

Ergebnisbericht

Prospektive multizentrische Phase III-Studie zur  
zytoreduktiven Chirurgie mit hyperthermer  
intraperitonealer Chemoperfusion nach präoperativer  
Chemotherapie beim Magenkarzinom inkl. AEG mit  
primärer peritonealer Metastasierung  
(Gastripec I)

Prospektive, randomisierte, zweiarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie im  
Parallelgruppendesign

## Gastripec I

Bezeichnung der Prüfpräparate:

Chemotherapie: Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin, Trastuzumab / HIPEC: Cisplatin  
und Mitomycin

Indikation: Peritoneal metastasiertes Magenkarzinom inkl. AEG

Phase der klinischen Prüfung: III

EudraCT-Nummer: 2006-006088-22

Register-Nummer: DRKS00003078 und NCT02158988

Datum der Fassung: 03.12.2021

Status der Fassung: final 1.0

Leiter der klinischen Prüfung  
Prof. Dr. med. Beate Rau, MBA  
Klinik für Chirurgie  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
Biometrie  
Evelyn Trips (geb. Kuhnt)  
Koordinierungszentrum für Klinische Studien  
Dresden  
Technische Universität Dresden  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden

Sponsor  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Autoren des Abschlussberichtes  
Prof. Dr. med. Beate Rau,  
Dr. Marizel Schwarzkopf (ZKS Leipzig),  
Evelyn Trips

Studienbeginn: 04.03.2014  
Studienabschluss: 09.06.2020

## Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren 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 Gesetzen durchgeführt.

Bevollmächtigter des Sponsors  
und Leiter der Klinischen Prüfung

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Centrum II - Chirurgische Medizin  
Chirurgische Klinik  
Campus Charité-Mitte | Campus Bismarck-Klinikum  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Beate Rau, Prof. Dr. med.  
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin  
Telefon: +49(0)30 450 - 522 214  
Telefax: +49(0)30 450 - 522 944

6.12.21

Datum

Biometriker

Evelyn  
Trips

Digital signiert von Evelyn Trips  
DN: cn=Evelyn Trips, c=DE,  
o=Technische Universität Dresden,  
ou=IKKS Dresden,  
email=Evelyn.Trips@tu-dresden.de  
Datum: 2021.12.13 10:22:33 +0100

Evelyn Trips

Datum

Weitere  
Autoren des Abschlussberichtes

Marizel Schwarzkopf, Dr.

14.12.21

Datum

## Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors	4
2	Verwendete Prüfpräparate	4
3	Verwendete Wirkstoffe	4
4	Individuelle Studententabelle	4
5	Studententitel	4
6	Prüfer	4
7	Prüfzentren	4
8	Publikationen	6
9	Studienzeitraum (in Jahren)	6
10	Entwicklungsphase	6
11	Studienziele	6
12	Methodik	7
13	Gesamtzahl Studienteilnehmer	7
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien	7
15	Informationen über Testprüfpräparate	8
16	Dauer der Anwendung	10
17	Informationen über Vergleichsprüfpräparate	10
18	Evaluationskriterien	11
18.1	Wirksamkeit	12
18.1.1	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache – Primärer Endpunkt	12
18.1.2	Zeit bis Tumorprogress	13
18.1.3	Zeit bis zum Auftreten anderenorts lokalisierter Fernmetastasen	14
18.1.4	Chirurgische Sekundärinterventionen unmittelbar bedingt durch Tumorprogress	15
18.1.5	Gesamtdauer Hospitalisierung	15
18.2	Sicherheit	16
18.2.1	30 Tage Komplikationsrate nach zytoreduktiver Operation	16
18.2.2	Toxizitäten	16
18.2.3	AE und SAE	17
18.2.4	Meldepflichtige SAE, SAR und SUSAR	17
18.3	Lebensqualität	18
19	Statistische Methoden / Auswertungsverfahren	19
20	Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen	21
20.1	Ergebnisse Wirksamkeit	21
20.2	Ergebnisse Sicherheit	21
20.3	Schlussfolgerung	21
20.3.1	Zusammenfassung und Würdigung der Gastripec Studie:	21
20.3.2	Limitationen der Gastripec-Studie und Ausblick	22
21	Anhänge	24
21.1	CONSORT Fluss Diagramm	24
21.2	Literaturverzeichnis	25
21.3	Informationen über Amendments im Studienverlauf	26
21.4	Abkürzungsverzeichnis	27
21.5	Letzter ASR (Annual Safety Report ) vom 03.04.2020	27

**1 Name des Sponsors**

Charité – Universitätsmedizin Berlin

<b>2 Verwendete Prüfpräparate</b>	<b>3 Verwendete Wirkstoffe</b>
Epirubicin onkovis Zulassungsnummer: 56664.00.00	Epirubicinhydrochlorid
Oxaliplatin-GRY® Zulassungsnummer: 66264.00.00	Oxaliplatin
Xeloda® Zulassungsnummer EU/1/00/163/001 EU/1/00/163/002	Capecitabin
Cisplatin-Lösung Ribosepharm Zulassungsnummer: 3001928.00.00 3001928.01.00 3001928.02.00	Cisplatin
Herceptin® EU/1/00/145/001	Trastuzumab
Mitomycin medac Zulassungsnummer: 91370.00.00	Mitomycin

Die Prüfpräparate sind über den Wirkstoff definiert, sodass alle in Deutschland zugelassene unveränderte Marktware der Prüfpräparate eingesetzt werden konnte.

**4 Individuelle Studientabelle**

Nicht zutreffend.

**5 Studientitel**

Prospektive multizentrische Phase III-Studie zur zytoreduktiven Chirurgie mit hyperthermer intraperitonealer Chemoperfusion (HIPEC) nach präoperativer Chemotherapie beim Magenkarzinom inkl. AEG (Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs) mit primärer peritonealer Metastasierung

Beschrieben im Prüfplan Final 1.1 vom 13.05.2011 und Amendment 1 vom 21.08.2013

<b>6 Prüfer</b>	<b>7 Prüfzentren</b>
Prof. Dr. med. Beate Rau	<b>Charité Berlin Champus Mitte</b> Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
PD Dr. med. Hendrik Seeliger	<b>Charité Berlin - Campus Benjamin Franklin</b> Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
Dr. med. Ulrich Liebeskind	<b>Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge GmbH</b>

	Zentrum für Viszeralmedizin, Herzbergstr. 79, 10365 Berlin
PD Dr. med. Alexander Rehders	<b>Universitätsklinikum Düsseldorf</b> Klinik f. Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
PD Dr. Volker Brass	<b>Universitätsklinik Freiburg</b> Innere Medizin II, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg
Prof. Dr. med. Markus Heiss	<b>Kliniken der Stadt Köln gGmbH - Klinikum Köln-Merheim</b> Klinik für Viszeral-, und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln
Prof. Dr. med. Habil. A. Weiman	<b>St. Georg-Krankenhaus Leipzig</b> Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig
Prof. Dr. med. Tobias Keck	<b>UKSH Campus Lübeck</b> Klinik für Allgemeine Chirurgie, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Prof. Dr. med. Hauke Lang	<b>Johannes Gutenberg Universität - Mainz Klinikum</b> Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Abdominal Chirurgie Langenbeckstr.1, 55131 Mainz
Dr. med. Jens Jakob	<b>Universitätsmedizin Mannheim - Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg</b> Chirurgische Klinik, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim
Prof. Dr. med. Martin Angele	<b>Klinikum der Universität München – Großhadern</b> Chirurgische Klinik und Poliklinik, Marchioninistraße 15, 81377 München
Prof. Dr. Horst-Günther Rau Dachau	<b>Amper Kliniken AG Dachau</b> Abteilung Viszeral- und Thoraxchirurgie, Krankenhausstraße 15, 85221 Dachau
Dr. med. Christian Lerchenmüller	<b>Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie – Münster</b> Steinfurter Straße 60b, 48149 Münster
Dr. med. Gabriel Glockzin	<b>Universitätsklinikum Regensburg</b> Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Franz-Josef-Strauß- Allee 11, 93053 Regensburg
Dr. med. Nicolas Moosmann	<b>Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg</b> Klinik für Onkologie und Hämatologie, Prüfeninger Straße 86, 93049 Regensburg
Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer	<b>Universitätsklinikum Tübingen</b> Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen
Dr. Benjamin Garlipp	<b>Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke- Universität Magdeburg</b> Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
PD Dr. Daniel Reim	<b>Technische Universität München</b> Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str. 22, 81675 München

PD Dr. Silke Schüle	<b>Universitätsklinikum Jena</b> Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Erlanger Allee 101, 07747 Jena
PD Dr. Jochen Gaedcke	<b>Universitätsmedizin Göttingen</b> Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Prof. Dr. med. Ines Gockel	<b>Universitätsklinikum Leipzig</b> Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Liebigstr. 20, 04103 Leipzig
Prof. Dr. med. Yon-Dschun Ko	<b>Johanniter Krankenhaus Bonn</b> Johanniterstr. 3-5, 53113 Bonn
Dr. med. Roger Wahba	Klinik für Allgemein-, Viszeral und Tumorchirurgie, Kerpener Straße 62, 50937 Köln

## 8 Publikationen

- GASTRIPEC-Studie – Prospektive multizentrische Phase-III-Studie; Z Gastroenterol 2014; 52(3): 262; DOI: 10.1055/s-0033-1362299
- ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02158988>
- [https://peritonealkarzinose.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/m\\_cc08/chirurgie/Peritonealkarzinose/Dateien\\_zum\\_Download/Flowchart\\_GASTRIPEC-I-Studie.pdf](https://peritonealkarzinose.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc08/chirurgie/Peritonealkarzinose/Dateien_zum_Download/Flowchart_GASTRIPEC-I-Studie.pdf)

## 9 Studienzeitraum (in Jahren)

Der erste Patient wurde am 04.03.2014 rekrutiert. Die letzte Visite des letzten Patienten erfolgte am 09.06.2020.

## 10 Entwicklungsphase

Die Gastripec I Studie ist eine Phase III Studie. Es wurde zugelassene unveränderte Marktware der Prüfpräparate eingesetzt.

## 11 Studienziele

Primäres Ziel:

Untersuchung der Wirksamkeit der HIPEC (Verlängerung der Überlebenszeit ab Randomisation) durch die Kombination von prä- und postoperativer Chemotherapie + zytoreduktiver Chirurgie mit HIPEC im Vergleich zu prä- und postoperativer Chemotherapie + zytoreduktiver Chirurgie ohne HIPEC).

Sekundäre Ziele:

Sekundäre Studienziele sind die Evaluation der

1. kurzfristigen Sicherheitsprobleme der HIPEC (30-Tage-Komplikationsrate)
2. Zeit bis zum nachweisbaren peritonealen Tumorprogress
3. Zeit bis zum Auftreten anderenorts lokalisierter Fernmetastasen
4. Lebensqualität
5. Häufigkeit von Toxizitäten und unerwünschten Ereignissen
6. Häufigkeit chirurgisch notwendiger Sekundärinterventionen
7. Dauer der Gesamthospitalisierung

## 12 Methodik

Die GASTRIPEC-I-Studie wurde als prospektive, randomisierte, zweiarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign durchgeführt.

Die Randomisierung in einen der beiden Behandlungsarme erfolgte nach Einschluss der Patienten vor der präoperativen Chemotherapie mittels modifizierten Minimierungsalgorithmus nach Pocock (Randomisationsverhältnis 1:1) und war bzgl. Prüfzentrum, HER 2 Status und PCI (Peritoneal Cancer Index) stratifiziert.

Das Data Monitoring Committee überwachte anhand der jährlichen Sicherheitsanalysen und der Interimanalyse nach Rekrutierung von 90 Patienten die Sicherheit der Patienten in der Studie.

Regelmäßiges Vorort Monitoring fand in Abhängigkeit von der Anzahl rekrutierter Patienten in jedem Prüfzentrum statt.

## 13 Gesamtzahl Studienteilnehmer

Die geplante Fallzahl betrug 180 Patienten. Von 282 gescreenten Patienten wurden 105 Patienten randomisiert. Da die Rekrutierung schleppend war, eine Beschleunigung nicht in Aussicht stand und auch der Förderer einer Weiterführung der Studie nicht zustimmte, wurde am 13.07.2018 die Rekrutierung gestoppt.

Für die Studienteilnehmer wurde die Studie prüfplankonform zu Ende geführt. Alle noch in der Studie laufenden Patienten wurden gemäß Prüfplan behandelt und für 2,5 Jahren nachbeobachtet.

Insgesamt haben 13 Patienten die Studie frühzeitig abgebrochen (7 Patienten: Rücknahme der Einwilligung, 6 Patienten: anderer Grund). Siehe dazu auch 21.1.

## 14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

### Einschlusskriterien:

1. Patienten mit Magenkarzinom inkl. AEG und bioptisch gesicherter Peritonealkarzinose ohne weitere Fernmetastasen, ausgenommen Krukenberg-Tumore
2. Peritoneales Staging mittels Laparoskopie (ggf. explorative Laparotomie) und Einschätzung des Peritonealen Karzinose Index (PCI) mit der Möglichkeit einer mindestens 80%igen Tumormassenreduktion im Rahmen einer zytoreduktiven Chirurgie.
3. Alter  $\geq 18$  und  $\leq 75$  Jahre
4. Karnofsky Index  $\geq 70\%$
5. Schriftliche Einwilligungserklärung nach ausführlicher Aufklärung

### Ausschlusskriterien:

1. Andere als peritoneale Fernmetastasen des Magenkarzinoms inkl. AEG, ausgenommen Krukenberg-Tumore
2. Andere Malignome in der Vorgeschichte außer kurativ behandeltes Cervixkarzinom und Basaliom der Haut
3. Vorausgegangene Chemotherapie oder Radiotherapie für das Magenkarzinom
4. Floride behandlungsbedürftige Entzündungen / Infektionen
5. Lungengerüstveränderungen mit NYHA-Klasse  $> 2$
6. Akuter Myokardinfarkt und abgelaufener Myokardinfarkt, der zur muskulären Herzinsuffizienz Grad III und IV geführt hat

7. Rhythmusstörungen mit klinisch relevanten, gravierenden hämodynamischen Komplikationen (auch in der Vorgeschichte)
8. Arterielle Hypertonie, definiert als RR konstant > 180/100
9. Eingeschränkte Herzfunktion mit EF < 55%
10. Unzureichende Knochenmarksfunktion zu Beginn der klinischen Prüfung, definiert als Thrombozytenanzahl < 150 GPT/L oder neutrophile Granulozytenanzahl < 1,5 GPT/L
11. Unzureichende Nierenfunktion zu Beginn der klinischen Prüfung, definiert als GFR < 60 ml/min (berechnet mit der Cockcroft Formel)
12. Unzureichende Leberfunktion zu Beginn der klinischen Prüfung, definiert als Bilirubin > 1,5facher Wert des oberen Normalwertes
13. Aktive Impfungen innerhalb von 6 Wochen vor Studieneinschluss
14. Aktive Hepatitis B / C
15. Schwangerschaft / Stillzeit
16. Keine hocheffektive Kontrazeption  
Fertile weibliche Patienten (< 2 Jahre nach der letzten Menstruation) ohne angemessene kontrazeptive Maßnahmen (Implantate, Injektionen, orale Kontrazeptiva, intrauterine devices – Spiralen, Kondome in Verbindung mit einer weiteren kontrazeptiven Maßnahme (z.B. spermizides Gel, zweite Barrieremethode, vasktomierter Partner) während der Teilnahme an der Studie
17. Fehlende Geschäftsfähigkeit
18. Mindestens eine Gegenanzeige gegen die einzusetzenden Medikamente
19. Teilnahme an anderen interventionellen Therapiestudien
20. Personen, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind.

## 15 Informationen über Testprüfpräparate

Die Prüfpräparate sind über den Wirkstoff definiert, sodass alle in Deutschland zugelassene unveränderte Marktware von der Prüfpräparate eingesetzt werden konnte.

