

„Multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie mit Lapatinib (oral) in Kombination mit Capecitabin (oral) und intrathekal administriertem liposomalem Cytarabin (DepoCyte®) für die Behandlung von meningealen Metastasen oder meningealen Metastasen verbunden mit Hirnmetastasen in Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs“

Prüfsubstanz:

Eudra-CT Nummer: 2009-12706-39

Register-Nummer: keine

Kurzbezeichnung: LaCaCyt

Studienphase: II

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

1.1 / Datum: 25.02.2020 als Ergänzung zu V1.0/17.07.2015

**Zustimmende Bewertung Ethikkommission: 09.11.2009;
129/09**

Genehmigung BfArM: 05.10.2009; 4035653

Sponsor der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med Hermann-Josef Rothkötter

Prüfer:

PD Dr. med. J. Bischoff

Nachfolgend: Dr. med. Romy Neumeister

Autoren des Abschlussberichtes:

Dipl.-Math. Anke Lux / Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf

Dr. med. R. Neumeister / Dr. Antje Wiede

Studienbeginn – Studienabschluss

Start: 22.12.2009

Vorzeitiges Ende: 18.11.2013 (wegen Produktrückruf DepoCyte)

Unterschriftenliste des LKP, des Sponsors und des Biometrikers und ggf. weiterer Autoren

Die unterzeichnenden Autoren und Verantwortlichen stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden nationalen Regularien durchgeführt.

Sponsor

Prof. Dr. med. H.-J. Rothkötter





Unterschrift

Magdeburg, Datum

**Mitautor des
Abschlussberichtes**

Dr. rer. nat. Antje Wiede





Unterschrift

Magdeburg, Datum

Titel der Studie	Multizentrische, offene, einarmige Phase II Studie mit Lapatinib (oral) in Kombination mit Capecitabin (oral) und intrathekal administriertem liposomalem Cytarabin (DepoCyte®) für die Behandlung von meningealen Metastasen oder meningealen Metastasen verbunden mit Hirnmetastasen in Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs.
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase II
Sponsor / Vertreter	Prof. Dr. med. H.-J. Rothkötter Dekan der Medizinischen Fakultät der Otto-von Guericke Universität Magdeburg Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg Tel.: +49-391-6715750 Fax :+ 49 391 67 15749 Email : hermann-josef.rothkoetter@med.ovgu.de
Prüfer	PD Dr. med. J. Bischoff (LKP) Nachfolgend : Dr. med. Romy Neumeister Universitätsfrauenklinik Magdeburg Gerhart-Hauptmann-Straße 35 39108 Magdeburg
Finanzieller Förderer	Teilfinanzierung: GlaxoSmith Kline GmbH&Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München
Studienzentren:	National, multizentrisch, 12 Zentren in Deutschland: <ol style="list-style-type: none"> 1. Universitätsfrauenklinik Magdeburg Gerhart-Hauptmann-Straße 35 39108 Magdeburg 2. Medizinische Klinik und Poliklinik II Hämatologie und Onkologie Charitéplatz 1 10117 Berlin 3. Klinik für Innere Medizin III Klinikum Südstadt Südring 1 18059 Rostock 4. Universitätsfrauenklinik Frankfurt am Main Theodor- Stern- Kai 7 60590 Frankfurt am Main

	<p>5. Universitätsfrauenklinik Tübingen Calwerstraße 7 72076 Tübingen</p> <p>6. Universitätsfrauenklinik Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck</p> <p>7. Klinikum St. Marien, Frauenklinik Mariahilfbergweg 5-7 92224 Amberg</p> <p>8. Medizinische Klinik III Hämatologie, Onkologie & Transfusionmedizin Hindenburger Damm 30 12200 Berlin</p> <p>9. Rheinische Friedrich- Wilhelms- Universität Bonn Sigmund- Freud- Str. 25 53105 Bonn</p> <p>10. Philipps- Universität Marburg Neurologische Klinik, Schwerpunkt Klinische Neuroonkologie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Rudolf- Blutmann- Str. 8 35039 Marburg</p> <p>11. Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme) gGmbH I. Medizinische Klinik Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie Elise- Averdieck- Straße 17 27356 Rotenburg (Wümme)</p> <p>12. Ev. Krankenhaus Bethesda Ludwig-Weber-Str. 15 41061 Mönchengladbach</p>
Veröffentlichung der Studie (Reference)	n.a.
Studienzeitraum	12.2009 – 11.2013
Studienziele	<p>Ziel der vorliegenden Studie ist es, den möglichen Nutzen einer Kombination aus Lapatinib, Capecitabine und intrathekal verabreichtem DepoCyte® bei einer Meningeosis carcinomatosa zu untersuchen.</p> <p>Patienten mit Brustkrebs und meningealen Metastasen haben eine prognostizierte Überlebensdauer von sechs Monaten oder weniger. Bisher konnte ein einheitlicher Standard für Meningeosis carcinomatosa bei soliden Tumoren nicht definiert werden. Retrospektive Daten weisen jedoch darauf</p>

	<p>hin, dass zumindest Patientinnen mit Brustkrebs von der Kombination einer intrathekalen und einer systemischen Therapie profitieren. Patientinnen mit zerebral metastasiertem Brustkrebs scheinen außerdem bereits dann einen günstigeren Krankheitsverlauf zu haben, wenn sie im Falle einer HER2-Überexpression mit dem spezifischen Antikörper Trastuzumab vorbehandelt sind. Ein positiver Effekt konnte bei diesem Kollektiv außerdem durch den zusätzlichen Einsatz von Lapatinib erzielt werden.</p>
Primärer Zielparameter	Bestimmung der Effizienz dieser Studienbehandlung durch Messung der gesamten zerebralen Responserate (CNS response rate).
Sekundäre Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Ermittlung der progressionsfreien Zeit • Bestimmung des Beginns der neurologischen Progression • Bestimmung des Beginns der systemischen Progression • Bestimmung der systemisch klinischen Benefitrate • Bestimmung der Gesamtüberlebensrate • Bestimmung der Toxizität der Studienmedikation
Studiendesign	Multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	<p>Um die geplante Dosis von 50 mg DepoCyte, 2000 mg/m² Capecitabin und 1250 mg Lapatinib zu evaluieren, werden die ersten neun Patientinnen in einer Safety Run-In Phase behandelt.</p> <p>Alle Patientinnen erhalten das gleiche Studiendesign. Die Studie wird nach dem publizierten „Optimalem“-Zwei-Stufen-Design durchgeführt. Nach Behandlung der ersten neun evaluierbaren Patientinnen wird eine Stop/Go Entscheidung getroffen. Sprechen nach drei Monaten mindestens 2 Patientinnen objektiv auf die Therapie an und zeigt die Analyse des ersten Behandlungszyklus keine unerwarteten Toxizitäten auf, wird die Studie fortgesetzt. Insgesamt werden maximal 34 Patientinnen studienspezifisch behandelt. Sprechen neun oder mehr Patientinnen objektiv auf die Behandlung an, wird das Ergebnis der Studie als positiv gewertet und die Rekrutierung gestoppt. Patientinnen die bereits in die Studie eingeschlossen wurden, werden studienspezifisch weiterbehandelt.</p>
Name of finished Product	<ul style="list-style-type: none"> - DepoCyte ® 50 mg Injektionssuspension (Cytarabin) - Tyverb ® 250 mg Filmtabletten (Lapatinib) - Xeloda ® 150 mg Filmtabletten (Capecitabin)
Batch-No:	<p>DepoCyte: 10010302, 10000406, 10000801</p> <p>Tyverb/Xeloda: wurden per Rezept an die Patienten über die Hausapotheke ausgegeben und deshalb können keine Chargenrückverfolgt werden</p>

