

# CALYPSO



## PROTOCOL: CALYPSO

### A Multi-National, Randomized, Phase III, GCI Intergroup Study Comparing Pegylated Liposomal Doxorubicin (CAELYX®) and Carboplatin vs. Paclitaxel and Carboplatin in Patients with Epithelial Ovarian Cancer in Late Relapse (>6 months)

EUDRACT # 2004-004456-39

Original Protocol: 01nov2004

Amendment No 1: 03mar2005

Amendment No 2: 11jul2005

<b>International Project Manager :</b>	<b>Brigitte NADEAU</b> Hôpital Hôtel-Dieu, Oncologie Médicale 1 place du Parvis Notre-Dame 75004 Paris, France email: bnadeau-vaissade@arcagy.org Tel: +33 (0)1 42 34 83 23 Fax: +33 (0)1 43 26 26 73
<b>Statistics Writing Committee:</b>	<b>Corneel COENS (EORTC)</b> <b>Rene de PONT CHRISTENSEN (NSGO)</b> <b>Val GEBSKI (ANZGOG)</b> <b>Max PARMAR (MRC)</b> <b>Jim PAUL (SGCTG)</b>
<b>Appointed Study Statistician:</b>	<b>Val GEBSKI (ANZGOG)</b> email: val@ctc.usyd.edu.au Tel: +61 2 9562 5000
<b>Sponsor :</b>	<b>ARCAGY</b> (Association de Recherche sur les Cancers dont Gynécologiques) Hôpital Hôtel-Dieu, Oncologie Médicale 1 place du Parvis Notre-Dame 75004 Paris, France
<b>Scientific Coordinator :</b>	<b>Pr Eric PUJADE-LAURINE, MD, PhD.</b> Hôtel-Dieu, Paris, FRANCE Tel: +33 (0) 1 42 34 83 23

The information contained in this protocol is confidential and is intended for the use of clinical investigators. It is the property of the sponsor or its subsidiaries and should not be copied by or distributed to persons not involved in the clinical investigation CALYPSO, unless such persons are bound by a confidentiality agreement with the sponsor or its subsidiaries. This document must not be altered, modified or deleted either in part or whole

**Multinationale, randomisierte klinische Prüfung der Phase III zum Vergleich von Pegyliertem Liposomalem Doxorubicin (Caelyx) plus Carboplatin mit Paclitaxel plus Carboplatin in der Therapie des Spätrezidivs eines Ovarialkarzinoms (nach > 6 Monaten) – eine Studie der GCIG -**

**Protokoll-Synopsis (deutsch)**

**AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR),  
Protokoll AGO-OVAR 2.9**

<p><b>Studienleiter (nach AMG)</b> Prof. Dr. U. Wagner Klinikum d. Philipps-Universität Marburg Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie Pilgrimstein 3 D-35037 Marburg</p> <p>Tel. 06421-286-6491 Fax 06421-286-6587 E-Mail: office-marburg@ago-ovar.de</p> <p><b>Studienkoordination</b> Prof. Dr. C. Jackisch Klinikum Offenbach Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Starkenburgring 66 63069 Offenbach</p> <p>Tel: 069-8405-3850 Fax 069-8405-4456 E-Mail: Christian.Jackisch@klinikum-offenbach.de</p>	<p><b>AGO-OVAR Studiensekretariat Wiesbaden</b> G. Elser, C. Ackermann, A. Krüger HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik Ludwig-Erhard-Str.100 D-65199 Wiesbaden</p> <p>Tel. 0611-43-3203 Fax 0611-43-3205 E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de</p>
<p><b>Monitoring</b> Schantl Pharma Service GmbH Herderstrasse 16 D-65185 Wiesbaden</p> <p>Tel. 0611-16 66 14 85 Fax 0611-16 66 14 86</p> <p>E-Mail: peter.schantl@schantlpharmaservice.de</p>	<p><b>KKS Marburg</b> Koordinierungszentrum für Klinische Studien Klinikum d. Philipps-Universität Marburg Dr. Nicole Burchardi Robert-Koch-Strasse 5 D-35037 Marburg Tel. 06421-286-6558 Fax 06421-286-6517 E-Mail: Nicole.Burchardi@med.uni-marburg.de</p>

**Die in diesem Protokoll enthaltenen Angaben sind vertraulich und nur für klinische Prüfarzte bestimmt.**

Sponsor: AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR)

The information contained in this protocol is confidential and is intended for the use of clinical investigators. It is the property of the AGO-Study Group Ovarian Cancer its sponsor or its subsidiaries and should not be copied by or distributed to persons not involved in the clinical investigation AGO-OVAR-Protocol OVAR 2.9, unless such persons are bound by a confidentiality agreement with the AGO Ovarian Cancer-Study Group.



