

## **Titel der Studie**

LOGIST (Local Observational GIST registry): Non-interventional Study of Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) With or Without Adjuvant Imatinib Therapy After a R0/R1 Resection: A Local Observational GIST Study  
*LOGIST (Nicht-interventionelle Registerstudie zur Beobachtung von Patienten mit gastrointestinalen*

## **Rationale und Hintergrund**

Die derzeitigen Praktiken bei der Behandlung sowie die Behandlungsmuster von GIST haben sich in den letzten Jahren nach der FDA / EMA-Zulassung für Imatinib (Glivec®) stark weiterentwickelt. Diese nicht-interventionelle Studie (NIS) wurde entwickelt, um das Management von GIST-

## **Wissenschaftliche Fragestellung/Zielsetzungen**

Ziel (**dieser Studie**) ist es, aktuelle und zukünftige Trends in der Diagnose, der Behandlung und dem Outcome nicht metastatischer GIST-Patienten mit unterschiedlichen Rezidivrisiken nach chirurgischer R0 / R1-Resektion mit oder ohne adjuvanter Imatinib-Therapie im klinischen Alltag zu erforschen. Ein Ziel von besonderem Interesse war die Bewertung des Managements und des

## **Studiendesign**

Diese multizentrische, prospektive Studie ist ein nicht-interventionelles Register gemäß § 4 Absatz 23 Satz 3 AMG des deutschen Arzneimittelgesetzes. Die NIS diente einem zweifachen Zweck: die Studie wurde entwickelt, um sowohl zentrumsspezifische Informationen, bei denen allgemeine GIST-Management- und Zentrumscharakteristika bei Einschluss und danach alle 12 Monate ausgewertet

## **Setting**

In dieser multizentrischen NIS wurden an 66 onkologischen Ambulanzzentren in ganz Deutschland

## **Patienten- und Studienumfang, einschließlich Fehleinschlüssen**

Klinische Daten wurden prospektiv von erwachsenen Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren mit diagnostiziertem GIST nach R0 / R1-Resektion mit oder ohne adjuvanter Behandlung mit Imatinib (Glivec®) in der klinischen Routinepraxis dokumentiert. Diese NIS war darauf ausgelegt, etwa 400 geeignete Patienten in Deutschland zu registrieren. 367 Patienten wurden vom 24. Juni 2010 bis

## **Variablen und Datenquellen**

Die abschließenden Analysen wurden mit einem Datensatz von 64 Studienzentren [center set; CES], 341 Patienten [full analysis set; FAS], 175 Patienten [safety data set; SAF] oder 21 Patienten [relapse set; RES] durchgeführt. Die CES umfasste alle Studienzentren, die mindestens einen Patienten in dieser Studie dokumentiert haben (mindestens Einverständniserklärung). Die FAS umfasste alle Patienten, die alle Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllten. Die SAF umfasste alle Patienten, für die dokumentiert wurde, dass sie während der ursprünglichen Beobachtungsdauer von 36 Monaten mindestens eine Imatinib-Dosis erhalten haben. Patienten, die Imatinib zur Behandlung eines Rezidivs erhalten haben, waren nicht Teil dieser

## **Studienziele:**

Zentrumsspezifische Ziele

Charakterisierung von Studienzentren und ihren Ansätzen zum Patientenmanagement im Vergleich zu allen teilnehmenden Zentren in der klinischen Routine

