

PROTOKOLLZUSAMMENFASSUNG AGO-OVAR 16/VEG110655

Protokoll Titel	Eine Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Pazopanib-Monotherapie im Vergleich zu Placebo bei Frauen mit einem nach Firstline-Chemotherapie nicht fortgeschrittenen epithelialen Eierstock-, Eileiter- oder primären Bauchfellkarzinom.	
Protokoll Identifikations-Nummer	AGO-OVAR 16/VEG110655	
EudraCT Nr.	2008-004672-50	
Phase	Phase III	
Sponsor	GlaxoSmithKline Research & Development, Ltd. In Deutschland vertreten durch: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG in Kooperation mit der AGO Studiengruppe	
Protokoll Version	Finale Version inkl. Amdm. 01 (30.07.09) deutsche Synopsis Version 02 (27.08.2009)	
Studienleiter	Prof. Dr. med. Andreas du Bois, Wiesbaden	
Studienkoordination	AGO Studiengruppe Kaiser-Friedrich-Ring 71 65185 Wiesbaden Tel.: +49 (0) 611 8804 6730 Fax: +49 (0) 611 8804 6767 E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Alsterufer 1 20354 Hamburg Tel: +49 (0) 415 23 - 2615
SAE-Berichte	GSK-Kontakt entsprechend des Protokolls	
Design / Phase	International, multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Phase-III	
Medikation	Pazopanib 800 mg/day	
Patientinnenzahl	International 900 Patientinnen geplant In Deutschland 300 Patientinnen geplant	

Begründung

Das Ovarialkarzinom gehört zu den fünf häufigsten Krebsarten bei Frauen und ist insgesamt eine der führenden Todesursachen aufgrund von Krebserkrankungen bei Frauen.

Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom werden in der Regel mit einer zytoreduktiven Operation und einer 6 – 8 Zyklen umfassenden Kombinationschemotherapie behandelt. Anschließend folgt eine Beobachtungsphase (ohne Behandlung), bis ein Krankheitsrezidiv auftritt (die mediane Zeit bis zur Progression beträgt 18 Monate), worauf eine Therapie der zweiten Wahl eingeleitet wird.

Pazopanib ist ein potenter, auf mehrere Rezeptoren ausgerichteter Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (VEGFR) 1, 2 und 3, der Plättchenwachstumsfaktorrezeptoren (PDGFR) α und β sowie des Stammzellfaktorrezeptors (c-kit). Bis September 2008 wurden über 2000 Krebspatienten in klinische Studien mit Pazopanib aufgenommen. Bei einer Studie der Phase II mit 36 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (VEG104450) ergab sich für Pazopanib eine biochemische (d.h. beim CA-125-Wert) Ansprechrate von 31%, wobei sich Anzeichen für eine Antitumoraktivität und ein gutes Sicherheitsprofil zeigten.

Zahlreiche nichtklinische und klinische Studien, darunter Studien der Phase II zur Monotherapie mit Bevacizumab, Sunitinib und Cediranib, stützen die Annahme, dass sich VEGF/VEGFR und PDGFR gut als Zielstrukturen für die Behandlung des Ovarialkarzinoms eignen. Die Studie VEG104450 liefert Daten, die eine Aktivität von Pazopanib bei Ovarialkarzinom zeigen. Zusammen mit Ergebnissen, aus denen hervorgeht, dass Pazopanib ein starker Tyrosinkinaseinhibitor von VEGFR ist, der bei verschiedenen soliden Tumoren objektives Tumoransprechen hervorruft und die Tumorprogression (z.B. bei Nierenkrebs) aufhält, bestärken diese Daten die weitere Entwicklung von Pazopanib bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms.

Ziele der Studie

Das Primärziel besteht darin zu ermitteln, ob eine Pazopanibtherapie (52 Wochen lang 800 mg Pazopanib pro Tag) bei Frauen mit einem Epithelkarzinom der Ovarien oder der Eileiter oder einem primären Peritonealkarzinom im FIGO-Stadium II, III oder IV, bei denen während der Erstlinien-Therapie keine Progression der Krebserkrankung aufgetreten ist, im Vergleich zu Placebo das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) verlängert.

