



# PHASE II STUDIE ZUR EVALUATION DER WIRKSAMKEIT VON IMATINIB (GLIVEC<sup>®</sup>) BEI PATIENTEN MIT AGGRESSIVER FIBROMATOSE / DESMOID TUMOREN

**Protocol Number: CSTI571BDE70**

**EudraCT Number: 2007-000624-40**

**Leiter der Klinischen  
Prüfung (LKP):**

Prof. Dr. med. Peter Hohenberger  
Universitätsmedizin Mannheim  
Universität Heidelberg

**Principal Investigator (PI):**

Priv. Doz. Dr. med. Bernd Kasper  
Universitätsmedizin Mannheim  
Universität Heidelberg

**Sponsor:** Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim,

vertreten durch die Kanzlerin der Universität, Frau Dr. Marina Frost

<b>21.12.2009</b>	<b>Protocol Approval</b>
<i>(date)</i>	<b>Amendment x</b>

## Teilnehmende Zentren (in alphabetischer Reihenfolge):

- Berlin** PD Dr. med. P. Reichardt  
HELIOS Klinikum Bad Saarow  
Hämatologie und Onkologie  
Sarkomzentrum  
Pieskower Straße 33  
15526 Bad Saarow  
Tel: +49 (33631) 7-3527  
Fax: +49 (33631) 7-3528
- Essen** Dr. med. S. Bauer  
Universitätsklinikum Essen  
Innere Klinik (Tumorforschung)  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen  
Tel: +49 (0201) 723-85558  
Fax: +49 (0201) 723-5618
- Hannover** Dr. V. Grünwald  
Universität Hannover  
Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
Tel: +49 (0511) 532-0  
Fax: +49 (0511) 532-5550
- Heidelberg** PD Dr. med. G. Egerer  
Universität Heidelberg  
Medizinische Klinik und Poliklinik V  
Hämatologie/Onkologie  
Im Neuenheimer Feld 410  
69120 Heidelberg  
Tel: +49 (06221) 56-8008  
Fax: +49 (06221) 56-6248
- Mannheim** Prof. Dr. med. Peter Hohenberger „LKP“  
PD Dr. med. Bernd Kasper „PI“  
Universität Heidelberg  
Universitätsmedizin Mannheim  
ITM – Interdisziplinäres Tumorzentrum Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
Tel: +49 (0621) 383-2447  
Fax: +49 (0621) 383-1479

# 1 Hintergrund und Einleitung

## 1.1 Einleitung

Proteintyrosinkinasen spielen eine fundamentale Rolle in der Transduktion biochemischer Signale, bedeutsam für die Regulation der Zellproliferation, des Zellwachstums sowie der Zellfunktionen. Deregulierte Aktivität dieser Enzyme konnte in einer Vielzahl von gutartigen und bösartigen Erkrankungen nachgewiesen werden. Inhibitoren der Proteintyrosinkinasen könnten hilfreich für das Verständnis dieser Enzyme und deren Regulationsfunktionen sein und darüber hinaus bei bestimmten Erkrankungen therapeutisch eingesetzt werden.

Proteintyrosinkinasen können in verschiedene Subgruppen unterteilt werden: Sie können intrazellulär lokalisiert (z. B. Abl) oder mit bestimmten Zellmembranen als Rezeptoren für extrazelluläre Liganden assoziiert sein (z. B. PDGF-R and KIT, der Rezeptor für Stammzellfaktor), die Rezeptor Tyrosinkinasen.

Glivec<sup>TM</sup> ist ein hoch selektiver Inhibitor einer Familie von Proteintyrosinkinasen bestehend aus (1) ABL, dem chimären Bcr-Abl Fusionsprotein, das bei bestimmten Leukämien wie der chronisch myeloischen Leukämie (CML) auftritt, (2) dem platelet-derived growth factor (PDGF) Rezeptor und (3) dem c-kit Proto-Onkogen (KIT). Die Selektivität von Glivec<sup>TM</sup> ist entscheidend, da es weder die Ser/Thr Kinasen noch andere Mitglieder der Rezeptor Tyrosinkinasen Familie wie beispielsweise Flt-3 beeinflusst.