Patienten mit einem negativen oder unbekanntem HER-2 Status:

Die Patienten der Behandlungsgruppe A werden präoperativ mit systemischer Chemotherapie nach dem EOX-Schema behandelt.

EOX-Schema:

Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. (max. 100 mg), Tag 1  
Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. (max. 260 mg), Tag 1  
Capecitabin 625 mg/m<sup>2</sup> p.o. (2x tägl., max. 2500 mg ges.), Tag 1-21  
Wiederholung: alle 3 Wochen

Es sind zunächst 3 Zyklen der EOX-Chemotherapie geplant. 2-3 Wochen nach Ende des letzten Zyklus (=d21 des letzten Zyklus = letzte Einnahme von Capecitabin) der präoperativen Chemotherapie erfolgt die zytoreduktive Chirurgie.

Postoperative systemische Chemotherapie:

4-12 Wochen nach der OP beginnen 3 weitere Zyklen der EOX-Chemotherapie.

Die Patienten der Behandlungsgruppe B werden ebenfalls präoperativ mit der EOX-Chemotherapie behandelt.

EOX-Schema:

Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. (max. 100mg), Tag 1  
Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. (max. 260 mg), Tag 1

Capecitabin 625 mg/m<sup>2</sup> p.o. (2x tägl., max. 2500 mg ges.), Tag 1-21  
Wiederholung: alle 3 Wochen

Nach 3 Zyklen präoperativen EOX-Chemotherapie erfolgt 2-3 Wochen nach Ende des letzten Zyklus (= d21 des letzten Zyklus = letzte Einnahme von Capecitabin) die zytoreduktive Chirurgie. Unmittelbar im Anschluss oder als Zweiteingriff 5-7 Tage nach zytoreduktiver Chirurgie (je nach Dauer des Eingriffs oder intraoperativem Befund) wird die HIPEC durchgeführt.

HIPEC im Behandlungsarm B:

Mitomycin C 15 mg/m<sup>2</sup> (max. 30 mg, max. 5 L Perfusat)  
Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (max. 150 mg, max. 5 L Perfusat)

Postoperative systemische Chemotherapie:

4-12 Wochen nach der OP beginnen 3 weitere Zyklen der EOX-Chemotherapie.

Patienten mit einem positivem HER-2 Status (IHC3+ oder IHC2+ und FISH +):

Die Patienten der Behandlungsgruppe A werden präoperativ mit systemischer Chemotherapie nach folgendem Schema behandelt.

Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1 (max. 160 mg)  
Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> p.o. (2x tägl., max. 4000 mg ges.), Tag 1-14  
Trastuzumab 8 mg/kg i.v. Tag 1 (im ersten Zyklus, ab zweitem Zyklus 6 mg/kg)  
Wiederholung: alle 3 Wochen

Es sind zunächst 3 Zyklen der Chemotherapie geplant. 2-3 Wochen nach Ende des letzten Zyklus der präoperativen Chemotherapie (d.h. 2-3 Wochen nach Tag 21 des letzten Zyklus) erfolgt die zytoreduktive Chirurgie.

Postoperative systemische Chemotherapie:

4-12 Wochen nach der OP beginnen 3 weitere Zyklen der Chemotherapie. Im ersten postoperativen Zyklus wird Trastuzumab wieder in der Loading Dose von 8 mg/kg appliziert).

Die Patienten der Behandlungsgruppe B werden ebenfalls präoperativ mit der folgenden Chemotherapie behandelt.

Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1  
Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> p.o. (2x tägl., max. 4000 mg ges.), Tag 1-14  
Trastuzumab 8 mg/kg i.v. Tag 1 (im ersten Zyklus, ab zweitem Zyklus 6 mg/kg)  
Wiederholung: alle 3 Wochen

Nach 3 Zyklen präoperativer Chemotherapie erfolgt 2-3 Wochen nach Ende des letzten Zyklus (Tag 21 des letzten Zyklus) die zytoreduktive Chirurgie. Unmittelbar im Anschluss oder als Zweiteingriff 5-7 Tage nach zytoreduktiver Chirurgie (je nach Dauer des Eingriffs oder intraoperativem Befund) wird die HIPEC durchgeführt.

HIPEC im Behandlungsarm B:

Mitomycin C 15 mg/m<sup>2</sup> (max. 30 mg, max. 5 L Perfusat)  
Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (max. 150 mg, max. 5 L Perfusat)

Postoperative systemische Chemotherapie:

4-12 Wochen nach der OP beginnen 3 weitere Zyklen der Chemotherapie mit Cisplatin, Capecitabin und Trastuzumab. Im ersten postoperativen Zyklus wird Trastuzumab wieder in der Loading Dose von 8 mg/kg appliziert).

**Hinweis:**

Da es sich bei dieser Studie bei der Prüfmedikation um Handelsware handelte und jedes Prüfzentrum die Medikation verwendet hat, die Vorort vorhanden war, werden in diesem Bericht kein „Batch Numbers“ angegeben.

**16 Dauer der Anwendung**

Die Behandlungsdauer pro Patient in beiden Behandlungsarmen betrug etwa 30 Wochen.

**17 Informationen über Vergleichsprüfpräparate**

Nicht zutreffend.

## 18 Evaluationskriterien

Nachfolgend werden die Ergebnisse der klinischen Prüfung berichtet. Die statistische Methodik ist in Kapitel 19 dargelegt.

### Baselinecharakteristiken

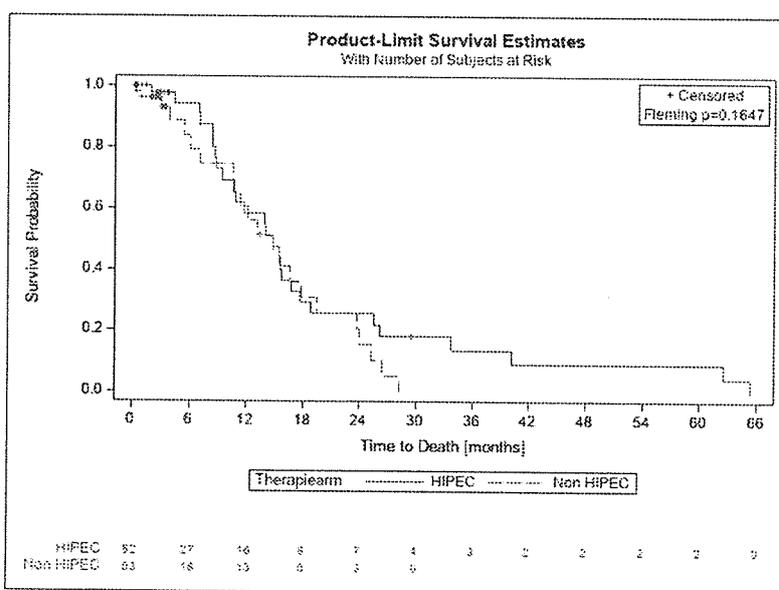
Baselinecharakteristiken	Kennzahl oder Kategorie <sup>(1)</sup>	Non HIPEC (n = 53)	HIPEC (n = 52)	Total (n = 105)
Geschlecht	männlich	29 ( 54.7%)	29 ( 55.8%)	58 ( 55.2%)
	weiblich	24 ( 45.3%)	23 ( 44.2%)	47 ( 44.8%)
Alter [y]	auswertbar	53	52	105
	Fehlwert	0	0	0
	MW ± SD	55.3 ± 11.5	55.0 ± 12.0	55.1 ± 11.7
	Median und IQR	56 [ 50 - 63]	56 [ 48 - 65]	56 [ 48 - 65]
	Range (Min - Max)	23 - 74	29 - 75	23 - 75
PCI	PCI ≤ 6	24 ( 45.3%)	25 ( 48.1%)	49 ( 46.7%)
	PCI ≥ 7 und ≤ 13	20 ( 37.7%)	18 ( 34.6%)	38 ( 36.2%)
	PCI > 13	9 ( 17.0%)	9 ( 17.3%)	18 ( 17.1%)
HER 2 Status	negativ	40 ( 75.5%)	37 ( 71.2%)	77 ( 73.3%)
	positiv	6 ( 11.3%)	4 ( 7.7%)	10 ( 9.5%)
	unbekannt	7 ( 13.2%)	11 ( 21.2%)	18 ( 17.1%)
Karnofsky Index	70	1 ( 1.9%)	1 ( 1.9%)	2 ( 1.9%)
	80	11 ( 20.8%)	5 ( 9.6%)	16 ( 15.2%)
	90	9 ( 17.0%)	16 ( 30.8%)	25 ( 23.8%)
	100	32 ( 60.4%)	30 ( 57.7%)	62 ( 59.0%)

(1) MW=Mittelwert, SD = Standardabweichung, IQR = Interquartilsbereich

## 18.1 Wirksamkeit

## 18.1.1 Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache – Primärer Endpunkt

	Non HIPEC	HIPEC	Total
	n = 53	n = 52	n = 105
Anzahl Ereignisse	22	27	49
Anzahl Zensierungen	31 (58.5%)	25 (48.1%)	56 (53.3%)
Mediane Überlebenszeit (Monate) und	14.9	14.9	14.9
97.226% Konfidenzintervall	[7.0; 19.4]	[8.7; 17.7]	[10.7; 16.8]



Die Nullhypothese der klinischen Prüfung ist zu verwerfen, wenn der p-Wert des Fleming-Harrington-Tests kleiner oder gleich dem adjustierten Signifikanzniveau der finalen Analyse in Höhe von 0,027740 ist.

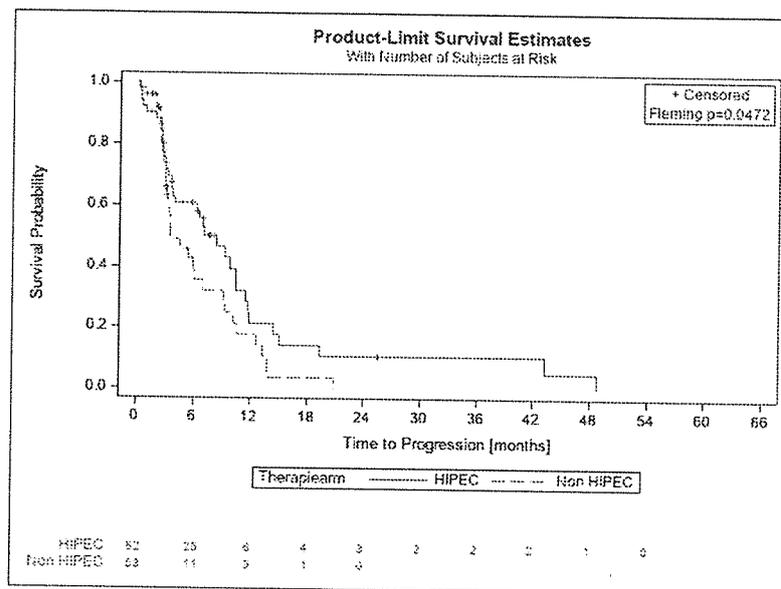
Der **Fleming-Harrington-Test** liefert für die vorliegenden Beobachtungen im FAS einen p-Wert von 0,1647.

Die **Nullhypothese** kann demzufolge im Rahmen der konfirmatorischen finalen Analyse im Full Analysis Set **nicht** zu Gunsten der Alternativhypothese, dass sich die medianen Überlebenszeiten in den beiden Behandlungsarmen unterscheiden, **verworfen** werden. Insbesondere wird im Therapiearm „HIPEC“ keine Verlängerung der medianen Überlebenszeit gegenüber dem Standardarm „Non HIPEC“ beobachtet.

**Per Protokoll Set:** Das Ergebnis steht mit dem Ergebnis im Full Analysis Set im Einklang (mediane Überlebenszeit und 95% Konfidenzintervall: Non HIPEC 13.2 [6.0; 17.8]; HIPEC 13.9 [8.7; 18.8]; p-Wert des Fleming-Harrington-Tests 0.1353).

## 18.1.2 Zeit bis Tumorprogress

	Non HIPEC	HIPEC	Total
	n = 53	n = 52	n = 105
Anzahl Ereignisse	35	36	71
Anzahl Zensierungen	18 (34.0%)	16 (30.8%)	34 (32.4%)
Mediane Zeit bis Progress (Monate)	3.5	7.1	6.1
95% Konfidenzintervall	[3.0; 7.0]	[3.7; 10.5]	[3.5; 9.2]

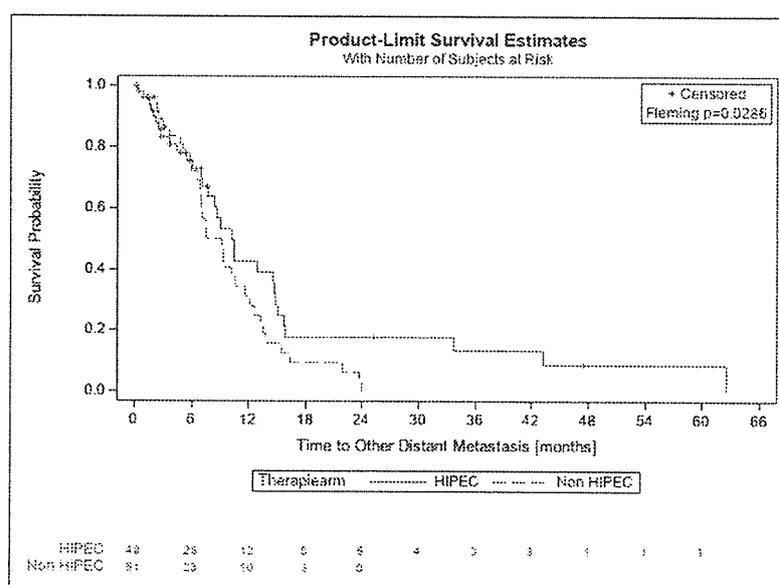


Im sekundären Endpunkt „Progression Free Survival“ wird auf einem Signifikanzniveau von 5% im Full Analysis Set eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit im Arm „HIPEC“ beobachtet (p-Wert des Fleming-Harrington-Tests 0.0472). Dieser Effekt überträgt sich allerdings nicht auf den primären Endpunkt „Overall Survival“.

**Per Protokoll Set:** Das Ergebnis steht mit dem Ergebnis im Full Analysis Set im Einklang (mediane progressionsfreie Überlebenszeit und 95% Konfidenzintervall: Non HIPEC 3.5 [3.1; 6.1]; HIPEC 7.1 [3.0; 11.8]; p-Wert des Fleming-Harrington-Tests 0.0089).

## 18.1.3 Zeit bis zum Auftreten anderenorts lokalisierter Fernmetastasen

	Non HIPEC	HIPEC	Total
	n = 51	n = 49	n = 100
Anzahl Ereignisse	34	31	65
Anzahl Zensierungen	17 (33.3%)	18 (36.7%)	35 (35.0%)
Mediane Zeit bis andere Fernmetastase (Monate)	9.2	10.2	9.3
95% Konfidenzintervall	[6.8; 11.5]	[7.7; 14.7]	[7.1; 11.5]



Analog zum progressionsfreien Überleben wird ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten neuer Fernmetastasen beobachtet (p-Wert des Fleming-Harrington-Tests 0.0286).

**Per Protokoll Set:** Das Ergebnis steht mit dem Ergebnis im Full Analysis Set im Einklang (mediane bis zum Auftreten neuer Fernmetastasen und 95% Konfidenzintervall: Non HIPEC 7.0 [6.5; 9.3]; HIPEC 9.0 [6.0; 15.8]; p-Wert des Fleming-Harrington-Tests 0.0034).

## 18.1.4 Chirurgische Sekundärinterventionen unmittelbar bedingt durch Tumorprogress

Die Analyse wurde beschränkt auf Patienten mit kompletter Zytoreduktion.