Vergleich von routinemäßigem klinischen Management von GIST mit den aktuellen  
Analyse von im Laufe der Zeit auftretenden Veränderungen im klinischen Management von GIST an  
Bewertung von Methoden der Diagnose und Behandlung einschließlich Risikobewertung, Analysen  
von aktivierenden Mutationen, Operationen und Ansätzen für die medizinische Therapie  
Patientenspezifische Ziele  
Beurteilung der Behandlungsdauer, der Compliance des Patienten bzgl. der Behandlung, von  
Dosismodifikationen / Änderungen des Behandlungsregimes und den jeweiligen Gründen;  
Beurteilung der Wirksamkeit, einschließlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des  
Gesamtüberlebens (OS) sowie der Beurteilung des Tumoransprechens (befriedigend [kein  
Vergleich von Baseline- und FU-Parametern der Wirksamkeit in der gesamten Patientenpopulation  
sowie in Patientenuntergruppen in Abhängigkeit von der primären Tumorlokalisation  
Beurteilung des Auftretens von sekundären Malignomen und der Inzidenz von familiären GIST  
Dokumentation von Methoden zur Diagnose, Behandlung und Outcome nach Tumorrezidiv und /  
oder Auftreten von Metastasen  
Beurteilung der Behandlungsdauer nach Tumorrezidiv und / oder Metastasen einschließlich der  
Erfassung der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UEs), schwerwiegenden UEs (SUEs),

### **Zielsetzung/Fragestellung**

Das Hauptziel des LOGIST-Registers ist die langfristige Erfassung von Trends zu gegenwärtigen und  
zukünftigen Vorgehensweisen in der Diagnostik, der Behandlung und im Outcome von nicht  
metastasierten GIST-Patienten mit unterschiedlichem Rezidivrisiko nach chirurgischer R0- oder R1-  
Resektion mit oder ohne adjuvanter Therapie nach der Resektion.

Beobachtungsparameter:

Zentrumspezifische Informationen u.a.:

- Zentrumscharakteristika, Teilnahme an klinischen Studien
- Anzahl, Anteil und Art der gesehenen GIST-Patienten pro Kalenderjahr
- Vorgehensweisen im Zentrum: Interdisziplinäres Management des GIST, Diagnostische Methoden, Mutationsanalysen

Baseline-Parameter (ggf. mit Verlaufsbeobachtung, wenn zutreffend) u.a.:

- Demographie, Symptome
- Nicht-GIST-spezifische und GIST-spezifische Krankheitsgeschichte
- Details zur chirurgischen Resektion des GIST
- Risikoklassifikation des GIST (Mitoserate, Ruptur, Tumorgroße)
- Mutationsanalyse
- Behandlung des GIST nach chirurgischer Resektion
- Laboruntersuchungen, falls vorhanden

Wirksamkeit

- Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben,
- Ansprechen auf die Behandlung

### **Indikation**

GIST

**Wirkstoff**

Imatinib

**Marke/Handelsname**

Glivec®

**Anzahl der vorgesehenen Studienzentren/Praxen in Deutschland**

60

**Angestrebte Fallzahl beteiligter Patienten**

400

**Beginn der Studie**

24.06.2010

**Geplante Dauer der Studie**

Jun 2010 - Juni 2016

**Studiennummer**

CRAD001LDE27

**Studienleiter**

PD Dr. med. Peter Reichardt  
HELIOS Klinikum Bad Saarow  
Pieskower Straße 33  
15526 Bad Saarow

**Projektleiterin**

Claudia Pepe  
Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Tel.: +49 174 3428001  
Fax: +49 2234 6882851

**Unternehmen**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstr. 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

## Stand der Information

22.11.2017

## Status der Studie

Studie beendet

## Zusammenfassung der Ergebnisse

### Ergebnisse

367 Patienten wurden aus 64 Studienzentren rekrutiert; 26 Patienten wurden von der abschließenden Datenanalyse ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien [FAS] nicht erfüllten.

### Zentrumspezifische Charakteristika [CES]

Die Mehrheit der Studienzentren war während der Beobachtungszeit aus ambulanten medizinischen Versorgungszentren (MVZ) und Kliniken zusammengesetzt. Zu Beginn setzten sich die Zentren aus MVZ (51,6 %), Kliniken (35,9 %) und Universitätskliniken (12,5 %) zusammen. Onkologie und Innere Medizin & Onkologie waren die wichtigsten vertretenen medizinischen Disziplinen. 5 Studienzentren (7,8 %) gaben an, 1-2 GIST-Patienten pro Jahr zu behandeln, 44 Studienzentren (68,8 %) gaben 3-10 GIST-Patienten pro Jahr an und 15 Studienzentren (23,4 %)