Behandlung/Intervention	<p>Patienten werden in 21 Tage Zyklen mit folgender Medikation behandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lapatinib (1250 mg täglich) -Capecitabin (2000 mg/m² an Tag 1-14) -Liposomales Cytarabin (50 mg) (DepoCyte) an Tag 15 q3w <p>Die intrathekale Behandlung sollte im Falle eines stabilen Krankheitsverlaufs bis zum Progress in der Liquor-Zytologie oder bis zum Auftreten intolerabler Toxizitäten verabreicht werden. Im Falle einer kompletten Remission oder einem objektiven Ansprechen sollte die Behandlung nach 10 Applikationen gestoppt werden. Eine wiederholte Gabe ist im Falle eines zytologischen Rezidivs erlaubt. Im Falle eines progressiven Krankheitsverlaufs sollte die Behandlung nach 4 Zyklen gestoppt werden, falls Hinweise auf einen Progress durch zytologische bzw. MRT- Untersuchungen vorliegen. Die systemische Studienmedikationsgabe sollte bis zur systemischen Progression geben werden, unabhängig von Liquor-Zytologie oder bis zum Auftreten von intolerablen Toxizitäten.</p>
Vergleichsmedikation	Keine
Gesamtzahl Patienten	<p>Maximal 34 geplante evaluierbare Patientinnen</p> <p>Tatsächlich eingeschlossen: 4</p>
Studienpopulation	<p>Patientinnen mit metastasiertem HER2 positivem Brustkrebs und Meningeosis (bestimmt durch Liquor-Zytologie und/oder Magnetresonanztomographie (MRT)) nach Behandlung mit Trastuzumab. Vorhergegangene stereotaktische Radiotherapie (SRS) der parenchymalen Läsion oder Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen sind erlaubt. Einschlusskriterien sind normale Herz- und adäquate Organfunktionen. Ausgeschlossen sind Patientinnen mit relevanten Begleiterkrankungen und - Behandlungen sowie Patientinnen mit relevanten Vorerkrankungen.</p>
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Die Patientin muss Ihre Einverständniserklärung sowie die Patienteninformation vor Beginn der Studie datiert und unterschrieben haben. 2. Patientinnen mit histologisch gesichertem uni- oder bilateralem Brustkrebs. 3. Patientinnen mit HER2 positiven Tumoren (Primärtumor oder Metastase) nach Befund des Zentrallabors. Patientinnen ohne bestätigten positiven HER2 Status dürfen nicht eingeschlossen werden.

4. Patientinnen, sollten mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab vorbehandelt sein.
5. Brustkrebspatientinnen mit Befall der Hirnhäute(Meningeosis neoplastica), nachgewiesen durch eine positive Lumbalzytologie ODER durch charakteristische Symptome einer Meningitis neoplastica unterstützt durch den Nachweis von meningealen Tumoren in der Magnetresonanztomographie (MRT).
6. Patientinnen mit normaler Herzfunktion, welche durch ein unauffälliges EKG UND Echokardiogramm (LVEF 50%) bestätigt wurde.
7. Patientinnen mit adäquaten Organfunktionen, die innerhalb der Referenzwerte für die jeweiligen Laborparameter liegen:

Hämatologie:

Absolute Neutrophilenzahl $1,5 \times 10^9/L$

Hämoglobin 9 g/dL

Thrombozyten $100 \times 10^9/L$

Leber:

Albumin 2.5 g/dL

Serum-Bilirubin $1,5 \times ULN$ wenn nicht durch Gilbert's Syndrom induziert

AST und ALT $3 \times ULN$ wenn keine Lebermetastasen dokumentiert sind

$5 \times ULN$ wenn Lebermetastasen dokumentiert sind

Niere:

Serum Kreatinin 1.5 mg/dL Kreatinin-Clearance 50 mL/min (Kalkuliert durch die Methode von Cockcroft und Gault)

8. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, während der Behandlung eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.
9. Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand (WHO/ECOG Performance Status 0 oder 1).
10. Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen
11. Patientinnen müssen in der Lage sein, ihre Medikation oral einnehmen zu können.
12. Frühere Radiotherapie wegen Hirnmetastasen erlaubt.
13. WBRT oder SRS wegen vor Einschluss oder im Studienverlauf neu aufgetretener Hirnmetastasen und neoplastischer Meningitis nur bei Symptombdruck und zusätzlicher extrakranieller Lokalisation der Meningeosis erlaubt.

Ausschlusskriterien

1. Schwangerschaften
2. Patientinnen, die innerhalb der letzten 28 Tage eine große Operationen wie z.B. eine offene Biopsie, signifikante traumatische Operationen oder in Erwartung einer weiteren Operation während der Studie stehen.
3. Patientinnen mit Herzerkrankungen der Klasse II, III oder IV, bestimmt durch das NYHA Klassifikationssystem.
4. Patientinnen mit arteriellen oder venösen Thrombosen, Hirninfarkt, transienten ischämischen Attacken (TIA) oder cerebravaskulären Ereignissen innerhalb der letzten 6 Monate.
5. Patientinnen mit Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, Z.n. kardialer Angioplastie oder mit einer Stent- Implantation innerhalb der letzten 6 Monate.
6. Patientinnen, die größere Resektionen im Magenbereich oder im Bereich des Dünndarms hatten oder Patientinnen, die an Krankheiten leiden, die die gastrointestinalen Funktionen betreffen, wodurch die Absorption, Exkretion, Verteilung sowie der Metabolismus der Studienmedikation beeinflusst werden könnte. Dazu gehören das Malabsorptionssyndrom, Patientinnen mit Colitis ulcerosa oder unbehandelte Darmobstruktionen.
7. Patientinnen, die innerhalb der letzten 10 Jahre eine vorbestehende oder aktuelle Krebserkrankung hatten, außer der in der Studie untersuchten Tumorerkrankung. Patientinnen mit in-situ Karzinom der Zervix Uteri sowie behandeltem Basalzellkarzinom können eingeschlossen werden.
8. Patientinnen, die eine Begleiterkrankung haben oder sich in einer Verfassung befinden, deren Patientensicherheit nach Ermessen des Arztes durch die Teilnahme an einer klinischen Studie bzw. die Einnahme von Studienmedikation gefährdet sind.
9. Drogenmissbrauch, medizinische, psychologische, oder soziale Gegebenheiten, die die Studienteilnahme der Patientin beeinträchtigen könnten.
10. Patientinnen, die gleichzeitig zur Studienmedikation weitere Chemotherapien, Radiotherapien, biologische Therapien, Immuntherapien oder Hormontherapien benötigen oder erhalten.
11. Patientinnen, die bereits an einer weiteren klinischen Studie teilnehmen, andere Studienmedikation einnehmen oder die Einnahme der Studienmedikation verweigern.

	<p>12. Patientinnen mit bekannten hypersensitiven Reaktionen oder Unverträglichkeiten gegenüber Substanzen, die mit Lapatinib, Capecitabin oder Cytarabin sowie allen Begleitmedikationen die in dieser Studie verabreicht werden, chemisch verwandt sind oder in der Studienmedikation enthalten sind.</p> <p>13. Patientinnen, die zuvor schon eine intrathekale Therapie bekommen haben.</p> <p>14. Patientinnen, bei denen bereits symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris oder kardialen Arrhythmien bekannt sind.</p> <p>15. Patientinnen, bei denen die Behandlung mit Lapatinib kontraindiziert ist .</p> <p>16. Patientinnen, bei denen die Behandlung mit Capacitabin kontraindiziert ist.</p> <p>17. Patientinnen, bei denen die Behandlung mit DepoCyte® kontraindiziert ist.</p> <p>18. Patientinnen, die in den letzten 3 Monaten an anderen Studien teilgenommen haben und nicht zugelassene Prüfmedikation einnehmen.</p> <p>19. Patientinnen mit aktiven schweren Infektionen</p>
Statistische Methoden:	Die Primäranalyse basiert auf dem "Responder"-Kriterium (siehe oben). Sonstige Analysen werden anhand von Standard-Methoden durchgeführt.