Kategorie	Non HIPEC (n = 22)	HIPEC (n = 28)	Total (n = 50)	p-Wert
Kein Progress	4 ( 18.2%)	7 ( 25.0%)	11 ( 22.0%)	Fisher: 0.921
Progress, keine chir. Sekundärintervention erfolgt	14 ( 63.6%)	16 ( 57.1%)	30 ( 60.0%)	
Progress, chir. Sekundärintervention erfolgt	4 ( 18.2%)	5 ( 17.9%)	9 ( 18.0%)	

Die Rate der Patienten mit chirurgischer Sekundärintervention ist in beiden Armen vergleichbar. Es wird kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (p=0.921).

**Per Protokoll Set:** Das Ergebnis steht mit dem Ergebnis im Full Analysis Set im Einklang (Rate der Patienten mit Progress und chirurgischer Sekundärintervention: Non HIPEC 3/15 (20.0%); HIPEC 2/20 (10.0%); p-Wert Fisher's exakter Test 0.345).

## 18.1.5 Gesamtdauer Hospitalisierung

Die Anzahl der Tage im Krankenhaus wird bzgl. der Studiendauer eines Patienten adjustiert und berechnet als Tage im Krankenhaus je 100 Tage in der klinischen Prüfung.

Kennzahl	Non HIPEC (n = 53)	HIPEC (n = 52)	Total (n = 105)	p-Wert
Patienten auswertbar	53	51	104	
Patienten mit Fehlwert	0	1	1	
Median und Interquartilsbereich	15.1 [ 8.4 - 26.4]	13.5 [ 7.0 - 29.1]	15.0 [ 7.4 - 27.6]	U-Test: 0.992
Range (Min - Max)	0.0 - 100	0.0 - 83.6	0.0 - 100	

Die Hospitalisierungsdauer ist in beiden Armen vergleichbar. Es wird kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (p=0.992).

**Per Protokoll Set:** Das Ergebnis steht mit dem Ergebnis im Full Analysis Set im Einklang (Median und Interquartilsbereich: Non HIPEC 15.4 [ 7.2 - 28.3]; HIPEC 13.5 [ 4.7 - 30.4]; p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests 0.854).

## 18.2 Sicherheit

## 18.2.1 30 Tage Komplikationsrate nach zytoreduktiver Operation

	Non HIPEC	HIPEC	Total
	n = 21	n = 39	n = 60
<b>30 Tage Komplikationsrate</b>			
absolute Häufigkeit	1	2	3
relative Häufigkeit und 95% einseitiges exaktes Konfidenzintervall der Differenz „HIPEC – Non HIPEC“ <sup>(1)</sup>	4.76%	5.13%	5.00%
	0.37% [-15.3%; +INF%] <sup>(2)</sup>		

(1) Exact Unconditional Confidence Limits (Santner und Snell 1980; DOI: 10.1080/01621459.1980.10477482)

(2) INF = infinite = unendlich

Der p-Wert des Überlegenheitstests (nach Farrington und Manning) beträgt 0.795.

Die Nullhypothese „Komplikationsrate im Arm HIPEC – Komplikationsrate im Arm Non-HIPEC  $\leq 5\%$ “ wird demnach nicht verworfen zu Gunsten der Alternativhypothese „Komplikationsrate im Arm HIPEC – Komplikationsrate im Arm Non-HIPEC  $> 5\%$ “. Somit wird nach HIPEC keine statistisch signifikant erhöhte Komplikationsrate beobachtet.

Auch das einseitige Konfidenzintervall für die Differenz der Komplikationsrate von HIPEC minus Non-HIPEC liefert keinen Hinweis auf Sicherheitsbedenken, da die untere Grenze bei -15.3% liegt, also noch deutlich unter den erwarteten 5% und den maximal akzeptierten 20%.

## 18.2.2 Toxizitäten

Es wurden keine tödlichen Toxizitäten berichtet.

Variable	No HIPEC (n=50)	HIPEC (n=50)	Total (n=100)	P-Value <sup>(1)</sup>
Patienten mit Grad 3 oder 4 Toxizität	38 ( 76.0%)	42 ( 84.0%)	80 ( 80.0%)	0.454
Patienten mit Grad 3 oder 4 Toxizität, <b>PreOP</b>	31 ( 62.0%)	23 ( 46.0%)	54 ( 54.0%)	0.160
Patienten mit Grad 3 oder 4 Toxizität, <b>OP</b> (Pat. mit Zytoreduktion oder HIPEC)	8 / 21 ( 38.1%)	17 / 39 ( 43.6%)	25 / 60 ( 41.7%)	0.786
Patienten mit Grad 3 oder 4 Toxizität, <b>PostOP</b> (Pat. mit Post OP Chemo)	10 / 13 ( 76.9%)	10 / 23 ( 43.5%)	20 / 36 ( 55.6%)	0.083

(1) p-Wert Fisher's exakter Test

Die nachfolgende Tabelle berichtet die Häufigkeit von Patienten mit Grad 3 oder 4 Toxizität auf System Organ Class-Ebene, die für den Zeitraum nach Zytoreduktion und ggf. HIPEC bis

zum Beginn der postoperativen Chemotherapie berichtet wurden. Die Häufigkeiten beziehen sich auf Patienten mit Zytoreduktion und ggf. HIPEC.

System Organ Class	No HIPEC (n=21)	HIPEC (n=39)	Total (n=60)	P-Value <sup>(1)</sup>
Laboratory values	3 ( 14.3%)	9 ( 23.1%)	12 ( 20.0%)	0.513
Gastrointestinal	1 ( 4.8%)	4 ( 10.3%)	5 ( 8.3%)	0.649
Circulation	0 ( 0.0%)	3 ( 7.7%)	3 ( 5.0%)	0.545
Lung	1 ( 4.8%)	7 ( 17.9%)	8 ( 13.3%)	0.241
Nervous system	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	n.a.
Sense organs	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	n.a.
Skin / allergy	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	n.a.
General symptomatic	2 ( 9.5%)	7 ( 17.9%)	9 ( 15.0%)	0.473
Fever	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	n.a.
Perioperative	4 ( 19.0%)	4 ( 10.3%)	8 ( 13.3%)	0.433

(1) p-Wert Fisher's exakter Test

### 18.2.3 AE und SAE

Variable <sup>(3)</sup>	No HIPEC (n=50)	HIPEC (n=50)	Total (n=100)	P-Value <sup>(1)</sup>
Patienten mit AE	35 ( 70.0%)	40 ( 80.0%)	75 ( 75.0%)	0.356
Patienten mit AR <sup>(2)</sup>	12 ( 24.0%)	17 ( 34.0%)	29 ( 29.0%)	0.378
Patienten mit AEs, die tödlich ausgegangen sind	4 ( 8.0%)	4 ( 8.0%)	8 ( 8.0%)	1.000
Patienten mit ARs <sup>(2)</sup> , die tödlich ausgegangen sind	0 ( 0.0%)	2 ( 4.0%)	2 ( 2.0%)	0.495
Patienten mit SAE	24 ( 48.0%)	22 ( 44.0%)	46 ( 46.0%)	0.841

(1) p-Wert Fisher's exakter Test

(2) laut Einschätzung des Prüfers

(3) AE=adverse event, AR=adverse reaction, SAE=serious adverse event

### 18.2.4 Meldepflichtige SAE, SAR und SUSAR

Insgesamt sind 71 meldepflichtige SAEs (99 klinische Ereignisse bei 43 Patienten) aufgetreten, darunter 32 SAR-Meldungen (44 klinische Ereignisse) und 5 SUSAR-Meldungen (5 klinische Ereignisse).

Variable <sup>(1)</sup>	No HIPEC (n = 50)	HIPEC (n = 50)	Total (n = 100)
Anzahl SAE Meldungen	34	37	71
mit ... klinischen Ereignissen	51	48	99
bei ... Patienten	21	22	43

Variable <sup>(1)</sup>	No HIPEC (n = 50)	HIPEC (n = 50)	Total (n = 100)
Anzahl SAR Meldungen	16	16	32
mit ... klinischen Ereignissen	22	22	44
bei ... Patienten	13	10	23
Anzahl SUSAR Meldungen	1	4	5
mit ... klinischen Ereignissen	1	4	5
bei ... Patienten	1	4	5

(1) SAE=serious adverse event, SAR=serious adverse reaction, SUSAR = suspected unexpected serious adverse reaction

Weitere Angaben zu den SUSAR:

	SUSAR as Coded	Relationship to Study Treatment acc. to Investigator <sup>(1)</sup>	Relationship to Study Treatment acc. to Sponsor <sup>(1)</sup>
<b>No HIPEC</b>			
	Gastric perforation	EPI,OXA,CAP	EPI,OXA,CAP
<b>HIPEC</b>			
	Anastomotic leak	-	EPI,OXA,CAP,CIS,MMC
	Portal vein thrombosis	CIS,MMC	-
	Multiple organ dysfunction syndrome	-	EPI,OXA,CAP,CIS,MMC
	Small intestinal perforation	-	EPI,OXA,CIS,MMC

(1) EPI ... Epirubicin, OXA = Oxaliplatin, CAP = Capecitabin, TRA = Trastuzumab, CIS = Cisplatin, MMC = Mitomycin C

### 18.3 Lebensqualität

Skala	Visite	Non_HIPEC MW ± SE 95%CI	HIPEC MW ± SE 95%CI	p-Wert
QoL C30 – Global Health Status	vor Zytreduktion	63.0 ± 3.7 [55.6; 70.4]	68.0 ± 3.5 [61.0; 75.0]	Arm 0.138
	Beginn Zyklus 4	48.2 ± 5.8 [36.5; 59.8]	48.7 ± 4.8 [39.2; 58.2]	Visite <0.001
	Beginn Zyklus 6	44.8 ± 8.4 [28.0; 61.6]	54.7 ± 6.3 [42.2; 67.2]	Arm * 0.608 Visite
	Follow Up 3 Monate nach Therapieende	53.4 ± 5.3 [42.9; 64.0]	53.3 ± 5.6 [42.1; 64.5]	
	Follow Up 6 Monate nach Therapieende	39.2 ± 10.3 [18.8; 59.7]	61.1 ± 9.2 [42.8; 79.3]	

Weder in den Subskalen des QLQ-C30 noch in den Subskalen des QLQ STO22 wurden statistisch signifikante Unterschiede der Therapiearme im Full Analysis Set oder dem Per Protokoll Set beobachtet.

## 19 Statistische Methoden / Auswertungsverfahren

Die Analyse folgt den Vorgaben des Prüfplans Final 1.1 vom 13.05.2011 inkl. Amendment 1 vom 21.08.2013 und dem Statistischen Analyseplan (Version V1.0F vom 21.12.2020) und wurde mit der SAS Software durchgeführt, Version 9.4 des SAS Systems für Windows.

Die Analyse folgt dem Intent-to-treat Prinzip. Die Wirksamkeitsendpunkte werden im Full Analysis Set analysiert (Gruppierung gemäß Randomisierungsergebnis, Arm Non Hipec n=53, Arm HIPEC n=52). Als Sensitivitätsanalyse werden die Wirksamkeitsendpunkte zusätzlich auf dem Per Protokoll Set analysiert (Arm Non Hipec n=39, Arm HIPEC n=36). Die Sicherheitsendpunkte werden im Safety Analysis Set analysiert, das nur Patienten mit verabreichter Studientherapie umfasst und die Gruppierung folgt der tatsächlich verabreichten Behandlung („as treated“; No HIPEC n=50, HIPEC n=50).

Nach Einschluss, Behandlung und Dokumentation von 50% der anvisierten Gesamtfallzahl wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt. Das adjustierte Signifikanzniveau der Zwischenanalyse lag bei 0.031006 (Adjustierung des Signifikanzniveaus gemäß  $\alpha$ -spending-function nach Pocock). Dies führt zu einem **Signifikanzniveau** von **0.027740** in der **finalen Analyse**, um die globale Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art in der konfirmatorischen Analyse des primären Endpunktes insgesamt auf 5 Prozent zu begrenzen.

Die sekundären Endpunkte werden deskriptiv analysiert und auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

### Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (primärer Endpunkt), Zeit bis Tumorprogress, Zeit bis zum Auftreten anderenorts lokalisierter Fernmetastasen

Diese Time-to-Event Daten werden mittels Kaplan-Meier Methode geschätzt. Es wird die mediane Zeit von Randomisierung bis zum Eintreten der Ereignisse inkl. Konfidenzintervall geschätzt. Der Therapievergleich erfolgt mit dem Fleming-Harrington-Test mit den Parametern  $p=0$  und  $p=1$ , der späte Ereignisse höher gewichtet als frühe Ereignisse.

#### Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache („Overall Survival“)

Ereignis: Tod jeder Ursache

Zensierung: (1) Abbruch der Studientherapie vor zytoreduktiver Operation, (2) letzter Zeitpunkt zu dem bekannt ist, dass der Patient lebt

#### Zeit bis Tumorprogress („Progression Free Survival“)

Ereignis: (1) Auftreten eines Progresses, (2) Tod jeder Ursache

Zensierung: (1) Studientherapie nicht begonnen, (2) frühzeitiger Abbruch der Studientherapie ohne vorherigen Progress, (3) letzter Zeitpunkt zu dem bekannt ist, dass der Patient ohne Progress lebt

#### Zeit bis zum Auftreten anderenorts lokalisierter Fernmetastasen („Other distant metastases free survival“)

Ereignis: (1) Auftreten neuer Fernmetastasen (nicht als Ereignis gewertet werden dabei peritoneale Metastasen (Einschlusskriterium) und falls zu Baseline vorliegend Krukenberg Tumor), (2) Tod jeder Ursache

Zensierung: (1) Studientherapie nicht begonnen, (2) frühzeitiger Abbruch der Studientherapie ohne vorherige neue Fernmetastasen, (3) letzter Zeitpunkt zu dem bekannt ist, dass der Patient ohne neue Fernmetastasen lebt

Patienten mit Verletzung des Ausschlusskriteriums „Andere als peritoneale Fernmetastasen des Magenkarzinoms inkl. AEG ausgenommen Krukenberg-Tumore“ werden aus der Analyse dieses Endpunktes ausgeschlossen.

### **Chirurgische Sekundärinterventionen unmittelbar bedingt durch Tumorprogress**

Chirurgische Sekundärinterventionen, die unmittelbar durch Tumorprogress bedingt sind und nach Zytoreduktion innerhalb von 2,5 Jahren nach Randomisierung aufgetreten sind, werden gezählt. Die Analyse beschränkt sich auf die Patienten, bei denen eine Zytoreduktion durchgeführt wurde.

Absolute und relative Häufigkeiten werden berichtet. Vergleich der Therapiearme mittels Fisher's exaktem Test.

### **Gesamtdauer Hospitalisierung**

Die Anzahl der Tage im Krankenhaus wird bzgl. der Studiendauer eines Patienten adjustiert und berechnet als Tage im Krankenhaus je 100 Tage in der klinischen Prüfung. Es werden alle Tage im Krankenhaus innerhalb von 2,5 Jahren nach Randomisierung gezählt.

Berichtet werden Median, Interquartilsbereich, Minimum und Maximum. Vergleich der Therapiearme mittels Mann-Whitney-U-Test.

### **30 Tage Komplikationsrate nach zytoreduktiver Operation**

Die absolute und relative Häufigkeit des Auftretens von (1) Tod jeder Ursache, (2) schwere Sepsis, (3) septischer Schock, (4) Nierenversagen innerhalb von 30 Tagen nach Zytoreduktion wird berichtet begleitet von der Differenz (HIPEC – Non-HIPEC) zwischen den beiden Armen und dem einseitigen exakten 95% Konfidenzintervall. Der Vergleich der Therapiearme erfolgt mittels Farrington-Manning Test auf Überlegenheit (Nullhypothese: „Komplikationsrate im Arm HIPEC – Komplikationsrate im Arm Non-HIPEC  $\leq 5\%$ “; Alternativhypothese „Komplikationsrate im Arm HIPEC – Komplikationsrate im Arm Non-HIPEC  $> 5\%$ “). Eine um 5% erhöhte Rate unter HIPEC wurde erwartet und eine absolute Differenz von mehr als 20% wurde bei der Planung der klinischen Prüfung als nicht akzeptabel angesehen.