Die Sekundärziele sind der Vergleich des Gesamtüberlebens (overall survival, OS), des progressionsfreien Überlebens gemäß den GCIG-Kriterien und des progressionsfreien Überlebens nach drei Jahren bei mit Pazopanib gegenüber mit Placebo behandelten Patientinnen. Weiterhin werden Sicherheit, Verträglichkeit und Lebensqualität bei den mit Pazopanib und den mit Placebo behandelten Frauen verglichen.

Studienaufbau

Es handelt sich um eine zweiarmige, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, Studie der Phase III. In die Studie werden etwa 900 Patientinnen aufgenommen.

Die Studie umfasst eine Voruntersuchungs-/Ausgangsphase, eine Behandlungsphase sowie eine Phase nach der Behandlung zur Beurteilung der Wirksamkeit und eine Phase zur Nachbeobachtung im Hinblick auf das Überleben. Die Patientinnen werden nach folgenden Kriterien stratifiziert: (a) in 3 Strata je nach dem Ergebnis der Erstlinien-Therapie:

1. kein erkennbarer Tumor nach der Operation oder, falls nicht bekannt, FIGO-Stadium II-III A bei der Diagnose, kein erkennbarer Tumor nach der Chemotherapie und normaler CA-125-Wert bei der Voruntersuchung;

2. Resttumor nach der Operation oder, falls nicht bekannt ist, ob ein Resttumor nach der ersten Operation vorliegt, FIGO-Stadium IIIB-IV bei der Diagnose), kein erkennbarer Tumor nach der Chemotherapie und normaler CA-125-Wert bei der Voruntersuchung;
3. Resttumor nach der Chemotherapie oder erhöhter CA-125-Wert bei der Voruntersuchung unabhängig vom Tumorstatus nach der Operation und vom FIGO-Stadium bei der Diagnose.

Weiterhin werden (b) die Patientinnen nach dem von der teilnehmenden Studiengruppe abgedeckten geographischen Bereich hin stratifiziert (d.h. Europa gegenüber Asien gegenüber Nordamerika/Australien). Die Patientinnen werden mit einer zentral durchgeführten Randomisierung im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit entweder 800 mg Pazopanib pro Tag oder mit Placebo zugeteilt.

Die Behandlungsdauer beträgt 52 Wochen (d.h. 12 Monate), es sei denn, die Patientin verstirbt oder Kriterien für ein Absetzen des Prüfprodukts treffen zu. Unterbrechungen der Verabreichung oder Dosisreduzierungen können nach möglicherweise medikationsbedingten Toxizitäten erforderlich sein. Nach einem Absetzen der Studienbehandlung werden (a) Patientinnen, bei denen keine Progression vorliegt, weiter regelmäßig im Hinblick auf die Wirksamkeit beurteilt, bis radiologisch eine Progression festgestellt wird, und (b) Patientinnen, bei denen radiologisch eine Progression festgestellt wird, nur im Hinblick auf das Überleben nachbeobachtet.

Zielkriterien der Studie

Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Progression gemäß den RECIST-Kriterien oder des Todes aus beliebiger Ursache.

Die sekundären Zielkriterien dieser Studie sind Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß den GCIG-Kriterien, Rate des progressionsfreien Überlebens nach 3 Jahren, Häufigkeit und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen, Lebensqualität (gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 mit dem OV-28-Modul und EuroQOL EQ-30-5D).

Studienspezifische Beurteilungen

Beurteilungen der Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen bei allen Patientinnen bei der Voruntersuchung/dem Ausgangstermin und regelmäßig während der gesamten Studie.

Voruntersuchung/Ausgangstermin: Vor der Durchführung studienbedingter Beurteilungen oder Maßnahmen muss die Patientin eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschreiben. Anschließend werden alle für die Teilnahme infrage kommenden Patientinnen im Hinblick auf die Eignungskriterien voruntersucht. Während der Voruntersuchungs-/Ausgangsphase wird die protokollgemäße Eignung der Patientin für die Studie anhand der vorgegebenen Einschluss-/Ausschlusskriterien ausgewertet (siehe Abschnitt 5.2 bis einschließlich 5.4). Vor der Randomisierung und/oder der Verabreichung der ersten Dosis der Studienbehandlung müssen bei den geeigneten Patientinnen alle für den Ausgangstermin vorgesehenen Beurteilungen durchgeführt werden.