## EINSCHLUSSKRITERIEN

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mindestalter 18 Jahre</li><li>- Histologische Diagnose eines Ovariakarzinomes, oder Tubenkarzinomes oder extraovarielles papillär-seröses Karzinom</li><li>- messbarer (Target Läsion) oder evaluierbarer (Non-Target Läsion) Tumor (nach RECIST-Kriterien) oder anhand des CA-125-Werts bestimmbare Tumoraktivität (GCIG-Kriterien) oder histologisch gesicherte Rezidivdiagnose</li><li>- Tumorprogression nach einem progressionsfreien Intervall &gt; 6 Monate nach einer platinhaltigen First-Line- bzw. Second-Line-Therapie. Die Patientinnen sollten mit einem Taxan behandelt worden sein.</li><li>- Allgemeinzustand gemäß ECOG <math>\leq</math> 2</li><li>- Geschätzte Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen</li><li>- angemessene hämatologische, renale und hepatische Funktion gemäß der folgenden Definitionen:<ul style="list-style-type: none"><li>• Leukozytenzahl <math>\geq 3,0 \times 10^9/l</math> oder Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li><li>• Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li><li>• Hämoglobin &gt; 6 mmol/l (&gt; 10,0 mg/dl)</li><li>• Gesamtbilirubin <math>\leq 2 \times</math> oberer Normwert</li><li>• Geschätzte GFR <math>\geq 40</math> ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel</li></ul></li><li>- Aufklärungsgespräch durch zuständigen Prüfarzt, vollständiges Verständnis der Bedeutung der Studienteilnahme und der Nachteile infolge der Studienteilnahme seitens der Patientin und Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung der Patientin vor Beginn der Studienverfahren</li><li>- Die Patientenaufklärung muss erfolgt und die Zustimmung schriftlich eingeholt sein.</li><li>- Geographische Nähe zum Studienzentrum für die Behandlung und der Nachbeobachtung</li></ul>
---------------------	--

## AUSSCHLUSSKRITERIEN

Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovarialtumoren mit geringem Malignitätspotenzial (Borderline-Tumoren)</li> <li>- Nichtepitheliale Tumoren oder epitheliale / nichtepitheliale Mischtumoren (z. B. Müller-Mischtumoren) der Ovarien</li> <li>- Frühere Strahlentherapie</li> <li>- Frühere Diagnose eines malignen Prozesses (ausgenommen das Carcinoma in situ der Zervix und das adäquat behandelte Basalzellkarzinom der Haut)</li> <li>- Darmobstruktion, Subileus oder Vorliegen von symptomatischen Hirnmetastasen</li> <li>- Vorbestehende motorische oder sensorische Neuropathie oder Symptome Grad &gt; 1 nach der CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Event</i>) des NCI (<i>National Cancer Institute</i>)</li> <li>- Anamnestisch bekannte dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation &gt; 2, selbst bei medikamentöser Kontrolle), anamnestisch bekannter Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate (klinisch oder elektrokardiographisch gesichert), Vorhof- oder Kammerarrhythmien in der Anamnese</li> <li>- Vorliegen einer schweren, akuten Infektion</li> <li>- Gleichzeitiges Vorliegen von schweren medizinischen Problemen, die nicht mit der Krebserkrankung in Zusammenhang stehen, die die absolute Einhaltung der Studienverfahren erheblich einschränken oder die Patientin bei der Teilnahme an der klinischen Prüfung einem sehr hohen Risiko aussetzen würden oder die die Lebenserwartung verringern würden</li> <li>- Anamnestisch bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Cremophor EL-haltigen Präparaten (Cyclosporin oder Vitamin K) und/oder bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Agenzien, die chemisch mit Paclitaxel, Carboplatin oder Caelyx verwandt sind</li> <li>- Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die keine angemessenen Verhütungsmittel verwenden.</li> <li>- Gleichzeitige Anwendung anderer Zytostatika oder einer Hormontherapie oder gleichzeitige Strahlentherapie während der Behandlungsphase der klinischen Prüfung (zulässig sind eine <u>Hormonersatz</u>therapie sowie die Anwendung steroidalder Antiemetika)</li> <li>- Demenz oder klinisch relevante Veränderung des Mentalstatus, die die Compliance der Patientin einschränken oder ihr Verständnis des Aufklärungsgesprächs beeinträchtigen könnten</li> </ul>
---------------------	---