### **Toxizitäten, AE und SAE, meldepflichtige SAE, SAR und SUSAR**

Die absolute und relative Häufigkeit des Auftretens von Toxizität, AEs, SAEs, SARs und SUSARs wird berichtet. Das Testen auf Differenzen zwischen den Armen erfolgt mit Fisher's exaktem Test.

### **Lebensqualität (QLQ-C30 und QLQ-STO22)**

Therapieeffekte der einzelnen Skalen der verwendeten Fragebögen werden mittels linearer gemischter Modelle geschätzt, wobei der Therapiearm, der Erhebungszeitpunkt (Visite) und die Interaktion zwischen Therapiearm und Erhebungszeitpunkt als „fixed effects“ und Patienten als „random effects“ modelliert werden.

## 20 Zusammenfassung/ Schlussfolgerungen

### 20.1 Ergebnisse Wirksamkeit

Obwohl die Studie in ihrem primären Endpunkt nicht signifikant war, erreichte sie jedoch in den sekundären Endpunkten die erhofften Ergebnisse. Das progressionsfreie Überleben hinsichtlich peritonealem Progress als auch die Entwicklung anderer Fernmetastasen wurde durch die zusätzlich durchgeführte HIPEC signifikant um knapp 4 Monate verlängert. Dies konnte sich leider nicht auf den primären Endpunkt Gesamtüberleben übertragen. Mögliche Gründe liegen in der zu geringen Fallzahl (Abbruch der Studie wegen zu geringer Rekrutierung und Progress der Erkrankung vor dem informativen Event. Daher fehlte die statistische Power, um die primäre Fragestellung sicher zu beantworten.

### 20.2 Ergebnisse Sicherheit

Wir haben den letzten ASR (Annual Safety Report) vom 03.04.20 anbei gelegt. Hier werden keine Sicherheits-Bedenken geäußert. Über den gesamten Studienverlauf sind insgesamt 71 meldepflichtige SAEs (99 klinische Ereignisse bei 43 Patienten) aufgetreten, darunter 32 SAR-Meldungen (44 klinische Ereignisse) und 5 SUSAR-Meldungen (5 klinische Ereignisse). Die Komplikationsrate nach zytoreduktiver Chirurgie liefert keine sicherheitsbedenklichen Hinweise und liegt deutlich unter den erwarteten 5%. Die durchgeführte HIPEC mit Cisplatin und Mitomycin über 60 Minuten mit einer Temperatur von 40-42 °C birgt keine zusätzlichen Gefahren für den Patienten. Postoperative Komplikationen konnten nicht mit der HIPEC in Verbindung gebracht werden. Somit kann im selektionierten Krankengut die Indikation zur Gastrektomie, zytoreduktive Chirurgie und HIPEC als sinnvoll angesehen werden.

### 20.3 Schlussfolgerung

Die Tumor-Progressionsfreie Überlebenszeit und die Zeit von andernorts neu aufgetretenen Fernmetastasen (z.B. Leber, Lunge, Skelett, etc) waren im experimentelle Arm mit HIPEC signifikant verlängert. In der Intent to Treat Analyse konnte für das Gesamtüberleben leider kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Dennoch wurden nur im HIPEC Arm eine 5 Jahres Überlebensrate der Patienten mit einem peritoneal metastasierten Magenkarzinom verzeichnet.

In einer hier nicht dargestellten Subgruppenanalyse von Patienten, die aufgrund ihrer geringeren Tumorlast eine komplette Tumorentfernung (CCR0-1) erhielten, war der zusätzliche Einsatz der HIPEC für das Überleben signifikant vorteilhaft. Bei den Patienten, bei denen aufgrund der ausgeprägten peritonealen Metastasierung keine Resektion opportun war, erfolgte für die in den HIPEC Arm randomisierten Patienten eine „palliative“ HIPEC. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte nicht gezeigt werden.

Die HIPEC hatte innerhalb von 30 Tagen nicht zu einer signifikanten Zunahme der postoperativen Komplikationen geführt. Der mediane gesamte stationäre Aufenthalt war in beiden Behandlungsarmen nicht unterschiedlich und betrug durchschnittlich 15 Tage.

Die gemessene Lebensqualität im Studienverlauf anhand des Lebensqualitäts-Test QLQ 30 konnte weder für den globalen Gesundheitszustand noch für die weiteren Skalen des QLQ-C30 Unterschiede in den Behandlungsarmen feststellen.

#### 20.3.1 Zusammenfassung und Würdigung der Gastripec Studie:

Das metastasierte Magenkarzinom hat eine sehr schlechte Prognose insbesondere wenn es sich um eine isolierte peritoneale Metastasierung handelt. Die meisten onkologischen Therapie-Studien beim metastasierten Magenkarzinom inkludieren nur Patienten, bei denen eine radiologische Response Evaluation nach den RECIST Kriterien möglich ist. Dies ist bei peritonealer Metastasierung nur selten gegeben. Daher sind in medikamentösen Therapiestudien nur selten Patienten mit peritonealer Metastasen integriert.

Therapiestudien, die nur Patienten mit einer isolierten peritonealen Metastasierung behandeln sind selten. Patienten in diesen Studien erreichen unbehandelt eine mediane Überlebenszeit

von 3,5 Monaten und in Kombination mit einer palliativen Chemotherapie (nach Response) eine mit 10,2 Monaten (Imamoto et al., 2011; Rau et al., 2019; Tan et al., 2019). Meist handelt es sich dabei um Patienten mit einem distalen siegelringzelligen Magenkarzinom. Bei bekannter und histologisch gesicherter peritonealer Tumorlast mit einem PCI von  $> 20$  wird mit palliativer Chemotherapie ein medianes Überleben von lediglich 4,9 Monaten erreicht (Rau et al., 2019).

Die Gastripec Studie hatte beim histologisch nachgewiesenen ausschließlich peritoneal metastasierten Magenkarzinom zum Ziel nach prä-operativer systemischer Chemotherapie mit 3 Zyklen EOX und zytoreduktiver Chirurgie (kurative Magenresektion mit Lymphadenektomie und Entfernung der peritonealen Metastasen) den Einfluss der HIPEC auf das Überleben zu überprüfen.

Unter der präoperativen kurativ intendierten Chemotherapie waren insgesamt 56 der 105 Patienten (53,3%) progredient. Dies spiegelt die sehr schlechte Prognose des Krankengutes wider und steht mit den wenigen Literaturstellen im Einklang (Imamoto et al., 2011; Rau et al., 2019; Tan et al., 2019).

In einer Propensity Score Analyse aus zwei französischen Datenbanken wurden 352 Patienten mit einem zytologisch positivem oder histologisch gesicherten peritoneal metastasierten Magenkarzinom untersucht. Verglichen wurden zwei gepaarte Patientengruppen nach zytoreduktiver Chirurgie (CRS): 180 Patienten mit HIPEC nach CRS und 97 Patienten ohne HIPEC nach CRS. Nach kompletter zytoreduktiver Chirurgie (CCR0/1) zeigten die Patienten mit HIPEC ein signifikant besseres medianes Überleben von 18,6 Monaten verglichen mit 11,4 Monaten bei Patienten ohne HIPEC. Diese ausgesprochen guten Überlebensdaten in dieser Analyse sind mit 36% der hohen Anzahl an Patienten geschuldet, die lediglich eine positive Zytologie als Einschlusskriterium nachwiesen. Zudem war der mediane PCI mit 6 (Bereich: 0-25) und damit die peritoneale Tumorlast sehr niedrig (Bonnot et al., 2019). Dennoch konnte gezeigt werden, dass nach kurativ intendierter kompletter Tumorentfernung und anschließender HIPEC ein signifikant besseres Überleben mit 18,6 Monaten erreicht werden kann.

In der Intent to treat Analyse der Gastripec Studie konnte kein signifikanter Vorteil für den HIPEC Arm demonstriert werden. In beiden Behandlungsarmen war die mediane Überlebenszeit 14,9 Monate. Beim ausschließlich peritoneal metastasierten Magenkarzinom ist dies im Vergleich mit der Literatur ein ausgesprochen gutes Ergebnis. Verglichen mit anderen Therapie-Studien wurden in der Gastripec Studie nur Patienten mit histologischem Nachweis von peritonealen Metastasen akzeptiert - zytologischer Tumorzellnachweis war nicht ausreichend. Die peritoneale Tumorlast war insgesamt in den PCI - Gruppen (PCI  $\leq 6$ : 46,7%; PCI  $> 7 - \leq 13$ : 36,2%; PCI  $> 13$ : 17,1%) vergleichsweise sehr hoch. Da der PCI ein signifikanter prognostischer Faktor ist (Rau et al., 2020)(Manzanedo et al., 2019), wurde in der Gastripec Studie danach stratifiziert.

In der Subgruppen Analyse mit Patienten ausschließlich nach kompletter zytoreduktiver Chirurgie (CCR0/1) wurde eine mediane Überlebenszeit von 15,5 Monaten erreicht und war signifikant besser als im Arm ohne HIPEC. Obwohl das Gesamtüberleben durch die zusätzliche HIPEC unberührt blieb, konnten nur im HIPEC Arm Langleber beobachtet werden. Patienten, bei denen ein „kuratives“ Therapie-Konzept mit kompletter Tumorentfernung des Magenkarzinoms, der Lymphknoten und der Peritonealen Metastasen möglich war, profitierten signifikant von der HIPEC Anwendung.

Da keine HIPEC assoziierten Komplikationen verzeichnet wurden, sollte beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom mit limitierter peritonealer Metastasierung eine HIPEC direkt nach Resektion angeboten werden.

### 20.3.2 Limitationen der Gastripec-Studie und Ausblick

Obwohl in den Leitlinien empfohlen, hat es sich leider in Deutschland noch nicht gänzlich herumgesprochen, dass beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom eine prätherapeutische

Laparoskopie sinnvoll ist. Nur mit einer Laparoskopie können peritoneale Metastasen identifiziert werden und entsprechend für die weiteren Therapiekonzepte gewürdigt werden. Aufgrund dieser Situation haben nur wenige Patienten den Zugang zur Studie erhalten können.

Eine Responseevaluation nach systemischer Chemotherapie ist dann ebenfalls nur durch eine erneute vergleichende Laparoskopie möglich. Dazu sollte man einen Videoclip in die Krankenakte (SAP) zum späteren Vergleich abspeichern. Dies ist für zukünftige Studien beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom einzufordern.

In zukünftigen Therapiestudien beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom ist die Indikation zur zytoreduktiven Chirurgie bei Patienten mit einem PCI > 10 nur fraglich erfolgreich und sinnvoll. Dennoch konnte für die gesamte Patientenkohorte ein signifikanter Benefit in der tumorprogressionsfreien Zeit gezeigt werden.

Patienten, bei denen eine komplette zytoreduktive Chirurgie (CCR0) nicht erzielt werden kann (in aller Regel bei einem PCI >10), sollten einer CRS nicht unterzogen werden. Eine Tumorresektion ist in diesen Fällen nur im Rahmen notfallmäßiger Eingriffe bei Blutung oder Tumorstenose sinnvoll. Bei diesen Patienten erscheint eine direkt an die Operation angeschlossene HIPEC sinnvoll zu sein.

Rein medikamentös palliativ intendiertes Therapieangebot beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom wird der Erkrankung nicht gerecht. Eine differenzierte Aufarbeitung der Tumorlast mittels PCI und vergleichendem Videoclip ermöglicht dem Patienten ein modernes differentialtherapeutisches Angebot.

Die Gastripec Studie konnte als bislang einzige Studie beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom zeigen, dass die Integration der präoperativen Chemotherapie zusätzliche Ergebnisse liefern kann, die zur Therapiekonzeption wichtig sind. Es führte zwar in dieser Studie zur deutlichen Reduktion der zu rekrutierenden Patienten, weil im Rahmen der präoperativen Chemotherapie ca. die Hälfte der Patienten progredient war und daher nicht informativ. Dies war vorher nicht so abzuschätzen.

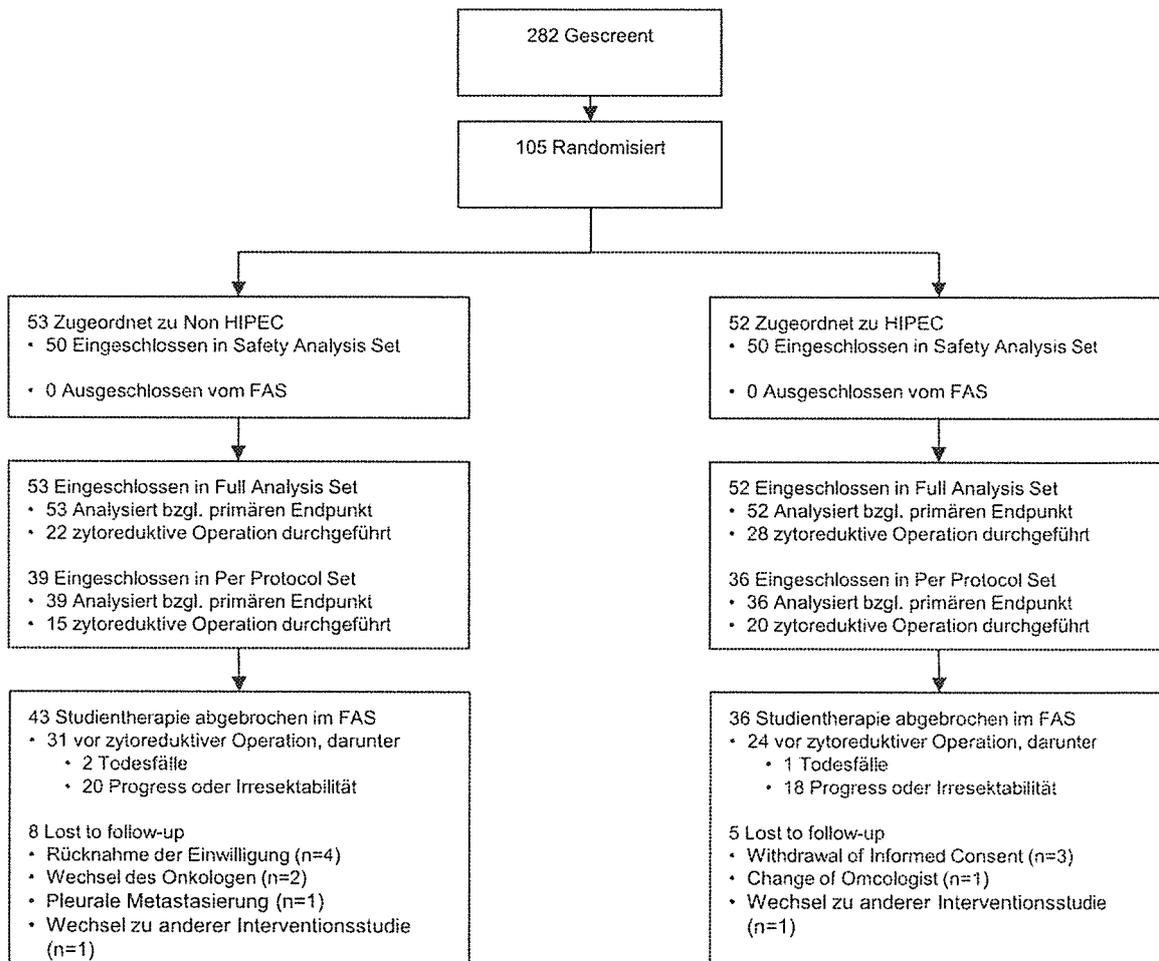
Da bei den meisten Patienten in Deutschland sofort nach Diagnosestellung allein nach entsprechender Bildgebung ohne Ausschluss einer peritonealen Metastasierung eine Chemotherapie angefangen wird, kann bei Nachweis einer peritonealen Metastasierung nach systemischer Chemotherapie ein Ansprechen oder Progress auf die Chemotherapie nicht bestimmt werden. In dieser Studie wurde im Rahmen des initialen Staging eine histologische Sicherung einer peritonealen Metastasierung als Einschlusskriterium gefordert. Daher konnte in der Gastripec Studie unter anderem auch der Effekt einer präoperativen Chemotherapie bei primär peritoneal metastasierten Magenkarzinom evaluiert werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass aufgrund des Studiendesigns alle therapierlevanten Abschnitte in einem gleichen Zeitfenster erfolgt sind. So auch das Intervall zwischen Tag der letzten Chemotherapie und Operation. Hätte man erst ab dem Restaging die Patienten in die Studie rekrutiert, so wären sehr viele Patienten erst nach auswärtiger Exploration oder durch Eigeninitiative der Patienten zur Vorstellung gekommen. Informationen wie Response bzw. Progress oder prognoserelevante Intervalle ohne Behandlung wären verloren gegangen.

