

**Eine einarmige offene multizentrische Phase-II-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von BIBW 2992 (Afatinib) in Kombination mit Vinorelbin zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit intermediärer HER2-Expression nach Versagen der Erstbehandlung der metastasierenden Erkrankung und Vorbehandlung mit Antrhazyklinen"**

**Prüfsubstanz: BIBW2992 (Afatinib)**

**Eudra-CT Nummer: 2011-001765-41**

**Register-Nummer: DRKS00003559, NCT01531764**

**Kurzbezeichnung: Afatinib**

**Studienphase: II**

## **Abschlussbericht (Zusammenfassung)**

**(Draft) 1.0 / Datum: 15.01.2015**

**Zustimmende Bewertung Ethikkommission: 19.12.2011  
(133/11)**

**Genehmigung BfArM: 13.02.2012 (4037761)**

### **Sponsor der klinischen Prüfung:**

Prof. Dr. med Hermann-Josef Rothkötter

### **Prüfer:**

PD Dr. med. J. Bischoff

**Nachfolgend:** FÄ 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: 17.04.2012


Frühzeitiger Abbruch: 25.09.2013

## 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

	4.03.15
Unterschrift	Magdeburg, Datum

### Vertreter des Sponsors

Dr. rer. nat. Antje Wiede

	3.3.15
Unterschrift	Magdeburg, Datum

### Leiter der Klinischen Prüfung /Prüfer

FÄ Romy Neumeister

	17.02.15
Unterschrift	Magdeburg, Datum

### Biometriker

Prof. rer. nat. Siegfried Kropf

	03.03.2015
Unterschrift	Magdeburg, Datum

### Biometriker

Dipl.-Math. Anke Kropf

	03.03.2015
Unterschrift	Magdeburg, Datum

Lux  
gä 3.3.15  
WA

<b>Titel der Studie</b>	Eine einarmige offene multizentrische Phase-II-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von BIBW 2992 (Afatinib) in Kombination mit Vinorelbin zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit intermediärer HER2-Expression nach Versagen der Erstbehandlung der metastasierenden Erkrankung und Vorbehandlung mit Anthrazyklinen"
<b>Art des Vorhabens</b>	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase II
<b>Sponsor / Vertreter</b>	<b>Prof. Dr. med. H.-J. Rothkötter</b> 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 : <a href="mailto:hermann-josef.rothkoetter@med.ovgu.de">hermann-josef.rothkoetter@med.ovgu.de</a>
<b>Prüfer</b>	<b>PD Dr. med. J. Bischoff</b>  <b>Nachfolgend : Dr. med. Romy Neumeister</b> Universitätsfrauenklinik Magdeburg Gerhart-Hauptmann-Straße 35 39108 Magdeburg
<b>Finanzieller Förderer</b>	<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b> Medical Affairs Oncology Germany Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein
<b>Studienzentren:</b>	National, multizentrisch, 12 Zentren in Deutschland:  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Universitätsfrauenklinik Magdeburg Gerhart-Hauptmann-Straße 35 39108 Magdeburg</li> <li>2. Praxisklinik Krebsheilkunde für Frauen / Brustzentrum Möllendorffstraße 52 10367 Berlin</li> <li>3. Internistische Praxisgemeinschaft Eppendorf Eppendorfer Landstraße 42 20249 Hamburg</li> <li>4. Gynäkologische Praxis Bahnhofsplatz 5 31134 Hildesheim</li> <li>5. Onkologisches Zentrum Süd Vivantes Tumorzentrum, Vivantes Klinikum Neukölln Rudower Str. 48 12351 Berlin</li> </ol>

	<p>6. Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie Dr. Dirk Pott, Dr. Christian Trier und Carla Verena Hannig Ärzte für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie Neustr. 17a 46236 Bottrop</p> <p>7. Klinikum Chemnitz gGmbH, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Flemmingstraße 4 09116 Chemnitz</p> <p>8. Caritas-Krankenhaus St. Josef Onkologisches Zentrum Regensburg Landshuter Straße 65 93053 Regensburg</p> <p>9. Universitätsklinikum Düsseldorf, Universitätsfrauenklinik Moorenstraße 5 40225 Düsseldorf</p> <p>10. Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis Praxis Prof. Salat / Dr. Stoetzer Franz-Schrank-Str. 2 80638 München</p> <p>11. OncoResearch Lerchenfeld UG Lerchenfeld 14 22081 Hamburg</p> <p>12. Klinikum St. Marien Amberg, Frauenklinik und Brustzentrum Mariahilfbergweg 7 92224 Amberg</p>
<b>Veröffentlichung der Studie (Reference)</b>	n.a.
<b>Studienzeitraum</b>	04.2012 – 09.2013
<b>Studienziele</b>	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von BIBW 2992 in Kombination mit Vinorelbin i.v. Chemotherapie zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs und einer HER2 2+ Überexpression in der Immunhistochemie [IHC] und HER2-negativ bei in situ-Hybridisierung [ISH] nach Versagen der Erstbehandlung der metastasierenden Erkrankung und Vorbehandlung mit Anthrazyklinen
<b>Primärer Zielparameter</b>	6-monatiges progressionsfreies Überleben (PFS) mit BIBW 2992 in Kombination mit Vinorelbin i.v. Chemotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs und einer HER2 2+ Überexpression in der Immunhistochemie [IHC] und HER2-negativ bei in situ-Hybridisierung [ISH]