Sicherheit: Körperliche Untersuchungen werden bei der Voruntersuchung/dem Ausgangstermin sowie in der Woche 4, 7, 10, 13 und anschließend alle 3 Monate durchgeführt, es sei denn, es wird eine Hypertonie mit dem Schweregrad 1 oder höher festgestellt; in diesem Fall müssen Blutdruckmessungen nach klinischer Indikation durchgeführt werden. Der ECOG-Leistungsstatus wird bei der Voruntersuchung/beim Ausgangstermin und dann alle 3 Monate bestimmt. EKG-Ableitungen werden bei der

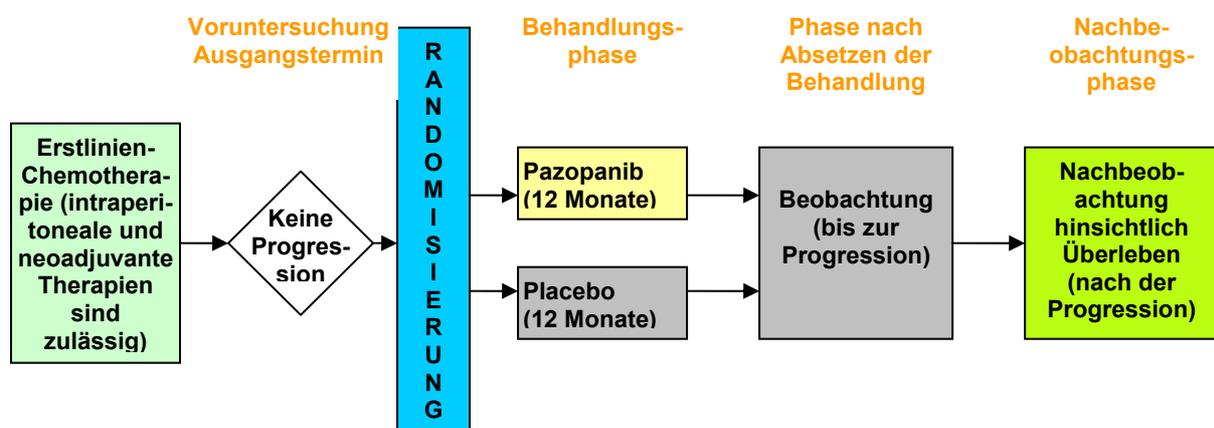
Voruntersuchung/dem Ausgangstermin und dann an Woche 4 (Tag 22), Woche 13 (Tag 84), zu Beginn des Monats 7 und am Ende der Behandlung durchgeführt. Die Werte von Blutchemie, Hämatologie, Urinstatus (Protein im Harn), Schilddrüsenfunktion und Amylase werden bei der Voruntersuchung/beim Ausgangstermin und dann alle 3 Monate ausgewertet, wobei Chemie, Urinstatus und Hämatologie zusätzlich in der Woche 4 beurteilt werden. Leberfunktionsprüfungen erfolgen bei der Voruntersuchung/beim Ausgangstermin sowie in der Woche 4, 7, 10, 13 und anschließend alle 3 Monate, es sei denn, es werden erhöhte ALT-/AST-Werte mit dem Schweregrad 1 oder höher festgestellt; in diesem Fall müssen Leberfunktionsprüfungen nach klinischer Indikation durchgeführt werden. Unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikationen werden bei jedem Besuch bewertet. Weitere (außerplanmäßige) Untersuchungen können im Fall von Anomalien nach klinischer Indikation vorgenommen werden.

Wirksamkeit: CT oder MRT von (Abdomen)/Becken (bei jeder Patientin muss während der gesamten Studie immer das gleiche Verfahren angewendet werden): bei der Voruntersuchung (auch Thorax), 4 Jahre lang alle 6 Monate, anschließend einmal pro Jahr. Eine CT-/MRT-Untersuchung sollte bereits vor einem geplanten Termin durchgeführt werden, wenn (a) eine CA-125-Progression (nach GCIG-Kriterien) oder (b) Anzeichen für eine klinische Progression auftreten. Bei diesen Patientinnen sollten danach alle 3 Monate CT-/MRT-Aufnahmen angefertigt werden, bis eine Progression festgestellt wird oder die Patientin die Teilnahme an der Studie beendet.

CA-125: Bei der Voruntersuchung und beim Ausgangstermin und 18 Monate lang alle 3 Monate, während der folgenden 2 ½ Jahre alle 6 Monate, dann einmal pro Jahr.