ERGEBNISSE ZU WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT:

1 Allgemeine Studieninformationen

Medizinischer Hintergrund

Hirnmetastasen sind die häufigsten Tumorbildungen im Schädel. Sie sind oft Absiedelungen von Krebserkrankungen anderer Organe. Brustkrebs ist der zweithäufigste Primärtumor bei Hirnmetastasen. Etwa 20-30% der Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs entwickeln Hirnmetastasen. Dabei scheinen diejenigen mit HER2-positiver Erkrankung am gefährdetsten zu sein. Bis zur Hälfte von ihnen entwickelt Hirnmetastasen.

Brustkrebs ist in der westlichen Welt die häufigste Krebserkrankung. Die Zahl der neu diagnostizierten Fälle in Deutschland liegt bei 40000 pro Jahr. Er ist die häufigste Todesursache bei Frauen zwischen 35 und 45 Jahren. Die Häufigkeit von Hirnmetastasen bei Frauen mit Brustkrebs beträgt schätzungsweise 10-15%. Patientinnen mit Brustkrebs und meningealen Metastasen haben eine schlechte Prognose. Ihre prognostizierte Überlebensdauer beträgt 6 Monate oder weniger. Eine ideale Therapie ist noch nicht etabliert.

Die neoplastische Meningitis (NM) beschreibt die diffuse metastatische Ausbreitung von Tumorzellen im Subarachnoidalraum. Sie tritt bei 3-5% aller soliden Tumoren und bei 0.8-5% der

Patientinnen mit Brustkrebs auf. In 13-25% der Fälle stellt die neoplastische Meningitis die Erstmanifestation oder die einzige Lokalisation einer Tumorerkrankung dar. Bis zu 70% der Patienten weisen auch eine systemisch verbreitete, progrediente Tumorerkrankung auf. Ein Drittel bis die Hälfte der Patienten leidet an soliden Hirnmetastasen.

Die intrathekale Chemotherapie ist die Hauptstütze der Behandlung von Patienten mit NM. Bei dieser besonderen Form der Verabreichung wird das Zytostatikum direkt in die Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit appliziert. Vorteile hierbei sind ein tumornah höherer Wirkspiegel und geringere systemische Nebenwirkungen.

Relevanz der Studie

Ziel der Behandlung von NM ist eine Verlängerung des Überlebens und eine Reduzierung oder Stabilisierung der neurologischen Symptomatik. Bislang gibt es nur wenige Studien zur Therapie neoplastischer Meningitis, und kaum eine ist randomisiert. So besteht kein klarer Konsens zur Behandlung. Die Wahl der Therapie ist derzeit insbesondere auf die Kontrolle neurologischer Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität ausgerichtet.

Generell kann davon ausgegangen werden, dass ein Patient an einer unbehandelten NM innerhalb von 1–2 Monaten verstirbt. Bei behandelten Patienten ist ein medianes Überleben von 4–6 Monaten, in Einzelfällen von über 1 Jahr, möglich. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Brustkrebs mit meningealer Invasion eine schlechte Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von nicht mehr als sechs Monaten hat.

In solchen Fällen haben Strahlentherapie und intrathekale Chemotherapie nur eine palliative Wirkung. In der Regel reichen weder eine ausschließliche Strahlentherapie noch eine intrathekale Chemotherapie aus, um eine wesentliche Lebensverlängerung zu erreichen. Für die intrathekale Chemotherapie spricht deren Fähigkeit, die Diffusionsprobleme, die bei der systemischen Chemotherapie mit den meisten Substanzen aufgrund der Blut-Liquor-Schranke entstehen, zu umgehen. Auf diese Weise kann eine hohe lokale Zytotoxizität bei relativ geringer systemischer Toxizität erreicht werden.

Auch eine systemische Chemotherapie allein zeigt keine Wirksamkeit. Die Ursache ist insbesondere eine nicht ausreichend hohe und anhaltende Konzentration der chemotherapeutischen Substanz im Liquor. Ein wesentlicher Vorteil einer systemischen Chemotherapie ist allerdings die gleichzeitige Behandlung der systemischen Erkrankung.

Eine Optimierung der Therapieoptionen ist demzufolge dringend erforderlich. Es bedarf einer multimodalen Therapie, die sowohl auf systemische als auch meningeale Metastasen abzielt. Dies könnte durch die Kombination einer systemischen und einer intrathekalen Chemotherapie erzielt werden.

So wurde diese Studie entwickelt, um prospektiv die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von einer systemischen Therapie mit Lapatinib und Capecitabin in Kombination mit einer intrathekalen Therapie mit Cytarabin bei Brustkrebs-Patienten mit neoplastischer Meningitis zu untersuchen.

Lapatinib ist ein oral verabreichter dualer Tyrosin-Kinase-Inhibitor, der zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs geeignet ist, wenn die Krebszellen vermehrt die Rezeptoren EGFR und HER2 auf ihrer Oberfläche exprimieren.

Capecitabin ist ein oral verabreichter zytostatisch wirkender Arzneistoff, der zur Therapie von metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom eingesetzt wird. Er ist eine Vorstufe von 5-Fluorazil und wird im Tumor in die aktive Substanz umgewandelt.

Lapatinib erwies sich in Kombination mit Capecitabin aktiv gegen systemische Erkrankungen und Hirnmetastasen von HER2-positivem Brustkrebs. Vorläufige Daten einer erweiterten Phase-II-

Studie deuten darauf hin, dass Capecitabin die Wirksamkeit von Lapatinib bei HER + ZNS-Erkrankung verbessert.

Intrathekale Chemotherapie ist die Hauptstütze der Behandlung von nicht selektierten Patienten mit NM. Retrospektive Daten deuten an, dass diese Therapieform das Outcome der Patienten mit NM verbessert. Das Problem der nicht ausreichend hohen und anhaltenden Konzentration der chemotherapeutischen Substanz im Liquor hat zur Entwicklung neuer Strategien für die Verbesserung des pharmakokinetischen Profils von Chemotherapeutika in der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit geführt. DepoCyte® ist eine Formulierung von Cytarabin, die eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs bewirkt. Cytarabin ist ein Isomer des Nukleosids von Cytidin, das aufgrund seiner DNA-zerstörenden Wirkung als Zytostatikum (Antimetabolit) zur geschwulstwachstumshemmenden Behandlung eingesetzt wird. Eine Besonderheit von Cytarabin ist die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren.

Das Ziel dieser Studie ist es, zu beurteilen, ob die Zugabe des von Lapatinib und Capecitabin bei gleichzeitiger Therapie mit intrathekalen DepoCyte® einen Einfluss auf das Outcome von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs und neoplastischer Meningitis hat.

Studienablauf

In die geplante offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie sollten maximal 34 Patientinnen eingeschlossen werden. Indikation für den Einschluss in die Studie war metastasierter HER2 positiver Brustkrebs und Meningeosis (bestimmt durch Liquor-Zytologie und/oder Magnetresonanztomographie) nach Behandlung mit Trastuzumab. Die einzuschließenden Patientinnen durften eine vorherige stereotaktische Radiotherapie der parenchymalen Läsion oder eine Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen erfahren haben. Einschlusskriterien waren normale Herz- und adäquate Organfunktionen. Ausschlusskriterien waren relevante Vor- und Begleiterkrankungen sowie relevante Begleitbehandlungen.