### Diagnoseverfahren

Die folgenden GIST-Diagnoseverfahren wurden bei Studienbeginn angegeben: klinische Untersuchung und Ultraschall (jeweils n = 60; 93,8 %), CT (n = 54; 84,4 %), MRT (n = 39; 60,9 %), Endoskopie (n = 43; 67,2 %), Endosonographie (n = 33; 51,6 %), Röntgen (n = 30; 46,9 %), Laparoskopie (n = 21; 32,8 %), FDG-PET (n = 15; 23,4 %). Ein diagnostischer Ultraschall wurde bei Studienbeginn an 30 (50,0 %) MVZ, 23 (38,3 %) Kliniken und 7 (11,7 %) Universitätskliniken durchgeführt. Eine Risikobewertung (n = 53; 82,8 %) wurde zu Studienbeginn gemäß den weit verbreiteten und gut etablierten GIST- "Risk classification scores" nach Fletcher und Miettinen, unter Verwendung des Fletcher-Scores an 35 (54,7 %) und des Miettinen-Scores, an 40 (62,5 %) Studienzentren durchgeführt. Die meisten Studienzentren (n = 50; 78,1 %) gaben zu Studienbeginn an, dass sie normalerweise eine Mutationsanalyse zum Zeitpunkt der GIST-Diagnose durchführen. Für 18,2 % bis 30,0 % der MVZ wurde berichtet, dass sie während des Beobachtungszeitraums keine Mutationsanalysen durchführten.

### Anzahl der Patienten nach adjuvanter Imatinib-Therapie und Risikoklassifizierung

34 (25,6%), 27 (26,0%) und 7 (7,4%) Patienten wurden von Kliniken, Universitätskliniken bzw. MVZ mit einem sehr geringen Risiko für ein Rezidiv beurteilt. 32 (24,1%), 25 (24,0%) und 16 (16,8%) Patienten wurden von Kliniken, Universitätskliniken bzw. MVZ als Patienten mit geringem Risiko klassifiziert. Für 25 Patienten (18,8%) wurden von Kliniken, 14 (13,5%) von Universitätskliniken und 19 (20%) vom MVZ ein mittleres Rückfallrisiko angegeben. Die Mehrzahl der Patienten mit mittlerem Risiko (n = 41; 70,7%) wurde mit Imatinib behandelt. 30 (22,6%), 22 (21,2%) und 30 (31,6%) Patienten wurden als Hochrisiko-GIST-patienten von Kliniken, Universitätskliniken bzw.

### Patientenmerkmale (Baseline; [fas])

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Resektion betrug 66,6 Jahre (Spanne: 23,1 - 87,1), 46,6 % (n = 159) der Patienten waren weiblich. Die Mehrheit der Patienten hatte einen ECOG-Status von 0 (n = 187; 54,8 %) bzw. von 1 (n = 85; 24,9 %). Die Hauptlokalisationsorte des primären GIST waren der Magen (n = 215; 63,0 %) und der Dünndarm (n = 82; 24,0 %). Die Mehrzahl der primären GIST waren > 2 bis ≤ 5 cm (n = 127; 37,2 %) und > 5 bis ≤ 10 cm (n = 109; 32,0 %). Die Mehrzahl der

### **Imatinib-Therapie [fas]**

Die Anzahl der dokumentierten Patienten unter Imatinib (Glivec®)-Therapie betrug 156 (45,7 %) mit einer Imatinib-Anfangsdosis von 400 mg täglich bei 149 Patienten (95,5 %). Die mediane Dauer der Imatinib-Therapie betrug 35,7 Monate (Kaplan-Meier-Schätzung). Der Anteil der Patienten mit

### **Imatinib-Therapie in Abhängigkeit von einer Risikoeinschätzung**

Keiner der Patienten ohne Rückfallrisiko (n = 23) hatte eine dokumentierte Behandlung mit Imatinib. Bei Patienten mit mittlerem Rezidivrisiko wurden 41 Patienten mit Imatinib behandelt; jedoch wurde für 17 Patienten angegeben, dass sie keine Imatinib-Therapie erhalten haben

