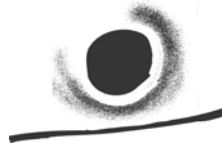


Finale Version
Deutsche Zusammenfassung des Prüfplans



Randomisierte, multizentrische, offene Phase IIa Studie mit zwei Dosisstufen des intraperitoneal infundierten trifunktionalen bispezifischen Antikörpers Removab® (anti-EpCAM x anti-CD3) an Patientinnen mit platinresistentem epithelalem Ovarialkarzinom zur Selektion der besseren Dosisstufe

(Randomized, multicenter, 2-dose-level, open-label, phase IIa study with the intraperitoneally infused trifunctional bispecific antibody removab® (anti-EpCAM x anti-CD3) to select the better dose level in platinum refractory epithelial ovarian cancer patients)

Eine Phase IIa Studie der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom, Deutschland

AGO-OVAR- 2.10

08 Dezember 2003 und Amendment Nr.1, vom 25 März 2004

Leiter der klinischen Prüfung

Prof. Dr. Uwe Wagner
Abteilung Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
Philipps-Universität Marburg
Pilgrimstein 3
D-35033 Marburg

Tel.: +49 (0) 6421 286-6221
Fax +49 (0) 6421 286-8969
E-Mail uwe.wagner@med.uni-marburg.de

AGO OVAR Studiensekretariat Marburg

Prof. Dr. Uwe Wagner
Helke Naujok, Ulrich Weitzel
Abteilung Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
Philipps-Universität Marburg
Pilgrimstein 3
D-35033 Marburg

Tel.: +49 (0) 6421 286-6490/6491
Fax +49 (0) 6421 286-6587
E-mail office-marburg@ago-ovar.de

Klinisches Monitoring

Schantl Pharma Service GmbH
Herderstr. 16
D-65185 Wiesbaden

Tel.: +49 (0) 611 1 666 1485
Fax: +49 (0) 611 1 666 1486
E-Mail: peter_schantl@t-online.de

Statistik

Dipl. Psych. Justine Rochon
Koordinierungszentrum für klinische Studien
Philipps-Universität Marburg
Robert-Koch-Str. 5
D-35037 Marburg

Tel.: +49 (0) 6421-286 6558
Fax +49 (0) 6421-286 6517
E-mail: rochon@med.uni-marburg.de

Studiendaten: 1 Q 2004 to 3 Q 2005

Die Studie einschließlich der Archivierung der Studienunterlagen wird gemäß des Prüfplans und unter Beachtung der Guten Klinischen Praxis, der Deklaration von Helsinki sowie anderen zutreffenden Regularien durchgeführt.

Vertraulichkeitserklärung

Die Information in diesem Prüfplan ist vertraulich und ist für die Verwendung durch die Prüfer vorgesehen. Sie ist Eigentum der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom und darf nicht kopiert oder an Personen weitergegeben werden, die nicht in die Studie gemäß des AGO Prüfplans OVAR-2.10 involviert sind, es sei denn, diese Personen sind durch eine Vertraulichkeitserklärung mit der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom zur Geheimhaltung verpflichtet.

Vorsitzender / Leiter der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. Uwe Wagner der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO)
Studiengruppe Ovarialkarzinom, Universität Marburg
Abteilung Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
Pilgrimstein 3
D-35037 Marburg

Beratendes Gremium:

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-
Universität 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. Meden, Frauenklinik, Diakonissenkrankenhaus, Rotenburg/Wümme
Prof. Dr. H.-G. Meerpohl, Frauenklinik der St.-Vincentius-Krankenhäuser Karlsruhe

Mitglieder der Studienkoordinationsgruppe Deutschland:

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, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken GmbH
Wiesbaden