Um die Anzahl der Patientinnen zu minimieren, sollte die Studie in zwei Stufen durchgeführt werden. Hierbei sollten die ersten 9 Patientinnen in einer Safety Run-In Phase behandelt werden, um die geplante Dosis der einzelnen Wirkstoffe zu evaluieren. Nach Behandlung dieser ersten 9 evaluierbaren Patientinnen sollte eine Stop/Go Entscheidung getroffen werden. Sollten nach 3 Monaten mindestens 2 Patientinnen objektiv auf die Therapie ansprechen, und sollte die Analyse des ersten Behandlungszyklus keine unerwarteten Toxizitäten aufzeigen, sollte die Studie fortgesetzt werden. Insgesamt sollten maximal 34 Patientinnen studienspezifisch behandelt werden. Sollten neun oder mehr Patientinnen objektiv auf die Behandlung ansprechen, sollte das Ergebnis der Studie positiv gewertet und die Rekrutierung gestoppt werden. Patientinnen die bereits in die Studie eingeschlossen wurden, wurden studienspezifisch weiterbehandelt.

Geplant war, die Patientinnen in 21 Tage Zyklen mit folgender Medikation zu behandeln:

- Lapatinib (1250 mg täglich)
- Capecitabin (2000 mg/m² an Tag 1-14 (gefolgt von einer 7tägigen Pause))
- Liposomales Cytarabin (DepoCyte® – 50 mg an Tag 15 (alle 3 Wochen))

Die intrathekale Behandlung sollte im Falle eines stabilen Krankheitsverlaufs bis zum Progress in der Liquor-Zytologie oder bis zum Auftreten intolerabler Toxizitäten verabreicht werden. Im Falle einer kompletten Remission oder einem objektiven Ansprechen sollte die Behandlung nach 10 Applikationen gestoppt werden. Eine wiederholte Gabe war im Falle eines zytologischen Rezidivs erlaubt. Im Falle eines progressiven Krankheitsverlaufs sollte die Behandlung nach 4 Zyklen gestoppt werden, falls Hinweise auf einen Progress durch zytologische bzw. MRT-Untersuchungen vorgelegen hätten.

Die systemische Studienmedikationsgabe sollte bis zur systemischen Progression gegeben werden, unabhängig von Liquor-Zytologie oder bis zum Auftreten von intolerablen Toxizitäten.

Alle Patientinnen wurden – entsprechend dem Ablaufplan (Anhang 1) – in regelmäßigen Abständen untersucht. Sie sollten mit der Studientherapie fortfahren, solange sie nicht wegen Krankheitsprogression, intolerablen Toxizitäten oder anderer Gründe von der Studie hätten ausgeschlossen werden müssen. Im Falle des Ansprechens waren maximal 10 Zyklen geplant.

Die Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung erfolgte primär mittels der Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), die auf Liquor-Zytologie und parenchymalen Tumorfazionen basiert. Sekundär erfolgte die Bewertung mittels RECIST-Kriterien (Anhang 2).

2 Methoden

Die unabhängige statistische Analyse zu dieser Studie erfolgte im Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unter Verwendung der Software IBM SPSS Statistics, Version 21. Basis für die Analysen sind die Fragebögen, die zu den einzelnen Untersuchungen seitens des Arztes ausgefüllt wurden. Die Items dieser Fragebögen wurden durch eine Mitarbeiterin der Biometrie in einer entsprechend vorbereiteten SPSS-Datendatei erfasst. Zur Absicherung der Richtigkeit der Daten erfolgte eine Zweiterfassung durch eine andere Mitarbeiterin mit anschließendem Abgleich der beiden Datendateien.

Primäres Ziel war die Bestimmung der Effizienz der Studienbehandlung durch Messung der gesamten zerebralen Ansprechrate (Overall CNS Response Rate, ORR). Die ORR wurde auf Grundlage der Liquor-Zytologie und der Zielläsionen bewertet. Diese wurden separat eingeschätzt und dann kombiniert, um so eine Gesamtresponse zu erhalten, die eine Klassifizierung der Patientinnen in „Responder“ und „Non-Responder“ ermöglicht (siehe Anhang 2).

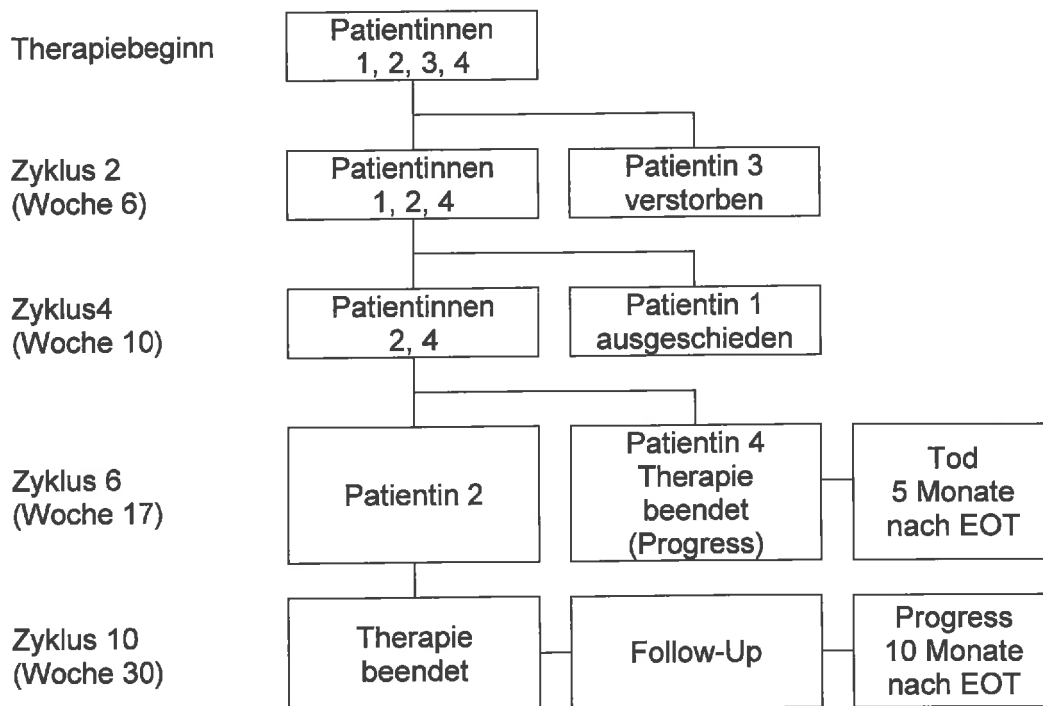
Sekundäre Ziele bestanden in weiteren Aussagen zur Wirksamkeit der Therapie sowie zu deren Sicherheit. Hinsichtlich der Wirksamkeit wurden betrachtet: die systemisch klinische Benefitrage sowie die Gesamtüberlebensrate, des Weiteren die Zeiten bis zur Progression (TTP), zur neurologischen Progression (TNP) und zur systemischen Progression (TSP). Systemische Läsionen wurden unter Verwendung der RECIST-Kriterien bewertet (siehe Anhang 2). Im Zusammenhang mit der Sicherheit/ Verträglichkeit der Studienmedikation wurde die Toxizität der Therapie unter Verwendung der Common Terminology Criteria of Adverse Events (Abkürzung CTCAE, dt. Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen) beurteilt. In diese Bewertung fließen ein: unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, EKG, Echokardiographie, Vitalwerte etc.

3 Patientenfluss

Es wurden 4 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Eine Patientin verstarb während des zweiten Behandlungszyklus infolge eines epileptischen Anfalls. Eine zweite Patientin schied mit dem vierten Zyklus aus der Studie aus, nachdem es in jedem der vorangegangenen Zyklen zu Unterbrechungen der Lapatinib-Gabe und nach dem ersten Zyklus zur Absetzung von Depo-Cyte – jeweils aufgrund von Toxizitäten – kam. Bei einer weiteren Patientin wurde die Therapie infolge Progress nach dem fünften Zyklus abgebrochen. Diese Patientin verstarb etwa fünf Monate später. Bei der vierten Patientin wurde die Therapie nach Erreichen der maximalen Zyklenzahl (10 Zyklen) gestoppt. Während des zwölfmonatigen Follow-Up kam es zur Progression.

