



**EINE MULTIZENTRISCHE RANDOMISIERTE PHASE II STUDIE
ZUM VERGLEICH VON PACLITAXEL/CARBOPLATIN UND
LONAFARNIB
VERSUS PACLITAXEL/CARBOPLATIN
IN DER PRIMÄRCHEMOTHERAPIE VON PATIENTINNEN MIT
EINEM EPITHELIALEN OVARIALKARZINOM
FIGO STADIUM IIB-IV
DEUTSCHES KURZPROTOKOLL**

Eine Phase II Studie der
AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR), Deutschland

**Phase II Protokoll AGO-OVAR 15
(SPRI Protocol P02531)**

Studienleiter nach AMG

Prof. Dr. med. Werner Meier
Ev. KH Düsseldorf-Frauenklinik
Kirchfeldstrasse 40
D-40217 Düsseldorf
Phone +49 (0) 211 919 1405
Fax +49 (0) 211 919 1423
E-mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de

AGO-OVAR Office Wiesbaden

Gabriele Elser, Carolin Ackermann
HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik
Ludwig-Erhard-Str. 100
D-65199 Wiesbaden
Phone +49 (0) 611 43 32 03
Fax +49 (0) 611 43 32 05
E-mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de

Monitoring

Schantl Pharma Service GmbH
Herderstrasse 16
D-65185 Wiesbaden
Tel.: +49 (0) 611-16 66 14 85
Fax: +49 (0) 611-16 66 14 86
E-mail: peter.schantl@schantlpharmaservice.de

Statistik

Koordinierungszentrum für klinische Studien
(KKS)
Philipps-Universität Marburg
Nicole Burchardi
Robert-Koch-Strasse 5
D-35037 Marburg
Tel.: +49 (0) 6421-286-6558
Fax: +49 (0) 6421-286-6516 oder 6517
E-mail: ago-ovar@staff.uni-marburg.de

Sponsor: MedServ GmbH, Ludwig-Erhard-Str. 100, D-65199 Wiesbaden

Die in diesem AGO-OVAR 15 Protokoll enthaltenen Informationen sind vertraulich und nur für klinische Prüfärzte bestimmt. Sie sind Eigentum der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom. Es ist nicht erlaubt, Inhalte oder Kopien aus diesem Protokoll an Dritte, die nicht an dieser Studie beteiligt sind weiter zugeben, es sein denn, diese Personen sind durch eine Vertraulichkeitserklärung zur Geheimhaltung verpflichtet.

STUDIENLEITER (nach AMG):

Prof. Dr. W. Meier, AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom, Kirchfeldstr. 40, 40217 Düsseldorf

Advisory Board:

Prof. Dr. H. G. Bender, Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf

Prof. Dr. G. Emons, Universitäts-Frauenklinik Göttingen

Prof. Dr. W. Jonat, Klinik für Gynäkologie u. Geburtshilfe an der Christian-Albrechts-Univ. Kiel

Prof. Dr. M. Kaufmann, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt

Prof. Dr. R. Kreienberg, Universitäts-Frauenklinik Ulm

Prof. Dr. H. Kühnle, Frauenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, Oststadt Krankenhaus

Prof. Dr. W. Lichtenegger, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik der Charité, Berlin

Prof. Dr. H.-G. Meerpohl, Frauenklinik der St.-Vincentius-Krankenhäuser Karlsruhe

Mitglieder der AGO-OVAR Studienleitgruppe Deutschland:

Dr. K. Baumann, Universitäts-Frauenklinik Marburg

Dr. A. Belau, Universitätsfrauenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Dr. A. Burges, Universitäts-Frauenklinik Klinikum Großhadern München

Dr. U. Canzler, Universitäts-Frauenklinik Dresden

Prof. Dr. A. du Bois, Klinik für Gynäkologie u. Gynäkol. Onkologie, (HSK) Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden

Dr. M. Gropp, Frauenklinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

Dr. P. Harter, Klinik für Gynäkologie u. Gynäkol. Onkologie, (HSK) Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden

Dr. F. Hilpert, Universitätsfrauenklinik an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