### **Wirksamkeit [fas]**

Nach einem Jahr betrug der Anteil der Patienten mit progressionfreiem Überleben (PFS) 98,1 %, nach zwei Jahren 95,1 % und nach drei Jahren 88,9 %. Das Gesamtüberleben (OS) der Patienten

### **Patientenspezifische Nachsorge [fas]**

Die wichtigsten (≥ 20 % zu jedem FU Zeitpunkt) dokumentierten Methoden zur Beurteilung des Status von GIST während der Nachbeobachtung waren die klinische Untersuchung, CT und Ultraschall. Es gab einen Fall (0,3 %) eines neu dokumentierten familiären GIST. Die dokumentierten GIST-Symptome über den FU-Zeitraum (≥ 2 %, wie in einer FU dokumentiert) waren

### **Risikobewertung unter Imatinib-Therapie**

136 (87,2 %) Patienten unter Imatinib-Therapie wurden einer Risikobewertung unterzogen. Die verwendeten Methoden der Risikobewertung waren die nach Fletcher (n = 34; 25,0 %), Miettinin (n = 65; 47,8 %) oder eine Kombination beider Methoden (n = 27; 19,9 %). Für die Mehrheit (> 10 %) der Patienten unter dokumentierter Imatinib-Therapie wurde ein geringes (n = 16; 11,8 %), mittleres (n = 41; 30,1 %) oder hohes (n = 77; 56,6 %) Risiko eines GIST-Rezidivs angegeben.

### **Follow-up nach Rezidiv [res]**

21 (6,2 %) Patienten erlitten ein Rezidiv (rezidivierender lokaler Tumor: n = 10); Metastasen: n = 20) mit einer medianen Zeit von der ersten Resektion bis zum Rezidiv von 20,3 Monaten (ohne Imatinib-Behandlung; n = 5) oder 23,1 Monaten (mit Imatinib-Behandlung; n = 16). Für 15 (71,4 %) der rezidierten Patienten wurde angegeben, dass sie zunächst einer Risikobewertung unterzogen worden waren. Die dokumentierten Methoden waren dabei Fletcher (n = 6; 40,0 %), Miettinin (n = 5; 33,3 %) oder eine Kombination aus beiden Methoden (n = 4; 26,7 %). Sieben (33,3 %) dieser

### **Nebenwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen [saf]**

Die in dieser NIS gesammelten Sicherheitsdaten (n = 175) umfassten AEs, SUEs, UAWs (bezogen auf Imatinib), SUAWs (im Zusammenhang mit Imatinib) und tödliche Ereignisse, die alle Patienten umfassten, von denen Angaben vorlagen, dass sie mindestens eine Dosis von Imatinib (Glivec®) innerhalb der ursprünglichen Beobachtungszeit von 36 Monaten erhalten hatten. Insgesamt wurden 118 (67,4%) Patienten mit AEs dokumentiert, davon wurden 29 (16,6%) Patienten mit

### **(Schwere) unerwünschte Ereignisse und (schwerwiegende) unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Schwere) unerwünschte Ereignisse**

Die am häufigsten (> 5%) berichteten (S)UEs waren Erbrechen (n = 10; 5,7 %), Augenlidödem (n = 10; 5,7 %), Hautausschlag (n = 12; 6,9 %), Müdigkeit (n = 14, 8,0 %), Muskelkrämpfe (n = 17; 9,7 %), Übelkeit (n = 27; 15,4 %) und Diarrhoe (n = 32; 18,3 %); alle wurden mit einem CTCAE-Schweregrad

### **(Schwerwiegende) unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die am häufigsten (> 5 %) erfassten (S)UAWs waren Augenlidödeme (n = 9; 5,1 %), Muskelkrämpfe (n = 10; 5,7 %), Hautausschläge (n = 11; 6,3 %), Müdigkeit (n = 11; 6,3 %), Durchfall (n = 23; 13,1 %)