Eine Übersicht zum Patientenfluss findet sich in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

Abb. 1: Patientenfluss



4 Basisdaten

Bei den vier Patientinnen handelt es sich um Frauen im Alter von 40 bis 59 Jahren.

Die Erstdiagnose wurde im Alter von 33 bis 56 Jahren gestellt. Die Tumorklassifikation bei Erstdiagnose lieferte die folgenden TNM-Einstufungen: pT2 pN1 G2; pT2 pN0 M0 G3; pT2 pN1 M0 G3; pT1c pN0 M0 G3. In drei Fällen lag jeweils ein positiver Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor vor, in einem Fall jeweils ein negativer. Der HER2-Status war bei allen vier Patientinnen positiv. Die erste Diagnose eines Rezidivs bzw. von Fernmetastasen wurde 1 bis 3 Jahre nach Erstdiagnose gestellt.

Zur Baselineuntersuchung waren aktuell bei allen vier Patientinnen Fernmetastasen mit unterschiedlicher Lokalisation vorhanden: 1mal in der Lunge, 2mal in der Leber, 2mal in den Knochen, 1mal in Lymphknoten, 1mal in Form solider Hirnmetastasen und 4mal als *Meningeosis carcinomatosa*. In drei Fällen lag zu diesem Zeitpunkt ein positiver HER2-Status vor, in einem Fall fehlt eine diesbezügliche Angabe.

Die Patientinnen wurden innerhalb von 0 bis 5 Monaten nach Erstdiagnose operiert und erfuhren im Anschluss weitere Behandlungen. Diese sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tab. 1: Weiterführende Behandlungen nach OP

	Patientin 1	Patientin 2	Patientin 3	Patientin 4
Adjuvante Chemother.	Ja	Ja	Ja	Nein
Schema	6 x CMF	6 x FEC	4 x Myocet / Cyclo + 4 x Doc	
Palliative Chemother.	Ja	Nein		Nein
Schema 1 Schema 2	Tamoxifen + Zometa Epirubicin (5 Zyklen)			
Chemother. + Trastuzumab	Nein	Ja (adjuvant)	Ja (adjuvant)	Ja (adjuvant)
Adjuvante Hormonther		Ja	Nein	Ja
Medikament		Tamoxifen, GnRH-Analogon		Tamoxifen
Palliative Hormonther.			Nein	Nein
Adjuvante Strahlenther	Nein		Nein	Ja
Dosis [Gy]				50 + 10 (Boost)
Palliative Strahlenther	Ja		Nein	Ja
Dosis [Gy]	35 bis 40 (bei 5 Lokalisationen)			30 + 10 (Boost)

Im Wesentlichen bestanden keine für die Beurteilung des Therapieverlaufs relevanten sonstigen Erkrankungen – abgesehen von einer neurologischen Erkrankung bei einer Patientin. Im zugehörigen Bogen für unerwünschte Ereignisse ist hierzu Epilepsie angegeben. Die Eingangsuntersuchungen ergaben folgende Vitalparameter.

Tab. 2: Vitalparameter zur Baselineuntersuchung

	Mittelwert SD	Minimu m	Maximu m
Gewicht	71.8 ± 17.1	50	90
Größe	170.2 ± 4.1	165	174
BMI	42.2 ± 10.5	29.6	54.6
Puls	76.5 ± 5.7	70	84
Blutdruck, systolisch	125 ± 5.8	120	130
Blutdruck, diastolisch	80 ± 9.1	70	90

Bei drei Patientinnen lag ein ECOG Status von 1 vor, bei einer ein ECOG-Status von 0. Die kardiale Untersuchung lieferte in je drei Fällen ein unauffälliges EKG und eine normale LVEF. In einem Fall lagen keine diesbezüglichen Angaben vor. Die orientierende neurologische Untersuchung war bei drei Patientinnen unauffällig und bei einer Patientin auffällig. Diese zeigte mit Schwindel und Doppelbildern zudem eine studienrelevante Auffälligkeit.

Hinsichtlich der Blutwerte ergaben sich vereinzelt Werte außerhalb der Normbereiche. Thrombozyten, Kreatinin, Albumin und Bilirubin lagen innerhalb der Normbereiche. Bei den Neutrophilen gab es einen deutlich erhöhten Wert ($19.6 \cdot 10^3/\mu\text{l}$), beim Hämoglobin einen etwas erniedrigten Wert (6.8 mmol/l), bei ALAT und ASAT je drei bzw. zwei Werte oberhalb des Normwertes von 0.6 $\mu\text{mol/l}$ s.

Die Beurteilung des Liquors lieferte in einem Fall einen normalen Befund, in zwei Fällen einen pathologischen Befund und in einem Fall gab es keine diesbezügliche Angabe.

In Bezug auf den Tumorstatus lagen bei zwei Patientinnen Angaben zu den Zielläsionen vor. Eine Patientin hatte vier Zielläsionen in verschiedenen Körperregionen, die andere eine Zielläsion. Nähere Angaben dazu sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tab. 3: Tumorstaging zur Baselineuntersuchung

	Patientin 2				Patientin 3
Zielläsion	1	2	3	4	1
Methode	CT	CT	CT	CT	MRT
Lokalisation	Lunge	Leber	Knoche n	ZNS	ZNS
Durchmesser	10	26	30	20	22

Die mit Therapiebeginn erfolgten körperlichen Untersuchungen lieferten analoge bzw. vergleichbare Ergebnisse.

5 Analysen

Die orale Gabe von 1.250 mg Lapatinib erfolgte täglich über 21 Tage je Zyklus hinweg. Bei zwei Patientinnen kam es zu Unterbrechungen der Behandlung und zur Änderung der Dosis, bei 1 Patientin wurde die Behandlung abgesetzt. Die orale Gabe von 2.000 mg/m² Capecitabin erfolgte täglich über die ersten 14 Tage je Zyklus hinweg. Hier kam es bei einer Patientin zur Unterbrechung

und bei einer zur Absetzung der Behandlung. Die intrathekale Behandlung mit 50 mg liposomalem Cytarabin (DepoCyte®) am Tag 15 eines jeden Zyklus wurde bei zwei Patientinnen je 2mal verschoben, bei einer von ihnen schließlich abgesetzt.

Einen Überblick über die Behandlung mit den aufgetretenen Komplikationen gibt die folgende Tabelle.

Tab. 4: Medikamentengabe

	Lapatinib	Capecitabin	Cytarabin
Unterbrechung	Ja (bei 2 Patientinnen)	Ja (bei 1 Patientin)	/
Zyklus Dauer Grund	1 x in 1, 2, 3 und 1 x in 2 7 bis 24 Tage Toxizität	1 x in Zyklus 9 7 Tage Toxizität	/
Verschiebung	/	/	Ja (bei 2 Patientinnen)
Zyklus Dauer Grund	/	/	1 x in 1, 3 und 1 x in 2, 4 1 bis 30 Tage Toxizität, Entscheidung LKP
Änderung Dosisschema	Ja (bei 2 Patientinnen)	Nein	/
Zyklus Grund	je 1 x in 2 nicht angegeben		/
Absetzung	Ja (1 x)	Ja (1 x)	Ja (1 x)
Zyklus Grund	2 Tod aufgrund Erkrankung	2 Toxizität	5 OR der Met. (Entscheidung LKP)

Die Patientin, bei der die Therapie nach dem fünften Zyklus abgebrochen wurde, erhielt nachfolgend eine Strahlentherapie. Die Patientin, die die maximale Zyklenzahl erreichte, erhielt anschließend verschiedene systemische Therapien (Xeloda + Tyverb + Bondronat / Herceptin + Bondronat / Abraxane + Herceptin). Die Tumorkontrolle lieferte ca. 12 Monate nach Therapieende (bzw. ca. 18 Monate nach Therapiebeginn) eine Progression.