<b>Sekundäre Zielparameter</b>	<p><i>Wirksamkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objektive Ansprechrate (Objectiv Response Rate, ORR) gemäß der RECIST-Kriterien (1.1),</li> <li>- Zeitraum bis zum Fortschreiten der Tumorerkrankung (Time-to-progression, TTP) und</li> <li>- Überlebensdaten (Overall Survival, OS)</li> </ul> <p><i>Sicherheit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AEs hinsichtlich CTC AE Version 4.0</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	Offen, einarmig
<b>Prüfmedikation / Behandlungsstrategie</b>	<p><i>Prüfprodukt:</i></p> <p>40 mg BIBW 2992 täglich, oral</p> <p><i>Kombinationstherapie:</i></p> <p>Vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 &amp; 8 Tage alle 21 Tage, intravenöse Infusion über 10-15 min</p>
<b>Behandlung/Intervention</b>	Fortlaufende Behandlung solange nicht eine Verschlechterung der Erkrankung oder unerwünschte Ereignisse auftreten
<b>Vergleichsmedikation</b>	keine
<b>Gesamtzahl Patienten</b>	Geplante Fallzahl: 40 eingeschlossene Patientinnen: 2
<b>Studienpopulation</b>	Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit intermediärer HER2-Expression (2+ in der ICH, Fluoreszenz ISH, HER2-negativ)
<b>Einschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Weibliche Patienten <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>2. Stufe IV Metastasen</li> <li>3. Muss mindestens eine messbare Läsion haben nach RECIST 1.1 haben.</li> <li>4. Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit intermediärer HER2-Expression (2+ in der ICH, Fluoreszenz ISH, HER2-negativ)</li> <li>5. Keine vorherige Behandlung mit Vinorelbin</li> <li>6. Patientinnen sollten vorab entweder als adjuvante Therapie oder als Erstbehandlung von metastatischem Brustkrebs mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie behandelt worden sein</li> <li>7. Patientinnen haben bereits eine Erstlinienbehandlung mit Zytostatika bei metastatischem Brustkrebs erhalten</li> <li>8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Wert von 0 oder 1</li> <li>9. Lebenserwartung von mindestens sechs (6) Monaten</li> <li>10. Eignung für eine Behandlung mit BIBW 2992 und Vinorelbin</li> <li>11. Eine schriftliche Einverständniserklärung</li> </ol>

<b>Ausschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frühere Behandlung mit EGFR / HER2-spezifischen Tyrosinkinase-Inhibitoren, dh Lapatinib</li> <li>2. Frühere Behandlung mit Vinorelbin</li> <li>3. Bekannte bereits bestehenden interstitielle Lungenerkrankung</li> <li>4. Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie oder eine Operation (mit Ausnahme von Biopsie) innerhalb von 4 Wochen (2 Wochen zur Hormontherapie) vor Beginn der Behandlung.</li> <li>5. Aktive Hirnmetastasen (definiert als stabil für &lt;4 Wochen und / oder symptomatischen und / oder erfordern Änderungen der Behandlung mit Antikonvulsiva oder Steroide innerhalb der letzten 4 Wochen und / oder leptomeningealen Krankheiten). Patienten mit bekannten Hirnmetastasen sollten sich einer Bildgebung des Gehirns, z.B. CT Scan oder MRI unterziehen um sicherzustellen, dass die Krankheit stabil ist</li> <li>6. Andere aktuell diagnostizierte Malignität oder Malignität innerhalb der letzten fünf (5) Jahren (mit Ausnahme von nicht-melanomen Hautkrebs und in situ Gebärmutterhalskrebs) diagnostiziert.</li> <li>7. Wesentliche akute Magen-Darm-Erkrankungen mit Durchfall als Hauptsymptom, z. B. Morbus Crohn, Malabsorption oder CTC Grad <math>\geq 2</math> Durchfall jedweder Ätiologie.</li> <li>8. Vergangene oder gegenwärtige klinisch relevante kardiovaskuläre Anomalien wie unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz NYHA-Klassifikation von <math>\geq 3</math>, instabiler Angina pectoris oder schlecht eingestellten Rhythmusstörungen. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der Studienbehandlung.</li> <li>9. Herz linksventrikulären Funktion mit ruhender Ejektionsfraktion von weniger als 50%.</li> <li>10. Andere schwere Begleiterkrankungen oder Funktionsstörungen verschiedener Organe, die nach Meinung des Forschers entweder Kompromisse zur Patientensicherheit oder Störungen bei der Bewertung der Sicherheit des Testarzneimittels beeinflussen könnten.</li> <li>11. Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) <math>&lt; 1.500 / \text{mm}^3</math>.</li> <li>12. Thrombozytenzahl <math>&lt; 75.000 / \text{mm}^3</math></li> <li>13. Berechnete Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60 \text{ ml / min}</math> (mit Cockcroft-Gault-Formel für GFR Schätzung) oder Serum-Kreatinin <math>&gt; 1,5</math>-fache der oberen Normgrenze (ULN).</li> <li>14. Bilirubin <math>&gt; 1,5</math>-fache des oberen Normgrenze.</li> <li>15. Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>&gt; 2,5</math>-fache des oberen Normwertes (wenn Lebermetastasen <math>&gt; 5</math>-mal ULN bezogen).</li> <li>16. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine medizinisch akzeptable Methode zur Empfängnisverhütung während der Studie anzuwenden</li> </ol>
----------------------------	---

	17. Schwangerschaft oder der Stillzeit. 18. Patienten, die nicht mit dem Protokoll compliant sein können 19. Bekannte Hepatitis B-Infektion, bekannt Hepatitis C oder HIV-Träger. 20. Bekannter oder vermuteter aktiver Drogen- oder Alkoholmissbrauch . 21. Etwaige Gegenanzeigen für die Therapie mit Vinorelbin oder BIBW 2992. 22. Bekannte Überempfindlichkeit gegen BIBW 2992 oder den sonstigen Bestandteilen von einer der Studienmedikation. 23. Die Verwendung eines der Prüfpräparate innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Behandlung.
<b>Statistische Methoden:</b>	Ausgehend von einem mittleren 6-monatigen PFS von 29%-58% bei Vinorelbin Monotherapie und einer 40% Zunahme durch hinzufügen von BIBW 2992 zu Vinorelbin, wird eine 6-monatige PFS zwischen 42%-68% erwartet.

## **ERGEBNISSE ZU WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT:**

### **1 Allgemeine Studieninformationen**

#### ***Medizinischer Hintergrund***

Brustkrebs ist in der westlichen Welt die mit Abstand häufigste Krebserkrankung und weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen. Das Durchschnittsalter, in dem Frauen an Brustkrebs erkranken, liegt unter dem für Krebs allgemein.

HER2 stimuliert die Zellproliferation und hemmt den programmierten Zelltod. Da eine anomale HER2-Signalisierung ursächlich verbunden ist mit Krebszellproliferation und vermindertem Überleben, spielt HER2 eine wichtige Rolle in Behandlung und Diagnostik des Brustkrebses. Bei etwa 25-30% aller invasiven Mammakarzinome ist der Rezeptor amplifiziert und/oder überexprimiert, was zu einer schlechten Überlebensprognose bzw. einem vergleichsweise schlechteren Krankheitsverlauf führt. Basierend auf diesem Zusammenhang wurden Antikörper für therapeutische Zwecke entwickelt. Vor einer Therapie mit solchem Antikörper wird mittels Immunhistochemie (IHC) getestet, ob das HER2-Gen amplifiziert oder überexprimiert ist.

