

Studientitel	Behandlung des Palmo-Plantaren-Erythems (PPE) in der gynäkologischen Onkologie mit Mapisal® - eine interventionelle, prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie in Zusammenarbeit der AGO und NOGGO Studiengruppe
Studiencode	AGO-PRO 2 / Mapisal
Sponsor	AGO Research GmbH AGO Studiengruppe Kaiser-Friedrich-Ring 71 65185 Wiesbaden Deutschland
Studienleiter	Prof. Dr. med. Felix Hilpert Onkologisches Therapiezentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem Moorkamp 2-6 20357 Hamburg Deutschland Tel: +49 (0) 40-44 190 550 Fax: +49 (0) 40-44 190 554 hilpert@mammazentrum.eu
Klinische Prüfung nach	§23b MPG (Medizinproduktegesetz)
Anzahl der Zentren	35
Land	Deutschland
Anzahl der Patientinnen	167
Indikation	Patientinnen mit Mammakarzinom oder soliden gynäkologischen Tumoren, die unter einer systemischen PLD (pegyliertes liposomales Doxorubin) Therapie ein PPE Grad II/III entwickelt haben.
Studiendesign	Eine interventionelle, prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie.

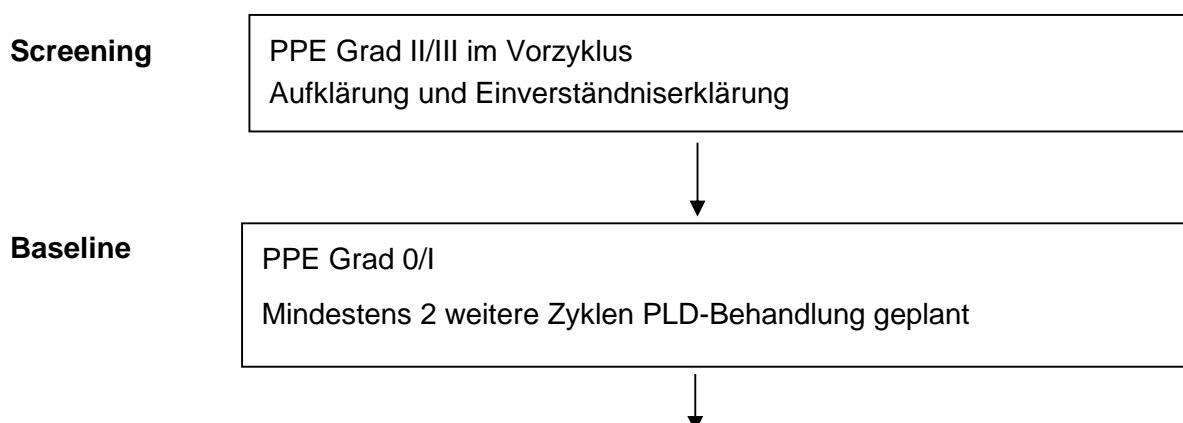
Prüfprodukt / Placebo	Mapisal® / Placebo
Behandlungsstrategie	<p>Kontroll- und experimentelle Gruppe</p> <p>Die Mapisal®-Creme bzw. das Placebo wird auf die Füße und die Hände aufgetragen; die Anwendung startet am ersten Tag der Chemotherapie.</p> <p><u>Anwendung an den Füßen</u></p> <p>Mapisal®/Placebo wird 3 x täglich auf jeden Fuß aufgetragen (ca. 2 cm langer Salbenstrang) und einmassiert, bis sie vollständig eingezogen ist.</p> <p><u>Anwendung an den Händen</u></p> <p>Mapisal®/Placebo wird mindestens 3 x täglich auf die Hände, besonders auf die Handinnenflächen, aufgetragen (ca. 2 cm langer Salbenstrang) und einmassiert, bis sie vollständig eingezogen ist.</p> <p>Wiederholung nach jedem Händewaschen und nach jeder mechanischen Beanspruchung, z.B. durch Hausarbeit, Gartenarbeit aber auch intensives Klatschen oder ähnliches.</p> <p>Falls die PPE auch an anderen Körperregionen auftritt, wird dasselbe Behandlungsschema angewandt.</p> <p>Eine gleichzeitige Verwendung anderer Cremes an Händen und Füßen während der Behandlungszeit ist nicht erlaubt.</p>
Verblindung	Patientinnen, alle Prüfarzte, Biometriker, Monitore und Studienkoordinatoren sind verblindet (doppelblind).

