyse nach Auftreten von 5 schweren Blutungen und Evaluierung der Rate der thromboembolischer Komplikationen sowie der Rate der Blutungskomplikationen</p> <p><b><u>Lebensqualität:</u></b>  FACT-L</p>		
<p><b><u>Statistical methods:</u></b>  Primäre Zielvariable: Progressionsfreies Überleben (PFS)  Sekundäre Zielvariable: Überleben  Vergleich der Therapiegruppen mit Hilfe des exponentiellen „maximum likelihood“ Testes (Log-Rank-Test);  Testung der primären und der sekundären Zielvariable (<math>H_0</math>: kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen) nach dem Prinzip der a priori geordneten Hypothesen.  Explorative deskriptive Analyse der übrigen Wirksamkeitsparameter sowie der Arzneimittelsicherheitsdaten</p> <p><b><u>Berechnung und Erklärung des Stichprobenumfangs</u></b>  Alpha = 0.05; Beta = 0.20 (Power = 80%)  PFS Annahme des Kontrollarms (P0) = 5 Monate  PFS Annahme des Behandlungsarms (P1) = 7,5 Monate  Fallzahl (n): 216 (108 Patienten pro Arm um 2,5 Monate Verlängerung im PFS; Feststellung bei einer geschätzten "drop-out" Rate von 10% und 191 notwendigen Ereignissen)</p>		

<b>Name of Sponsor/Company:</b> Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>	<i>(For National Authority Use only)</i>
<b>Name of Finished Product:</b> Clexane®	<b>Volume: -</b>	
<b>Name of Active Ingredient:</b> Enoxaparin	<b>Page: -</b>	

## SUMMARY - CONCLUSIONS

### EFFICACY RESULTS:

Insgesamt konnten nur 14 Patienten mit neu diagnostizierter Diagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialcarcinoms in dieser Studie eingeschlossen werden. Alle 14 Patienten erhielten eine Therapie mit Docetaxel in Kombination mit entweder Cisplatin (n = 7) oder Carboplatin (n= 7). 6 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Enoxaparin zugeteilt, 8 Patienten wurden dem Kontrollarm zugeteilt.

### Beschreibung der Studienpopulation

<b>Geschlecht</b>	<b>Arm A (ohne Enoxaparin) (n=8)</b>	<b>Arm B (mit Enoxaparin) (n=6)</b>
Männlich	6 75,00 %	3 50,00 %
Weiblich	2 25,00 %	3 50,00 %

<b>Alter</b>	<b>Arm A (ohne Enoxaparin) (n=8)</b>	<b>Arm B (mit Enoxaparin) (n=6)</b>
Mittelwert (Jahre)	62,63	63,83

<b>Größe</b>	<b>Arm A (ohne Enoxaparin) (n=8)</b>	<b>Arm B (mit Enoxaparin) (n=6)</b>
Mittelwert (cm)	172,25	168,50

<b>Gewicht</b>	<b>Arm A (ohne Enoxaparin) (n=8)</b>	<b>Arm B (mit Enoxaparin) (n=6)</b>
Mittelwert (kg)	74,03	69,07

<b>ECOG</b>	<b>Arm A (ohne Enoxaparin) (n=8)</b>	<b>Arm B (mit Enoxaparin) (n=6)</b>
Grad 0	5 62,50 %	3 50,00 %
Grad 1	3 37,50 %	3 50,00 %

<b>Raucher- status</b>	<b>Arm A (ohne Enoxaparin) (n=8)</b>	<b>Arm B (mit Enoxaparin) (n=6)</b>
Ex-Raucher	6 75,00 %	4 66,67 %
Raucher	2 25,00 %	2 33,33 %

Tumorart	Arm A (ohne Enoxaparin) (n=8)	Arm B (mit Enoxaparin) (n=6)
Adeno- karzinom	5 62,50 %	2 33,33 %
Plattenepithel- karzinom	3 37,50 %	2 33,33 %
NOS (not otherwise specified)	0 0,00 %	1 16,67 %
Adeno- squamoses Karzinom	0 0,00 %	1 16,67 %

#### Behandlung

Anzahl Chemotherapie- Zyklen	Arm A (ohne Enoxaparin) (n=8)	Arm B (mit Enoxaparin) (n=6)
1	0 0,00 %	2 33,33 %
2	6 75,00 %	1 16,67 %
3	0 0,00 %	0 0,00 %
4	1 12,50 %	3 50,00 %
5	1 12,50 %	0 0,00 %

Anzahl Chemotherapie- Zyklen	Arm A (ohne Enoxaparin) (n=8)	Arm B (mit Enoxaparin) (n=6)
Mittelwert (Zyklen)	2,63	2,67

#### Outcome

In Arm A (ohne Enoxaparin) sind 3 Patienten verstorben (55, 116 bzw. 117 Tage nach Randomisierung). Bei den anderen 5 Patienten in Arm A (ohne Enoxaparin) war der letzte Kontakt zum Patienten nach 41, 85, 155, 185 bzw. 228 Tagen nach Randomisierung.

In Arm B (mit Enoxaparin) sind 2 Patienten verstorben (213 und 280 Tage nach Randomisierung). Zu den anderen 4 Patienten bestand der letzte Kontakt 7, 15, 149 bzw. 192 Tage nach Randomisierung.

#### **SAFETY RESULTS:**

Insgesamt traten 143 unerwünschte Ereignisse auf. Davon entfallen 88 auf Arm A (ohne Enoxaparin) und 55 auf Arm B (mit Enoxaparin). Der Mittelwert der Anzahl der unerwünschten Ereigniss pro Patient beträgt in Arm A (ohne Enoxaparin) 11,00, in Arm B (mit Enoxaparin) 9,17.

Es wurden 22 schwerwiegende Ereignisse gemeldet, 15 in Arm A (ohne Enoxaparin) und 7 in Arm B (mit Enoxaparin). Im Mittel waren dies pro Patient 2,63 schwerwiegende Ereignisse in Arm A (ohne Enoxaparin) und 1,50 schwerwiegende Ereignisse in Arm B (mit Enoxaparin).

Die wenigen verfügbaren Daten aus dieser vorzeitig beendeten Studie ergaben keinen Hinweis auf Änderungen der Risiko-Nutzen Abwägung im Vergleich zum Beginn der Studie bzw. Erstellung des klinischen Prüfplanes.

#### **CONCLUSION:**

Diese Studie war anfangs geplant für ein Studienkollektiv von 216 Patienten, randomisiert zu entweder Behandlungs- (mit Enoxaparin) oder Kontrollarm (ohne Enoxaparin), zusätzlich zur Chemotherapie mit Docetaxel und Cisplatin bzw Carboplatin.

Die Finanzierung der Studie erfolgte zu wesentlichen Teilen durch eine externe Förderung durch ein pharmazeutisches Unternehmen. Diese finanzielle Unterstützung wurde ohne Angaben von Gründen am 17.02.2011 gestoppt. Da eine interne Finanzierung nicht möglich war, musste die Studie am 21.02.2011 vorzeitig abgebrochen werden.

Aus den Daten von den wenigen eingeschlossenen Patienten dieser vorzeitig beendeten Studie lassen sich keine hinreichend begründbaren Schlussfolgerungen bezüglich Sicherheit oder Wirksamkeit der Prüfsubstanz herleiten.

Date of the report: 17.02.2012

  
Date, signature Prof. Dr. Heiko von der Leyen  
(Representative of Sponsor)

20.2.2012

  
Date, signature Dr. Dickgreber  
(Principal Investigator)