Das Bewertungssystem der Membranfärbung für das HER2-Protein unterscheidet 4 Stufen der Immunfärbung. Die HER2-Scores 0 und 1+ werden als negativ bewertet, der Score 3+ als positiv. Bei Score 2+ wird der Tumor mit dem FISH-Test nachuntersucht und anhand des Ergebnisses wird entschieden, ob es sich um einen HER2-positiven Tumor handelt. HER2 2+ und FISH-Test positiv führt zu HER2-positiver Einstufung, HER2 2+ und FISH-Test negativ zu HER2-negativer Einstufung.

#### ***Relevanz der Klinischen Prüfung***

BIBW 2992 (Afatinib) ist ein neuartiger oraler HER2-Inhibitor, der die Chance bietet, die

wiederkehrende metastasierende Erkrankung mit kontinuierlicher Behandlung ambulant zu kontrollieren. BIBW 2992 ist ein starker und selektiver kombinierter EGFR-HER2-Inhibitor in vitro und in vivo, der die Signaltransduktion irreversibel blockiert.

*BIBW 2992* zeigte klinische Wirksamkeit bei HER2-Überexpression bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs, bei denen eine vorherige Trastuzumab-Behandlung fehlgeschlagen ist. *Vinorelbin* lieferte vielversprechende klinische Ergebnisse bei Erst- und Zweitlinienbehandlung von metastasierendem Brustkrebs – in Abhängigkeit vom HER2-Status als Monotherapie oder in Kombination mit Trastuzumab. Die Kombination mit Trastuzumab zeigte eine hohe klinische Wirksamkeit bei geringer Toxizität.

Zusammenfassend sollte BIBW 2992 zusammen mit Vinorelbin eine geeignete Kombination liefern, von der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, deren Tumoren HER2-negativ (HER2 2+ und FISH-Test negativ) sind, profitieren.

Hauptziel der Klinischen Prüfung war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von BIBW 2992 in Kombination mit Vinorelbin bei Patienten mit metastasierendem HER2 IHC 2+, HER2 FISH-negativen Brustkrebs. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie (6-Monats-) Überleben.

### **Studienablauf**

In die geplante offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie sollen etwa 40 Patientinnen eingeschlossen werden. Indikation für den Einschluss in die Klinische Prüfung ist metastasierender Brustkrebs mit intermediärer HER2 Expression (IHC 2+ und FISH negativ). Der HER2-Status muss durch ein Zentrallabor neu bewertet werden. Die einzuschließenden Patientinnen dürfen keine vorherige Behandlung mit Vinorelbin erfahren haben. Sie sollten vorab entweder als adjuvante Therapie oder als Erstbehandlung von metastatischem Brustkrebs mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie behandelt worden sein. Und sie haben bereits eine Erstlinienbehandlung mit Zytostatika bei metastatischem Brustkrebs erhalten.

Die Patientinnen erhielten einmal täglich am Morgen eine Einzeldosis von 40 mg BIBW 2992 zur oralen Einnahme. Zusätzlich wurde an den Tagen 1 und 8 jedes Behandlungsblocks (über 21 Tage) die Standarddosis von 25 mg/m<sup>2</sup> Vinorelbin als intravenöse Infusion gegeben.

Alle Patientinnen werden entsprechend dem Ablaufplan (Anhang 1) in regelmäßigen Abständen untersucht. Die einzelnen Behandlungsblöcke dauern 21 Tage. Die Patientinnen dürfen die Behandlung unbegrenzt fortsetzen, solange keine Abbruchkriterien eintreten.

Die Einschätzung der Response erfolgt ebenfalls regelmäßig bis zur Progression oder bis zum Rücktritt von der Klinische Prüfung aus anderen Gründen.

Das Ende der Behandlung (EOT) wird als dauerhafte Unterbrechung / endgültiger Abbruch



sowohl der BIBW 2992- als auch der Vinorelbin-Behandlung definiert. 28 Tage ( $\pm 7$  Tage) nach der EOT-Visite soll eine Follow-Up-Visite folgen. Tritt ab EOT keine Progression ein, und wird auch nicht mit einer anderen Therapie begonnen, so folgen weitere limitierte Follow-Up-Untersuchungen zur Tumorbewertung bis zur Verschlechterung oder Beginn einer neuen Therapie. Diese Untersuchungen werden bis zur Woche 56 aller 8 Wochen, danach aller 12 Wochen durchgeführt. Die Klinische Prüfung sollte beendet werden, wenn der letzte Patient die letzte zusätzliche Follow-Up-Untersuchung abgeschlossen hat, die auf Progression oder irgendeine neue Behandlung verweist.

Der Krankheitsverlauf wird bis zur Progression verfolgt. Zum Zweck der Analyse des Gesamtüberlebens werden nach Progression während einer Beobachtungsperiode aller 90 Tage Informationen über Vitalstatus und nachfolgende Behandlung erhoben.

Die Einschätzung von Tumorresponse und Progression erfolgt mittels RECIST-Kriterien V1.1.

## **2 Methoden**

Die unabhängige statistische Analyse zu dieser Klinischen Prüfung erfolgte im Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Grundlage bildeten die Angaben zu den statistischen Methoden unter Punkt 7 im Prüfplan Version 2.0 vom 24.01.2012. Die Analysedaten wurden dem Institut von der zuständigen CRO Ecron Acunova Frankfurt in 46 SAS-Dateien übermittelt. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung der Software IBM SPSS Statistics, Version 21. Hierfür wurden die SAS-Dateien in SPSS eingelesen.

Als primärer Studienendpunkt sollte das 6-monatige progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patientinnen mit metastasierendem, HER2 IHC 2+, HER2 FISH-negativen Brustkrebs unter BIBW 2992 und Vinorelbin untersucht werden. Erwartet wurde eine 6-monatige PFS zwischen 42% - 68%.

Sekundäre Endpunkte sollten die objektive Ansprechrage (Objective Response Rate, ORR) gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1), den Zeitraum bis zum Fortschreiten der Tumorerkrankung (Time-to-Progression, TTP), Überlebensdaten (Overall Survival, OS) sowie Sicherheitskriterien (unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, Vitalwerte, ECG etc.) umfassen.