Dr. M. Gropp, Frauenklinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

Dr. V. Heilmann, Universitäts-Frauenklinik Ulm

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

PD Dr. J. Huober, Universitäts-Frauenklinik Tübingen

PD Dr. C. Jackisch, Universitäts-Frauenklinik Marburg

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

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

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

ZUSAMMENFASSUNG DES PRÜFPLANS

Studientitel	Randomisierte, multizentrische, offene Phase IIa Studie mit zwei Dosisstufen des intraperitoneal infundierten trifunktionalen bispezifischen Antikörpers Removab® (anti-EpCAM x anti-CD3) an Patientinnen mit platinresistentem epitheliale Ovarialkarzinom zur Selektion der besseren Dosisstufe (Randomized, multicenter, 2-dose-level, open-label, phase IIa study with the intraperitoneally infused trifunctional bispecific antibody removab® (anti-EpCAM x anti-CD3) to select the better dose level in platinum refractory epithelial ovarian cancer patients)
Studiennummer	AGO Study OVAR- 2.10
Phase	IIa
Sponsor	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) Studiengruppe Ovarialkarzinom
LKP	Prof. Dr. Uwe Wagner
Studienbegründung	<p>Removab® gehört zu einer neuen Generation monoklonaler Antikörper. Im Gegensatz zu den herkömmlichen mono- oder bispezifischen Antikörpern hat der trifunktionale bispezifische Antikörper Removab® zwei unterschiedliche Antigenbindungsstellen und eine (dritte) funktionale Bindungsstelle. Removab® heftet sich mittels seiner EpCAM- (epithelial cell adhesion molecule) spezifischen Bindungsstelle effektiv an die Tumorzellen und mittels seiner CD3-spezifischen Bindungsstelle an die T-Zellen. EpCAM wird in mehr als 90% aller Ovarialkarzinome überexprimiert. Removab® aktiviert zusätzlich die Fc-gamma Rezeptor I und III positiven (FcγR⁺) Zellen mittels seiner speziellen Fc Region.</p> <p>Die intraperitoneale (i.p.) Infusion von Removab® an Patienten mit malignem Aszites zeigte einen therapeutischen Nutzen in einer klinischen Studie und in Heilversuchen. Der maligne Aszites wurde stark verringert und ein signifikanter Rückgang der malignen Tumorzellen (>log 5) im Aszites gezeigt. Neben dem palliativen Effekt der Reduktion des Aszitesvolumens deuten die Ergebnisse auf einen direkten antitumoralen Effekt von Removab® hin. Die lokale Anwendung von Removab® in den malignen Aszites bringt den Vorteil einer zielgerichteten Immuntherapie mit sich, da die Tumorzellen direkt im Peritoneum angegriffen werden.</p> <p>Die Sicherheitsdaten der bisherigen Phase I/II Studie zur Behandlung des Aszites bei 23 Ovarialkarzinom Patientinnen sprechen einer weiteren i.p. Anwendung nicht entgegen.</p> <p>Alle 23 Patientinnen hatten jeweils mindestens ein unerwünschtes Ereignis, das laut Prüfarzt mindestens möglicherweise mit Removab® zusammenhing. Fieber, Übelkeit und Erbrechen traten bei 19, 14 und 13 Patientinnen am häufigsten auf. 6 dieser Patientinnen hatten jeweils mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das nach Ansicht des Prüfarztes mindestens möglicherweise mit Removab® zusammenhing. Dies waren Hautinfektion und Darmverschluss bei jeweils 2 Patientinnen, sowie hämorrhagische Gastritis, Brustschmerz und abnorme Leberenzyme bei jeweils 1 Patientin. 6 Patientinnen starben, es wurde jedoch keiner dieser Todesfälle in Zusammenhang mit</p>

