

**Topotecan plus Carboplatin im Vergleich zur Standardtherapie (Paclitaxel plus Carboplatin oder Gemcitabin plus Carboplatin) in der Therapie von Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidivierten epithelialen Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom**

**HECTOR (Hycamtin plus Carboplatin versus Established Regimens for the Treatment of Ovarian Cancer Relapse)**

**EudraCT Number: 2006-004628-34**

**Prüfplan Code: HECTOR Phase III 2006**

**Leiter der klinischen Prüfung nach § 40 AMG:**

Priv. Doz. Dr. med. Jalid Sehouli  
Frauenklinik  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Tel.: 030-450564052**

**Sponsor:**

Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Vertreten durch den Verwaltungsdirektor Dr. Krukenkamp  
Augustenburger Platz 1  
**13353 Berlin**

**Studiensekretariat:**

Frauenklinik  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Tel.: 030-450564052**

**Statistische Auswertung:**

Dr. Dirk Stengel, MSc (Epi)  
Zentrum für Klinische Forschung  
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie  
Unfallkrankenhaus Berlin  
Warener Str. 7  
12683 Berlin  
Tel.: 030-5681 3187  
Fax: 030-5681-3003  
Email: stengeldirk@aol.com

**Randomisation/ Monitoring:**

Alcedis GmbH  
Winchesterstr. 2  
35394 Gießen / Europaviertel  
Tel.: 0641 / 944 36-0  
Fax: 0641 / 944 36-70  
Email: info@alcedis.de

**[www.HECTOR-studie.de](http://www.HECTOR-studie.de)**

Eine Studie der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft  
für gynäkologische Onkologie (NOGGO e. V.)

Der Inhalt des Protokolls ist vertraulich zu behandeln und darf ohne Zustimmung weder mündlich noch schriftlich an Unbeteiligte weitergegeben werden.

# Prüflangenehmigung

## Für die Richtigkeit des Protokolls

Name: Charité - Universitätsmedizin Berlin (Sponsor)  
Adresse: Vertreten durch den Verwaltungsdirektor  
Dr. Krukenkamp  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Datum: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Name: PD Dr. med. Jalid Sehoul (Leiter der klinischen Prüfung)  
Adresse: Charité-Universitätsmedizin Berlin  
Frauenklinik  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Datum: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Name: Dr. Dirk Stengel, MSc (Epi) (Biometrie)  
Adresse: Zentrum für Klinische Forschung  
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie  
Unfallkrankenhaus Berlin  
Warener Str. 7  
12683 Berlin

Datum: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Name: Dr. Ina Santjer-Schnabel (Projektmanagement)  
Adresse: Alcedis GmbH  
Winchesterstr. 2  
35394 Gießen / Europaviertel

Datum: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich das vorliegende Studienprotokoll gelesen habe und als ausreichend und verbindlich für die Durchführung der Studie ansehe.

Name: \_\_\_\_\_ (Investigator)  
Adresse: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## Synopse

**Prüfplancode:** HECTOR\_PhaseIII\_2006

**EudraCT-Nr.:** 2006-004628-34

**Indikation:** Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom, Peritoneal- oder Tubenkarzinom und Rezidiv / Progress  $\geq$  6 Monate nach Ende einer platinhaltigen Primär- oder Sekundärtherapie und Taxan in einer der Vortherapien

**Rationale:** Als Standard für die Rezidivtherapie des platinsensitiven Ovarialkarzinoms gelten in Deutschland derzeit die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel sowie die Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin. Die Wahl der Therapie richtet sich aufgrund fehlender randomisierter Vergleiche nach individuellen Gesichtspunkten, insbesondere nach einer eventuellen Resttoxizität nach der Primärtherapie und der Patientinnenpräferenz. Topotecan zählt zu den wirksamsten Substanzen in der Second-line Therapie des Ovarialkarzinoms. Besonders das sehr günstige nicht-hämatologische Toxizitätsprofil und die nicht-kumulativen Toxizitäten zeichnen Topotecan zusätzlich aus. Verschiedene Phase II Studien zur Kombination von Topotecan und Carboplatin zeigten einen Synergismus und eine gute Effektivität und Verträglichkeit. Ziel dieser randomisierten Phase III Studie ist daher nun zu untersuchen, ob diese Kombination eine Verbesserung der progressionsfreien Überlebensrate nach einem Jahr gegenüber der Standardtherapie zeigt.

**Design:** Prospektive, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie

**Patientenzahl:** 262 auswertbare Patientinnen pro Therapiearm. Unter Annahme einer drop-out-Rate von 5% werden insgesamt 550 Patientinnen eingeschlossen. Vorgesehen ist eine Sicherheitsanalyse nach Rekrutierung von je 100 Patientinnen.