Bei den Patientinnen sollte die Therapie nicht allein wegen des CA-125-Werts abgesetzt werden (es sei denn, das ist zur Behandlung der Erkrankung unbedingt notwendig) bzw. sie sollten nicht allein aus diesem Grund aus der Studie genommen werden. Bei Patientinnen, bei denen nur der CA-125-Wert erhöht ist, sollten die Studienbehandlung fortgesetzt und alle studienspezifischen Beurteilungen wie im Protokoll vorgesehen durchgeführt werden (dazu gehören die Behandlung mit Pazopanib/Placebo und die routinemäßigen CT-/MRT-Aufnahmen), bis eine Progression gemäß den RECIST-Kriterien festgestellt wird. In diesem Fall wird die Studienbehandlung abgesetzt und die Patientin wird im Hinblick auf das Überleben nachbeobachtet.

Schematische Darstellung des Studienaufbaus



Während der Studie überwacht eine unabhängige Datenüberwachungskommission (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) die im Verlauf der Studie gesammelten Daten. Nach sorgfältiger Überprüfung der Sicherheit kann die IDMC (z.B. aufgrund

signifikanter Sicherheitsprobleme) verschiedene Modifikationen der Studie empfehlen. Die Rolle der IDMC und der Datenüberprüfungspläne sind im Einzelnen in der Satzung der IDMC beschrieben.

Einschlusskriterien

Eine Patientin gilt als für die Aufnahme in die Studie geeignet, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Die Patientin hat vor der Durchführung von studienspezifischen Maßnahmen oder Beurteilungen schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme erteilt und ist bereit, sich an die Anforderungen bezüglich der Behandlung und Nachbeobachtung zu halten.

Anmerkung: Maßnahmen, die im Rahmen der üblichen klinischen Versorgung der Patientin durchgeführt werden (z.B. Blutbild, Untersuchung mit bildgebenden Verfahren) und die vor dem Unterschreiben der Einwilligungserklärung vorgenommen wurden, können für die Zwecke der Voruntersuchung oder der Ausgangsbeurteilung genutzt werden, sofern diese Maßnahmen den Anforderungen des Protokolls genügen.

2. Die Patientin ist ≥ 18 Jahre alt.
3. Die Patientin leidet an einem histologisch bestätigten Epithelkarzinom der Ovarien oder Eileiter oder einem primären Peritonealkarzinom im FIGO-Stadium II-IV, bei dem eine chirurgische Zytoreduktion vorgenommen wurde und das mit mindestens fünf Zyklen einer Zweifachchemotherapie mit Platin und einem Taxan behandelt wurde (ungeachtet erforderlicher Dosisreduktionen). *Anmerkung:* Intravenöse, intraperitoneale oder neoadjuvante Platin-Taxan-Zweifachchemotherapien sind zulässig. Bei in wöchentlichen Abständen verabreichten Therapien gelten drei Wochen als ein Zyklus. Eine Zytoreduktion in Intervallen ist zulässig, ebenso Nachoperationen, solange diese Maßnahmen nicht mit einer Tumorprogression in Zusammenhang stehen oder auf eine Progression hindeuten.
4. Der Zeitpunkt der Randomisierung für die Studie muss mindestens 3 Wochen, darf aber nicht länger als 12 Wochen nach dem Zeitpunkt der letzten Dosis der Chemotherapie liegen, und alle bedeutenden Toxizitäten (d.h. hämatologisch, kardiovaskulär, gastrointestinal oder pulmonal) der vorangegangenen Chemotherapie müssen auf Grad 1 oder besser abgeklungen sein.
5. Bei der Patientin zeigen sich während der Therapie der ersten Wahl und vor der Randomisierung keine Anzeichen für eine Progression, darunter:
 - eine CT- oder MRT-Aufnahme, die innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung angefertigt wurde, zeigt keine radiologische Progression und
 - der innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung gemessene CA-125-Wert zeigt (gemäß den GCIG-Kriterien, Anhang 2) keine anhand des CA-125-Werts definierte Progression (gemäß GCIG-Kriterien, Anhang 2) und
 - es liegen keine anderen klinischen Anzeichen für eine Progression vor.
6. Der ECOG-Status der Patientin ist 0 - 2.
7. Die Patientin ist in der Lage, orale Medikamente einzunehmen und bei sich zu behalten.
8. Die hämatologische, hepatische und renale Organfunktion der Patientin ist gemäß den Definitionen in Tabelle 1 angemessen:

Tabelle 1 Definitionen für eine angemessene Organfunktion

System	Laborwerte
Hämatologisch	
Absolute Neutrophilenzahl (ANC)	≥ 1,5 x 10 ⁹ /l
Hämoglobin ^a	≥ 9 g/dl (oder 5,59 mmol/l)
Thrombozyten	≥ 100 x 10 ⁹ /l
Prothrombinzeit oder International Normalized Ratio (INR)	≤ dem 1,2-fachen der Obergrenze des Normalbereichs
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	≤ dem 1,2-fachen der Obergrenze des Normalbereichs
Hepatisch	
Gesamtbilirubin	≤ dem 1,5-fachen der Obergrenze des Normalbereichs
AST und ALT	≤ dem 2,5-fachen der Obergrenze des Normalbereichs
Renal	
Serumkreatininwert	≤ 1,5 mg/dl
Oder, wenn > 1,5 mg/dl: berechnete Kreatinin-clearance (Anhang 3)	≥ 50 ml/min
Protein im Harn	Protein im Harn ist negativ, Spuren oder +1, bestimmt mittels Teststreifen, oder < 1,0 g, bestimmt mittels Proteinanalyse des 24-Stunden-Urins. Anmerkung: Zunächst sollte der Urinstatus mittels Teststreifen bestimmt werden. Ist der Proteinwert im Harn ≥ 2+, muss der 24-Stunden-Urin ausgewertet werden und die Patientin wird ausgeschlossen, wenn das Protein im Harn < 1,0 g ist

a. Innerhalb von 7 Tagen vor der Voruntersuchung darf die Patientin keine Transfusion erhalten haben.

9. Die Patientin ist:

nicht gebärfähig (d.h., physiologisch nicht in der Lage, schwanger zu werden), dazu gehören Frauen:

- bei denen eine Hysterektomie,
- eine beidseitige Oophorektomie (Ovariektomie),
- eine beidseitige Tubenligatur durchgeführt wurde
- die postmenopausal sind

Bei Patientinnen, die keine Hormonersatztherapie erhalten, muss die Regelblutung seit mindestens 1 Jahr vollständig ausgesetzt haben und sie müssen älter als 45 Jahre sein ODER in Zweifelsfällen muss beim follikelstimulierenden Hormon (FSH) ein Wert von > 40 mIE/ml und ein Östradiolwert von < 40 pg/ml (< 140 pmol/l) vorliegen.

Patientinnen, die eine Hormonersatztherapie erhalten und deren menopausaler Status zweifelhaft ist, müssen eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (wie unten beschrieben) anwenden, wenn sie die Hormonersatztherapie während der Studie fortführen möchten. Ansonsten müssen sie die Hormonersatztherapie vor der Aufnahme in die Studie absetzen, damit der postmenopausale Status bestätigt werden kann. Bei den meisten Hormonersatztherapien müssen zwischen deren Absetzen und der Bestimmung des menopausalen Status mindestens 2 – 4 Wochen liegen; die Länge dieses Zeitraums hängt von der Art und der Dosierung der Hormonersatztherapie ab. Wird bei einer Patientin festgestellt, dass sie nicht postmenopausal ist, muss sie eine angemessene Empfängnisverhütungsmethode gemäß der nachstehenden Definition anwenden. **ODER**

gebärfähig, dazu gehören Frauen, bei denen in den 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studientherapie, vorzugsweise so kurz wie möglich vor der ersten Verabreichung, ein Serumschwangerschaftstest mit negativem Ergebnis durchgeführt wurde und die sich einverstanden erklären, eine angemessene Empfängnisverhütungsmethode

anzuwenden. Die für GSK annehmbaren Methoden zur Empfängnisverhütung sind, wenn sie konsequent und gemäß der Produktbeschreibung und den Anweisungen des Arztes angewendet werden:

- Intrauterinpeessar mit einer dokumentierten Ausfallrate von unter 1% pro Jahr.
- Vasektomierter Partner, der vor der Aufnahme der Patientin steril und der einzige Sexualpartner dieser Frau ist.
- Vollständiger Verzicht auf Geschlechtsverkehr innerhalb von 14 Tagen vor der Exposition gegenüber dem Prüfprodukt, während der gesamten Einnahmephase und mindestens 21 Tage lang nach der letzten Einnahme des Prüfprodukts.
- Doppelte Barriermethode (Kondom mit Spermizidgel, -schaumzäpfchen oder -film, Diaphragma mit Spermizid oder Kondom beim Mann und Diaphragma mit Spermizid).