Der Einsatz der HIPEC - wie in der Gastripec Studie angewendet - erhöht die postoperative Komplikationsrate nicht. Grad 3-4 Nebenwirkungen betrug im HIPEC Arm 44% nach präoperativer Chemotherapie und 38% nach zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC und ist damit vergleichsweise niedrig. In der Intent to treat Analyse wird das Überleben im HIPEC Arm nicht beeinflusst - wohl aber in der Subgruppe der Patienten nach kompletter zytoreduktiver Chirurgie.

Es bedarf weiterer Studien, um in diesem prognostisch so schlechten Krankengut die nebenwirkungsärmste und erfolgreichste individuell angepasste Therapiekombination anzubieten. HIPEC nach CCR0 Resektion gehört nicht ausgeschlossen.

## 21 Anhänge

### 21.1 CONSORT Fluss Diagramm



## 21.2 Literaturverzeichnis

- Bonnot, P. E., Piessen, G., Kepenekian, V., Decullier, E., Pocard, M., Meunier, B., . . . Glehen, O. (2019). Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTOCHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol*, 37(23), 2028-2040. doi:10.1200/jco.18.01688
- Imamoto, H., Oba, K., Sakamoto, J., Iishi, H., Narahara, H., Yumiba, T., . . . Shiozaki, H. (2011). Assessing clinical benefit response in the treatment of gastric malignant ascites with non-measurable lesions: a multicenter phase II trial of paclitaxel for malignant ascites secondary to advanced/recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer*, 14(1), 81-90. doi:10.1007/s10120-011-0016-6
- Manzanedo, I., Pereira, F., Rihuete Caro, C., Pérez-Viejo, E., Serrano, Á., Gutiérrez Calvo, A., . . . Gil Martínez, J. (2019). Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: Multicenter Study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (GECOP). *Ann Surg Oncol*, 26(8), 2615-2621. doi:10.1245/s10434-019-07450-4
- Rau, B., Brandl, A., Piso, P., Pelz, J., Busch, P., Demtröder, C., . . . Königsrainer, A. (2020). Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer*, 23(1), 11-22. doi:10.1007/s10120-019-00978-0
- Rau, B., Brandl, A., Thuss-Patience, P., Bergner, F., Raue, W., Arnold, A., . . . Biebl, M. (2019). The efficacy of treatment options for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis. *Gastric Cancer*, 22(6), 1226-1237. doi:10.1007/s10120-019-00969-1
- Tan, H. L., Chia, C. S., Tan, G. H. C., Choo, S. P., Tai, D. W., Chua, C. W. L., . . . Teo, M. C. C. (2019). Metastatic gastric cancer: Does the site of metastasis make a difference? *Asia Pac J Clin Oncol*, 15(1), 10-17. doi:10.1111/ajco.13025

### 21.3 Informationen über Amendments im Studienverlauf

Prospektive multizentrische Phase III-Studie zur zytoreduktiven Chirurgie mit hyperthermer intraperitonealer Chemoperfusion nach präoperativer Chemotherapie beim Magenkarzinom inkl. AEG mit primärer peritonealer Metastasierung  
(Gastripec I)

EudraCT-Number: 2006-006088-22

#### Amendment 1 (21.08.2013)

- Das Amendment 1 wurde aufgrund des Wechsels des Studienleiters verfasst, bevor die Studie angefangen hatte.. Prof. Dr. Dr. h.c. P.M. Schlag war in den Ruhestand getreten und hat seine Aufgaben und Verantwortungen in der Gastripec I Studie an Frau Prof. Dr. med. Beate Rau übertragen.
- Das Amendment 1 beschreibt als Ergänzung die Entnahme von Blut- und Gewebeproben für eine Biobank.
- Als weitere Änderung wurde ein Mitglied des Data Monitoring Committee ausgewechselt.
- Unter den Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden Krukenberg-Tumore als Fernmetastasen ausgeschlossen.
- Als präoperative und postoperative systemische Chemotherapie für Patienten mit einem positivem HER-2 Status wurde Cisplatin, Capecitabin und Trastuzumab (CCT) definiert.
- Die Definition der Messbarkeit des Tumorprogresses wurde überarbeitet.
- Die Durchführung der HIPEC wurde auf die aktuellen Vorgehensweisen angepasst.
- Es wurde neu definiert, dass bei Progress in der Behandlungsgruppe B vor der zytoreduktiven Chirurgie ohne weiteren Eingriff die HIPEC durchgeführt werden kann.
- Das Stratifikationsmerkmal Karnofsky Index wurde durch HER-2 Status ausgetauscht.
- Beim primären Endpunkt soll die Effektgröße nun relativ angegeben werden.
- Untersuchung des Geschlechts als prognostischer Faktor
- Die „Common Terminology Criteria“ wurden aktualisiert

## 21.4 Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AR	Adverse Reaction
AEG	Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs
CAP	Capecitabin
CIS	Cisplatin
EF	Ejektionsfraktion
EPI	Epirubicin
HIPEC	Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy/Hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion
IQR	Interquartilsbereich
MMC	Mitomycin C
MW	Mittelwert,
OXA	Oxaliplatin
PCI	Peritoneal Cancer IndexSAE    Serious Adverse Event
SAR	Serious Adverse Reaction
SD	Standardabweichung,
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TRA	Trastuzumab

## 21.5 Letzter ASR (Annual Safety Report ) vom 03.04.2020

# Annual Safety Report #06

Investigational drugs:

**Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine, Trastuzumab, Cisplatin and  
Mitomycin C**

**Period covered: February 09, 2019 – February 08, 2020**

Regarding clinical trial protocol: final 2.0/August 21, 2013  
incl. Amendment (final 1.0/August 21, 2013)

EudraCT-No.: 2006-006088-22

**Prospective multicenter phase III clinical trial using cytoreductive  
surgery with hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC)  
after preoperative chemotherapy in patients with peritoneal  
carcinomatosis of gastric cancer incl. adenocarcinoma of the  
esophagogastric junction  
Gastripec I**

Coordinating investigator

Prof. Dr. med. Beate Rau, MBA  
Klinik für Chirurgie  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Biometry

Evelyn Trips (née Kuhnt)  
Koordinierungszentrum für Klinische Studien  
Dresden  
Technische Universität Dresden  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden

Sponsor

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Date of version: 03.04.2020

State of version: final 1.0

## Executive Summary

Introduction	<p>The 6<sup>th</sup> Annual Safety Report regarding the Clinical trial „Gastripec I“ summarizes the safety relevant issues concerning the period under review (between February 09, 2019 and February 08, 2020).</p> <p>Please note: This report is an annual safety report of a single clinical trial of a non-commercial sponsor and not a Development Safety Update Report (DSUR). The drugs used in the trial have already marketing authorisation. Therefore, the safety report is not from a development programme of a new substance.</p>	
	Titel of the clinical trial:	Prospective multicenter phase III clinical trial using cytoreductive surgery with hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC) after preoperative chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastric junction
	Short title of the clinical trial:	Gastripec I
	EudraCT Number:	2006-006088-22
	Date of first approval:	February 09, 2011
	Sponsor:	Charité – Universitätsmedizin Berlin
	Legal representative of the sponsor:	Prof. Dr. med. Beate Rau, MBA Klinik für Chirurgie Charité Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Fon: +49 (0)30-450 622 214 Fax: +49 (0)30-450 7 522 214 E-Mail: Beate.rau@charite.de
	Medical assessment:	Prof. Dr. med. Beate Rau, MBA Klinik für Chirurgie Charité Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Fon: +49 (0)30-450 622 214 Fax: +49 (0)30-450 7 522 214 E-Mail: Beate.rau@charite.de
Correspondent:	Dr. Marizel Schwarzkopf Zentrum für Klinische Studien Leipzig Härtelstr. 16 – 18 04107 Leipzig Tel.: 0341-9716254 Fax: 0341-9716189	

		E-Mail: marizel.schwarzkopf@zks.uni-leipzig.de
	Trial population:	Patients with gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastric junction and peritoneal carcinomatosis without any distant metastases with exception of Krukenberg tumors
	Indication:	Peritoneal carcinomatosis of gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastric junction
Investigational drugs	Generic Name:	<b>Epirubicin</b>
	Trade Name:	Farmorubicin®
	Mode of actions:	antimitotic and cytotoxic activity
	Therapeutic class:	Antineoplastic Agent
	Indication:	Carcinoma of the breast, Advanced ovarian cancer, Gastric cancer, Small cell lung cancer
	Manufacturer:	Not specified in this study
	Dose:	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max. 100 mg) day 1 of a cycle
	Route of administration:	Intravenously
	Formulation:	Solution for infusion
	Generic Name:	<b>Oxaliplatin</b>
	Trade Name:	Not specified in this study
	Mode of action:	Antineoplastic activity
	Therapeutic class:	Antineoplastic drug
	Indication:	Adjuvant treatment of stage III (Duke's C) colon cancer after complete resection of primary tumor, Treatment of metastatic colorectal cancer
	Manufacturer:	Not specified in this study
	Dose:	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max. 260 mg) day 1 of a cycle
	Route of administration:	Intravenously
	Formulation:	Solution for infusion
	Generic Name:	<b>Capecitabine</b>
	Trade Name:	Xeloda®
Mode of action:	Antineoplastic activity	

	Therapeutic class(es):	Antineoplastic drug
	Indication:	Cancer
	Manufacturer:	Not specified in this study
	Dose:	625 mg/m <sup>2</sup> p.o. (twice a day max. 2500 mg total) day 1 to day 21 or 1000 mg/m <sup>2</sup> p.o. (twice a day max. 4000 mg total) day 1 to day 14
	Route of administration:	Oral use
	Formulation:	film-coated tablet
	Generic Name:	<b>Trastuzumab</b>
	Trade Name:	Herceptin®
	Mode of action:	Biologic therapy
	Therapeutic class:	Humanized monoclonal antibody
	Indication:	Metastatic gastric cancer, Metastatic breast cancer
	Manufacturer:	Not specified in this study
	Dose:	8 mg/kg i.v. day 1 of the first cycle 6 mg/kg i.v. from the second cycle on
	Route of administration:	Intravenously
	Formulation:	Powder for infusion
	Generic Name:	<b>Cisplatin</b>
	Trade Name:	Not specified in this study
	Mode of action:	Cytotoxic action
	Therapeutic class(es):	Antineoplastic drug
	Indication:	Advanced or metastasised testicular cancer, Advanced or metastasised ovarian cancer, Advanced or metastasised bladder carcinoma, Advanced or metastasised squamous cell carcinoma of the head and neck, Advanced or metastasised non-small cell lung carcinoma, Advanced or metastasised small cell lung carcinoma

	Manufacturer:	Not specified in this study
	Dose:	Systemic chemotherapy: 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max. 160 mg) day 1 of a cycle HIPEC: 75 mg/m <sup>2</sup> (max. 150 mg, max. 5 L Perfusate)
	Route of administration:	Intravenously or hyperthermic intraoperative chemotherapy
	Formulation:	Powder for infusion
	Generic Name:	<b>Mitomycin C</b>
	Trade Name:	Not specified in this study
	Mode of action:	DNA crosslinker
	Therapeutic class:	Cytotoxic antibiotics
	Indication:	Cancer
	Manufacturer:	Not specified in this study
	Dose:	HIPEC: 15 mg/m <sup>2</sup> (max. 30 mg, max. 5 L Perfusate)
	Route of administration:	hyperthermic intraoperative chemotherapy
	Formulation:	Powder for infusion
Estimated Cumulative Exposure	Because this ASR is based on safety data of a single clinical trial, there is only information about cumulative numbers of exposed subjects within this study.	
Marketing approvals	All drugs used in this clinical trial are approved in Germany. No further information about the worldwide marketing status is given here because this annual safety report refers to a single clinical trial of a non-commercial sponsor who is not the Marketing Authorization Holder.	
Actions Taken in the Reporting Period for Safety Reasons	So far, no actions were taken due to safety reasons. Study protocol was not changed.	
Changes to Reference Safety Information	The safety section of the Summary of Product Characteristics (SmPC) didn't show study relevant changes.	

Overall Safety Assessment	Currently there are no new findings concerning the safety profile of the investigational drugs that are not described in the SmPC or the study protocol. For this reason there is no change of the safety profile.
Summary of Important Risks	During the reporting period, no SAE and thus, no SAR or SUSAR was reported. No new safety issues occurred.

The safety data are represented adequately in the SmPCs. No safety risks necessitating modification of the SmPCs were observed.