PD Dr. J. Huober, Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Prof. Dr. C. Jackisch, Klinikum Offenbach, Frauenklinik

Prof. Dr. R. Kimmig, Universitäts-Frauenklinik Essen

Dr. C. Kurzeder, Universitäts-Frauenklinik Ulm

Dr. S. Loibl, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt

PD Dr. H.-J. Lück, Frauenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, Oststadt Krankenhaus

Prof. Dr. W. Meier, Frauenklinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

Prof. Dr. J. Pfisterer, Universitätsfrauenklinik an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Dr. B. Richter, Frauenklinik, Elblandkliniken Meißen-Radebeul

Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Universitäts-Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar München

Prof. Dr. W. Schröder, Frauenklinik, Zentralkrankenhaus St.-Jürgen-Strasse Bremen

PD Dr. J. Sehouli, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik der Charité Berlin

Dr. A. Stähle, Frauenklinik der St.-Vincentius-Krankenhäuser Karlsruhe

Prof. Dr. U. Wagner, Universitäts-Frauenklinik Marburg

Dr. K. Wollschlaeger, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Med. Akademie Magdeburg

SYNOPSIS**siehe Protokoll Kapitel 1**

Protokoll Titel	Eine multizentrische randomisierte Phase II Studie der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom zum Vergleich von Paclitaxel und Carboplatin in Kombination mit Lonafarnib versus Paclitaxel und Carboplatin in der Primärchemotherapie von Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom FIGO Stadium IIB - IV
Protokoll Identifikations-Nummer	AGO-ID: AGO-OVAR 15 SPRI ID: P02531
Phase	Phase II
Protokoll Version	Finale-Version 1.9 – vom 06. Dezember 2005
Studienleiter	Prof. Dr. med. Werner Meier, Duesseldorf
Studienkoordination	AGO-OVAR Studiensekretariat Wiesbaden HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik Phone +49 (0) 611 43 32 03 Fax +49 (0) 611 43 32 05 E-mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de
SAE-Berichte	AGO-OVAR Studiensekretariat Wiesbaden
Design	Eine multizentrische randomisierte Phase II Studie
Medikation TC +Lonafarnib Arm	Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen Carboplatin AUC 5 Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen + LONAFARNIB 100 mg Tabletten (2x täglich), Start bei Zyklus 1, Tag 1, kontinuierlich, für 6 Zyklen (q 21 Tage) nach Ende der Chemotherapie: 200 mg Tabletten (2xtäglich) Monotherapie kontinuierlich für maximal 6 Monate
Medikation TC Arm	Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen Carboplatin AUC 5 Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen
Patientinnenzahl	100 Patientinnen (50 pro Behandlungsarm)
Indikation	Primäres, epitheliales Ovarialkarzinom der FIGO Stadien IIB-IV, mit einer Indikation für eine Platin/Paclitaxel Chemotherapie
Rationale	Der heutige Standard für Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ist die Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin. Lonafarnib ist ein Farnesyl Transferase Hemmstoff (FTI), der aktiv gegen ein breites Spektrum von Tumorzellen vorgeht. Lonafarnib hat als Einzelsubstanz als auch in Kombination mit Taxanen eine verbesserte Aktivität gegen eine Vielzahl von Tumorarten in in vivo Modellen gezeigt.