## 1.2 Background

Die Bezeichnung aggressive Fibromatose beschreibt eine Gruppe fibromatöser proliferativer Erkrankungen ähnlichen mikroskopischen Erscheinungsbildes, die in ihrem biologischen Verhalten zwischen benignen fibrösen Gewebewucherungen und Fibrosarkomen einzuordnen sind (*Chaudhuri 1998*). Aggressive Fibromatosen (AF, Synonym: Desmoide) treten typischerweise im Abdomen auf, können aber auch vor allem an den Extremitäten und am Körperstamm lokalisiert sein (*Biermann 2000*). Die Häufigkeit beträgt weniger als 3 % der Weichgewebesarkome (*Micke et al. 2005*). Die AF ist damit ein ausgesprochen seltener Tumor und tritt in etwa 3 bis 4 Fällen pro 1 Million Einwohner in den USA auf. Desmoide können im Alter zwischen 15 und 60 Jahren auf, vor allem aber in der jungen Adoleszenz mit einem Altersgipfel um die 30 Jahre. Eine besondere Beziehung besteht vor allem im Zusammenhang mit der familiären adenomatösen Polyposis (FAP, Gardner Syndrom). Es wurde eine Inzidenz von 3,5 bis 32 % bei diesen

Patienten berichtet (*Bertario et al. 2003, Clark et al. 1996*). Eine Beziehung zu Narbengebieten wurde oft beschrieben, aber nicht belegt.

Therapie der Wahl bei lokal begrenzter AF ist die chirurgische Resektion. Das Wachstumsmuster der Tumoren ist tief infiltrierend, eine Tumorkapsel besteht nicht. Da die Grenzen der Tumoren intraoperativ nur schwer von Narben oder Bindegewebe abzugrenzen sind, ist eine R0 Resektion nicht immer möglich, so dass oft postoperativ eine adjuvante Strahlentherapie zur Anwendung kommt. Die AF weist allerdings nach chirurgischer und/oder radiotherapeutischer Behandlung eine hohe lokale Rezidivrate sowie eine lokal aggressives Wachstum auf.

Obwohl die AF selten Metastasen bildet, kann sie multifokal oft mehrfach rezidivierend auftreten und daher chirurgisch nicht kurativ behandelbar sein. In dieser Situation werden oft medikamentöse Therapieversuche unternommen, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern (*Janinis 2003*). Vorrangiges Therapieziel ist es dabei, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten, die von Funktionsverlust und Schmerzen durch die proliferierende Erkrankung bedroht ist. Therapieansätze zur Behandlung der rezidierten und/oder nicht resezierbaren AF beinhalten antihormonale Therapie (Tamoxifen, Toremifen), nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente (COX-2 Inhibitoren) oder chemotherapeutische Ansätze mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen (*Pignatti et al. 2000, Knudsen et al. 2001*). Es konnte bisher kein optimales Behandlungsprotokoll für diese Erkrankung etabliert werden. Stets ist ein multidisziplinärer Ansatz aus chirurgischem Vorgehen, Bestrahlung sowie antiproliferativer Behandlung notwendig (*Hosalkar et al. 2006*).

### **1.3 Sicherheit und Wirksamkeit von Imatinib**

Mehr als 3958 Patienten mit Philadelphia Chromosom positiven Leukämien wurden mittlerweile in klinischen Studien mit der Substanz Glivec<sup>TM</sup> behandelt. Von diesen Patienten wurde 1897 in einer der drei Studien innerhalb des „Expanded Access“ Programms behandelt (Studien 0113, 0114 und 0115). In einer Analyse der Phase II Studien bei CML in myelischer Blastenkrise (Studie 0102), in akzelerierter Phase (Studie 109) und in chronischer Phase (Studie 110) wurden Übelkeit, Erbrechen, Ödeme und Muskelkrämpfe als die häufigsten Nebenwirkungen beobachtet. Jedoch waren diese Nebenwirkungen meistens leicht bis mäßig ausgeprägt; schwere Grad 3 und 4 Toxizität wurde in weniger als 3 % der Patienten beschrieben.