5.1 Wirksamkeitsbewertung

Zur Tumorauswertung, die am Ende jedes 2. Zyklus – also aller 6 Wochen erfolgen sollte, lagen nur zu einer Patientin und hier auch nur zu einem Zeitpunkt Angaben vor.

Und auch hinsichtlich der Auswertung der Liquor-Zytologie, die vor jeder Cytarabin-Behandlung erfolgen sollte, waren nur vereinzelt Angaben zur zytologischen Response vorhanden. Somit sind allgemeine Aussagen zur Effizienz der Behandlung auf Grundlage der Gesamtresponse, die sich aus Tumor- und Liquor-Beurteilung ergibt, nicht möglich.

Die wenigen Angaben zur Auswertung der Tumorkontrollen und der Liquor-Zytologie sind in den folgenden beiden Tabellen dargestellt.

Tab. 5: Tumorstaging während Therapie

	Patientin 2			
Zyklus	2			
Zielläsion	1	2	3	4
Methode	CT	CT	CT	MRT
Lokalisation	Regionäre Lymphknoten	Lunge	Leber	ZNS
Durchmesser	10	22	17	5
Tumorbeurteilung	Partielle Remission			

Tab. 6: Liquorbefunde während Therapie

Patientin	Anzahl Zyklen	Zyklus	Beurteilung Liquor	Vergleich zum Vorbefund
1	4	2 3	Pathologisch Pathologisch	Partielle Remission Keine Änderung
2	10	4	Normal	Nicht angegeben
3	2	1 2	Blut-Liquor-Schranke gestört Kein Eintrag	Nicht angegeben Nicht angegeben
4	5	1	Normal	Komplette Remission

Zum Therapieabschluss (EOT) erfolgten weder Tumor- noch Liquor-Beurteilung. Bei der einen Patientin, die die maximale Zykluszahl erreichte, erfolgte innerhalb der sich anschließenden Follow-Up-Untersuchungen eine regelmäßige Tumorauswertung. Deren Ergebnisse sind nachfolgend zusammengefasst.

Tab. 7: Tumorstaging nach Therapie

	Patientin 2					
Monat der Follow-Up-Untersuchung	3	6		9	12	
Zielläsion	1	1	2	1	1	2
Methode	MRT	CT	CT	CT	MRT	CT
Lokalisation	ZNS	ZNS	Lunge	ZNS	ZNS	Leber
Durchmesser	7	9	11	16	17	13
Tumorbeurteilung	Partielle Remission	Nicht angegeben		Progression	Progression	

5.2 Sicherheitsbewertung

Unerwünschte Ereignisse

Bei einer Patientin wurde zur Baseline-Untersuchung Epilepsie als vorbestehendes unerwünschtes Ereignis (UE) angegeben.

Während der Therapie traten bei den 4 Patientinnen im Verlauf insgesamt 37 unerwünschte Ereignisse (UEs) auf. Nachfolgende Tabelle liefert einen Überblick zu Art, Schwere, Ursächlichkeit und Ausgang der unerwünschten Ereignisse.

Tab. 8: Unerwünschte Ereignisse mit näheren Angaben

		Patientin			
		1	2	3	4
Anzahl UEs		14	2	1	20
SUE	Ja	5			20
	Nein	4		1	
Symptom	Leukopenie	1			
	Anämie	2			
	Übelkeit	2			2
	Erbrechen	2			1
	Diarrhoe	2			4
	Hand-Fuß-Syndrom				5
	Leberstörung	1			
	Fatigue				5
	Sonstige	4	2	1	3
CTC	1	2	1		17
	1-2				1
	2	2			1
	3				1
	4	1			
Zusammenhang mit Lapatinib	Nein	3	1	1	
	Nicht wahrscheinlich	2			
	Möglich	2			20
	Wahrscheinlich	1			
Zusammenhang mit Capecitabin	Nein	2	1	1	2
	Nicht wahrscheinlich	3			
	Möglich	4			18
	Wahrscheinlich				
Zusammenhang mit DepoCyte®	Nein	8	1	1	
	Nicht wahrscheinlich				
	Möglich	1			20
	Wahrscheinlich				
Ausgang des UEs	Erholung, ohne Spätfolgen	2	1		1
	Fortbestehend, keine Therapie	3			
	Fortbestehend, Therapie	1			
	Patientin verstorben			1	

Das Gros der UEs, die möglicherweise im Zusammenhang mit Lapatinib, Capecitabin oder DepoCyte® standen, war hinsichtlich Schweregrad eher leicht einzustufen. Bei allen drei Medikamenten waren dies 17 Ereignisse (77.3 bzw. 81%). Im Zusammenhang mit Lapatinib wurden 3 Ereignisse (13.6%) als moderat und 1 Ereignis (4.5%) als schwerwiegend bewertet, im Zusammenhang mit Capecitabin waren dies ebenfalls 3 Ereignisse und 1 Ereignis, und im Zusammenhang mit DepoCyte® wurde jeweils 1 Ereignis (4.8%) als moderat, schwerwiegend und lebensbedrohend bewertet.

Änderungen klinischer Parameter

Da die vier Patientinnen eine unterschiedliche Anzahl von Zyklen durchliefen, und zudem innerhalb der einzelnen Untersuchungen fehlende Angaben zu verzeichnen sind, wird bei der nachfolgenden Darstellung der klinischen Parameter auf eine Untersuchung des jeweils ersten und jeweils letzten Zyklus Bezug genommen.

Körperliche Untersuchung

Die körperlichen Untersuchungen ergaben keine klinisch auffälligen Erscheinungen.

Das Gewicht – und damit auch BMI und Körperoberfläche – blieb bei drei Patientinnen in etwa konstant. Für die Patientin, die während des zweiten Behandlungszyklus an einem epileptischen Anfall verstarb, liegen über die erste Untersuchung hinaus keine weiteren Angaben vor. Bei dieser ersten Untersuchung war allerdings (wie auch schon zur Baseline-Untersuchung) ein recht geringes Gewicht (50 kg bei einer Größe von 169 cm) und somit auch ein geringer BMI von 17.5 zu verzeichnen.

Der Puls bewegte sich zwischen 64 und 96 Schlägen pro Minute. Der mittlere arterielle Blutdruck (Berechnung: $MAD = Diastole + 1/3 (Systole - Diastole)$) erreichte Werte zwischen 83 und 103.

Abb. 1: Puls

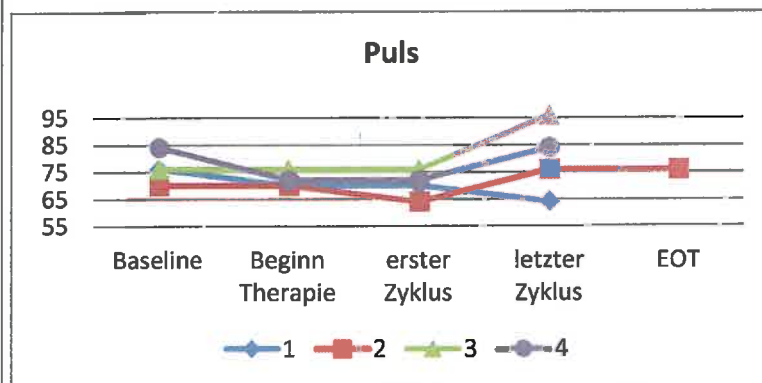
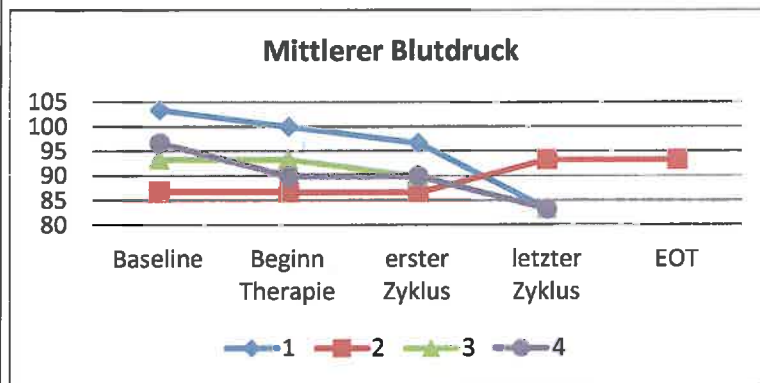


Abb. 2: Mittlerer arterieller Blutdruck



Der ECOG Status blieb bei zwei Patientinnen erhalten (Status 0 bzw. 1), bei einer Patientin verschlechterte er sich von 1 auf 2 und bei einer verbesserte er sich von 1 auf 0.