Studienziel	<p>Das primäre Studienziel dieser Phase II Studie ist der Vergleich der Effektivität (Progressionsfreies Überleben) der Therapie Paclitaxel/Carboplatin und Lonafarnib versus dem Standard Paclitaxel/Carboplatin bei Patientinnen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom des FIGO Stadiums IIB–IV.</p> <p>Das sekundäre Studienziel ist das Ansprechen der Behandlung und die Gesamtüberlebenszeit, die Sicherheit in beiden Behandlungsarmen zu beurteilen und die Wirksamkeit (PK und PD) von Lonafarnib.</p>
Primärer Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS)
Sekundärer Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> - Objektive Tumorausprechrage (CR/PR [RECIST]) - Dauer der Remission - Überlebenszeit - Beurteilung der unerwünschten Nebenwirkungen - Beurteilung der Lonafarnib Dosierung - Pharmakodynamik/Pharmakokinetik in der Kombinationstherapie
Studiendauer	<p>Start 4.Q 2005 Rekrutierungszeit: 6 - 12 Monate Follow up Zeitraum 4 Jahre: mindestens 70 Ereignisse</p>
Patientinnenkollektiv Einschlusskriterien Siehe auch Protokoll Kapitel 6.2	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht-vorbehandelte Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Ovarial-, Tubenkarzinom oder extraovariellen seröspapillären Tumoren FIGO IIB-IV, sowohl messbare als auch nicht messbare Tumoren. - Alter über 18 Jahre - Allgemeinzustand ECOG \leq 2 - Lebenserwartung mindestens 6 Monate - Adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion, definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Leukozyten \geq $3.0 \times 10^9/l$ • Neutrophilenzahl (ANC) \geq $1,5 \times 10^9/l$ • Thrombozyten \geq $100 \times 10^9/l$ • Hämoglobin $>$ 6 mmol/l ($>$ 10,0 g/dl) • Bilirubin \leq 1 x höher als die Obergrenze des Referenzwertes • ASAT/ALAT \leq 1.5 x höher als die Obergrenze des Referenzwertes, ausreichende Leberfunktion • Alkalische Phosphatase \leq 2.5 x höher als die Obergrenze des Referenzwertes • Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate \geq 50 ml/min gemäß Jelliffe oder Cockcroft-Gault Formel. - Schriftliches Patienteneinverständnis nach entsprechender Aufklärung. - Patientin muß geographisch in der Lage sein, an Behandlung und Nachbeobachtung teilzunehmen. - Der Zeitraum zwischen der definitiven OP und Randomisation darf nicht mehr als 6 Wochen betragen.

<p>Patientinnenkollektiv Ausschlusskriterien</p> <p>Siehe auch Protokoll Kapitel 6.3</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ovarialtumore mit niedrigem malignen Potential (Borderline Tumore) - Nicht-epitheliale Ovarialtumoren oder Mischtumoren (z.B. Müller'scher Misch tumor) - Patientinnen, die vorher eine Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten haben. - Vorherige Behandlung mit FTI - Lonafarnib - Patientinnen mit einer weniger als 5 Jahre zurückliegenden malignen Diagnose, welche nicht durch alleinige Operation behandelt wurde (außer CIS der Zervix oder adäquat behandeltes Basalzellkarzinom der Haut). - Kompletter Darmverschluss oder das Vorhandensein von Gehirnetastasen. - Gleichzeitige schwerwiegende medizinische Probleme, die nicht in Zusammenhang mit der Krebserkrankung stehen, und die eine vollständige Teilnahme an der Studie nachhaltig einschränken oder den Patienten einem erhöhten Risiko aussetzen oder die Lebenserwartung verkürzen - Erkrankungen des zentralen Nervensystems, vorbestehende motorische oder sensorische Störungen oder Symptome > NCI-CTCAE Grad 1 - Anamnese einer kongestiven Herzinsuffizienz (NYHA > 2), auch wenn medikamentös eingestellt - Anamnese eines klinisch oder elektrokardiografisch dokumentierten Myokardinfarktes innerhalb der letzten 6 Monate - Anamnese von klinisch manifesten atrialen oder ventrikulären Arrhythmien (\geq LOWN II) Signifikante Fridericia QTc (QTcF) Verlängerung in der Ausgangsuntersuchung (z.B. QTcF \geq 470 msec) = frequenzadapierte QT-Zeit - Patientinnen mit einer aktiven, schweren Infektion - Patientinnen mit einer Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Produkte, die Cremophor EL (Cyclosporin oder Vitamin K) enthalten, und/oder Patientinnen mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf die chemischen Bestandteile von Paclitaxel und Carboplatin - Gebärfähige, sexuell aktive Frauen, die nicht bereit sind, medizinisch akzeptable Kontrazeptionsmethoden anzuwenden (orale Kontrazeptiva, Diaphragma mit Spermizid, Intrauterinpeessar, Kondom mit Spermizid) Schwangere oder stillende Frauen - Gleichzeitige Verabreichung anderer Chemotherapeutika und/oder Hormontherapeutika, oder gleichzeitige Radiatio während der Behandlungsdauer der Studie (Hormonersatztherapie sowie steroidale Antiemetika sind erlaubt) - Einnahme von Studienmedikation anderer Chemotherapien innerhalb der letzten 30 Tage vor Randomisierung. - Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie - Demenz oder ein stark veränderter mentaler Status, welches die Patientin hindert, die Studie zu verstehen und der Teilnahme zuzustimmen.
--	---