## 1.1 STRATIFIZIERUNG UND RANDOMISIERUNG

Die Stratifizierung der Patientinnen erfolgt nach folgenden prognostischen Faktoren:

### A **Therapiefreies Intervall seit dem letzten Chemotherapiezyklus**

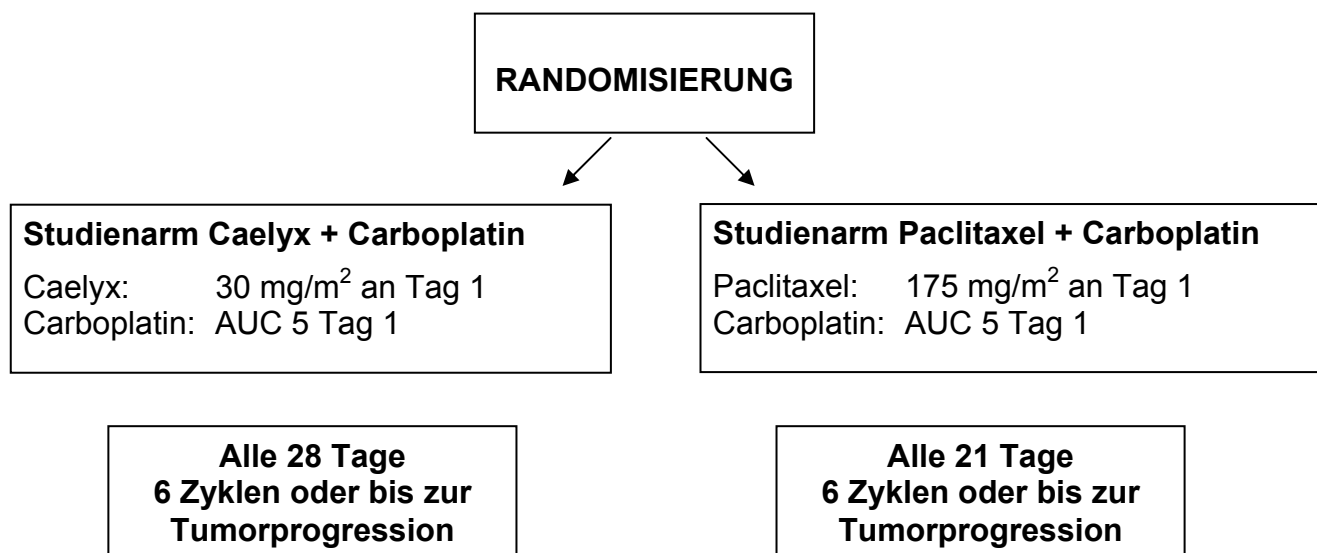
- 6–12 Monate
- versus > 12 Monate

### B **messbare Läsion**

- Ja
- Nein

### C **Zentrum**

## 1.2 STUDIENDESIGN UND RANDOMISIERUNG



Bei Eignung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung füllt der Prüfarzt den Meldebogen aus unter Angabe der Patienteninitialen, des Geburtsdatums, der prognostische Faktoren und des geplanten Therapiebeginns. Der Meldebogen enthält eine Erklärung, dass die Eignungskriterien überprüft wurden und dass demnach eine Aufnahme der Patientin in die Studie gerechtfertigt ist. Nach Unterzeichnung des Meldebogens faxt der Prüfarzt diesen an das Studiensekretariat, das von jeder Gruppe benannt wurde. Die Gruppe leitet es dann an den Sponsor weiter. Das Ergebnis der Randomisierung wird per Fax an den Prüfarzt übermittelt.

Die Randomisierung erfolgt unter Verwendung zufallsgenerierter permutierter Blöcke mit fester Blockgröße.