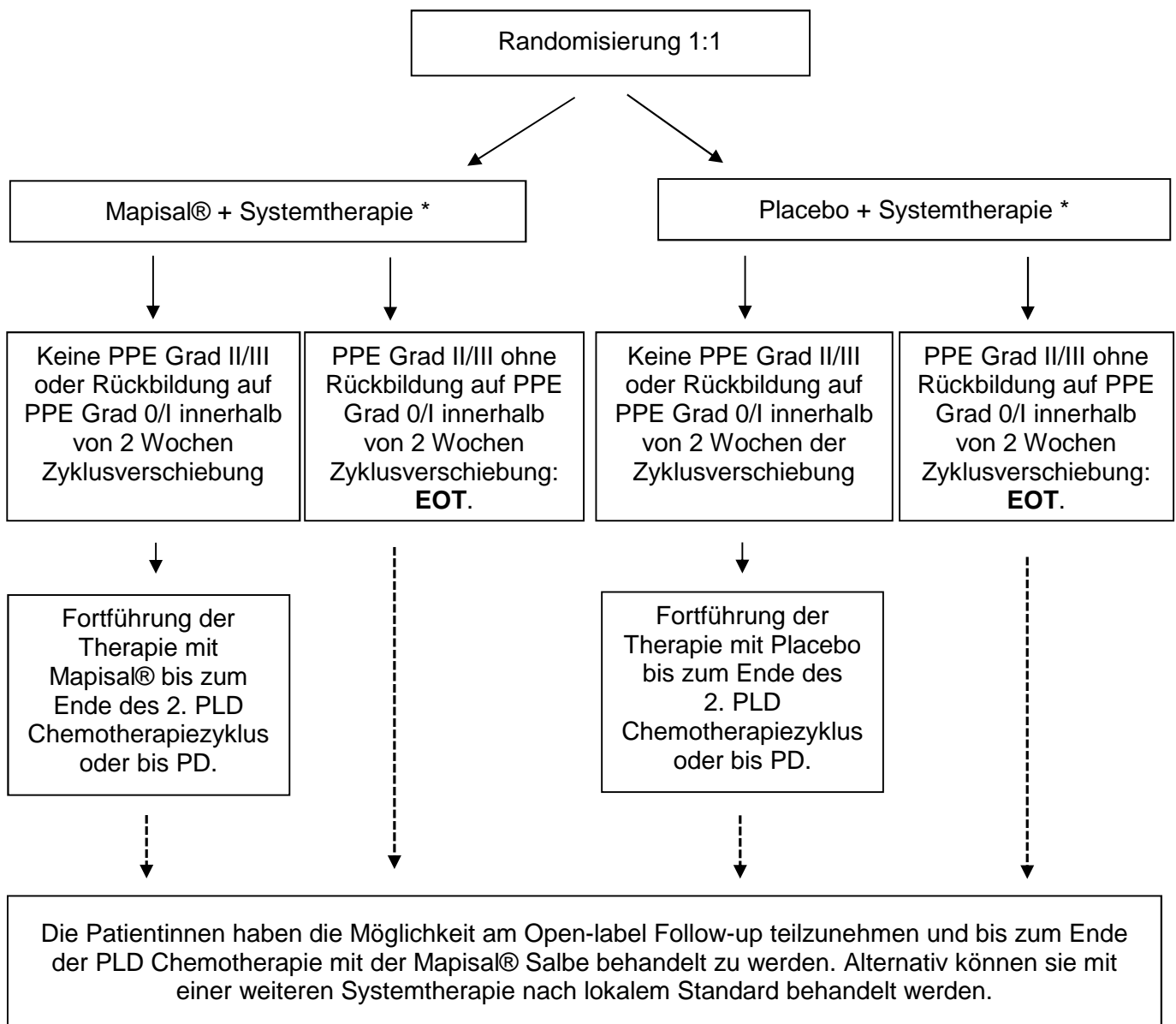
Randomisierung	<p>Die Randomisierung wird zentral durch das Koordinierungszentrum für Klinische Studien in Marburg durchgeführt. Die Randomisierung einer teilnahmeberechtigten Patientin kann durchgeführt werden, wenn alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind. Die Chance für die Randomisierung in die Kontroll- oder experimentelle Gruppe ist 1:1.</p> <p>Stratifizierung nach folgendem Faktor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schweregrad der vor Randomisierung aufgetretenen PPE II vs III - geplante Chemotherapiegabe alle 3 vs 4 Wochen
Behandlungsdauer (Mapisal® / Placebo) pro Patientin	Bis zum Ende des 2. PLD Chemotherapiezyklus nach der Randomisierung
Ziele	Das Ziel dieser klinischen Prüfung ist es, die Wirksamkeit von Mapisal® bei der Behandlung einer PLD-induzierten PPE bei Patientinnen mit Mammakarzinom oder soliden gynäkologischen Tumoren gegenüber einer Placebo-Creme zu evaluieren.
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung 2. Alter \geq 18 Jahre 3. Mammakarzinom oder solide gynäkologische Tumoren mit der Notwendigkeit einer systemischen Therapie 4. Systemische Therapie mit einer PLD-haltigen Mono- oder Kombinationschemotherapie 5. Auftreten einer PPE Grad II oder III (CTCAE v4.03) im vorherigen Zyklus der PLD-Behandlung, welche bei der Baseline Visite Grad 0 / I erreicht hat 6. Bei Studieneinschluss noch mindestens 2 Zyklen PLD-Behandlung geplant 7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor der Behandlung einen negativen Serum-Schwangerschaftstest oder einen negativen Urin-Schwangerschaftstest nachweisen und einer hoch effektiven Methode der Empfängnisverhütung zustimmen, entweder durch Praktizieren von Abstinenz oder durch Verwendung von mindestens zwei Methoden der Empfängnisverhütung ab dem Zeitpunkt der Einwilligung bis zum Ende der Studie. Wenn Abstinenz nicht praktiziert wird, dann sollte eine Kombination einer hormonalen (z.B. orales Kontrazeptiv) und eine Barrieremethode (z.B. Kondom oder Diaphragma) angewendet werden. 8. Die Patientin ist in der Lage die Bedeutung der Studie zu verstehen und die Studienvisiten wahrzunehmen.

Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dermatologische Erkrankungen im Bereich der Hände und/oder Füße, die das Ergebnis der Studie beeinflussen könnten, wie Neurodermitis, Ekzeme, Mykosen, Psoriasis vulgaris, Pustulosen, virale und bakterielle Infektionen, Kollagenosen, Genodermatosen, Rosacea, Erythema multiforme, Urticaria, Epidermolysis bullosa, Perniones, Vitiligo 2. Schwangere oder stillende Frauen 3. Aktuelle Teilnahme (oder innerhalb der letzten 2 Monate) an einer anderen klinischen Studie zur Behandlung von PPE 4. Gleichzeitiger Beginn einer Behandlung mit anderen Präparaten zur Behandlung der PPE oder Benutzung von Präparaten zur Prophylaxe einer PPE 5. Vorherige Behandlung mit Mapisal® innerhalb von 2 Monaten vor der Baseline Visite 6. Bekannte Allergie auf Inhaltsstoffe von Mapisal® oder des Placebos
Primärer Endpunkt	Inzidenz von Grad II/III PPE unter Anwendung von Mapisal® im Vergleich zum Placebo während der folgenden 2 PLD-Chemotherapiezyklen.
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Durchführbarkeit einer systemischen Therapie bei Patientinnen mit PPE <ul style="list-style-type: none"> - Inzidenzen von PPE-assoziierten Dosisreduktionen / Intervallverlängerungen und Therapieabbrüchen während der 2 PLD-Chemotherapiezyklen nach Randomisierung • Inzidenz aller PPE-Grad \geq I während der 2 PLD-Chemotherapiezyklen nach Randomisierung • Anteil und zeitlicher Ablauf von PPE-Progressionen • Patient-reported endpoints (PRO): Vergleich der 3 Subdomänen des Skindex-16 zu Visite 3 vor Gabe der Chemotherapie zwischen den Behandlungsgruppen sowie im Zeitverlauf über die Visiten 1-5