Die orientierende neurologische Untersuchung war bei allen 4 Patientinnen im Wesentlichen unauffällig. Lediglich bei einer Patientin kam es im Verlauf zu einer studienrelevanten Auffälligkeit in Form von Krampfanfällen und Erbrechen.

Labor

Die Blutbild-Diagnostik zeigte bei Thrombozyten und Hb im Wesentlichen Werte innerhalb der Normbereiche. Bei einer Patientin lagen die Thrombozyten konstant unterhalb des Normbereichs. Die Angaben zu den Neutrophilen lagen in unterschiedlichen Einheiten ($10^3/\mu\text{l}$ bzw. %) vor und waren zudem lückenhaft, was eine grafische Darstellung schwierig gestaltete. Es lässt sich feststellen, dass die Werte bei einer Patientin oberhalb des Normbereichs von 55% bis 75% lagen, bei einer anderen Patientin knapp unterhalb bzw. innerhalb des Normbereichs von 3.2 bis $6.2 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ und bei einer weiteren Patientin, je nach Einheit, oberhalb bzw. innerhalb des Normbereichs.

Abb. 3: Blutbild - Thrombozyten (Normbereich: 150 - 350 Gpt/l)

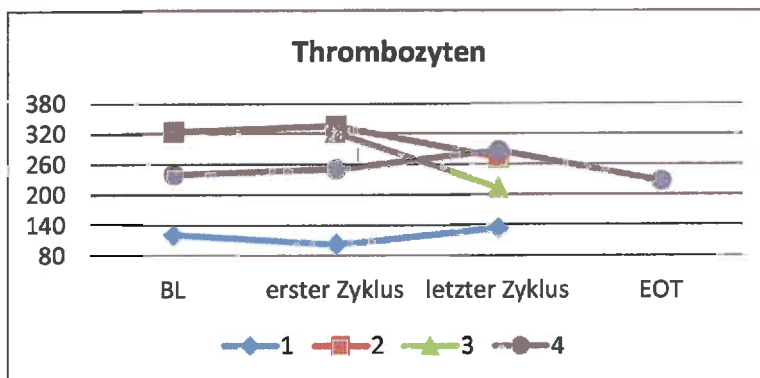
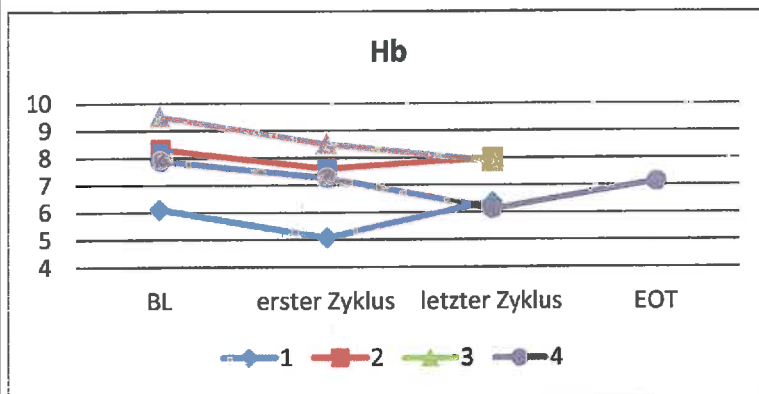


Abb. 4: Blutbild - Hämoglobin (Normbereich: 7.5 - 9.9 mmol/l)



Die Biochemie-Diagnostik im Verlauf der Untersuchungen ergab keine wesentlichen Abweichungen von den Normwerten. Bei ALAT und ASAT traten teilweise erhöhte Werte auf, insbesondere zu Beginn.

Abb. 5: Biochemie - Kreatinin (Normbereich: < 96 mmol/l)

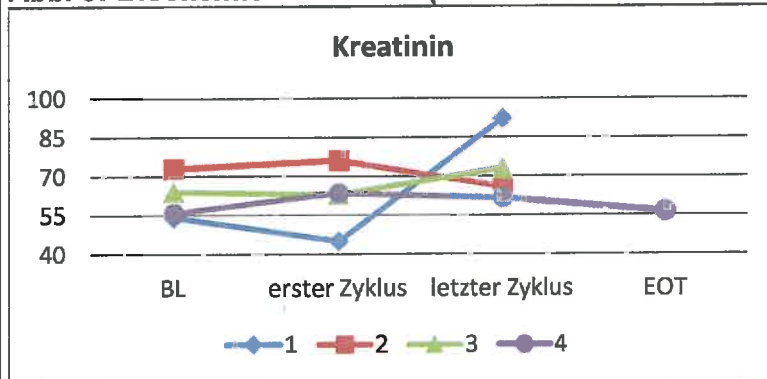


Abb. 6: Biochemie – Albumin (Normbereich: 35 - 55 g/l)

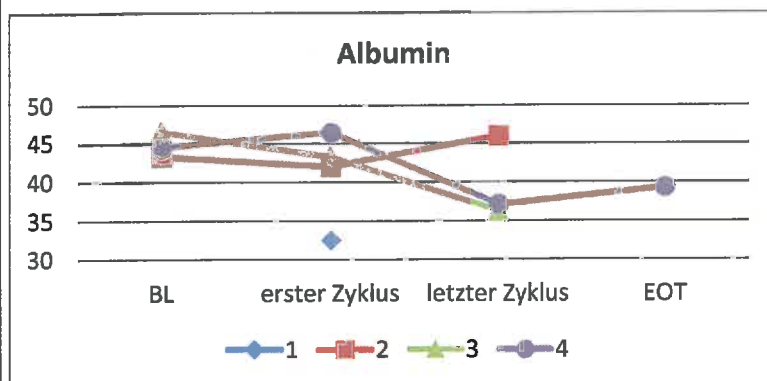


Abb. 7: Biochemie – ALAT / GPT (Normbereich: < 0.6 µmol/s/l)

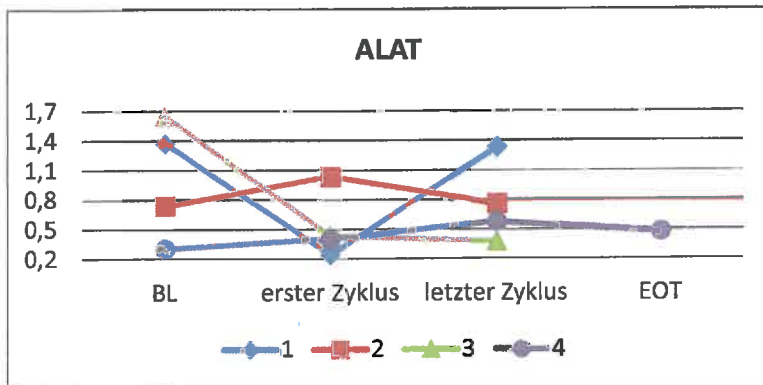


Abb. 8: Biochemie - ASAT / GOT (Normbereich: < 0.6 µmol/s/l)