### 1.3 FLUSSDIAGRAMM ZUR PATIENTENEVALUIERUNG

Parameter	Eignung	Sicherheit	Wirksamkeit	Wirksamkeit
	<b>Baseline</b> Innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung	<b>Vor jedem Therapiezyklus bei Beendigung der Therapie</b> (bis zu 3 Tage vor Zyklusbeginn) (21 bis 45 Tage nach letzter applizierter Dosis)	<b>Verlaufsbe- urteilung Während der Therapie</b> zu einem festgelegten Zeitpunkt <u>alle 3 Monate</u>	<b>Follow-up</b> Über einen Zeitraum von 2 Jahren nach Therapiebeginn <u>alle 3 Monate</u> , danach (bis 5 Jahre nach Therapiebeginn) alle 6 Monate
Patienteninformation und Einwilligungserklärung	X			
Allgemeinbefinden (ECOG)	X	X	X	X
Größe	X			
Gewicht	X	X		
Kardiale Funktion	X <sup>a</sup>	X <sup>h</sup>		
Anamnese	X			
Vollständige körperliche Untersuchung	X	X	X	X
Blutbild <sup>b</sup>	X	X		
Serumkreatinin	X	X		
Glomeruläre Filtrationsrate <sup>c</sup>	X	X <sup>j</sup>		
Bilirubin	X			
Erfassung von Symptomen/ unerwünschten Ereignissen	X	X	X	X
CA-125 <sup>d</sup>	X	X <sup>d</sup>	X	X
Radiologische Untersuchung <sup>e</sup>	X		X	X <sup>i</sup>
Lebensqualität (QoL) <sup>f</sup>	X		X <sup>f</sup>	X <sup>f</sup>
Schwangerschaftstest <sup>g</sup>	X	X		

- a: Kardiale Funktion – Bestimmung Baseline  
- für alle Patientinnen: Elektrokardiogramm  
- für Patientinnen im Caelyx-Carboplatin Arm: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- b: Hämoglobin, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten.
- c: Berechnete glomeruläre Filtrationsrate (nach der Cockcroft-Gault-Formel).
- d: Bestimmung des CA-125-Werts vor jedem Therapiezyklus entsprechend den Richtlinien am Zentrum alle 3 Monate während der Behandlung und während der Nachbeobachtung.
- e: Läsionsabhängig (Target/Non-Target): Röntgenuntersuchung, CT, Ultraschalluntersuchung oder MRT Baseline sowie, falls erforderlich, während der Nachbeobachtung entsprechend den Richtlinien am Zentrum. Eine Remission (CR oder PR nach den RECIST-Kriterien) muss durch eine zweite Untersuchung im Abstand von mindestens 4 Wochen nach Feststellen der CR oder PF bestätigt werden.
- f: Fragebogen zur Lebensqualität: EORTC QLQ C-30 Version 3.0 und OV-28 Version 1.0: Baseline und alle 3 Monate während des ersten Jahres ab Therapiebeginn.
- g: Schwangerschaftstest (Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest), sofern indiziert.
- h: Kardiale Funktion – Untersuchung während der Therapie:  
- Paclitaxel-Carboplatin Arm: Bei Vorliegen von klinischen Symptomen einer Arrhythmie oder einer Herzerkrankung  
- Caelyx-Carboplatin Arm: EKG routinemäßig (nur bei klinischer Symptomatik), LVEF vor jedem Zyklus falls eine kumulative Anthrazyklindosis 450 mg/m<sup>2</sup> überschritten werden sollte.
- i: Die Durchführung bildgebender Verfahren ist während der Nachbeobachtung fakultativ und abhängig von der klinischen Indikation
- j: GFR nach Beendigung der Therapie nochmals bestimmen.

**Hinweis:** Der erste Zyklus der Studientherapie muss innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung, spätestens jedoch 4 Wochen nach Enrolment beginnen. Vor jedem Therapiezyklus müssen alle Dosierungen unter Berücksichtigung der aktuellen Körperoberfläche und der glomerulären Filtrationsrate (Cockcroft-Gault-Formel) **neu berechnet werden.**

### 3. RATIONALE

Die heutige Standardtherapie für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom und einem Rezidiv > 6 Monate nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie ist die Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin. Die Daten aus der Studie ICON4/OVAR 2.2 haben gezeigt, dass die Kombination das Überleben gegenüber der Monotherapie mit Carboplatin verbessert. Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx) ist eine neue aktive Substanz, die viel versprechende Resultate in der Second-line Therapie des Ovarialkarzinoms zeigte.

*[Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al. Lancet, 2003; 361:2099-106. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial.]*

Insbesondere profitierten Patientinnen mit einem Spätrezidiv eines Ovarialkarzinoms (> 6 Monate), die in einer großen randomisierten Studie Caelyx erhielten, durch ein signifikant besseres Überleben, gegenüber den Patientinnen die im Kontrollarm Topotecan behandelt wurden.