## **3 Patientenfluss**

Es wurden 2 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Beide Patientinnen trafen die Entscheidung zur dauerhaften Beendigung beider Studienbehandlungen während einer Untersuchung – Patientin 1 nach der letzten Untersuchung innerhalb des Behandlungsblocks 9 (Visite 28) und Patientin 2 nach der ersten Untersuchung des Behandlungsblocks 7 (Visite 20). Bei Patientin 1 kam es hauptsächlich aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung zum Abbruch und bei Patientin 2 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Patientin 1 erfuhr 4 Wochen nach Ende der Behandlung noch eine Follow-Up-Untersuchung.

#### 4 Basisdaten

Obwohl beide Patientinnen alle Einschlusskriterien erfüllten, liegen für Patientin 2 nur unvollständige Angaben zum HER2-Status vor, wodurch die Einschlussdiagnose nicht bestätigt ist.

Bei den 2 Patientinnen handelt es sich um 2 Frauen europäischer Herkunft im Alter von 45 bzw. 68 Jahren.

Die Tumorklassifikation ergab bei Patientin 1 als TNM-Einstufung pT2 N2 M1 und bei Patientin 2 pT2 N0. Die Immunhistochemie (IHC) lieferte bei beiden Patientinnen den HER2-Score 2+. Ein Ergebnis des FISH-Tests liegt nur für Patientin 1 vor. Dieser bestätigt einen HER2-negativen Tumor.

Angaben zur Anamnese sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tab. 1: Patientencharakteristik

	Patientin 1	Patientin 2
Raucherstatus	Raucher	Nichtraucher
Alkoholmissbrauch	Nein	Nein
Alter Menarche	12	12
Kinder	Ja	Ja
Alter bei Geburt 1. Kindes	26	20
Hormonersatztherapie	Nein	Nein
Brustkrebs in jüngeren Jahren	Nein	Nein
Exposition für therapeutische Bestrahlung	Nein	Nein
Gutartige proliferative Brusterkrankung	Nein	Nein
Menopausaler Status	Prämenopausal	Postmenopausal
Empfängnisverhütung	Nein	Nicht anwendbar

Mammografie durchgeführt	Nein	Nein
--------------------------	------	------

Bei Patientin 1 wurde im Alter von 39 Jahren eine Mastektomie und eine Adenektomie durchgeführt, bei Patientin 2 im Alter von 53 Jahren eine Mastektomie. Diesen Operationen schlossen sich weitere Behandlungen an, die in Tabelle 2 aufgeführt sind.

Tab. 2: Weiterführende Behandlungen nach OP

Behandlung	Patientin 1	Patientin 2
Endokrine Therapie	Ja	Ja
Substanz	Tamoxifen Zoladex	Tamoxifen
Chemotherapie	Ja	Nein
Medikament	Taxol (6 Zyklen) Fluorouracil (3 Zyklen) Epirubicin (3 Zyklen) Cyclophosphamid (3 Zyklen) Docetaxel (3 Zyklen)	
Radiotherapie	Ja	Ja
Spezifizierung	Brustwand und Lymphbahnen, Gesamtdosis 30 Gy Adjuvante Radiotherapie, Gesamtdosis 30 Gy	Palliative Strahlentherapie rechter Oberarm, Gesamtdosis 36 Gy
Andere Behandlung	Ja	Ja
Substanz	Avastin Avastin mono Zometa	Faslodex Bondronat

Weitere Angaben zur medizinischen Vorgeschichte finden sich in Tabelle 3.

Tab. 3: Medizinische Vorgeschichte

	Patientin 1	Patientin 2
Onkologische Vorgeschichte	Lungenmetastasen, Knochenmetastasen (Becken, Wirbelsäule)	Knochenmetastasen Oberarm
Nichtonkologische Vorgeschichte	Zustand nach Gallenblasenentfernung, Diagnose multizentrisches invasives Mammakarzinom, Bronchoskopie, zunehmender Husten, erschwerte Atmung, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen	Zustand nach Tumorresektion rechter Oberarm, Zustand nach palliativer Radiotherapie rechter Oberarm, Zustand nach Therapie mit Tamoxifen

Die Eingangsuntersuchungen ergaben kaum Auffälligkeiten.

Bei beiden Patientinnen lag ein ECOG Status von 0 vor, was einer normalen uneingeschränkten Aktivität entspricht. EKG und Echokardiogramm lieferten normale Ergebnisse. Die Laborwerte (Blut und Biochemie) lagen im Wesentlichen innerhalb der Normbereiche. Bei Patientin 1 war lediglich der Kalzium-Wert etwas erhöht und der Kreatinin-Wert etwas erniedrigt, bei Patientin 2 war der LDH-Wert etwas erhöht.

Für den Tumormarker CA 15-3 ergaben sich mit 233 U/ml bei Patientin 1 und 75 U/ml bei Patientin 2 deutlich erhöhte Werte (oberer Grenzwert ca. 25 - 30 U/ml). Der Tumormarker CEA wurde bei Patientin 1 nicht erfasst, bei Patientin 2 lag er mit 3.6 µg/l im Normbereich.



## 5 Analysen

Die intravenöse Gabe von 25 mg/m<sup>2</sup> Vinorelbin am 1. und 8. Tag jedes Behandlungszyklus erfolgte bei beiden Patientinnen vollständig und ohne jegliche Einschränkungen oder Komplikationen. Die Behandlung mit BIBW 2992 wurde bei Patientin 1 zweimal unterbrochen – das erste Mal zum Ende des 1. Behandlungszyklus für 7 Tage, das zweite Mal innerhalb des 8. Behandlungszyklus für 3 Tage. Schließlich wurde die Behandlung nach über 6 Monaten beendet aufgrund des Fortschreitens der Krankheit. Bei Patientin 2 wurde zum Ende des 2. Behandlungszyklus eine Dosisreduktion von 40 auf 30 mg je Tag veranlasst.

### 5.1 Wirksamkeitsbewertung

Eine Tumorauswertung mittels CT erfolgte alle 8 Wochen (nach Woche 56 aller 12 Wochen).

Eine Befundung nach RECIST- Kreterin fand allerdings nicht statt. Somit konnten keine standardisierten Aussagen zur Ansprechrates und Krankheitskontrolle sowie des progressionsfreien Überlebens getroffen werden.