Laktierende Patientinnen sollten vor der ersten Einnahme des Prüfprodukts abstillen und während der gesamten Behandlungsphase und 14 Tage lang nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments auf das Stillen verzichten.

Ausschlusskriterien

Patientinnen, bei denen eines der folgenden Kriterien zutrifft, dürfen nicht in die Studie aufgenommen werden:

1. Bei der Patientin liegt Folgendes vor: (a) voluminöser (bulky) Tumor (z.B. Aszites, der eine Auftreibung des Abdomens verursacht oder eine Parazentese erforderlich macht, Verdickung des Mesenteriums oder bei der CT- oder MRT-Aufnahme während der Ausgangsuntersuchung festgestellte Tumormassen von mindestens 2 cm Größe) oder (b) Resttumor, bei dem nach Ansicht des Prüfarztes eine baldige Therapie der zweiten Wahl erforderlich sein wird.
2. Patientinnen, bei denen gleichzeitig ein primäres Endometriumkarzinom vorliegt oder früher vorlag, werden ausgeschlossen, es sei denn, ALLE der folgenden Kriterien, die das Endometriumkarzinom beschreiben, sind erfüllt:
 - FIGO-Stadium \leq IB und
 - keine lymphovaskuläre Infiltration und
 - kein schlecht differenzierter Tumor (d.h. kein Schweregrad 3 oder papilläre seröse Drüsenzellen oder Klarzellen)
3. Bei der Patientin liegen klinisch signifikante gastrointestinale Anomalien vor, darunter, ohne darauf beschränkt zu sein:
 - Malabsorptionssyndrom
 - Größere Resektion von Magen oder Dünndarm (z.B. Kurzdarmsyndrom), die die Aufnahme des Studienmedikaments beeinträchtigen könnte
 - Aktive peptische Ulkuskrankheit
 - Bekannte intraluminale Metastasierung mit Verdacht auf Blutungen
 - Entzündliche Darmerkrankung
 - Colitis ulcerosa oder andere gastrointestinale Erkrankung mit dem erhöhten Risiko für eine Perforation
 - Anamnese von Bauchfistel, gastrointestinaler Perforation oder Intraabdominalabszess
4. Beim Voruntersuchungs-EKG ist das QT-Intervall (QTc) der Patientin auf > 480 ms verlängert.
5. Patientin mit der Anamnese einer oder mehrerer der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen in den 6 Monaten vor der Randomisierung:

- Koronare Angioplastie oder Stentimplantation
 - Myokardinfarkt
 - Instabile Angina pectoris
 - Symptomatische periphere Gefäßkrankheit
 - Dekompensierte Herzinsuffizienz der Funktionsklasse III oder IV nach der Definition der New York Heart Association (NYHA)
6. Patientin mit schlecht kontrollierter Hypertonie (definiert als systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck von ≥ 90 mm).
- Anmerkung:* Die Einleitung oder Anpassung einer Behandlung mit Antihypertensiva ist vor der Aufnahme in die Studie zulässig. Der Blutdruck muss bei der Voruntersuchung an zwei Zeitpunkten im Abstand von mindestens 1 Stunde bestimmt werden. Bei jeder dieser Blutdruckbestimmungen; muss der Blutdruck dreimal hintereinander gemessen und hieraus der Mittelwert gebildet werden. Damit die Patientin für die Studie geeignet ist, müssen an beiden Zeitpunkten die Mittelwerte des systolischen/diastolischen Blutdrucks $< 140/90$ mmHg sein.
7. Patientin mit der Anamnese einer Apoplexie (einschließlich einer transitorischen ischämischen Attacke), einer Lungenembolie oder einer unbehandelten tiefen Venenthrombose (TVT) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung. Eine intrakranielle Blutung in der Anamnese ist in jedem Fall (unabhängig vom Schweregrad oder vom Zeitpunkt) ein Ausschlusskriterium.
- Anmerkung:* Patientinnen mit einer kürzlich stattgehabten TVT, die mindestens 6 Wochen lang mit therapeutischen Antikoagulanzen behandelt wurden, sind geeignet.
8. Die Patientin hat sich vor der Randomisierung innerhalb von 28 Tagen einer großen Operation (einschließlich einer Zytoreduktion in Intervallen) unterzogen oder ein bedeutendes Trauma erlitten oder es wurde innerhalb von 7 Tagen eine geringfügige chirurgische Maßnahme (z.B. Entfernen eines Venenzugangs) vorgenommen oder sie leidet an einer nicht heilenden Wunde, einer Fraktur oder einem Geschwür.
9. Patientin mit Anzeichen für eine aktive Blutung oder Blutungsneigung.
10. Patientin mit einer Hämoptoe innerhalb von 6 Wochen vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments.
11. Patientin mit Endobronchialmetastasen.
12. Patientin mit einer schwerwiegenden und/oder instabilen vorbestehenden inneren (z.B. nicht beherrschte Infektion), psychiatrischen oder anderen Erkrankung, die die Sicherheit der Patientin, das Einholen der Einwilligungserklärung oder das Einhalten der studienspezifischen Maßnahmen beeinträchtigen könnte.
13. Die Patientin hat vor der Randomisierung eine in der Erprobung befindliche oder gegen VEGF gerichtete Krebstherapie erhalten. Verabreichungsschema, Verabreichungsweg und Dosisänderungen von zugelassenen Medikamenten gelten nicht als Prüfprodukte.
14. Bei der Patientin liegt eine bekannte sofortige oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion oder Überempfindlichkeit gegen Medikamente vor, die chemisch mit Pazopanib verwandt sind.
15. Die Patientin hat in der Anamnese eine invasive bösartige Tumorerkrankung, die innerhalb der letzten 5 Jahre eine Krankheitsaktivität zeigte (ausgenommen sind Karzinome der Ovarien oder Eileiter oder primäre Peritonealkarzinome oder Endometriumkarzinome, FIGO Stadium IA/B, wie oben beschrieben).

Tabelle 1 Zeit- und Maßnahmenplan

Maßnahmen	Vorunter- suchung	Behandlungsphase (Woche 1-52)								Phase nach Absetzen der Behandlung (keine P)							Vor- zeitige BE	NB (nach P) Alle 6/12 M
		Tag 1 von								Tag 1 von						Dann		
		Innerhalb von 4 W vor A	W 1 (A)	W 4 (T22)	W 7 (T43)	W 10 (T64)	W 13 (T84)	M7	M10	M13 BE	M16	M 19	M 25	M 31	M 37	M 43		
<u>Aufnahme in die Studie</u>																		
Einwilligungserklärung	x																	
Demographische Daten	x																	
Anamnese	x																	
Krankengeschichte	x																	
Eignung	x	x ^a																
<u>Wirksamkeit</u>																		
CA-125	x	x ^a				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Radiologische Untersuchungen ^g	x ^b						x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	
Lebensqualität		x ^a				x	x	x	x	x								x ^f
Überlebensstatus ^d																		x ^d
<u>Sicherheit</u>																		
Körperliche Untersuchung	x ⁱ	x ^a	x	x	x	x	x	x	x									x ^e
ECOG-Status	x	x ^a				x	x	x	x									x ^e
12-Kanal-EKG	x		x			x	x		x									x ^e
Unerwünschte Ereignisse	x								x									
Begleitmedikationen	x								x									
<u>Laboruntersuchungen</u>																		
Schwangerschaftstest	x																	
Blutgerinnung	x																	
Hämatologie	x	x ^a	x			x	x	x	x									x ^e
Chemie	x	x ^a	x			x	x	x	x									x ^e
Protein im Harn	x	x ^a	x			x	x	x	x									x ^e
Leberfunktion	x	x ^a	x	x	x	x	x	x	x									x ^e
Schilddrüsenfunktion	x					x	x	x	x									x ^e
Amylase	x					x	x	x	x									x ^e
Pharmakogenomik		x ^c																
<u>Behandlung</u>																		
Pazopanib/Placebo		x ^h							x									

Tabelle 4 Zeit- und Maßnahmenplan (Fortsetzung)

T: Tag; W: Woche; M: Monat; P: Progression; A: Ausgangstermin; BE: Behandlungsende (d.h. Gabe von Prüfmedikation). Alle Besuche finden an Tag 1 des entsprechenden Zeitraums (z.B. Woche oder Monat) statt, wobei ein Zeitfenster von ± 7 Tagen bei Besuchen bis einschließlich Monat 19 und von ± 14 Tagen bei Besuchen nach Monat 19 gilt.