*[Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al. J Clin Oncol, 2001 14: 3312-22. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan.]*

In Anbetracht dessen, dass die Effektivität von Topotecan der von Paclitaxel in derselben Patientenpopulation entspricht, wird davon ausgegangen, dass Caelyx mindestens so wirkungsvoll ist wie Paclitaxel bei Patienten mit Spätrezidiv des Ovarialkarzinoms. In einer großen Phase II Studie mit derselben Patientenpopulation konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Caelyx mit Carboplatin sicher und wirkungsvoll ist, eine hohe Ansprechrates wie auch ein verlängertes progressionsfreies und Gesamtüberleben zeigte.

*[JM Ferrero , B Weber, D Lepille et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2004, 23 abstr . Caelyx (Ca) and Carboplatin (Pa) in patients with advanced ovarian cancer in late relapse (> 6 months) (AOCLR): Late results of a GINECO phase II trial.]*

In dieser groß angelegten, randomisierten Phase-III Studie soll geprüft werden, ob die Kombinationstherapie mit Caelyx und Carboplatin der bisherigen Standardtherapie mit Paclitaxel und Carboplatin überlegen ist.



## 5.3 DEFINITION DER PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN ZIELKRITEREN

### Primäres Zielkriterium

#### **Progressionsfreie Zeit**

Die progressionsfreie Zeit wird für alle Patienten vom Datum des Studieneintritts bis zum Datum der Progression oder dem Tod, welches auch immer zuerst auftritt, berechnet.

**Patienten sollten nach Beendigung der protokollgemäßen Behandlung bis zur ersten dokumentierten Progression keine Therapie erhalten**

### Sekundäre Zielkriterien

#### **Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben wird vom Datum des Studieneintritts bis zum Datum des Todes, unabhängig von der Todesursache, berechnet.

#### **Toxizitäten**

Die Toxizitäten werden für alle Patienten die mindestens einen Zyklus der Chemotherapie erhalten haben, analysiert.

Zur Einschätzung und Berichterstattung werden die CTC-Kriterien (CTCAE) des National Institute of Health, National Cancer Institute der Vereinigten Staaten von America (NCI) (CTCAE Version 3.0) eingesetzt.

#### **Lebensqualität**

Die Lebensqualität wird mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C-30 und OV-28 erhoben. Zur Auswertung beider Fragebögen wird das Scoring Manuals der EORTC Quality of Life Unit herangezogen.

Eine schriftliche Erklärung der EORTC-Quality of Life Unit, dass die Fragebögen QLQ C-30 Version 3.0 und OV-28 Version 1.0 durch den wissenschaftlichen Koordinator der führenden Studiengruppe verwendet werden dürfen, liegt vor.

## 7.1 STUDIENDESIGN

Dies ist eine open-label, multinationale, randomisierte klinische Prüfung der Phase III zum Vergleich von Pegylierten Liposomalenen Doxorubicin (Caelyx) plus Carboplatin mit Paclitaxel plus Carboplatin in der Therapie des Spätrezidivs eines Ovarialkarzinoms (nach > 6 Monaten).

Die Randomisierung erfolgt in einen der beiden Behandlungsarme

### Dosierung

#### Studienarm CAELYX-CARBOPLATIN Intervall 4 Wochen

**Caelyx 30 mg/m<sup>2</sup> (max. 60 mg)** 60 minütige i.v. Infusion in 250 ml Glucose 5% gefolgt von **Carboplatin AUC 5 (max. 800 mg)** als 30 minütige i.v. Infusion Tag 1.

Caelyx sollte mit einer langsamen Infusionsgeschwindigkeit begonnen werden, um Hypersensitivitätsreaktionen zu vermeiden.

#### Antiemetische Medikation bei Caelyx/Carboplatin

Substanz	Dosis		Zeitpunkt
Dexamethason	20 mg	IV	30 Minuten vor Caelyx
5HT <sub>3</sub> Antagonist *	Single dose	IV	30 Minuten vor Caelyx

\*Alternative Substanzen derselben Klasse können verwendet werden

#### Studienarm PACLITAXEL-CARBOPLATIN Intervall 3 Wochen

**Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (max. 350 mg)** 3 stündige i.v. Infusion in 1000 ml NaCl Lösung gefolgt von **Carboplatin AUC 5 (max. 800 mg)** als 30 minütige i.v. Infusion an Tag 1.