	<p>Removab[®] gebracht.</p> <p>Die maximal tolerierbare Dosis war laut Dose Steering Board bei 10-20-50-200-200 µg erreicht.</p> <p>Da in der Phase I keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung und auch keine klare Dosis-Toxizitätsbeziehung festgestellt wurde, sind hierfür weitere Untersuchungen notwendig.</p>
Studienzentren	Multizentrische europäische Studie (Deutschland, Belgien, Frankreich und Großbritannien)
Fallzahl	44 Patientinnen (22 pro Arm).
Studienziele	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <p>Selektion der besseren Dosisstufe basierend auf dem bestätigten Tumoransprechen.</p> <p>Ansprecher sind Patientinnen mit einem Gesamtansprechen (vollständiges Ansprechen [CR] und partielles Ansprechen [PR]) gemäß der Ansprech-Evaluationskriterien bei soliden Tumoren "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" [RECIST] Kriterien entsprechend der Beurteilung durch einen unabhängigen, verblindeten Gutachter.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit basierend auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschten Ereignissen (adverse events, AEs), - Auftretenshäufigkeit und Gründen für die Verschiebung oder den endgültigen Abbruch der Removab[®] Behandlung, - Sicherheitslaborwerten (Hämatologie mit Differentialblutbild, klinische Chemie, Koagulation und Urinanalyse), - Körperlicher Untersuchung, Vitalfunktionen, Röntgen Thorax, EKG. <p>Beurteilung der Effekte von Removab[®] basierend auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patientinnen mit stabiler Krankheit (stable disease, SD) gemäß RECIST - Qualitativem Ansprechen mittels Laparoskopie (nach Maßgabe des Prüfarztes an einwilligenden Patientinnen), - Disseminierten Tumorzellen im Knochenmark (nach Maßgabe des Prüfarztes an Patientinnen nach gesonderter Einwilligungserklärung). - Zeit bis zur Progression (TTP) (in der Post-Studien-Phase), - Gesamtüberleben (in der Post-Studien-Phase). <p>Beurteilung der nachfolgenden Krebstherapien (in der Post-Studien-Phase).</p> <p>Beurteilung der Human Anti-Maus Antikörper (HAMA)/human Anti-Ratten Antikörper (HARA) Serum Konzentration.</p> <p>Beurteilung der Pharmakokinetik basierend auf den Removab[®] Serum Konzentrationen (optional und nur in der höheren Dosisgruppe).</p> <p>Beurteilung der Pharmakodynamik basierend auf der Serum Konzentration der Cytokine (optional).</p> <p>Beurteilung von CA 125 und Vergleich der CA 125 Ansprechkriterien</p>

	mit den RECIST Kriterien.
Design	<p>Multizentrische randomisierte (1:1), offene Phase IIa Studie mit 2 Dosisstufen an Patientinnen mit platinresistentem epitheliale Ovarialkarzinom zur Selektion der besseren Dosisstufe.</p> <p>Removab[®] wird pro Patientin einmal in einer Dosisserie von 4 Dosen verabreicht (intraperitoneale Infusionen an den Tagen 0, 3, 7, und 10). Die Patientinnen werden nach dem Studienende lebenslang alle 2 Monate telefonisch oder ambulant nachverfolgt und die Zeit bis zur Progression und das Gesamtüberleben sowie etwaige neue Krebsbehandlungen dokumentiert.</p>
Randomisierung	Die Patientinnen werden per Randomisierung den beiden Dosisarmen im Verhältnis 1:1 zugewiesen.
Prüfmedikament	Removab [®] (anti-EpCAM x anti-CD3)
Dosis und Verabreichung	<p>Jede Patientin wird per Randomisierung einer der beiden folgenden Dosisstufen zugewiesen:</p> <p>Niedriger Dosisarm: 10-10-10-10 µg Hoher Dosisarm: 10-20-50-100 µg</p> <p>Removab[®] wird 4 Mal verabreicht (Tag 0, 3, 7 und 10).</p> <p>Um eine Behandlung am Wochenende zu vermeiden, muss die Studienbehandlung am Montag beginnen.</p> <p>Die 6-stündige i.p. Infusion wird mittels eines Katheters, einer Hohlnadel oder eines Port-Systems verabreicht.</p> <p>Vormedikation: 1000 mg Paracetamol 30 Minuten vor Beginn der Infusion. Zur besseren Verteilung des Antikörpers werden 500 ml NaCl Lösung 30 Minuten vor dem Beginn der Infusion i.p. verabreicht.</p> <p>An den Infusionstagen werden die Patientinnen für mindestens 24 Stunden hospitalisiert. Patientinnen, die weit entfernt vom Krankenhaus wohnen, können während der ganzen Verabreichungsdauer hospitalisiert bleiben.</p>
Dosisreduktion oder Verschiebung der Infusion	<p>Die Verabreichung von Removab[®] kann beim Auftreten relevanter unerwünschter Ereignisse (adverse events, AEs) verschoben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lebertoxizität Grad ≥ 3, bis zur Besserung auf mindestens Grad 2, – Fieber $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$. <p>Die gesamte Behandlungsdauer sollte 21 Tage nicht überschreiten. Dosisreduktionen sind nicht erlaubt.</p>
Studiendauer	<p>Nach der Voruntersuchung dauert die Studie für die Patientin 60 Tage im Falle von SD oder PD am Tag 60 und 90 Tage im Falle von CR oder PR am Tag 60.</p> <p>Nach Studienabschluss werden die Patientinnen lebenslang alle 2 Monate telefonisch oder ambulant nachverfolgt.</p> <p>Die Studie soll von Januar 2004 (erste Patientin erste Visite) bis Januar 2005 (letzte Patientin letzte Visite) stattfinden.</p> <p>Die folgenden Visiten finden statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Voruntersuchung: Tag -14 bis Tag -1