### 5.2. Sicherheitsbewertung

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Bei beiden Patientinnen traten im Verlauf insgesamt 42 unerwünschte Ereignisse (UEs) auf. Nachfolgende Tabelle liefert einen Überblick zu Art, Schwere und Ursächlichkeit der unerwünschten Ereignisse. Es wurden keine SAEs gemeldet.

Tab. 4: Unerwünschte Ereignisse mit näheren Angaben

		Patientin 1	Patientin 2
Anzahl UEs		18	24
Diagnose	Bauchschmerzen, -krämpfe etc.	5	1
	Durchfall	1	1
	Hauttoxizitäten	4	5
	Entzündung Schleimhaut	0	2
	Schmerzen in Knochen, Gelenken etc.	4	3
	Wadenkrämpfe	1	1
	Anämie	0	6
	Fatigue	0	4
	Sonstiges	3	1
	leicht	6	15
Schweregrad	mäßig	9	6

	schwer	3	3
Zusammenhang mit BIBW 2992	ja	1	19
	nein	17	5
Maßnahmen (in Bezug auf BIBW 2992)	keine	14	14
	Dosisreduktion	0	1
	Therapieunterbrechung	3	9
Zusammenhang mit Vinorelbin	ja	0	15
	nein	18	9
Maßnahmen (in Bezug auf Vinorelbin)	keine	16	21
	Dosisreduktion	0	3
	Therapieunterbrechung	0	3
Ausgang des UEs	wiederhergestellt	10	20
	teilweise wiederhergestellt	1	0
	unverändert	5	4

Das Gros der UEs, die im Zusammenhang mit BIBW 2992 oder Vinorelbin standen, war hinsichtlich Schweregrad eher leicht einzustufen. Bei BIBW 2992 waren dies 12 Ereignisse (60%), bei Vinorelbin 10 Ereignisse (66.7%). Im Zusammenhang mit BIBW 2992 wurden 6 Ereignisse (30%) als moderat und 2 Ereignisse (10%) als schwer bewertet, im Zusammenhang mit Vinorelbin waren dies 4 Ereignisse (26.7%) und 1 Ereignis (6.7%).

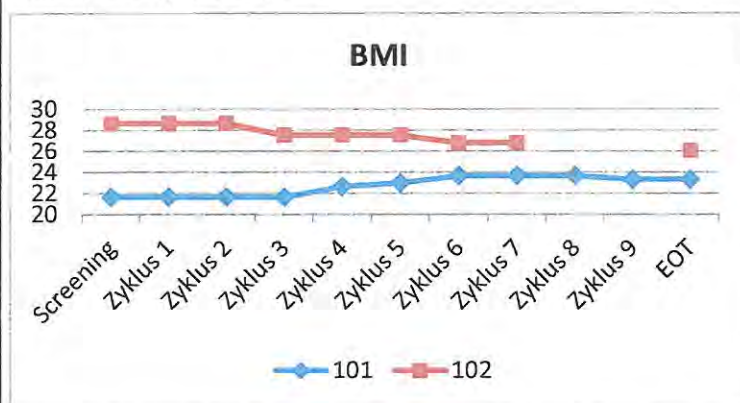
### Änderungen klinischer Parameter

#### Körperliche Untersuchung, Vitalparameter

Die eingeschränkte körperliche Untersuchung ergab zu keinem Zeitpunkt neue klinisch auffällige Erscheinungen.

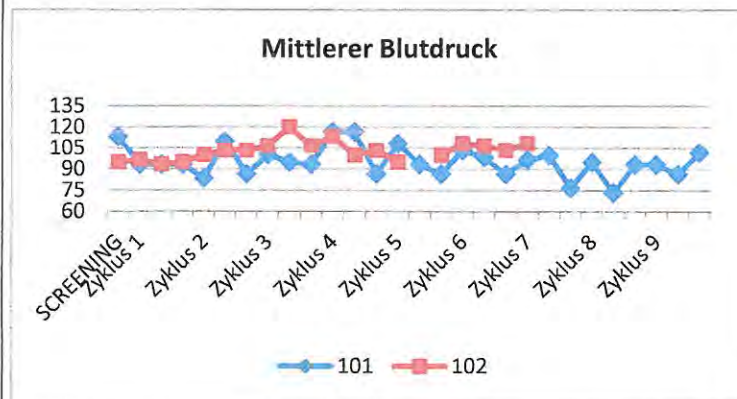
Bei Patientin 1 war über die Zeit eine Gewichtszunahme von bis zu 6 kg, bei Patientin 2 eine Gewichtsabnahme von bis zu 8 kg festzustellen.

Abb. 1: Body-Maß-Index



Die Temperatur lag bei Patientin 1 zwischen 35 und 35.6°C und bei Patientin 2 zwischen 35 und 36.2°C. Der Puls bewegte sich bei Patientin 1 zwischen 60 und 80 Schlägen pro Minute, bei Patientin 2 zwischen 62 und 92 Schlägen pro Minute. Der mittlere arterielle Blutdruck (Berechnung:  $MAD = Diastole + \frac{1}{3} (Systole - Diastole)$ ) erreichte bei Patientin 1 Werte zwischen 73 und 113 mmHg, bei Patientin 2 Werte zwischen 93 und 120 mmHg.

Abb. 2: Mittlerer arterieller Blutdruck



#### ECOG, EKG, Echokardiogramm

Am ECOG Status änderte sich im Verlauf der Behandlungen nichts, bei beiden Patientinnen blieb der Status 0 erhalten. Das EKG lieferte normale Ergebnisse bzw. bei Patientin 2 zu einer Untersuchung ein anormales, jedoch klinisch nicht relevantes Ergebnis. Beim Echokardiogramm ergaben sich durchweg normale Befunde.

#### Labor

Die Blutbild-Diagnostik zeigte bei Patientin 1 im Wesentlichen Werte innerhalb der Normbereiche. Vereinzelt Werte außerhalb waren klinisch nicht signifikant. Patientin 2 zeigte häufiger Abweichungen von den Normwerten. Inwiefern diese klinisch relevant sind, dazu gab es keine Angaben.