---

## Table of Contents

	Seite
<b>VERIFICATION OF THE ANNUAL SAFETY REPORT .....</b>	<b>9</b>
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
1.1 Short description of the clinical trial .....	10
1.2 Investigational drugs.....	11
<b>2 WORLDWIDE MARKETING APPROVAL STATUS .....</b>	<b>13</b>
<b>3 ACTIONS TAKEN IN THE REPORTING PERIOD FOR SAFETY REASONS .....</b>	<b>13</b>
<b>4 CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION .....</b>	<b>13</b>
<b>5 INVENTORY OF CLINICAL TRIALS ONGOING AND COMPLETED DURING THE REPORTING PERIOD .....</b>	<b>13</b>
5.1 Trial population.....	13
5.2 Study status .....	16
<b>6 ESTIMATED CUMULATIVE EXPOSURE .....</b>	<b>17</b>
6.1 Cumulative Subject Exposure in the Development Programme.....	17
6.2 Patient Exposure from Marketing Experience .....	17
<b>7 DATA IN LINE LISTINGS AND SUMMARY TABULATIONS .....</b>	<b>17</b>
7.1 Reference Information .....	17
7.2 Line Listings of Serious Adverse Reactions during the Reporting Period.....	18
7.3 Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events .....	18
<b>8 SIGNIFICANT FINDINGS FROM CLINICAL TRIALS DURING THE REPORTING PERIOD .....</b>	<b>18</b>
8.1 Completed Clinical Trials .....	18
8.2 Ongoing Clinical Trials.....	18
8.3 Long-term Follow-up.....	18
8.4 Other Therapeutic Use of Investigational Drug .....	18
8.5 New Safety Data Related to Combination Therapies .....	18

9	<b>SAFETY FINDINGS FROM NON-INTERVENTIONAL STUDIES</b> .....	19
10	<b>OTHER CLINICAL TRIAL/STUDY SAFETY INFORMATION</b> .....	19
11	<b>SAFETY FINDINGS FROM MARKETING EXPERIENCE</b> .....	19
12	<b>NON-CLINICAL DATA</b> .....	19
13	<b>LITERATURE</b> .....	19
14	<b>OTHER DSURS</b> .....	19
15	<b>LACK OF EFFICACY</b> .....	19
16	<b>REGION-SPECIFIC INFORMATION</b> .....	19
16.1	Cumulative summary tabulation of serious adverse reactions.....	19
16.2	List of subjects who died during the reporting period .....	19
16.3	List of subjects who dropped out of the clinical trial during the reporting period .....	20
16.4	Significant Phase I protocol modifications .....	20
16.5	Significant manufacturing changes .....	20
16.6	Description of the general investigation plan for the coming year.....	20
16.7	Log of outstanding business with respect to the US IND .....	20
17	<b>LATE-BREAKING INFORMATION</b> .....	20
18	<b>OVERALL SAFETY ASSESSMENT</b> .....	20
18.1	Evaluation of the Risks .....	20
18.2	Benefit-risk considerations .....	21
19	<b>SUMMARY OF IMPORTANT RISKS</b> .....	21
20	<b>CONCLUSIONS</b> .....	21
21	<b>APPENDICES</b> .....	22
21.1	Investigators Brochure.....	22
21.2	Cumulative Table of Important Regulatory Requests .....	22
21.3	Status of Ongoing and Completed Clinical Trials .....	22
21.4	Cumulative Summary Tabulations of Demographic Data .....	23
21.5	Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events .....	27
21.6	Scientific Abstracts .....	31
21.7	Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Reactions.....	32
21.8	Significant Phase I protocol modifications with respect to a US IND .....	43
21.9	Significant manufacturing changes .....	43
21.10	Description of the general investigation plan for the coming year with respect to the US IND .....	43
21.11	Log of outstanding business with respect to a US IND .....	43
21.12	List of abbreviations .....	43
21.13	References .....	44

## VERIFICATION OF THE ANNUAL SAFETY REPORT

Hereby the Annual Safety Report is verified in its final version:

Coordinating investigator  
(LKP)

Prof. Dr. med. Beate Rau:

6.4.20

Date

Biometry

Evelyn Trips (née Kuhnt)

Evelyn  
Trips

Date

CHARITÉ  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Centrum für Chirurgische Onkologie  
Chirurgische Onkologie  
Campus Charité Mitte | Campus Virchow Klinikum  
Prof. Dr. med. Beate Rau  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Spandauer Straße 177 | 13553 Berlin  
Anrufcenter: 030 450 522 214  
Digital signed by Evelyn Trips  
DN: cn=Evelyn Trips, rsDE, o=Technische Universität Dresden  
ou=HIS Dresden, email=evelyn.trips@tu-dresden.de  
Date: 2020.04.03 09:36:11 +0200

Signature

## 1 INTRODUCTION

The 6<sup>th</sup> Annual Safety Report regarding the Clinical trial „Gastripec I“ summarizes the safety relevant issues concerning the period under review (between February 09, 2019 and February 08, 2020).

Please note: This report is an annual safety report of a single clinical trial of a non-commercial sponsor and not a Development Safety Update Report (DSUR). The drugs used in the trial have already marketing authorisation. Therefore, the safety report is not from a development programme of a new substance.

### 1.1 Short description of the clinical trial

Title of the clinical trial:	Prospective multicenter phase III clinical trial using cytoreductive surgery with hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC) after preoperative chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastral junction
Short title of the clinical trial:	Gastripec I
EudraCT Number:	2006-006088-22
Date of first approval:	February 09, 2011
Sponsor:	Charité – Universitätsmedizin Berlin
Legal representative of the sponsor:	Prof. Dr. med. Beate Rau, MBA Klinik für Chirurgie Charité Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Fon: +49 (0)30-450 622 214 Fax: +49 (0)30-450 7 522 214 E-Mail: Beate.rau@charite.de
Medical assessment:	Prof. Dr. med. Beate Rau, MBA Klinik für Chirurgie Charité Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Fon: +49 (0)30-450 622 214 Fax: +49 (0)30-450 7 522 214 E-Mail: Beate.rau@charite.de
Correspondent:	Dr. Marizel Schwarzkopf Zentrum für Klinische Studien Leipzig Härtelstr. 16 – 18 04107 Leipzig Tel.: 0341-9716254 Fax: 0341-9716189 E-Mail: marizel.schwarzkopf@zks.uni-leipzig.de
Trial population:	Patients with gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastral junction and peritoneal carcinomatosis without any distant metastases with exception of Krukenberg tumors

Indication:	Peritoneal carcinomatosis of gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastral junction
-------------	--

## 1.2 Investigational drugs

Generic Name:	<b>Epirubicin</b>
Trade Name:	Farmorubicin®
Mode of actions:	antimitotic and cytotoxic activity
Therapeutic class:	Antineoplastic Agent
Indication:	Carcinoma of the breast, Advanced ovarian cancer, Gastric cancer, Small cell lung cancer
Manufacturer:	Not specified in this study
Dose:	50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max. 100 mg) day 1 of a cycle
Route of administration:	Intravenously
Formulation:	Solution for infusion
Generic Name:	<b>Oxaliplatin</b>
Trade Name:	Oxaliplatin
Mode of action:	Antineoplastic activity
Therapeutic class:	Antineoplastic drug
Indication:	Adjuvant treatment of stage III (Duke's C) colon cancer after complete resection of primary tumor, Treatment of metastatic colorectal cancer
Manufacturer:	Not specified in this study
Dose:	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max. 260 mg) day 1 of a cycle
Route of administration:	Intravenously
Formulation:	Solution for infusion
Generic Name:	<b>Capecitabine</b>
Trade Name:	Xeloda®
Mode of action:	Antineoplastic activity
Therapeutic class:	Antineoplastic drug
Indication:	Cancer
Manufacturer:	Not specified in this study
Dose:	625 mg/m <sup>2</sup> p.o. (twice a day max. 2500 mg total) day 1 to day 21

	or 1000 mg/m <sup>2</sup> p.o. (twice a day max. 4000 mg total) day 1 to day 14
Route of administration:	Oral use
Formulation:	film-coated tablet
Generic Name:	<b>Trastuzumab</b>
Trade Name:	Herceptin®
Mode of action:	<i>Biologic therapy</i>
Therapeutic class:	Humanized monoclonal antibody
Indication:	Metastatic gastric cancer, Metastatic breast cancer
Manufacturer:	Not specified in this study
Dose:	8 mg/kg i.v. day 1 of the first cycle 6 mg/kg i.v. from the second cycle on
Route of administration:	Intravenously
Formulation:	Powder for infusion
Generic Name:	<b>Cisplatin</b>
Trade Name:	Cisplatin
Mode of action:	Cytotoxic action
Therapeutic class:	Antineoplastic drug
Indication:	Advanced or metastasised testicular cancer, Advanced or metastasised ovarian cancer, Advanced or metastasised bladder carcinoma, Advanced or metastasised squamous cell carcinoma of the head and neck, Advanced or metastasised non-small cell lung carcinoma, Advanced or metastasised small cell lung carcinoma
Manufacturer:	Not specified in this study
Dose:	Systemic chemotherapy: 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. (max. 160 mg) day 1 of a cycle HIPEC: 75 mg/m <sup>2</sup> (max. 150 mg, max. 5 L Perfusate)
Route of administration:	Intravenously or hyperthermic intraoperative chemotherapy
Formulation:	Powder for infusion
Generic Name:	<b>Mitomycin C</b>
Trade Name:	Mitomycin C
Mode of action:	DNA crosslinker
Therapeutic class:	Cytotoxic antibiotics

Indication:	Cancer
Manufacturer:	Not specified in this study
Dose:	HIPEC: 15 mg/m <sup>2</sup> (max. 30 mg, max. 5 L Perfusate)
Route of administration:	hyperthermic intraoperative chemotherapy
Formulation:	Powder for infusion

## 2 WORLDWIDE MARKETING APPROVAL STATUS

All drugs used in this clinical trial are approved in Germany. No further information about the worldwide marketing status is given here because this annual safety report refers to a single clinical trial of a non-commercial sponsor who is not the Marketing Authorization Holder.

## 3 ACTIONS TAKEN IN THE REPORTING PERIOD FOR SAFETY REASONS

So far, no actions were taken due to safety reasons. Study protocol was not changed.

## 4 CHANGES TO REFERENCE SAFETY INFORMATION

The safety section of the Summary of Product Characteristics (SmPC) did not show study relevant changes.

## 5 INVENTORY OF CLINICAL TRIALS ONGOING AND COMPLETED DURING THE REPORTING PERIOD

This ASR covers only a single study: "Gastripec I – Prospective multicenter phase III clinical trial using cytoreductive surgery with hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC) after preoperative chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastric junction". Detailed information on this trial is provided in the introduction of this report and in the appendix. Information from other clinical trials with the trial medication is not available.

### 5.1 Trial population

Trial design:	Prospective, randomised, two-arm, open multicentre, phase III study in a parallel design
Trial population:	Inclusion criteria:

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) patients with gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastric junction and peritoneal carcinomatosis without any distant metastases with exception of Krukenberg tumors</li> <li>2) peritoneal staging via laparoscopy and assessment of Peritoneal Carcinomatosis index (PCI) with the possibility of reduction (80% of the tumor) in line with cytoreductive surgery</li> <li>3) Age <math>\geq</math> 18 and <math>\leq</math> 75 years</li> <li>4) Karnofsky Index <math>\geq</math> 70%</li> <li>5) Written informed consent</li> </ol> <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) distant metastases except peritoneal carcinomatosis and Krukenberg tumors</li> <li>2) other malignoma except cervix carcinoma and basal cell carcinoma of the skin</li> <li>3) previous chemotherapy or radiotherapy</li> <li>4) Inflammation in need of treatment</li> <li>5) NYHA &gt; 2</li> <li>6) Myocardial infarction</li> <li>7) Cardiac arrhythmia</li> <li>8) High blood pressure, RR constant &gt; 180/100</li> <li>9) Insufficient function of bone marrow</li> <li>10) Limited heart function EF &lt; 55%</li> <li>11) Insufficient renal function</li> <li>12) Insufficient liver function</li> <li>13) Active vaccinations during the last 6 weeks</li> <li>14) Active hepatitis B/C</li> <li>15) Pregnancy / lactation</li> <li>16) No effective contraception</li> <li>17) Missing of capacity to contract</li> <li>18) Contraindication to the drugs which are used in the trial</li> <li>19) Participation in another investigational drug trial</li> <li>20) Persons institutionalised due to regulatory actions or by court order</li> </ol>
Number of patients:	Planned: 180

Indication:	Peritoneal carcinomatosis of gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastric junction
Primary Objective:	Efficacy of hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC) (extension of survival ( from date of randomisation) by combination of pre-and postoperative chemotherapy with EOX + cytoreductive surgery and HIPEC compared to pre-and postoperative chemotherapy with EOX + cytoreductive surgery without HIPEC)
Secondary Objective/s:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) For a short time safety problems of HIPEC ( 30-days complication rate)</li> <li>2) Time to verifiable progress of tumour</li> <li>3) Time to appearance of elsewhere localised metastases</li> <li>4) Quality of life</li> <li>5) Frequency of toxicity and adverse events</li> <li>6) frequency of required surgical and therapeutic intervention</li> <li>7) Duration of hospital stay</li> </ol>
Planned cumulative numbers of exposed subjects for each treatment arm:	90 patients per arm
Therapy:	<p><b>Preoperative systemic chemotherapy</b></p> <p><b>Patients with negative or unknown HER-2 status:</b></p> <p>Both arms A and B receive 3 cycles of preoperative systemic chemotherapy of EOX:</p> <p>Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. (max. 100 mg), day 1</p> <p>Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. (max. 260 mg), day 1</p> <p>Capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> p.o. (2x tägl., max. 2500 mg ges.), day 1-21</p> <p><b>Patients with positive HER-2 status (IHC3+ or IHC2+ and FISH +):</b></p> <p>Both arms A and B receive 3 cycles of preoperative systemic chemotherapy of:</p> <p>Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. day 1 (max. 160 mg)</p> <p>Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> p.o. (twice daily., max. 4000 mg ges.), day 1-14</p>

	<p>Trastuzumab 8 mg/kg i.v. day 1 for the first cycle and from the second cycle on 6 mg/kg i.v. day 1</p> <p><b>Cytoreductive surgery</b> is performed 2 to 3 weeks after 3 cycles of preoperative systemic chemotherapy in patients of arm A and B.</p> <p><b>Patients of arm B are treated with HIPEC</b> after the cytoreductive surgery is completed. <b>HIPEC in arm B:</b></p> <p>Mitomycin C 15 mg/m<sup>2</sup> (max. 30 mg, max. 5 L Perfusate)  Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (max. 150 mg, max. 5 L Perfusate)</p> <p>4-12 weeks after surgery patients are again treated with 3 cycles of the same systemic chemotherapy used before surgery.</p>
Time table:	<p>36 months recruitment</p> <p>About 30 weeks treatment period</p> <p>Follow-up for 30 months after randomisation or until death</p> <p>12 months data cleaning</p> <p>After 6.5 years: End of study</p>
Stop of recruitment	<p>Recruitment of the planned number of 180 patients was not achieved. Within 51 months 105 patients were enrolled into the study. Therefore recruitment was stopped on 13.07.2018.</p> <p>Study participation ended in all trial sites not having recruited any patients and in trial sites having no patients actually participating into the study. Last administration of study treatment was on 11.01.2019. This report refers to the follow-up observation phase of the study. During the reporting period, no serious adverse event was reported.</p>

## 5.2 Study status

Within this clinical trial 105 patients were recruited in 17 trial sites. The first patient within this clinical trial was recruited at 26.02.2014, the last patient on 25.06.2018. The last administration of study treatment was on 11.01.2019. This report refers to the follow-up observation phase of the study. The safety analysis set of the current ASR consists of 100 patients. Five patients were excluded from the analysis as they terminated the study before start of any study treatment (Patient-IDs 0131, 0139, 1204, 2101, 2304).

During the reporting period, no serious adverse event was reported.

Regular monitoring-visits (after surgery of the first HIPEC patient in a trial site and after recruitment of further 3 HIPEC patients) and AE-/SAE reconciliation did not result in hints at further SAEs, which are not yet documented.

The trial data presented here build the scaffolding for this report. Minor differences in the reported numbers result from missing or overdue information.

The table in appendix 21.4.1 presents participating trial sites including the number of patients recruited.

Tables in appendix 21.4.2 summarize relevant data concerning the trial population.

No patients were recruited during the current reporting period. Thus, no listings of concomitant diseases or relevant concomitant medications are presented.

In the safety analysis, patients are analysed as treated, i.e. if the patient was randomized to receive HIPEC but was not treated with HIPEC this patient belongs to the group "No HIPEC".

## **6 ESTIMATED CUMULATIVE EXPOSURE**

### **6.1 Cumulative Subject Exposure in the Development Programme**

Because this ASR is based on safety data of a single clinical trial, there is only information about cumulative numbers of exposed subjects within this study.

This section is already covered by the information in chapter 5.1. Please see also table in appendix 21.3.

### **6.2 Patient Exposure from Marketing Experience**

This kind of information is not available as the sponsor of this clinical trial is not the Marketing Authorization Holder.

## **7 DATA IN LINE LISTINGS AND SUMMARY TABULATIONS**

In total, 99 serious adverse events (71 cases) occurred in 43 patients. During the reporting period no serious adverse event, and thus, no SAR and no SUSAR, was reported.

### **7.1 Reference Information**

For the current ASR all terms are coded by MedDRA-Version 22.1.

The Reference Documents for determining expectedness are the following:

SmPC Epirubicin – Epirubicin Onkoris mg/ml Injektionslösung 011613-3955 from 05/2014

SmPC Oxaliplatin-GRY® 5 mg/ml from 03/2016 and 02/2019

SmPC Capecitabine – Xeloda® 03/2018 and 06/2019

SmPC Trastuzumab – Herceptin® i. v. 10/2017 and 08/2018 and 07/2019

SmPC Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung Ribosepharm 02/2017 and 12/2018

SmPC Mitomycin medac 05/2016

## **7.2 Line Listings of Serious Adverse Reactions during the Reporting Period**

Not applicable, no serious adverse reaction reported during the reporting period.