	<ul style="list-style-type: none">- Removab® Verabreichung: Tag 0, 3, 7 und 10- 3, bzw. 4 Nachuntersuchungen:<ul style="list-style-type: none">- Tag 18 (± 4),- Tag 30 (± 4),- Tag 60 (± 4) = Abschlußuntersuchung,- Tag 90 (nur bei Patientinnen mit CR oder PR).
Einschlusskriterien	<p>Frauen, die 18 Jahre oder älter sind.</p> <p>Histologisch bestätigtes epitheliales Ovarialkarzinom.</p> <p>Meßbare Krankheit.</p> <p>Datierte und unterschriebene Einwilligungserklärung.</p> <p>Eine oder zwei vorausgegangene Chemotherapien, von denen die letzte auf Platin basierte.</p> <p>Platinresistenz nach der ersten und/oder zweiten Chemotherapie (definiert als Progression [progressive disease, PD] oder behandlungsfreies Intervall ≤ 6 Monate nach dem Ende einer Chemotherapie, die auf Platin basierte).</p> <p>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status 0-2.</p> <p>Negativer Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen bei der Voruntersuchung.</p>

Ausschlusskriterien	<p>Akute oder chronische Infektion, die nach Einschätzung des Prüfers eine Studienteilnahme nicht erlaubt.</p> <p>Behandlung mit einem Studienmedikament, einer Krebs Chemo- oder Radiotherapie innerhalb der letzten 28 Tage (vor der ersten Removab[®] Infusion).</p> <p>Vorherige Behandlung mit einem monoklonalen Maus Antikörper.</p> <p>Bekannte oder vermutete Hypersensibilität gegenüber Removab[®] oder ähnlichen Antikörper.</p> <p>Zweite Malignanz innerhalb der letzten 5 Jahre. Nicht-invasive, nicht-melanomatöse Hautkarzinome sind erlaubt.</p> <p>Unzureichende Nierenfunktion (Kreatinin >1,5 x ULN).</p> <p>Unzureichende Leberfunktion (ASAT, ALAT, GGT >2,0 x ULN, bei Vorliegen von Lebermetastasen >5,0 x ULN; Bilirubin >1,5 x ULN).</p> <p>Thrombozyten <80.000 Zellen/mm³; Absolute Neutrophilenzahl <1.500 Zellen/mm³.</p> <p>Kachektische Patientinnen mit einem Körpergewicht <45 kg.</p> <p>Patientinnen, die eine parenterale Ernährung benötigen.</p> <p>Patientinnen mit einem Ileus innerhalb der letzten 30 Tage.</p> <p>Patientinnen mit einer lebensbedrohlichen Krankheit oder einer anderen schweren Erkrankung, die die Patientinnen, nach Ansicht des Prüfers, im Falle der Studienteilnahme einem Risiko über Gebühr aussetzen würde.</p> <p>Jede andere Kondition, die nach Ansicht des Prüfers im Falle der Studienteilnahme für die Patientin zu einem Risiko über Gebühr führen würde.</p> <p>Schwangere oder stillende Frauen, bzw. gebärfähige Frauen, die keine zuverlässige Form der Verhütung während und in den 3 Monaten nach der letzten Infusion praktizieren.</p> <p>Vorgeschichte eines Myokardinfarktes, eines kongestiven Herzversagen oder einer signifikanten kardialen Arrhythmie innerhalb der letzten 6 Monate.</p>
Statistische Methoden	<p>Die Hauptanalyse des primären Zielkriteriums (bestätigtes Tumoransprechen gemäß RECIST) basiert auf der intent-to-treat Population (ITT).</p> <p>Das primäre Zielkriterium wird deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Eine inferenzstatistische Prüfung auf Unterschiede zwischen den beiden Armen ist nicht geplant. Die Selektion der besseren Dosisstufe basiert auf dem Phase II Selektionsdesign (Simon et al. 1985). Derjenige Arm, in dem eine höhere Tumoransprechrage (= Anteil an Patientinnen mit bestätigter CR und PR) beobachtet wird, wird als der bessere Arm gewählt, unabhängig davon wie groß der Unterschied zwischen den beiden Armen ausfällt.</p> <p>Alle sekundären Kriterien werden deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Das Gesamtüberleben und TTP werden mittels Kaplan-Meier Methoden geschätzt.</p>