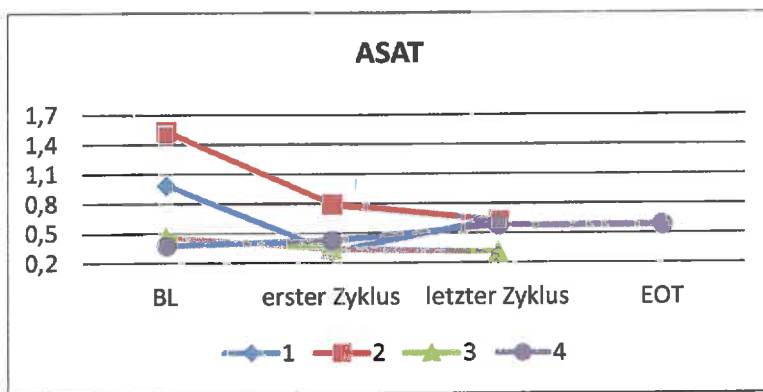
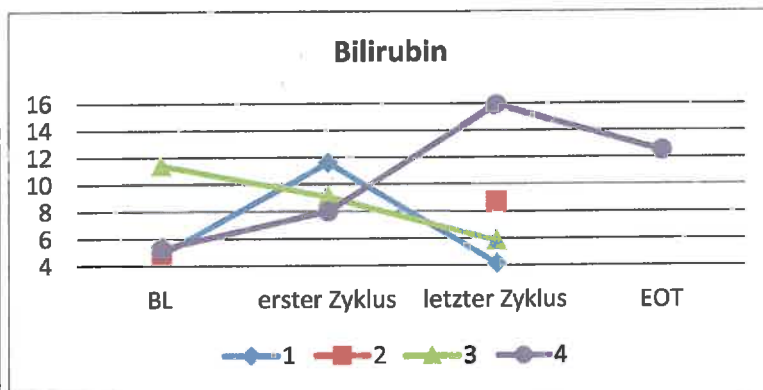


Abb. 9: Biochemie - Bilirubin (Normbereich: < 21 µmol/l)



Klinisch relevante Begleitmedikation

Insgesamt fanden sich 21 Begleitmedikationen gelistet. In fünf Fällen bestand eine Prämedikation (insbesondere mit Dexamethason). In einem Fall war Epilepsie als Vorerkrankung der Grund für die Medikation. In sieben Fällen erfolgte die Medikation aufgrund unerwünschter Ereignisse. Und in sechs Fällen wurde „Sonstiges“ als Grund angegeben.

6 Zusammenfassung

Es wurden im Laufe der Durchführung keine Amendments zur Klinischen Prüfung seitens des Sponsor eingereicht.

Die klinische Prüfung wurde letzten Endes aufgrund eines Produktrückrufes im August 2012 durch die Herstellerfirma Mundipharma zu DepoCyte vorzeitig beendet.

Die Studie hatte das primäre Ziel, bei Patientinnen mit meningeal metastasiertem HER2 positiven Brustkrebs die Effizienz einer Behandlung mit Lapatinib, Capecitabine und DepoCyte® durch Messung der gesamten zerebralen Ansprechrate (ORR) zu untersuchen. Diese Gesamtresponse (beruhend auf Zielläsionen und Liquorzytologie) sollte eine Klassifizierung der Patientinnen in „Responder“ und „Non-Responder“ ermöglichen. Darüber hinaus sollten Aussagen zur systemisch klinischen Benefitrate, zur Gesamtüberlebensrate sowie zu den Zeiten bis zur Progression(TTP), zur neurologischen Progression (TNP) und zur systemischen Progression (TSP).

Da einerseits nur 4 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden konnten, und andererseits nur unvollständige Angaben hinsichtlich Tumorauswertung und Liquor-Zytologie vorliegen, konnte die Studie ihrem Anliegen nicht gerecht werden

Zu den Zielläsionen lagen überhaupt nur zu einer Patientin und zu einem Zeitpunkt Angaben vor. Und zur zytologischen Response waren auch nur vereinzelt Angaben vorhanden. Allgemeine Aussagen zur Effizienz der Behandlung sind somit nicht möglich.

Es konnten lediglich die wenigen Einzelaussagen zu Zielläsionen und Liquor-Zytologie sowie Aussagen zu den Sicherheitskriterien festgehalten werden, insbesondere zum Auftreten unerwünschter Ereignisse und zum Verhalten klinischer Parameter.

ANHANG

Anhang 1 - Ablaufplan

Untersuchung	Scoring ≤ 21 Tage	2	-	3	-	-	-	-	4	5	6	max. 10, EOT	FU
Zyklus		I	I	I	I	I	I	I	II	III	III	IV	IV
Woche		1	2	3	3	3	3	3	3	1-2	3	1-2	3
Tage		1	2-14	15	16-19	20, 21	1-14	15	16-19	20, 21	16-19	20, 21	15
Einverständniserklärung	X												
Überprüfung Ein-	X												
Bestätigung NM mittels MRI	X												
Krankengeschichte	X												
HER2 Test	X												
Körperliche und neurologische Untersuchung	X	X		X		X		X		X		X	X
Blutentnahme (Laborfest)	X			X		X		X		X		X	
Liquor-Entnahme	X			X				X		X			X
Begleitmedikation	X			X				X		X		X	X
Unerwünschte Ereignisse	X			X		X		X		X		X	X
Extrakranielle	X												
Echokardiogramm	X			X				X				X	
12-Kanal EKG	X			X				X				X	
Capecitabin, oral		X	X				X			X			
Lapatinib, oral		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dexamethason, oral				X	X			X		X			
Cytarabin, spinale Injektion				X				X		X			
Vitalparameter / Beobachtung				X				X		X			

Anhang 2 – Kriterien des Ansprechens Behandlung

Kriterien für Liquor-Zytologie

Complete Response (CCR):	anhaltend negative Liquor-Zytologie (keine Tumorzellen) oder negative Liquor-Zytologie während Studienbehandlung und bei Nachuntersuchung
No Response (CNR):	anhaltend positive Liquor-Zytologie (Tumorzellen und/oder Tumorzellcluster) während Studienbehandlung und bei Nachuntersuchung
Progression of Disease (PD):	neues Auftreten positiver Liquor-Zytologie oder Wiederauftreten nach vorheriger CCR während Studienbehandlung und bei Nachuntersuchung

Kriterien für Target-Läsionen

Complete Response (CR):	Gesamtrückbildung aller Zielläsionen
Partial Response (PR):	Verringerung des größten Durchmessers (GD) der Zielläsion um mindestens 30% gegenüber dem Anfangswert des (GD)
Stable Disease (SD):	weder PR noch PD
Progression (PD):	Vergrößerung des GD der Zielläsion um mindestens 20% im Vergleich zum kleinsten GD nach Beginn der Behandlung

Gesamtansprechen

Liquor-Zytologie	Parenchym-Target-Läsionen	Neue Läsionen	Gesamtansprechen
CCR	CR	Nein	CR
CCR	PR	Nein	PR
CNR / CCR	SD	Nein	SD
CNR	CR / PR / SD	Nein	SD
CCR / CNR	CR / PR / SD	Nein	SD
Beliebig ¹	PD	Ja oder Nein	PD
Beliebig ¹	Beliebig ²	Ja	PD
PD	Beliebig ²	Ja oder Nein	PD
Beliebig ¹	Beliebig ²	Ja oder Nein	PD

1, beliebig = CCR, CNR, Non-CCR

2, beliebig = CR, PR, SD, PD

Gesamtansprechen entsprechend RECIST-Kriterien

Target-Läsionen	Non-Target-Läsionen	Neue Läsionen	Gesamtansprechen
CR	CR	Nein	CR
CR	PR	Nein	PR
CR	SD	Nein	SD
Beliebig ¹	PD	Ja oder Nein	PD
Beliebig ¹	Beliebig ²	Ja	PD
PD	Beliebig ²	Ja oder Nein	PD

1, beliebig = CR, PR, SD

2, beliebig = CR, PR, SD, PD