Studienablauf-Schema

siehe Protokoll Kapitel 1.1

	Vor Randomisation muß bis 14 Tage vor der Randomisation durch geführt werden	Vor jedem Zyklus	Nach 3 rd Zyklus	Ende der Therapie ⁱ	Follow-up nach 3 Monaten nach Beendigung der Therapie	Weitere Follow- up ^j alle 3 Monate
Einverständniserklärung	X	--	--	--	--	--
Allgemeinzustand ECOG or Karnofsky	X	X	--	X	X	X
Größe	X	--	--	--	--	--
Gewicht	X	X	--	X	--	--
Allgemeinzustand	X	--	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse	X incl. neurologische Untersuchung	X	--	X	X	X
CA-125 Wert	X pre- und post-op	X	--	X	X	X
Blutbild ^a	X	X Wöchentlich	--	X Bis zur Erholung	--	--
PK/PD Probe		X ^{k, l}		X ^{k, l}		
GFR ^b	X	X	--	X	--	--
Klinische Chemie ^c	X	X Kreatinin innerhalb 7 Tagen		X Bis zur Erholung	--	--
Tumor Beurteilung (if applicable) ^d	X	--	X	X	X	X
ECG ^e	X	X		X	X ⁱ	
Schwangerschaftstest ^f	X	--	--	--	--	--
Lonafarnib ^g		X				
Begleitmedikation	X	X		X		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^h		X		X	X	X
Überleben					X	X

^a Differentialblutbild: Hämoglobin, Leukozyten, Neutrophile, Thrombozyten

^b GFR Glomeruläre Filtrationsrate (Jelliffe oder Cockcroft-Gault Formel, nur eine verwenden)

^c Serum - Kreatinin, Bilirubin, ASAT, ALAT, Alkalische Phosphatase

^d Bei Patientinnen mit messbaren Tumor: Baseline, nach dem 3. und 6. Zyklus oder am Ende der Chemotherapie. Response (CR oder PR) muss durch eine zweite Untersuchung mit derselben Methode innerhalb von 4 Wochen nach der ersten dokumentierten Response bestätigt werden. Die weitere Tumorbeurteilung erfolgt alle 3 Monate (Follow-up) bis zum Ende der Studie.

- ^e EKG – wenn klinisch indiziert (bei klinischen Zeichen von Arrhythmien oder bekannter Herzerkrankung) alle 3 Monate solange die Patientin Lonafarnib erhält.
- ^f Schwangerschaftstest, falls indiziert (Serum or Urin)
- ^g Lonafarnib Dosierung Tabletten (ca. alle 12 Stunden täglich) bis zur Progression oder unannehmbaren Nebenwirkungen oder nach Entscheidung des Prüfarztes für maximal 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.
- ^h SAE unerwünschte Ereignisse werden stetig beurteilt bis zu 30 Tagen nach Beendigung der Therapie.
- ⁱ Ende der Chemotherapie: Für Patientinnen im LTC-Arm wird Lonafarnib als Monotherapie so lange weiter gegeben wie die Erkrankung stabil (NED, SD, oder CR/PR) und die Nebenwirkungen tolerabel sind, maximal für 6 Monate nach Behandlung mit Paclitaxel/Carboplatin (außer die Chemotherapie wäre wegen Progression beendet worden). Die Behandlung mit Lonafarnib wird bis zur Progression, Auftreten nicht akzeptabler unerwünschter Nebenwirkungen oder bis zur Entscheidung des Prüfarztes durchgeführt.
- ^j Follow-up: erfolgt alle 3 Monate für maximal 4 Jahre (bis zur Beobachtung von mindestens 70 Ereignissen).
- ^k Bei Patientinnen im Arm Lonafarnib/Paclitaxel/Carboplatin werden für die PK Analyse drei Proben genommen. Vor Tabletteneinnahme Zyklus 1 Tag 7 und Zyklus 2 Tag 1 und in der anschließenden Lonafarnib Monotherapie am Tag 7.
- ^l Bei Patientinnen im Arm Lonafarnib/Paclitaxel/Carboplatin werden für die PD Analyse vier Proben genommen. Vor Beginn der Medikation Zyklus 1 Tag 1, Zyklus 1 Tag 7, Zyklus 2 Tag 1 und in der anschließend Lonafarnib Monotherapie am Tag 7.