Abb. 3: Blutbild - Erythrozyten (Normbereich: 4 - 5.3 Tpt/l)

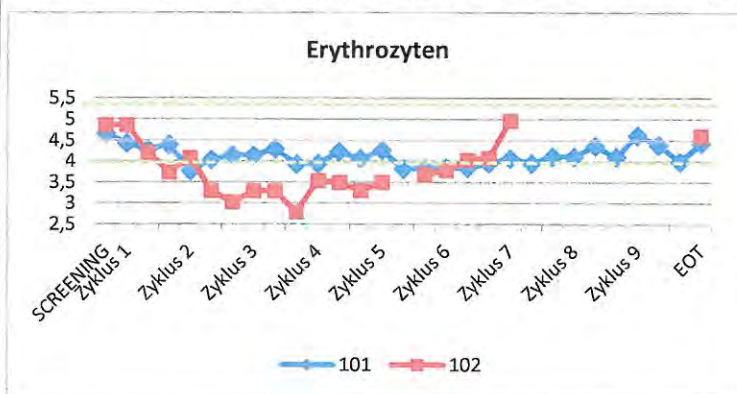




Abb. 4: Blutbild - Neutrophile (Normbereich: 43 - 76 %)

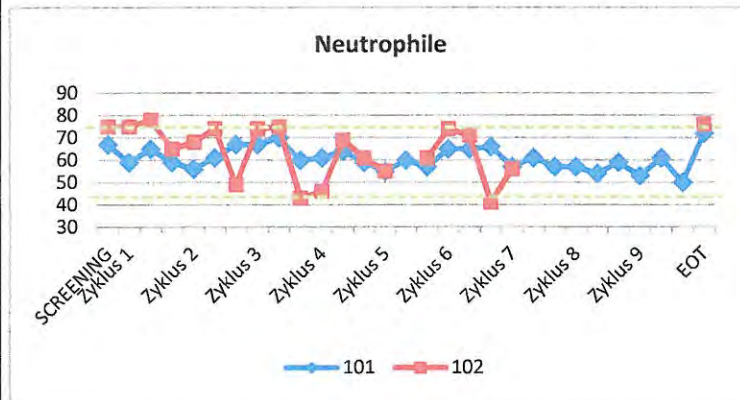


Abb. 5: Blutbild - Hämoglobin (Normbereich: 7.4 – 10 mmol/l)

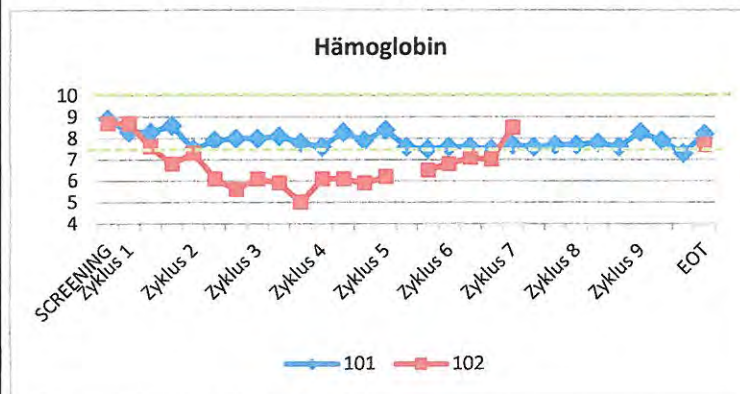


Abb. 6: Blutbild - Leukozyten (Normbereich: 4 - 10 Gpt/l)

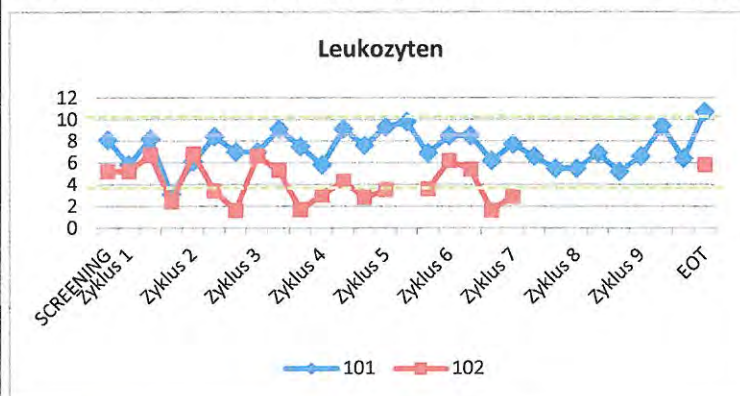
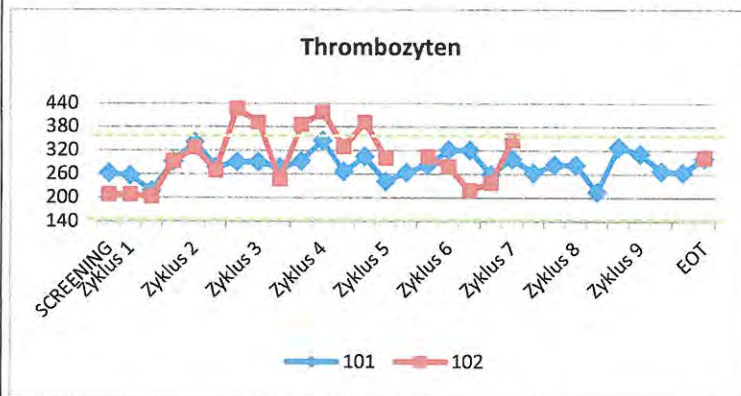




Abb. 7: Blutbild - Thrombozyten (Normbereich: 140 - 360 Gpt/l)



Die Biochemie-Diagnostik ergab für beide Patientinnen, abgesehen von ganz vereinzelt Ausreißern (insbesondere für LDH bei Patientin 2), keine wesentlichen Abweichungen von den Normwerten.