**Rekrutierung:** 36 Monate

**Behandlung:** **Experimenteller Arm:** Topotecan: 0,75 mg/m<sup>2</sup>/d, Tage 1-3 und Carboplatin: AUC 5 (nach Cockcroft und Gault Formel) am Tag 3 nach Topotecan, q 21d.

**Standardarm:** Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>/d, Tag 1 und Carboplatin: AUC 5 (nach Cockcroft und Gault Formel), Tag 1, q21d ODER Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup>/d, Tag 1 und 8 und Carboplatin AUC 4 (nach Cockcroft und Gault Formel), Tag 1, q 21d.

### **Einschlusskriterien:**

- Patientinnen mit histologisch oder zytologisch gesichertem Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom
- Rezidiv/Progress  $\geq 6$  Monate nach Abschluss einer platinhaltigen Primär- oder Sekundärtherapie (Tag 1 der letzten Therapie + Zykluslänge), auch nach Rezidivoperation (Abstand wenigstens 2 Wochen).  
*Definition Rezidiv:* Nachweis von messbarem oder nichtmessbarem Tumor nach RECIST-Kriterien durch ein bildgebendes Verfahren (ggf. vor Rezidivoperation) oder Anstieg des Tumormarkers CA-125 um das 2 fache des oberen Labornormalwertes der Klinik oder histologisch Sicherung des Tumorrezidives durch Biopsie oder Operation
- Vorbehandlung mit einem Taxan
- ECOG  $\leq 2$
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Ausreichende Knochenmarkfunktion, definiert als:
  - Leukozyten  $\geq 3,0 \times 10^9/l$  oder Granulozyten  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
  - Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$ ,
  - Hämoglobin  $\geq 9g/dl$  (ggf. nach Transfusion).
- Ausreichende renale Funktion, definiert als Serum-Kreatinin  $\leq 1,2$  x der oberen Grenze des Normbereichs oder berechnete Kreatinin-Clearance  $\geq 50ml/min$
- Ausreichende Leberfunktion, definiert als Serumbilirubin  $\leq 2,0mg/dl$ ; Transaminasen bis zum 3fachen des Normwerts oder bis zum 5fachen bei Lebermetastasen
- Falls indiziert, Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests und eine ausreichende Kontrazeption für gebärfähige Frauen
- Kooperationsbereitschaft, sich den Anforderungen der im Rahmen der Studie durchzuführenden Untersuchungen zu unterziehen
- schriftliche Einverständniserklärung der geschäftsfähigen Patientin

### **Ausschlusskriterien:**

- Patientinnen mit mehr als zwei Chemotherapieregimen als Therapie des Ovarialkarzinoms.
- Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Primär- oder Sekundärtherapie.
- Keine taxanhaltige Vortherapie.
- Kein Rezidiv-Nachweis durch ein bildgebendes Verfahren oder Tumormarker CA-125 oder Histologie der Rezidivoperation
- Gleichzeitige oder geplante Radiotherapie (Ausnahme: Schmerztherapie oder lokalisierte Knochenbestrahlung) oder andere antitumorale Begleittherapie.
- Zweitmalignom, welches die Gesamtprognose der Patientin beeinflusst.
- Patientinnen mit einer aktiven Infektion.
- Operation größeren Ausmaßes innerhalb der letzten 2 Wochen.
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit experimenteller Therapie, innerhalb von 30 Tagen vor Therapiebeginn.
- Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen auf Topotecan, Carboplatin, Paclitaxel, Gemcitabin oder einen der Hilfsstoffe in den Zubereitungen.
- Schwangerschaft, Stillzeit, keine ausreichende Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter.
- Personen, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnungen in einer Anstalt untergebracht wurden.

- Therapiedauer:** 6 Zyklen Kombinationschemotherapie. Bei Ansprechen auf die Therapie und guter Verträglichkeit kann die Therapie individuell bis zum Auftreten von Anzeichen einer Progression fortgeführt werden.
- Zielparameter:** **Primärziel:**  
Vergleich der progressionsfreien Überlebensrate nach 12 Monaten Nachbeobachtungszeit
- Sekundärziel:**  
Vergleich des Gesamtüberlebens, des Ansprechens, der Verträglichkeit der Therapie und der Lebensqualität
- Start:** 4. Quartal 2006
- Ende:** 2. Quartal 2009
- Protokoll:** In Übereinstimmung mit dem **Masterprotokoll** der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Krebshilfe e.V., Muster eines Studienprotokolls für Therapiestudien, Version vom 22. Mai 2003