- a. An Tag 1 der Woche 1 (d.h. Ausgangstermin, d.h. Tag der Randomisierung), vor der Ausgabe/Verabreichung des Prüfprodukts. Die markierten Untersuchungen zu Hämatologie, Chemie, Protein im Harn und zur Leberfunktion werden nicht wiederholt, wenn die Ergebnisse von Untersuchungen zur Verfügung stehen, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt wurden.
- b. Bei der Voruntersuchung (d.h. innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung) wird, zusätzlich zur CT-/MRT-Aufnahme des Beckens (/Bauchraums), eine CT-/MRT-Aufnahme des Brustraums erwartet. Falls das nicht möglich ist, ist eine Röntgenaufnahme des Brustraums erforderlich, um zu bestätigen, dass im Brustraum keine Metastasen vorliegen. Zeigt die Röntgenaufnahme keinen Normalbefund, ist eine CT-/MRT-Aufnahme des Brustraums erforderlich (siehe Kap. 7.2.1).
- c. Die Probe für die pharmakogenomische Untersuchung wird nur dann abgenommen, wenn eine eigenständige Einwilligungserklärung unterschrieben wurde.
- d. Der Überlebensstatus und Beginn einer anderen Krebsbehandlung wird während der Nachbeobachtungsphase bis zu 5 Jahre nach Randomisierung alle 6 Monate und im Anschluss jährlich telefonisch überprüft (es ist kein Besuch erforderlich) und im CRF eingetragen.
- e. Wird das Prüfprodukt vorzeitig abgesetzt, werden die Beurteilungen entsprechend des Besuchs zum vorzeitigen BE durchgeführt. Die gekennzeichneten Beurteilungen werden NICHT wiederholt, wenn Sie innerhalb von 4 Wochen vor dem Besuch zum vorzeitigen Behandlungsende erfolgt sind. Zu beachten ist, dass die Beurteilungen zu unerwünschten Ereignissen, Begleitmedikationen und Lebensqualität unabhängig davon, wann die letzte Beurteilung erfolgt ist, beim Besuch zum vorzeitigen Behandlungsende (und für offene unerwünschte Ereignisse bis zum Abklingen des Ereignisses, zur Stabilisierung des Zustandes oder die Patientin LTFU ist) durchgeführt werden müssen.
- f. Bei Patientinnen, bei denen das Prüfprodukt vorzeitig (d.h. vor dem Besuch im Monat 13) abgesetzt wird, muss die Beurteilung der Lebensqualität beim Besuch zum vorzeitigen Behandlungsende und beim ersten Besuch nach dem Absetzen der Behandlung erfolgen (siehe SPM für weitere Anleitung zur Terminierung des ersten Besuchs nach Behandlungsende).
- g. Das Zeitfenster für radiologische Untersuchungen nach Ausgangstermin ist ± 14 Tage (Kap. 7.2.2). Eine CT-/MRT-Aufnahme ist früher als geplant anzufertigen, wenn (a) Nachweis des Auftretens einer CA-125-Progression (nach GCIG-Kriterien) oder (b) Anzeichen für eine klinische Progression auftreten; In diesem Fall sollten danach bei den betroffenen Patientinnen CT-/MRT-Aufnahmen so lange alle 3 Monate angefertigt werden, bis eine Progression festgestellt wird oder die Patientin die Studienteilnahme abbricht (siehe Richtlinien zur Terminierung in Kap. 7.2.2.1).
- h. Mit der Gabe der Prüfmedikation (Pazopanib oder Placebo) soll unverzüglich nach Randomisierung begonnen werden; in bestimmten Fällen, können Verzögerungen akzeptiert werden, Verzögerungen länger als 14 Tage nach Randomisierung müssen mit dem AGO Studienvorsitz und dem GSK Studienteam besprochen werden.
- i. Bei der Voruntersuchung muss der Blutdruck an zwei Zeitpunkten im Abstand von mindestens 1 Stunde durch Dreifachbestimmung gemessen werden; damit die Patientin für die Studie geeignet ist, muss an beiden Zeitpunkten der Mittelwert (siehe SPM) des systolischen/diastolischen Blutdrucks $< 140/90$ mmHg sein.