Anmerkung: Die Zeit zwischen Operation und Randomisierung darf nicht mehr als 6 Wochen betragen. Die Behandlung muß spätestens 7 Tage nach Randomisierung beginnen. Vor jedem Zyklus muß die Dosierung anhand der aktuellen Körperoberfläche und der glomerulären Filtrationsrate (Jelliffe oder Cockcroft-Gault) neu berechnet werden.

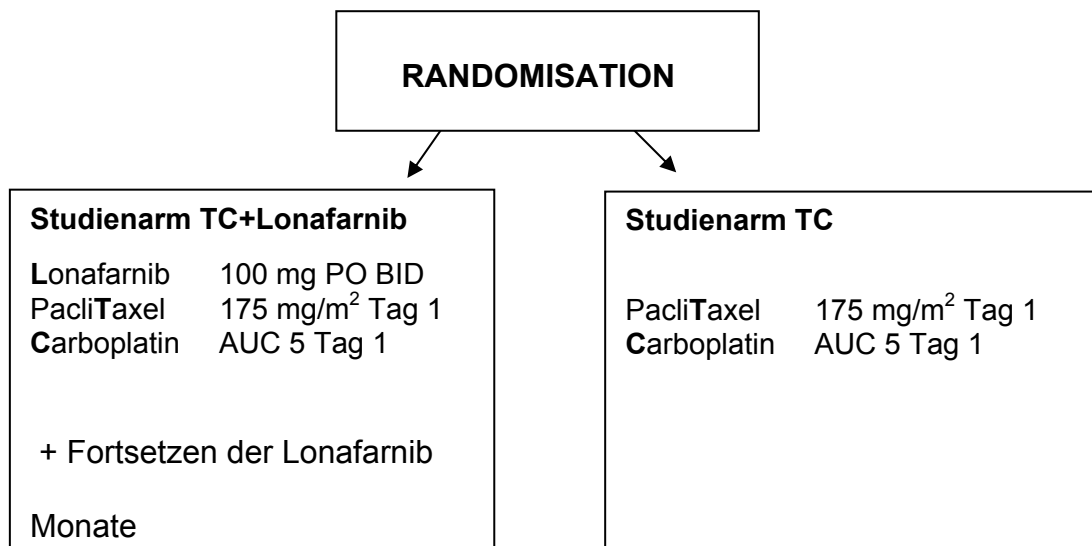
STRATIFIKATION **siehe Protokoll Kapitel 6.4.2**

Stratum 1: **FIGO Stadium IIB - IIIC** und meßbarer Tumor \leq 10 mm

Stratum 2: **FIGO Stadium IIB - IIIC** und meßbarer Tumor $>$ 10 mm oder **FIGO IV**

RANDOMISIERUNG **siehe Protokoll Kapitel 6.4.3**

Die Randomisierung erfolgt nach Kontrolle der Ein-und Ausschlußkriterien und der vorliegenden Einverständniserklärung der Patientin in einen Studienarm im Verhältnis 1:1



Die Randomisierung erfolgt unter Verwendung zufallsgenerierter permutierter Blöcke mit variabler Blockgröße im Verhältnis 1:1.