In einer klinischen Phase II Studie bei nicht resezierbaren und/oder metastasierten GIST wurden im Zeitraum von 06/2000-05/2001 100 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert entweder mit 400 mg oder 600 mg Glivec<sup>TM</sup> täglich behandelt. Hier wurden hohe Ansprechraten dokumentiert und keiner der Patienten zeigte bisher nach einem initialen Ansprechen eine erneute Krankheitsprogression. Mittlerweile wurde eine zweite Studie, eine Phase I Dosis-eskalierende Studie bei GIST Patienten durchgeführt. In beiden Studien wurden im wesentlichen milde bis moderate Nebenwirkungen beobachtet, vor allem Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Durchfall, Leberwerterhöhungen, Hautausschlag und periorbitale Ödeme. Außerdem wurden reversible Grad 3 Hautausschläge, Grad 4 Neutropenie und Tumorblutung berichtet, wahrscheinlich eine Folge der raschen Tumorlyse.

Kürzlich wurden Berichte über eine mögliche Kardiotoxizität von Imatinib bekannt. Aufgrund dessen wurden die Sicherheitsdaten von Imatinib anhand der klinischen Studien bei mehr als 1200 Patienten geprüft. Es konnte gezeigt werden, dass Imatinib als Ursache eines möglichen Herzversagens nicht sehr wahrscheinlich ist, lediglich bei älteren Patienten mit bestehender kardialer Schädigung. In der vorliegenden Studie werden Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III/IV nicht eingeschlossen.

## 1.4 Rationale

Die ersten Daten zum Einsatz von Imatinib bei AF stammen von *Mace et al. 2002*, der bei zwei Patienten mit extra-abdominaler AF ein Ansprechen beobachten konnte. Im Gegensatz zu anderen Imatinib-sensiblen Tumoren ist bei der AF unklar, ob das Ansprechen durch die Inhibition bekannter Imatinib Ziele wie KIT, ABL, ARG und PDGFRA/B Kinasen zustande kommt oder nicht. Bei anderen Erkrankungen wie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) oder den gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) konnten spezifische genomische Mutationen oder chromosomale Translokationen nachgewiesen werden. Bei der AF hingegen konnten bisher keine solcher genomischen Veränderungen beobachtet werden und damit gezeigt werden, dass das Ansprechen der AF auf Imatinib nicht auf die *c-kit* Expression zurückzuführen ist (*Leithner et al. 2005*). In einer Studie von *Heinrich et al. 2006* wurden 19 Patienten mit AF mit 800 mg Imatinib täglich behandelt. Es konnten drei partielle Remissionen sowie weitere vier stabile Krankheitsverläufe beobachtet werden. Genomische Analysen zeigten keine Mutationen von KIT, PDGFRA oder PDGFRB. Zwei weitere Berichte vom Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO 2006) zeigen ähnlich vielversprechende Ergebnisse: *Penel et al.* (ASCO 2006, Abstract 9516) konnte bei 40 Patienten mit rezidivierender oder

refraktärer AF 3 % komplette Remissionen, 9 % partielle Remissionen und 83 % stabile Krankheitsverläufe zeigen. Das 6-Monats-Progressionsfreie Überleben lag bei 74 %, das 12-Monats-Progressionsfreie Überleben bei 69 %. Chugh et al. (ASCO 2006, Abstract 9515) konnte bei 51 Patienten ebenfalls ähnlich vielversprechende Ansprechraten beobachten.

Ziel dieser Studie ist es, die Aktivität und Sicherheit von Imatinib bei Patienten mit AF, die nach der Standardtherapie ein inoperables Tumorrezidiv bzw. eine chirurgisch oder radiotherapeutisch nicht sinnvoll kontrollierbare Erkrankung zeigen, zu evaluieren.

## **2 Studienziele**

### **2.1 Primäres Studienziel**

Evaluation der Aktivität von Imatinib bei Patienten mit AF, die nach der Standardtherapie ein Rezidiv der Erkrankung zeigen.

### **2.2 Sekundäres Studienziel**

Evaluation der Sicherheit von Imatinib bei Patienten mit AF, die nach der Standardtherapie ein Rezidiv der Erkrankung zeigen.