## **7.3 Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events**

The appendix 21.5 contains a cumulative table of the number of serious adverse events that have been reported during the clinical trial as preferred terms, and is sorted by the system organ classes according to MedDRA.

# **8 SIGNIFICANT FINDINGS FROM CLINICAL TRIALS DURING THE REPORTING PERIOD**

## **8.1 Completed Clinical Trials**

Gastripec I is the only study covered by this ASR. The trial treatment phase ended, patients are in the follow-up phase up to 2.5 years from randomisation. Further information is not available.

## **8.2 Ongoing Clinical Trials**

Gastripec I is the only study covered by this ASR. The trial treatment phase ended, patients are in the follow-up phase up to 2.5 years from randomisation..

No significant findings regarding the safety of the patients were detected during the period of this ASR.

## **8.3 Long-term Follow-up**

This kind of information is not available.

## **8.4 Other Therapeutic Use of Investigational Drug**

This kind of information is not available.

## **8.5 New Safety Data Related to Combination Therapies**

This kind of information is not available.

---

## 9 SAFETY FINDINGS FROM NON-INTERVENTIONAL STUDIES

This kind of information is not available as this annual safety report refers to a single clinical trial of a non-commercial sponsor who is not the Marketing Authorization Holder.

## 10 OTHER CLINICAL TRIAL/STUDY SAFETY INFORMATION

This kind of information is not available as this annual safety report refers to a single clinical trial of a non-commercial sponsor who is not the Marketing Authorization Holder.

## 11 SAFETY FINDINGS FROM MARKETING EXPERIENCE

This kind of information is not available as this annual safety report refers to a single clinical trial of a non-commercial sponsor who is not the Marketing Authorization Holder.

## 12 NON-CLINICAL DATA

This kind of information is not available.

## 13 LITERATURE

There is no new relevant information.

## 14 OTHER DSURS

This kind of information is not available as this annual safety report refers to a single clinical trial of a non-commercial sponsor who is not the Marketing Authorization Holder.

## 15 LACK OF EFFICACY

This kind of information is not available.

## 16 REGION-SPECIFIC INFORMATION

### 16.1 Cumulative summary tabulation of serious adverse reactions

The appendix 21.7 contains a cumulative table of the number of serious adverse reactions that have been reported during the clinical trial as preferred terms, and is sorted by the system organ classes according to MedDRA.

### 16.2 List of subjects who died during the reporting period

Overall survival is the primary endpoint of the clinical trial. To avoid presentation of endpoint information, a list of all patients who died is not presented. The listing referred to is intended for reporting of patients who died due to an adverse event.

During the reporting period, no patient died due to an adverse event. No toxicity leading to death was reported.

### **16.3 List of subjects who dropped out of the clinical trial during the reporting period**

During the reporting period, no patient prematurely terminated the study treatment. Early treatment termination due to progressive disease or death are not listed as these are endpoints of efficacy in this clinical trial.

### **16.4 Significant Phase I protocol modifications**

This kind of information is not available, because this is not a phase I trial and the Sponsor is not the manufacturer of the products.

### **16.5 Significant manufacturing changes**

This kind of information is not available as the Sponsor is not the manufacturer of the products.

### **16.6 Description of the general investigation plan for the coming year**

This kind of information is not available as the Sponsor is not the manufacturer of the products.

### **16.7 Log of outstanding business with respect to the US IND**

Not applicable

## **17 LATE-BREAKING INFORMATION**

Not applicable.

## **18 OVERALL SAFETY ASSESSMENT**

Currently there are no new findings concerning the safety profile of the investigational drugs that are not described in the SmPC or the study protocol. For this reason there is no change of the safety profile.

### **18.1 Evaluation of the Risks**

We observed no SUSAR during the reporting period.

We could not find any specific risk due to HIPEC. In the preoperative chemotherapy period most findings belong to gastro-intestinal disorders which are expected in gastric cancer patients who receive chemotherapy. Also postoperative complications with surgical site infection are

acceptable. Anastomotic leakage and fistula can occur in multivisceral surgery. There is no need for changing standard procedures.

## 18.2 Benefit-risk considerations

In a systematic review by Di Vita et al (Di et al. 2015) all reported studies agreed that surgery in gastric cancer with peritoneal metastases should be performed carefully, including resection of the primary tumor with acceptable margins, any adjacent structures involved, lymphadenectomy, and every peritoneal surface involved by tumor, according to the peritonectomy procedure developed by Sugarbaker (Sugarbaker et al. 1989). This statement is underlined by the results of a meta-analysis by Sun et al (Sun et al. 2013). From the results of the meta-analysis, palliative gastrectomy for patients with incurable advanced gastric cancer may be associated with longer survival, especially for patients with stage M1 gastric cancer. Patients with liver metastases had a better outcome than patients with metastases in other organs such as peritoneal metastases. However, even in selected cases with peritoneal metastases chemotherapy is an important tool in the treatment of patients with disseminated disease in gastric cancer. In this trial we could not find any specific risk due to HIPEC. Most findings belong to gastro-intestinal disorders which is expected in gastric cancer patients who receive aggressive chemotherapy. Also postoperative complications are acceptable. There is no need for changing standard procedures. Long term observation are not available at the moment.

### 18.2.1 Analysis of the safety profile of the investigational medicinal product

There is no change of the safety profile of the investigational medicinal products.

### 18.2.2 Analysis of the influence on trial participants

There is no change in the risk-benefit consideration for trial participants based on the current safety data.

## 19 SUMMARY OF IMPORTANT RISKS

During the reporting period, no SUSAR was reported. No new safety issues occurred.

## 20 CONCLUSIONS

The safety data are represented adequately in the SmPCs. No safety risks necessitating modification of the SmPCs were observed.

## 21 APPENDICES

### 21.1 Investigators Brochure

Not applicable as there were no changes in the safety sections of the SmPCs.

### 21.2 Cumulative Table of Important Regulatory Requests

Not applicable.

### 21.3 Status of Ongoing and Completed Clinical Trials

Study	Gastripec I
Phase	III
Country	Germany
Study Title	Prospective multicenter phase III clinical trial using cytoreductive surgery with hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC) after preoperative chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastric junction
Study design	Prospective, randomised, two-arm, open multicentre, phase III study in a parallel design
Dosing regimen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 cycles of preoperative chemotherapy with EOX or Capecitabine/ Trastuzumab/Cisplatin</li> <li>• Arm B is treated with HIPEC (Cisplatin and Mitomycin C)</li> <li>• 3 cycles of postoperative chemotherapy with EOX or Capecitabine/ Trastuzumab/Cisplatin</li> </ul>
Study population	Patients with peritoneal carcinomatosis of Gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastric junction
First visit first patient	04.03.2014
Planned enrolment	180 patients should have been enrolled. In total, 105 patients were recruited until early stop of recruitment which corresponds to 58% of planned number.
Subject exposure	About 30 weeks treatment period
Randomization	Modified Pocock algorithm with a random component, stratified by trial site, HER 2 status, Peritoneal Cance Index (PCI)

## 21.4 Cumulative Summary Tabulations of Demographic Data

### 21.4.1 Trial centres and recruitment

	Trial centre	First Patient In	Patients recruited	Patients analyzed in ASR 2020	Patients newly analyzed since ASR 2018
01	Charité Berlin Champus Mitte	26.02.2014	48	46	0
02	Charité Berlin - Campus Benjamin Franklin	13.03.2015	5	5	0
03	Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge GmbH	-	0	0	0
04	Universitätsklinikum Düsseldorf	10.07.2014	2	2	0
05	Universitätsklinik Freiburg	08.01.2015	3	3	0
06	Kliniken der Stadt Köln gGmbH - Klinikum Köln-Merheim	-	0	0	0
07	St. Georg-Krankenhaus Leipzig	06.01.2016	2	2	0
08	UKSH Campus Lübeck	19.09.2014	2	2	0
09	Johannes Gutenberg Universität - Mainz Klinikum	21.04.2015	8	8	0
10	Universitätsmedizin Mannheim - Medizinische Fakultät	-	0	0	0
11	Klinikum der Universität München - Großhadern	21.10.2014	3	3	0
12	Amper Kliniken AG Dachau	28.04.2014	5	4	0
13	Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie - Münster	28.08.2014	5	5	0
14	Universitätsklinikum Regensburg	-	0	0	0
15	Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg	28.01.2015	1	1	0
16	Universitätsklinikum Tübingen	23.04.2014	6	6	0
17	Universitätsklinikum Würzburg	-	0	0	0
18	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	-	0	0	0
19	Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg	-	0	0	0
20	Technische Universität München	22.02.2017	4	4	0

	Trial centre	First Patient In	Patients recruited	Patients analyzed in ASR 2020	Patients newly analyzed since ASR 2018
21	Universitätsklinikum Jena	27.07.2016	1	0	0
22	Universitätsmedizin Göttingen	21.02.2017	1	1	0
23	Universitätsklinikum Leipzig	01.07.2016	6	5	0
24	Johanniter Krankenhaus Bonn	-	0	0	0
25	Universitätsklinikum Köln	01.10.2017	3	3	0
26	Universitätsklinikum Gießen	-	0	0	0

Table 1: Patient recruitment by trial centre

## 21.4.2 Characteristics of the trial population

Variable	Category	No HIPEC (N = 50)	HIPEC (N = 50)	Total (N = 100)
Gender	Male	28 ( 56.0%)	27 ( 54.0%)	55 ( 55.0%)
	Female	22 ( 44.0%)	23 ( 46.0%)	45 ( 45.0%)
Age [y]	Number evaluable	50	50	100
	Number missing	0	0	0
	Mean $\pm$ SD	55.1 $\pm$ 11.4	55.3 $\pm$ 11.7	55.2 $\pm$ 11.5
	Median and IQR	56 [ 50 - 63]	56 [ 48 - 65]	56 [ 48 - 65]
	Range (Min - Max)	23 - 74	29 - 74	23 - 74
HER 2 Status	Negative	38 ( 76.0%)	34 ( 68.0%)	72 ( 72.0%)
	Positive	6 ( 12.0%)	4 ( 8.0%)	10 ( 10.0%)
	Unknown	6 ( 12.0%)	12 ( 24.0%)	18 ( 18.0%)
PCI	PCI $\leq$ 6	22 ( 44.0%)	25 ( 50.0%)	47 ( 47.0%)
	PCI $\geq$ 7 and $\leq$ 13	19 ( 38.0%)	17 ( 34.0%)	36 ( 36.0%)
	PCI > 13	9 ( 18.0%)	8 ( 16.0%)	17 ( 17.0%)
Karnofsky - Index	70	0 ( 0.0%)	1 ( 2.0%)	1 ( 1.0%)
	80	10 ( 20.0%)	5 ( 10.0%)	15 ( 15.0%)
	90	9 ( 18.0%)	16 ( 32.0%)	25 ( 25.0%)
	100	31 ( 62.0%)	28 ( 56.0%)	59 ( 59.0%)
Findings of CT				
Ascites	No	30 ( 60.0%)	30 ( 60.0%)	60 ( 60.0%)
	Yes	20 ( 40.0%)	20 ( 40.0%)	40 ( 40.0%)
Distant metastases	No	42 ( 84.0%)	41 ( 82.0%)	83 ( 83.0%)
	Yes	8 ( 16.0%)	9 ( 18.0%)	17 ( 17.0%)
Krukenberg tumor	No	43 ( 86.0%)	44 ( 88.0%)	87 ( 87.0%)
	Yes	7 ( 14.0%)	6 ( 12.0%)	13 ( 13.0%)
Location of tumor				
AEG I	No	49 ( 98.0%)	49 ( 98.0%)	98 ( 98.0%)
	Yes	1 ( 2.0%)	1 ( 2.0%)	2 ( 2.0%)
AEG II	No	43 ( 86.0%)	46 ( 92.0%)	89 ( 89.0%)
	Yes	7 ( 14.0%)	4 ( 8.0%)	11 ( 11.0%)
AEG III	No	45 ( 90.0%)	45 ( 90.0%)	90 ( 90.0%)
	Yes	5 ( 10.0%)	5 ( 10.0%)	10 ( 10.0%)
Fundus	No	45 ( 90.0%)	46 ( 92.0%)	91 ( 91.0%)
	Yes	5 ( 10.0%)	4 ( 8.0%)	9 ( 9.0%)
Korpus	No	18 ( 36.0%)	19 ( 38.0%)	37 ( 37.0%)
	Yes	32 ( 64.0%)	31 ( 62.0%)	63 ( 63.0%)
Antrum	No	38 ( 76.0%)	35 ( 70.0%)	73 ( 73.0%)

Variable	Category	No HIPEC (N = 50)	HIPEC (N = 50)	Total (N = 100)
	Yes	12 ( 24.0%)	15 ( 30.0%)	27 ( 27.0%)
Zirrhosis	No	49 ( 98.0%)	48 ( 96.0%)	97 ( 97.0%)
	Yes	1 ( 2.0%)	2 ( 4.0%)	3 ( 3.0%)
Histology				
Adenocarcinoma, intestinal	No	45 ( 90.0%)	39 ( 78.0%)	84 ( 84.0%)
	Yes	5 ( 10.0%)	11 ( 22.0%)	16 ( 16.0%)
Adenocarcinoma, diffuse	No	11 ( 22.0%)	15 ( 30.0%)	26 ( 26.0%)
	Yes	39 ( 78.0%)	35 ( 70.0%)	74 ( 74.0%)
Mixed type	No	43 ( 86.0%)	48 ( 96.0%)	91 ( 91.0%)
	Yes	7 ( 14.0%)	2 ( 4.0%)	9 ( 9.0%)
Not specific	No	47 ( 94.0%)	46 ( 92.0%)	93 ( 93.0%)
	Yes	3 ( 6.0%)	4 ( 8.0%)	7 ( 7.0%)
Grading	Missing	3 ( 6.0%)	5 ( 10.0%)	8 ( 8.0%)
	1	1 ( 2.0%)	0 ( 0.0%)	1 ( 1.0%)
	2	4 ( 8.0%)	8 ( 16.0%)	12 ( 12.0%)
	3	42 ( 84.0%)	37 ( 74.0%)	79 ( 79.0%)
	4	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)

## 21.5 Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events

Gastripec I-Trial

Eudra-CT-No : 2005-006096-02

### Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events (SAEs)

From 09-FEB-11 To 09-FEB-20

System Organ Class Preferred Term Name of Suspected Drug, if related to any	No. of SAEs	No. of effected patients
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
Anaemia	2	2
Capecitabine	1	1
Febrile neutropenia	1	1
Oxaliplatin	1	1
Pancytopenia	1	1
Capecitabine	1	1
Thrombocytopenia	1	1
Capecitabine	1	1
Epirubicin	1	1
Oxaliplatin	1	1
<b>Cardiac disorders</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Atrial fibrillation	1	1
Capecitabine	1	1
Epirubicin	1	1
Oxaliplatin	1	1
Atrioventricular block complete	1	1
Capecitabine	1	1
Epirubicin	1	1
Oxaliplatin	1	1
Pericardial effusion	1	1
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Hypacusis	1	1
Capecitabine	1	1
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>33</b>	<b>21</b>
Abdominal pain upper	2	2
Diarrhoea	3	3
Capecitabine	3	3
Cisplatin	1	1
Epirubicin	2	2
Oxaliplatin	2	2
Trastuzumab	1	1
Gastric haemorrhage	1	1
Gastric perforation	2	2
Capecitabine	1	1
Epirubicin	1	1
Oxaliplatin	2	2
Gastric stenosis	1	1

page 1 of 5

## Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events (SAEs)