#### Prämedikation Paclitaxel/Carboplatin

Substanz	Dosis		Zeitpunkt
Dexamethason	20 mg	IV	30 Minuten vor Paclitaxel
Clemastin	2 mg	IV	30 Minuten vor Paclitaxel
Ranitidin	50 mg	IV	30 Minuten vor Paclitaxel
5HT <sub>3</sub> Antagonist *	Single dose	IV	30 Minuten vor Paclitaxel

\*Alternative Substanzen derselben Klasse können verwendet werden

### Carboplatin Berechnung anhand der Calvert Formel

Carboplatin Dosis (mg) = (Ziel AUC) x (GFR + 25)

Die glomeruläre Filtrationsrate wird nach der Cockcroft-Gault Formel berechnet.

### Cockcroft-Gault Formel

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight in kg}}{72 \times \text{Serumcreatinine [mg/dl]}} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$
$$72 \times \text{Serumcreatinine [\mu\text{mmol/l}]} \times 0.0113$$

Bei Patientinnen mit einer Krankheitsstabilisierung oder einer Partiellen Response nach 6 Zyklen, kann die Therapie darüber hinaus bis zur Progression oder dem Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

## 10.3 DOSISMODIFIKATIONEN

### 10.3.1 Dosis Level zur Modifikation der Dosen von Caelyx, Paclitaxel und Carboplatin nach dem 1.Zyklus abhängig von der Toxizität.

Drug	Dose level			
	-1	0	+1	+2
Caelyx	25 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>		40 mg/m <sup>2</sup>
Paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup>	175 mg/m <sup>2</sup>		
Carboplatin	AUC 4	AUC 5	AUC 6	

#### Dosisreduktion

Eine Dosisreduktion ist in Abhängigkeit der hämatologischen u./od. nicht-hämatologischen Toxizität vorzunehmen. Eine Re-Eskalation in den Folgezyklen ist nicht erlaubt.

Falls Caelyx oder Paclitaxel in der Dosierung Level -1 bei adäquater supportiver Therapie und/oder Intervallverlängerung die Notwendigkeit einer weiteren Dosisreduktion erfordert, wird Caelyx oder Paclitaxel für den weiteren Therapieverlauf weggelassen und die Behandlung wird mit Carboplatin mono fortgeführt.

Sollte auch die Carboplatin mono Dosis in Level -1 nicht toleriert werden, ist die Studientherapie zu beenden (off protocol); die Patientin bleibt in der Nachbeobachtung. Die weitere Therapie liegt im Ermessen des Prüfarztes.

#### Dosiseskalation von Carboplatin (AUC 6, Dosis Level +1)

erlaubt ab Zyklus 2, wenn keine der folgenden Kriterien aufgetreten ist

- Grad 3 oder 4 hämatologische Toxizität
- febrile Neutropenie, Infektion oder schwere Blutungen
- keine Erholung der hämatologischen Toxizität im geplanten Intervall
- Nicht-hämatologische Toxizität > Grad 2 mit Ausnahme von Alopezie oder Übelkeit/Erbrechen

#### Dosiseskalation von Caelyx (40 mg/m<sup>2</sup>, Dosislevel + 2)

erlaubt, wenn im Caelyx Behandlungsarm Carboplatin (AUC 6, Dosis Level +1) und Caelyx 30 mg/m<sup>2</sup> gegeben werden konnte, und keine der folgenden Kriterien auftrat:

- Grad 3 oder 4 hämatologische Toxizität
- febrile Neutropenie, Infektion oder schwere Blutungen
- keine Erholung der hämatologischen Toxizität im geplanten Intervall
- Nicht-hämatologische Toxizität > Grad 2 mit Ausnahme von Alopezie oder Übelkeit/Erbrechen
- Mukositis, Parästhesien oder PPE (palmar-plantare Erythrodysesthesie) > Grad 1

## Ausführliche Definitionen zur Dosismodifikation

siehe Protokoll Kapitel 10.3 Seite 37 - 41

## **VORZEITIGE BEENDIGUNG DER STUDIENBEHANDLUNG BEI:**

- Progression
- Verschlechterung der Krankheit oder andere Gründe die den Gesundheitsstatus beeinflussen könnten und das Absetzen der Therapie erfordert
- nicht akzeptable Toxizitäten
- Wunsch der Patientin die Behandlung zu beenden
- Wunsch der Patientin die Einverständniserklärung zurückzunehmen

## **STUDIENMEDIKATION**

Alle Substanzen werden zur Verfügung gestellt.