Abb. 8: Biochemie - Natrium (Normbereich: 135 - 145 mmol/l)

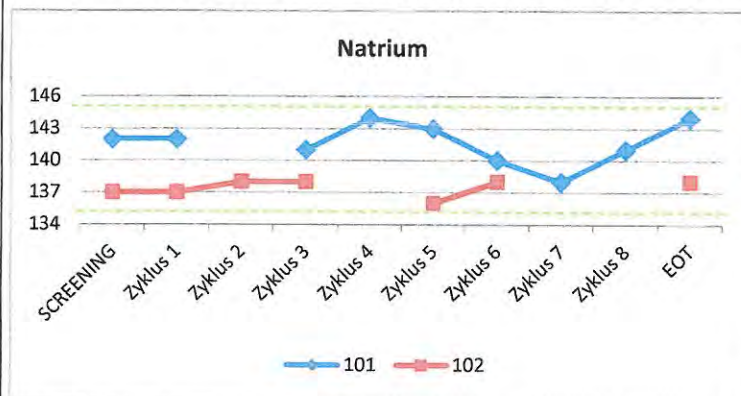


Abb. 9: Biochemie - Kalium (Normbereich: 3.5 - 5.1 mmol/l)

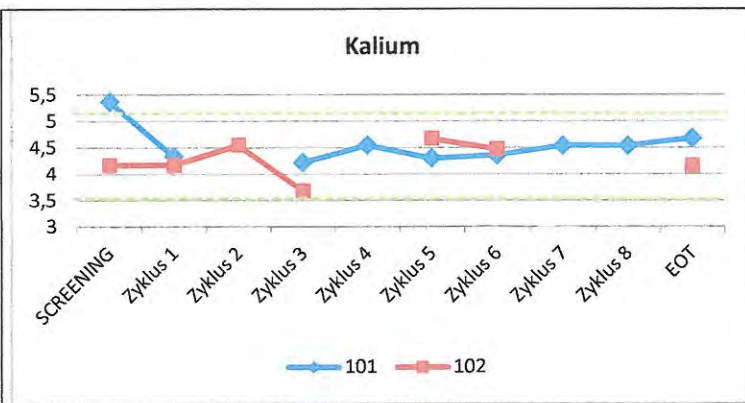


Abb. 10: Biochemie - Kalzium (Normbereich: 2.15 - 2.55 mmol/l)

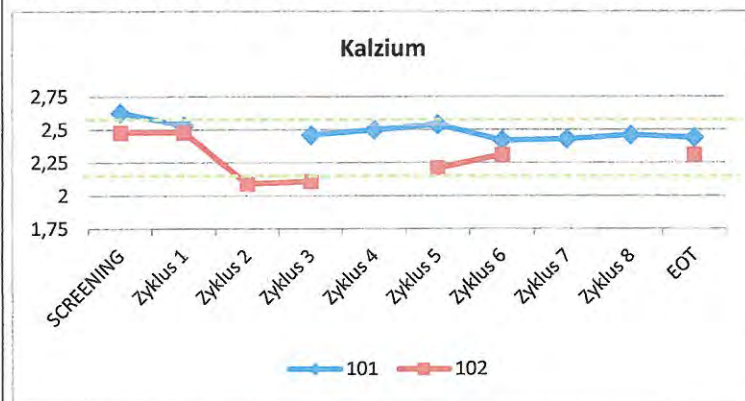


Abb. 11: Biochemie - Kreatinin (Normbereich: 45 - 84  $\mu\text{mol/l}$ )

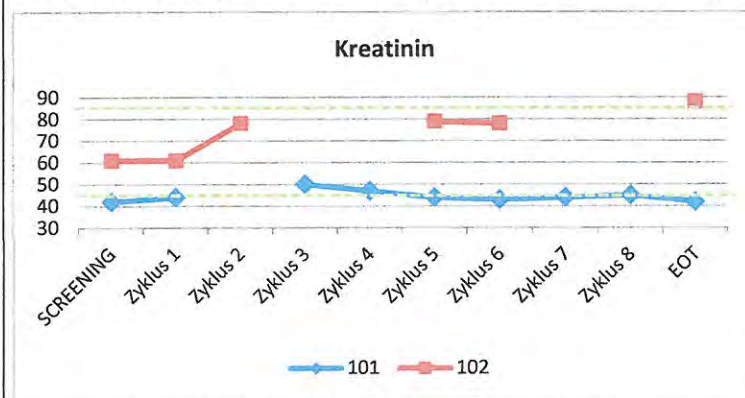


Abb. 12: Biochemie - ASAT (Normbereich: 0.17 - 0.58  $\mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{l})$ )

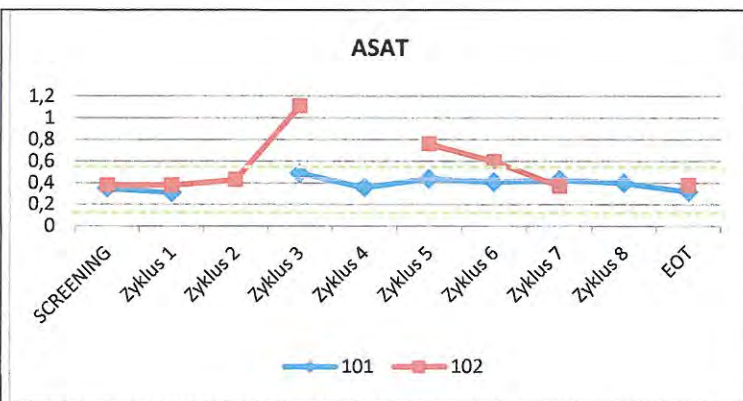


Abb. 13: Biochemie - ALAT (Normbereich: 0.17 - 0.58  $\mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{l})$ )

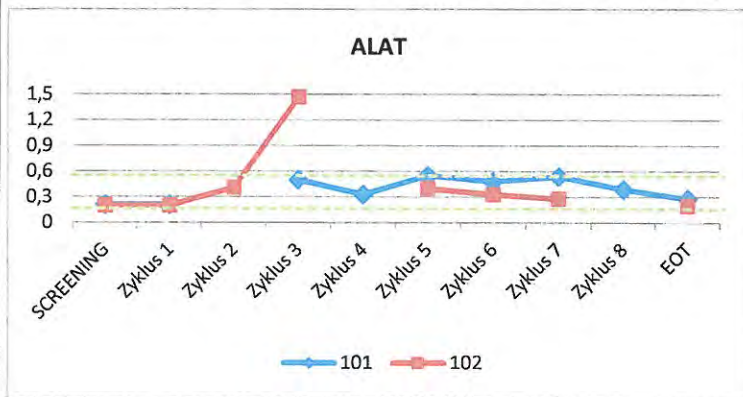


Abb. 14: Biochemie - Alkalische Phosphatase (Normbereich: 0.58 - 1.74  $\mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{l})$ )