### **Todesfälle**

Insgesamt wurden 29 (8,5 %) Todesfälle gemeldet (22 männliche und 7 weibliche Patienten). Die am häufigsten dokumentierten Todesursachen waren Komorbiditäten (n = 7) und Tumorprogression (n = 5; GIST-Progression: n = 2 (davon mit Metastasen diagnostiziert: n = 1),

### **Diskussion und Schlussfolgerung**

#### **Studienzentren**

Insgesamt entsprechen die von den Studienzentren in dieser NIS angewandten Diagnoseverfahren den aktuellen Praxisrichtlinien. Wie empfohlen, kooperierten etwa 90 % der Zentren mit einem Tumorboard sowie mit anderen medizinischen Abteilungen (Onkologie, Chirurgie, Radiologie und Pathologie), da eine multidisziplinäre Behandlungsplanung alle Aspekte der Erkrankung und des Patientenstatus berücksichtigen sollte. Eine Risikobewertung wurde an etwa 80 % der Studienzentren durchgeführt und die verwendeten Methoden (Fletcher und Mietten) entsprechen den Empfohlenen, wobei die Mitoserate, Tumorlokalisierung und Tumorgröße berücksichtigt werden/wurden. Es ist anzumerken, dass 11 (33,3 %) MVZ zu Studienbeginn

#### **Imatinib-Therapie (Glivec®)**

Die mediane Dauer der adjuvanten Imatinib-Therapie betrug 35,7 Monate, was in perfekter Übereinstimmung mit der empfohlenen Behandlungsdauer von 36 Monaten nach Fachinformation ist. Der Anteil der Patienten mit mindestens 3-jähriger Imatinib-Therapie nach Rezidivrisiko war: sehr geringes Risiko (n = 2): 0,0 %, geringes Risiko (n = 16): 42,2 %; mittleres Risiko (n = 41): 29,7 %; hohes Risiko (n = 77): 49,8 %. Von den 21 Patienten mit c-KIT-Mutation, die als mit Imatinib

#### **Wirksamkeit**

Das PFS wurde nach 1 Jahr, 2 Jahren und 3 Jahren auf 98,1 %, 95,1 % und 88,9 % geschätzt. Der Anteil der Patienten im OS wurde nach einem, zwei und drei Jahren mit 98,8 %, 97,1 % und 93,0 %

#### **Patientenspezifisches Follow-up**

Insgesamt entsprechen die am häufigsten dokumentierten Methoden (klinische Untersuchung, CT und Ultraschall), die zur Beurteilung des Status von GIST im Verlauf der Studie verwendet wurden, den aktuellen Leitlinien der klinischen Praxis. Die berichteten GIST-Symptome (Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit / Erbrechen und Durchfall) werden normalerweise bei GIST beobachtet. Die Mehrheit der Patienten mit (87,2 %) und ohne (95,7 %) Imatinib-Therapie wurden

### **Follow-up nach einem Rückfall**

21 (6,2 %) Rezidive (rezidivierende lokale Tumoren und / oder Metastasen) wurden in dieser NIS dokumentiert, was einer eher kleinen Anzahl von Beobachtungen darstellt. Aus diesem Grund sollte eine Interpretation der Daten mit Sorgfalt durchgeführt werden. Da es sich um eine NIS handelt, ist ein direkter Vergleich mit klinischen Studien nicht möglich. Die wichtigsten dokumentierten Methoden in dieser NIS für die Diagnose von Rezidiven oder Metastasen waren klinische Untersuchung, Ultraschall und Biopsie. Diese stimmen mit aktuellen Empfehlungen für die klinische

### **Arzneimitteln Nebenwirkungen**

Wenn man die Prozentsätze der in dieser NIS berichteten UAW mit denen in der Fachinformation aufgeführten vergleicht, kann man zu dem Schluss kommen, dass sie niedriger sind, was möglicherweise auf eine unzureichende Meldung von UEs / SUEs / UAWs / SUAWs zurückzuführen

### **Schlussfolgerung**

Zusammenfassend bietet diese NIS eine externe Validierung der aktuellen Trends in der Diagnose, Behandlung und ... von nicht-metastasierten GIST-Patienten mit unterschiedlichen Rezidivrisiken