### **2.3 Endpunkte**

#### Primärer Endpunkt:

- „Non-progression Rate“ nach 6 Monaten Behandlungsdauer

#### Sekundäre Endpunkte:

- „Non-progression Rate“ nach 12 und 24 Monaten Behandlungsdauer
- Ansprechraten (komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) > 12 Wochen)
- Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)
- Toleranz der Behandlung
- Toxische Effekte
- Erfassung der Lebensqualität der Patienten (Quality of life) TESS

## 3 Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien

### 3.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit histologisch nachgewiesener aggressiver Fibromatose
- Mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST Kriterien
- Nachweis eines Rezidivs bzw. einer Krankheitsprogression innerhalb der letzten 6 Monate (nach RECIST Kriterien) im CT oder MRT
- Keine Möglichkeit einer kompletten chirurgischen Resektion oder Situation, in der eine operative Therapie mit großem Gewebedefekt, funktionellem Defizit oder Verstümmelung verbunden wäre
- Keine Möglichkeit einer kurativen Bestrahlung mit akzeptabler Toxizität und/oder Spätmorbidität
- Vorangehende Therapie der Tumorregion mittels chirurgischer Intervention und/oder Bestrahlung und/oder antihormoneller Therapie möglich
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- WHO PS  $\leq 1$
- Eine effektive Kontrazeption während der Studie muss gewährleistet sein.
- Unterschriebene Einverständniserklärung

### 3.2 Ausschlusskriterien

- Chirurgische Intervention  $< 4$  Wochen
- Vorangegangene Therapie mit Imatinib
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Bekannte allergische Reaktion gegenüber Imatinib oder seine Inhaltsstoffe
- Folgende Laborparameter: Absolute Neutrophilenzahl  $< 1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $< 100,000/\text{mm}^3$ , Serum Kreatinin  $\geq 2.5$  mg/dl, SGOT und/oder SGPT  $> 2.5 \times \text{ULN}$  (upper limit of normal), Gesamtbilirubin  $> 1.5 \times \text{ULN}$
- Teilnahme an einer anderen Studie (4 Wochen vor und während der Studie)

- Vorangegangene maligne Erkrankung mit Ausnahme eines komplett entfernten Basalzellkarzinoms oder Zervixkarzinoms (CIS)

**DESMOID STUDY CSTI571BDE70 LKP - Prof. Dr. med. P. Hohenberger**

**Ablaufschema**

	Screening / Baseline	Inclusion	Treatment V 1 – 6		FU V 7 - 11	End of Study V 12
<b>Day</b>	≤ 14 Days	Day 1				
<b>Month</b>			Every 4 weeks +/- 7 days	Every 3 months +/- 7 days	Every 3 months up to 24 months after start	
<b>Medication</b>		Startdate <sup>4</sup>				Within 4 weeks after end of medication intake
Informed Consent	<b>X</b>					
In-/Exclusion criteria	<b>X</b>					
Evidence of relapse or disease progression (RECIST) in CT or MRI	<b>X</b> <b>&lt; 6 month</b>					
Medical history	<b>X</b>					
QLQ-Questionnaire TESS	<b>X</b>					<b>X</b>
Physical examination	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
ECOG	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
Vital signs <sup>1</sup>	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
Serum β-HCG pregnancy test	<b>X</b> <b>&lt; 7 days</b>					
ECG	<b>X</b>					<b>X</b>
Echocardiography with LVEF	<b>X</b>					
Thoracic CT + abdominal	<b>X</b>			<b>X</b>	<b>X</b>	
Adverse events	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
Biochemistry <sup>2</sup>	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
Hematology <sup>3</sup>	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
MRI of the target tumor region	<b>X</b>			<b>X</b>	<b>X</b>	

1: Blood pressure, pulse rate, temperature, height, weight  
3: blood count including differential blood count

2: Sodium, potassium, calcium, AST, ALT, γ-GT, LDH, total bilirubin, creatinine, urea, CRP  
4: when dose level 800 mg (should be reached within 4 weekss)