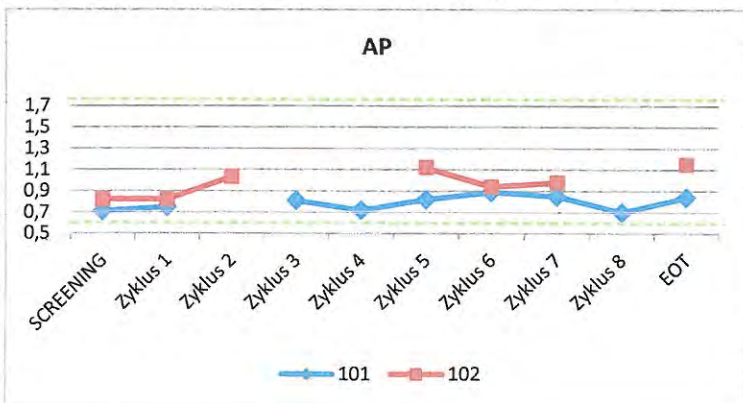


Abb. 15: Biochemie - Laktat-Dehydrogenase (Normbereich: 2.25 - 3.55  $\mu\text{mol}/(\text{s} \cdot \text{l})$ )

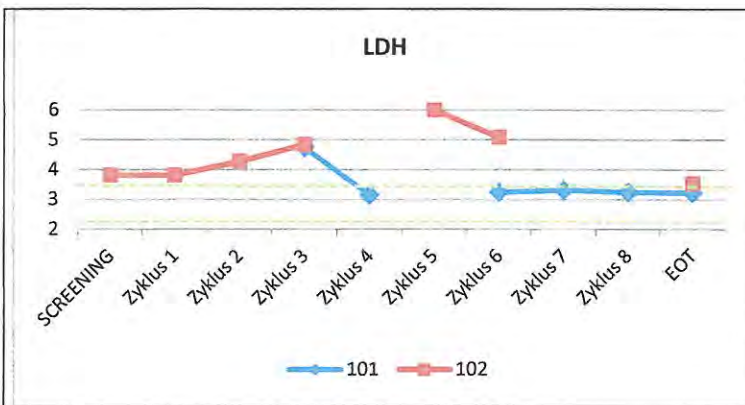
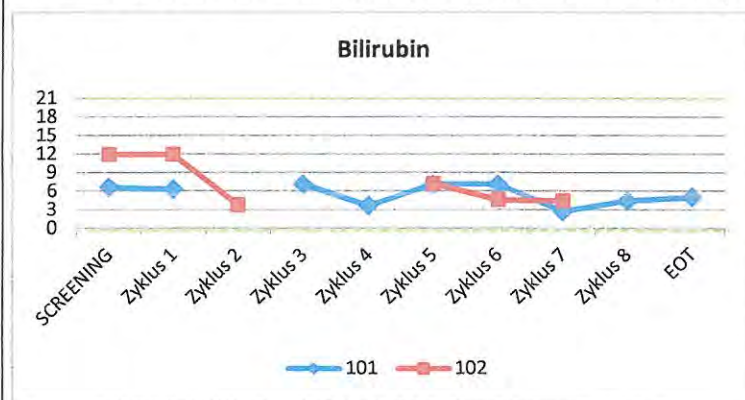


Abb. 16: Biochemie - Bilirubin (Normbereich: 0 - 20.99  $\mu\text{mol/l}$ )

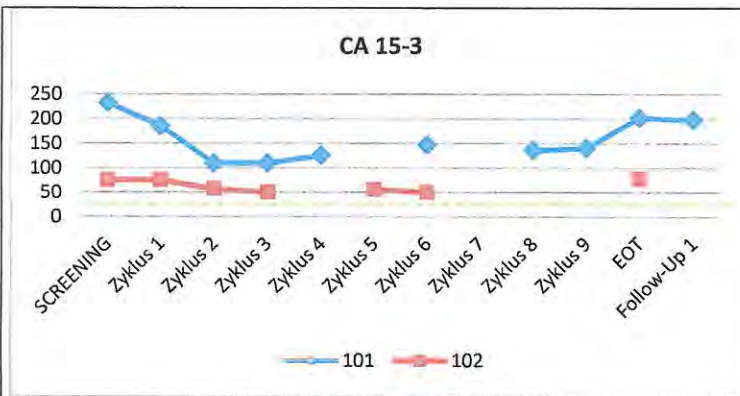


### Tumormarker

Die Angaben zu den Tumormarkern sind sehr lückenhaft, insbesondere für den Tumormarker CEA. Die wenigen erfassten Werte liegen hier zwischen 0.6 und 3.6  $\mu\text{g/l}$  und damit innerhalb des Normbereichs. Für den Tumormarker CA 15-3 ergaben sich bei beiden Patientinnen Werte außerhalb des Normbereichs (oberer Grenzwert ca. 25 - 30 U/ml). Bei Patientin 1 lagen die Werte zwischen 110 und 233 U/ml und bei Patientin 2 zwischen 50 und 78 U/ml.

Abb. 17: Tumormarker CA 15-3 (Normbereich: < 25 - 30 U/ml)





## 6 Zusammenfassung/Schlussfolgerungen

Die klinische Prüfung wurde seitens des finanziellen Förderers (Böhringer Ingelheim) aufgrund unzureichender Rekrutierung mit Schreiben vom 29.07.2013 beendet und der Vertrag zur finanzielle Unterstützung der IIT gekündigt.

Weiterhin kam es nach Beendigung der Klinischen Prüfung zu einem Weggang des verantwortlichen LKPs.

Die Klinische Prüfung hatte das primäre Ziel, das 6-monatige progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit metastasierendem, HER2 IHC 2+, HER2 FISH-negativen Brustkrebs unter BIBW 2992 und Vinorelbin zu untersuchen. Darüber hinaus sollten Aussagen zur objektiven Ansprechrare (ORR) sowie zum Zeitraum bis zum Fortschreiten der Tumorerkrankung (TTP) gemacht werden.

Da einerseits nur 2 Patientinnen in die Klinische Prüfung eingeschlossen werden konnten, und andererseits zu diesen beiden Patientinnen keine Angaben in Bezug auf die RECIST Tumorauswertung vorlagen sondern nur CT- Befunde, konnte die Klinische Prüfung ihrem Anliegen nicht gerecht werden.

Es konnten lediglich Einzelaussagen zu den Sicherheitskriterien festgehalten werden, insbesondere zum Auftreten unerwünschter Ereignisse und zum Verhalten der Laborparameter einschließlich Tumormarker.