From 09-FEB-11 To: 09-FEB-20

System Organ Class	No. of SAEs	No. of effected patients
Preferred Term		
Name of Suspected Drug, if related to any		
Gastrointestinal haemorrhage	1	1
Gastrooesophageal reflux disease	1	1
Ileus	1	1
Large intestine perforation	1	1
Mechanical ileus	1	1
Mesenteric artery stenosis	1	1
Nausea	4	3
Capecitabine	3	2
Cisplatin	1	1
Epirubicin	2	1
Oxaliplatin	2	1
Trastuzumab	1	1
Oesophagitis	1	1
Pancreatitis acute	1	1
Small intestinal obstruction	1	1
Small intestinal perforation	1	1
Cisplatin	1	1
Epirubicin	1	1
Fluorouracil	1	1
Mitomycin	1	1
Oxaliplatin	1	1
Subileus	2	2
Volvulus of small bowel	1	1
Vomiting	7	4
Capecitabine	5	3
Cisplatin	2	1
Epirubicin	3	2
Oxaliplatin	3	2
Trastuzumab	2	1
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>11</b>	<b>10</b>
Chest pain	1	1
Capecitabine	1	1
Epirubicin	1	1
Oxaliplatin	1	1
General physical health deterioration	5	4
Capecitabine	4	3
Cisplatin	2	2
Epirubicin	3	2

## Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events (SAEs)

From 09-FEB-11 To: 08-FEB-20

System Organ Class	No. of SAEs	No. of effected patients
Preferred Term		
Name of Suspected Drug, if related to any		
Mitomycin	1	1
Oxalplatin	3	2
Trastuzumab	1	1
<b>Multiple organ dysfunction syndrome</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Capecitabine	1	1
Cisplatin	1	1
Epirubicin	1	1
Mitomycin	1	1
Oxalplatin	1	1
<b>Pain</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Pyrexia</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Capecitabine	2	2
Epirubicin	2	2
Oxalplatin	2	2
<b>Hepatobiliary disorders</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Hepatic artery stenosis	1	1
Hepatic necrosis	1	1
Portal vein thrombosis	1	1
Cisplatin	1	1
Mitomycin	1	1
<b>Immune system disorders</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Hypersensitivity	1	1
Capecitabine	1	1
Epirubicin	1	1
Oxalplatin	1	1
<b>Infections and infestations</b>	<b>15</b>	<b>10</b>
Atypical pneumonia	1	1
Candida infection	1	1
Device related sepsis	1	1
Gastroenteritis	1	1
Capecitabine	1	1
Haematoma infection	1	1
Influenza	1	1
Peritonitis	1	1
Retroperitoneal abscess	1	1
Sepsis	2	2

page 3 of 5

## Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events (SAEs)

From: 00-FEB-11 To: 00-FEB-20

System Organ Class	No. of SAEs	No. of effected patients
Preferred Term		
Name of Suspected Drug, if related to any		
Cisplatin	1	1
Mitomycin	1	1
<b>Septic shock</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Capecitabine	1	1
Epirubicin	1	1
Oxaliplatin	1	1
<b>Superinfection bacterial</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Urinary tract infection</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Vascular device infection</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Capecitabine	1	1
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>Anastomotic leak</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Capecitabine	1	1
Cisplatin	1	1
Epirubicin	1	1
Mitomycin	1	1
Oxaliplatin	1	1
<b>Procedural dizziness</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Capecitabine	1	1
Cisplatin	1	1
Epirubicin	1	1
Mitomycin	1	1
Oxaliplatin	1	1
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>5</b>	<b>4</b>
<b>Dehydration</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Capecitabine	2	2
Cisplatin	2	2
Epirubicin	1	1
Mitomycin	1	1
Oxaliplatin	1	1
Trastuzumab	1	1
<b>Hypokalaemia</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Capecitabine	1	1
Cisplatin	1	1
Epirubicin	2	2
Fluorouracil	1	1
Mitomycin	1	1
Oxaliplatin	2	2
<b>Malnutrition</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

## Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Events (SAEs)

From 09-FEB-11 To 06-FEB-20

System Organ Class Preferred Term Name of Suspected Drug, if related to any	No. of SAEs	No. of effected patients
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Gastric cancer	1	1
<b>Nervous system disorders</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Syncope	1	1
Epirubicin	1	1
<b>Product issues</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Device occlusion	1	1
<b>Psychiatric disorders</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Completed suicide	1	1
<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Acute kidney injury	1	1
Capecitabine	1	1
Epirubicin	1	1
Oxaliplatin	1	1
Hydronephrosis	1	1
Renal pain	1	1
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>9</b>	<b>9</b>
Aspiration	1	1
Pleural effusion	2	2
Pulmonary embolism	4	4
Capecitabine	1	1
Epirubicin	1	1
Oxaliplatin	1	1
Respiratory failure	2	2
<b>Surgical and medical procedures</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Haematoma evacuation	1	1
<b>Vascular disorders</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Pelvic venous thrombosis	1	1
Vascular occlusion	1	1

page 5 of 5

## 21.6 Scientific Abstracts

Not applicable.

## 21.7 Cumulative Summary Tabulation of Serious Adverse Reactions

Epirubicin

<b>CIOMS II - Summary Tabulation</b>		
sorted by Labelled/Unlabelled		
Study Short Name / Product Name: GASTRIPEC I / Epirubicin		
From: 09 FEB 2011	To: 06 FEB 2020	printed on: 17 MAR 2020
Case Source: Clinical Trial		
<b>1. Labelled</b>		
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		
Thrombocytopenia		1
	Subtotal:	1
<b>Cardiac disorders</b>		
Atrial fibrillation		1
Atrioventricular block complete		1
	Subtotal:	2
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Diarrhoea		2
Nausea		2
Vomiting		3
	Subtotal:	7
<b>General disorders and administration site conditions</b>		
Chest pain		1
General physical health deterioration		3
Pyrexia		2
	Subtotal:	6
<b>Immune system disorders</b>		
Hypersensitivity		1
	Subtotal:	1
<b>Infections and infestations</b>		
Septic shock		1
	Subtotal:	1
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>		
Procedural dizziness		1
	Subtotal:	1
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>		
Dehydration		1
Hypokalaemia		2
	Subtotal:	3

## CIOMS II - Summary Tabulation

sorted by Labelled/Unlabelled

Study Short Name / Product Name: Gastripec 1 / Epirubicin  
 From: 09 FEB 2011 To: 08 FEB 2020

printed on: 17 MAR 2020

Case Source: Clinical Trial

### Nervous system disorders

    Syncope 1

Subtotal: 1

### Renal and urinary disorders

    Acute kidney injury 1

Subtotal: 1

### Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

    Pulmonary embolism 1

Subtotal: 1

Total: 25

## 2. Unlabelled

### Gastrointestinal disorders

    Gastric perforation 1

    Small intestinal perforation 1

Subtotal: 2

### General disorders and administration site conditions

    Multiple organ dysfunction syndrome 1

Subtotal: 1

### Injury, poisoning and procedural complications

    Anastomotic leak 1

Subtotal: 1

Total 4

**Total Reported: 29**

## Oxaliplatin

<b>CIOMS II - Summary Tabulation</b>		
sorted by Labelled/Unlabelled		
Study Short Name / Product Name: Gastripec I/ Oxaliplatin		
From: 09 FEB 2011	To: 09 FEB 2020	printed on: 17 MAR 2020
Case Source: Clinical Trial		
<b>1. Labelled</b>		
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		
Febrile neutropenia		1
Thrombocytopenia		1
	<b>Subtotal:</b>	<b>2</b>
<b>Cardiac disorders</b>		
Atrial fibrillation		1
Atrioventricular block complete		1
	<b>Subtotal:</b>	<b>2</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Diarrhoea		2
Gastric perforation		1
Nausea		2
Vomiting		3
	<b>Subtotal:</b>	<b>8</b>
<b>General disorders and administration site conditions</b>		
Chest pain		1
General physical health deterioration		3
Pyrexia		2
	<b>Subtotal:</b>	<b>6</b>
<b>Immune system disorders</b>		
Hypersensitivity		1
	<b>Subtotal:</b>	<b>1</b>
<b>Infections and infestations</b>		
Septic shock		1
	<b>Subtotal:</b>	<b>1</b>
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>		
Procedural dizziness		1
	<b>Subtotal:</b>	<b>1</b>

## CIOMS II - Summary Tabulation

sorted by Labelled/Unlabelled

Study Short Name / Product Name: Gastripec I / Oxaliplatin

From: 09 FEB 2011

To: 06 FEB 2020

printed on: 17 MAR 2020

Case Source: Clinical Trial

### Metabolism and nutrition disorders

Dehydration 1

Hypokalaemia 2

Subtotal: 3

### Renal and urinary disorders

Acute kidney injury 1

Subtotal: 1

### Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Pulmonary embolism 1

Subtotal: 1

Total: 26

## 2. Unlabelled

### Gastrointestinal disorders

Gastric perforation 1

Small intestinal perforation 1

Subtotal: 2

### General disorders and administration site conditions

Multiple organ dysfunction syndrome 1

Subtotal: 1

### Injury, poisoning and procedural complications

Anastomotic leak 1

Subtotal: 1

Total 4

Total Reported: 30

## Capecitabin

<b>CIOMS II - Summary Tabulation</b>	
sorted by Labelled/Unlabelled	
Study Short Name / Product Name: Gastrispec I / Capecitabin	
From: 09 FEB 2011	To: 08 FEB 2020
printed on: 17 MAR 2020	
Case Source: Clinical Trial	
<b>1. Labelled</b>	
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Anaemia	1
Pancytopenia	1
Thrombocytopenia	1
<b>Subtotal:</b>	<b>3</b>
<b>Cardiac disorders</b>	
Atrial fibrillation	1
Atrioventricular block complete	1
<b>Subtotal:</b>	<b>2</b>
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	
Hypacusis	1
<b>Subtotal:</b>	<b>1</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Diarrhoea	3
Nausea	3
Vomiting	5
<b>Subtotal:</b>	<b>11</b>
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Chest pain	1
General physical health deterioration	4
Pyrexia	2
<b>Subtotal:</b>	<b>7</b>
<b>Immune system disorders</b>	
Hypersensitivity	1
<b>Subtotal:</b>	<b>1</b>
<b>Infections and infestations</b>	
Gastroenteritis	1
Septic shock	1
Vascular device infection	1
<b>Subtotal:</b>	<b>3</b>

# CIOMS II - Summary Tabulation

sorted by Labelled/Unlabelled

Study Short Name / Product Name: Gastripep I / Capecitabin

From: 09 FEB 2011

To: 08 FEB 2020

printed on: 17 MAR 2020

Case Source: Clinical Trial

## Injury, poisoning and procedural complications

Procedural dizziness 1

Subtotal: 1

## Metabolism and nutrition disorders

Dehydration 2

Hypokalaemia 1

Subtotal: 3

## Renal and urinary disorders

Acute kidney injury 1

Subtotal: 1

## Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Pulmonary embolism 1

Subtotal: 1

Total: 34

## 2. Unlabelled

### Gastrointestinal disorders

Gastric perforation 1

Subtotal: 1

### General disorders and administration site conditions

Multiple organ dysfunction syndrome 1

Subtotal: 1

### Injury, poisoning and procedural complications

Anastomotic leak 1

Subtotal: 1

Total 3

Total Reported: 37

Cisplatin

<b>CIOMS II - Summary Tabulation</b>	
sorted by Labelled/Unlabelled	
Study Short Name / Product Name: Gastripep I / Cisplatin	
From: 08 FEB 2011	To: 08 FEB 2020
printed on: 17 MAR 2020	
Case Source: Clinical Trial	
<b>1. Labelled</b>	
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Diarrhoea	1
Nausea	1
Vomiting	2
<b>Subtotal:</b>	<b>4</b>
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
General physical health deterioration	2
<b>Subtotal:</b>	<b>2</b>
<b>Infections and infestations</b>	
Sepsis	1
<b>Subtotal:</b>	<b>1</b>
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	
Procedural dizziness	1
<b>Subtotal:</b>	<b>1</b>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Dehydration	2
Hypokaemia	1
<b>Subtotal:</b>	<b>3</b>
<b>Total:</b>	<b>11</b>

## CIOMS II - Summary Tabulation

sorted by Labelled/Unlabelled

Study Short Name / Product Name: Gastripec I / Cisplatin

From: 09 FEB 2011

To: 08 FEB 2020

printed on: 17 MAR 2020

Case Source: Clinical Trial

### 2. Unlabelled

#### Gastrointestinal disorders

Small intestinal perforation 1

Subtotal: 1

#### General disorders and administration site conditions

Multiple organ dysfunction syndrome 1

Subtotal: 1

#### Hepatobiliary disorders

Portal vein thrombosis 1

Subtotal: 1

#### Injury, poisoning and procedural complications

Anastomotic leak 1

Subtotal: 1

Total 4

Total Reported: 15

## Mitomycin

<b>CIOMS II - Summary Tabulation</b>	
sorted by Labelled/Unlabelled	
Study Short Name / Product Name: Gastripep I / Mitomycin	
From: 09 FEB 2011	To: 08 FEB 2020
printed on: 17 MAR 2020	
Case Source: Clinical Trial	
<b>1. Labelled</b>	
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
General physical health deterioration	1
Subtotal:	1
<b>Infections and infestations</b>	
Sepsis	1
Subtotal:	1
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	
Procedural dizziness	1
Subtotal:	1
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Dehydration	1
Hypokalaemia	1
Subtotal:	2
Total:	5
<b>2. Unlabelled</b>	
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Small intestinal perforation	1
Subtotal:	1
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Multiple organ dysfunction syndrome	1
Subtotal:	1
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Portal vein thrombosis	1
Subtotal:	1
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	
Anastomotic leak	1
Subtotal:	1
Total	4
Total Reported:	9

Trastuzumab

<b>CIOMS II - Summary Tabulation</b>	
sorted by Labelled/Unlabelled	
Study Short Name / Product Name: GASTRIPEC I / Trastuzumab	
From: 09 FEB 2011	To: 08 FEB 2020
printed on: 17 MAR 2020	
Case Source: Clinical Trial	
<b>1. Labelled</b>	
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Diarhoea	1
Nausea	1
Vomiting	2
<b>Subtotal:</b>	<b>4</b>
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
General physical health deterioration	1
<b>Subtotal:</b>	<b>1</b>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Dehydration	1
<b>Subtotal:</b>	<b>1</b>
<b>Total:</b>	<b>6</b>
<b>2. Unlabelled</b>	
<b>Total</b>	<b>0</b>
<b>Total Reported:</b>	<b>6</b>

Fluorouracil

## CIOMS II - Summary Tabulation

sorted by Labelled/Unlabelled

Study Short Name / Product Name: Gastripec 1 / Fluorouracil

From: 09 FEB 2011

To: 09 FEB 2020

printed on: 17 MAR 2020

Case Source: Clinical Trial

### 1. Labelled

#### Metabolism and nutrition disorders

Hypokalaemia

1

Subtotal: 1

Total: 1

### 2. Unlabelled

#### Gastrointestinal disorders

Small intestinal perforation

1

Subtotal: 1

Total: 1

---

**Total Reported: 2**

---

## 21.8 Significant Phase I protocol modifications with respect to a US IND

Not applicable.

## 21.9 Significant manufacturing changes

Not applicable.

## 21.10 Description of the general investigation plan for the coming year with respect to the US IND

Not applicable.

## 21.11 Log of outstanding business with respect to a US IND

Not applicable.

## 21.12 List of abbreviations

AE	adverse event
AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOB	Bundesoberbehörde
CRS	Cytoreductive surgery
EC	ethics committee
FPI	First Patient In
GCP	Good Clinical Practice
GCP-V	GCP-Verordnung
IB	Investigators Brochure
IND	Investigational New Drug
ICH	International Conference on Harmonisation
LLT	low level term
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PT	preferred term
SAE	serious adverse event
SAR	serious adverse reaction
SOC	System Organ Class
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

## 21.13 References

### *Reference List*

- Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE and Schlag P, (1989) Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin.Oncol.* 16 83-97.
- Sun Y, Shen P, Stewart JH, Russell GB and Levine EA, (2013) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from small bowel adenocarcinoma. *Am.Surg.* 79(6) 644-648.