PK/PD zudem werden bei 50 Patientinnen zusätzliche Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) Proben entnommen.

Prüfmedikation alle Substanzen, Lonafarnib, Paclitaxel und Carboplatin werden gelabelt zur Verfügung gestellt. Eine entsprechende Dokumentation des Verbrauchs hierüber muss geführt werden.

BEHANDLUNG

Die Dauer eines Zyklus beträgt 21 Tage

(Tag 1 =Therapietag, Tag 22 =Therapietag des nachfolgenden Zyklus).

Es sind pro Behandlungsarm 6 Zyklen geplant, im LTC Arm folgt nach Beendigung der Chemotherapie die Lonafarnib Monotherapie für maximal 6 Monate.

STUDIENARM TC UND LONAFARNIB

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	Lonafarnib Monotherapie
Tag 1	Paclitaxel Carboplatin	Paclitaxel Carboplatin	Paclitaxel Carboplatin	Paclitaxel Carboplatin	Paclitaxel Carboplatin	Paclitaxel Carboplatin	Nichts
Täglich nach Start Tag 1 im Abstand von 12 h	Lonafarnib 100 mg BID	Lonafarnib 100 mg BID	Lonafarnib 100 mg BID	Lonafarnib 100 mg BID	Lonafarnib 100 mg BID	Lonafarnib 100 mg BID	Lonafarnib 200 mg BID

STUDIENARM TC

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6
Tag 1	Paclitaxel Carboplatin	Paclitaxel Carboplatin	Paclitaxel Carboplatin	Paclitaxel Carboplatin	Paclitaxel Carboplatin	Paclitaxel Carboplatin

Paclitaxel wird in einer Dosierung von 175 mg/m² als 3-stündige kontinuierliche Infusion intravenös appliziert.

Bei der Berechnung der Körperoberfläche muss die aktuelle Körpergröße und das aktuelle Körpergewicht verwendet werden. Es darf somit keine Anpassung an ein „Idealgewicht“ vorgenommen werden. ,

Die Maximaldosis beträgt für Paclitaxel 350 mg.

Die Dosierung von Carboplatin wird nach der Calvert Formel für AUC 5 berechnet (in absolut mg). Die Formel wird wie folgend angewandt:

Gesamtdosis (mg) = (angestrebter AUC) x (GFR+25).

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird unter Angabe des Serum-Kreatinin gemäß der Methode nach Jelliffe oder Cockcroft-Gault bestimmt.

Die Maximaldosis beträgt für Carboplatin 800 mg.

$$\text{GFR} = \frac{\{98 - 0.8 (\text{Age} - 20)\} \times \text{BSA}}{\text{Serumcreatinine [mg/dl]} \times 1.73} \quad (\times 0.9 \text{ for women})$$

Jelliffe formula

$$\text{GFR} = \frac{\{98 - 0.8 (\text{Age} - 20)\} \times \text{BSA}}{\text{Serumcreatinine } [\mu\text{mmol/l}] \times 0.0113 \times 1.73}$$

Cockroft-Gault formula

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight in kg}}{72 \times \text{Serumcreatinine [mg/dl]}} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight in kg}}{72 \times \text{Serumcreatinine } [\mu\text{mmol/l}] \times 0.0113}$$

Lonafarnib wird in einer Dosierung von 2xtaglich 100 mg Tabletten kontinuierlich im Abstand von 12 Stunden nach den Mahlzeiten, Beginn mit Tag 1 der Chemotherapie verabreicht.

Patientinnen im Lonafarnib/Paclitaxel/Carboplatin Arm erhalten am Ende der Behandlung mit Paclitaxel / Carboplatin eine Behandlung mit Lonafarnib als Monotherapie mit 200 mg Tabletten 2xtaglich für maximal 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie.