	Das Ansprechen gemäß CA 125 und das Ansprechen gemäß RECIST werden mittels eines Standard-Konkordanzmaßes verglichen, wobei die RECIST Kriterien als Goldstandard dienen.
--	---

Übersicht über die Untersuchungen (Die Behandlung sollte am Montag beginnen)

	Vorunter- suchung	Removab [®] Infusionen								Nachfolgeunter- suchungen				Post-Studien Untersuchungen
		-14 bis -1	0	1	3	4	7	8	10	11	18±4	30±4	60±4	90±4
	Tag Nr. Visiten Nr.	1	2	3	4	4	4	5	6	7	8	9		
Einwilligungserklärung	X													
Demographie und Grundcharakteristik	X													
Medizinische und Karzinom Vorgeschichte sowie ECOG	X													
Frühere Medikamente	X													
Körpergewicht	X								X	X	X			
Körperliche Untersuchung	X								X	X	X			
EKG, Thorax Röntgen	X													
EpCAM positive Tumorzellen	(X)													
CT oder MRT für RECIST Kriterien ¹	X										X	X ²		
Tumormarker CA 125	X	X ³								X	X	X ²		
Laparoskopie (optional)	(X)										(X)			
Tumorzellen im Knochenmark (optional)	(X)										(X)			
6-stündige Infusion (gemäß Randomisierung)		X		X		X		X						
Unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikamente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Sicherheitslabor	X ⁴	X ³	X	X ³	X	X ³	X	X ³	X	X	X	X	X	
Vitalfunktionen (Temperatur, Puls und Blutdruck)	X	X ³	X	X ³	X	X ³	X	X ³	X	X	X	X	X	
HAMA / HARA		X ²							X	X	X			
Pharmakodynamik (optional) ⁵		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)					
Pharmakokinetik (optional) ⁶		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)					
Gesamtüberleben, TTP und nachfolgende Krebstherapien														X

1 Falls eine vergleichbare CT/MRT Untersuchung innerhalb von 28 Tagen vorliegt, braucht sie bei der Voruntersuchung nicht mehr durchgeführt werden.

2 CT/MRT Untersuchung und CA 125 im Falle einer vollständigen oder partiellen Remission gemäß RECIST werden auch an Tag 90 untersucht.

3 Immer kurz vor dem Beginn der Removab[®] Infusion

4 Einschließlich Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen.

5 Pharmakodynamik (optional): An den Infusionstagen: kurz bevor und am Ende der Infusion (+ 1 h), und 24 h (±2 h) nach Beginn der Infusion zur Bestimmung der Cytokine im Serum.

6 Pharmakokinetik (Nur in der höheren Dosisgruppe, optional): kurz bevor und am Ende der Infusion (+ 1 h), und 24 h (±2 h) nach Beginn der Infusion zur Bestimmung der Removab[®] Serum Konzentration.

Unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikation werden während der ganzen Studie bis Tag 60 (Abschlussvisite) bei jeder Visite dokumentiert.