Ein vorzeitiges Therapieende erfolgt bei Eintritt der folgenden Ereignisse:
siehe Protokoll Kapitel 6.5

- Progression, Fortschreiten der Tumorerkrankung
- Auftreten von Krankheiten oder andere Gründe, die eine Fortsetzung der Therapie beeinträchtigen, und deshalb eine Beendigung der Behandlung mit den Studienmedikamenten erfordern
- Auftreten intolerabler Toxizitäten
- Rücknahme der Einwilligung der Patientin zur Studienteilnahme
- Schwangerschaft
- Tod

Erfassung der Effektivität nach den RECIST Kriterien

Siehe Protokoll Kapitel 11

Schedule für Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) in der Behandlungsgruppe Lonafarnib/Paclitaxel/Carboplatin (LTF)

	Zyklus 1		Zyklus 2	Zyklus 3 -6	Monotherapie			
	Tag 1	Tag 7	Tag 1		Tag 7	Material Covance Laborkits	Verarbeitung	Lagerung
	vor Infusions- und Lonafarnib Start	vor Lonafarnib Einnahme	vor Infusions- und Lonafarnib Start		vor Lonafarnib Einnahme			
PK	-----	X Datum _____ Uhrzeit _____	X Datum _____ Uhrzeit _____		X Datum _____ Uhrzeit _____	1 Röhrchen á 3 ml Na-Heparin	Siehe Probenverarbeitung PK [SCH 66366 PK]	bei - 70°C einfrieren bis zur Abholung mit Trockeneis Versandanweisung beachten
PD	X Datum _____ Uhrzeit _____	X Datum _____ Uhrzeit _____	X Datum _____ Uhrzeit _____		X Datum _____ Uhrzeit _____	2 Röhrchen á 8 ml Vacutainer CTP mit Na-Heparin	Siehe Probenverarbeitung PD [SCH 66366 PD]	bei - 70°C einfrieren bis zur Abholung mit Trockeneis Versandanweisung beachten

Bitte unbedingt beachten:

*Alle Proben sind jeweils VOR Einnahme/Verabreichung von Prüfmedikation zu entnehmen
Datum und Zeitpunkt der Entnahme auf den entsprechenden Labels bzw. Röhrchen festzuhalten
Wasserfesten Stift verwenden, Etiketten müssen kältefest sein*

Zeitpunkt der letzten Medikation (Lonafarnib z.B. abends und morgens) ist auf Versandschein sowie Patiententagebuch zu vermerken

Probenverarbeitung PK [SCH 66366 PK]

	Material / Röhrchen
1	Vorsichtig mischen
2	zentrifugieren bei 3000 RPM 15 min bei 4°C
3	Plasma in 2 Aliquots á ca. 0.5 ml trennen
4	- in das entsprechend gekennzeichnete kryogene Röhrchen (NUNC Cryo Tube) packen
5	Bei -70° lagern

Labeling

Analyte (SCH 66336 PK)	Specimen (plasma)
Study Number	Subject Number/Initials
Site Number	Cycle ____ Day ____
Time of Collection	Nominal Time relative to last dose: ie predose or 4 hr
Date of Collection	Comments

Probenverarbeitung PD [SCH 66366 PD]

	Material / Röhrchen
1	zentrifugieren 1500g 30min bei Raumtemperatur <i>Ergebnis: Leukozyten sind jetzt unter dem Plasma geschichtet</i>
2	Leukozytenschicht vorsichtig in ein 50 ml Falcon centrifuge tube bringen (beide Aliquots können hier zusammengeführt werden.)
3	30 ml Phosphate Buffered Saline (PBS) zufügen und vorsichtig mischen
4	zentrifugieren bei 300 g 15 min bei Raumtemperatur
5	Leukozytensatz vorsichtig vom Röhrchenboden aspirieren
6	nochmals mit 20 ml PBS versetzen
7	zentrifugieren bei 300 g 15 min bei Raumtemperatur
8	PBS abziehen und verwerfen
9	Leukozytensatz sofort in flüssigem Stickstoff einfrieren

Labeling

Analyte (SCH 66336 PD)	Specimen (plasma)
Study Number	Subject Number/Initials
Site Number	Cycle ____ Day ____
Time of Collection	Nominal Time relative to last dose: ie predose or 4 hr
Date of Collection	Comments