Statistische Analyse	<p>Der primäre Endpunkt "Inzidenz von Grad II/III PPE während der folgenden 2 PLD-Chemotherapiezyklen" wird mittels eines Wald-Tests aus einem generalisierten gemischten Modell mit logit-Link, welches die Behandlungsgruppe und die Stratifikationsfaktoren als feste Effekte und das Zentrum als zufälligen Effekt berücksichtigt, zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. In einem 2-stufigen gruppensequentiellen Verfahren gemäß O'Brien und Fleming wird eine Zwischenanalyse mit evtl. frühzeitigem Stopp wegen Futility oder Nachweis der Effektivität nach Beobachtung des Hauptzielkriteriums bei 60 Patientinnen durchgeführt. Die finale Auswertung findet nach der Beobachtung des Hauptzielkriteriums bei allen randomisierten Patientinnen statt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte werden mit adäquaten statistischen Methoden analysiert.</p>
Studiendauer	<p>Rekrutierung (Monate): max. 24</p> <p>Behandlungsdauer pro Patientin (Monate): bis zu 3</p> <p>Erwartete Studiendauer inkl. Vorbereitung und Analyse (Monate): max. 46</p>
Open-label Follow-Up	<p>Die Patientinnen haben die Möglichkeit am Open-label Follow-up teilzunehmen und bis zum Ende der PLD Chemotherapie mit der Mapisal® Salbe behandelt zu werden. Alternativ können sie mit einer weiteren Systemtherapie nach lokalem Standard behandelt werden.</p>

Abbildung 1: Flow chart der AGO-PRO 2 / Mapisal Studie





*Systemtherapie: PLD Chemotherapie; Mono- oder in Kombination, geplant alle 3 oder 4 Wochen

Tabelle 1: Übersicht zum Studienablauf

	V0 Screening	V1 Baseline Der erste Tag des nächsten Chemotherapie- zyklus	V2 2 Wochen nach V1 (+/- 2 Tage)	V3 Der erste Tag des nächsten Chemotherapie- zyklus	V4 2 Wochen nach V3 (+/- 2 Tage)	V5 (EoT) 4 Wochen nach V3 ^e (+/- 2 Tage)	Open-label Follow-up Der erste Tag des nächsten Chemotherapie- zyklus
Einwilligungserklärung	x						
Ein-/Ausschlusskriterien		x					
Registrierung	x						
Randomisierung		x					
Schwangerschaftstest (falls Patientin im gebärfähigen Alter)		x					
Körperliche Untersuchung: Kontrolle PPE	x ^a	x ^b	x	x	x	x	
Patiententagebuch + QoL (Skindex 16)		x	x	x	x	x	
Ausgabe/-Rücknahme des Medizinproduktes		x ^c		x		x ^d	
Systemtherapie		x		x			
Open-label FUP Mapisal®							x
AEs/SAEs ^f	x	x	x	x	x	x	

^a PPE Grad II/III im Vorzyklus

^b PPE Grad 0/I

^c die erste Anwendung von Mapisal®/Placebo an den Füßen und Händen findet zusammen mit der ersten Applikation der Chemotherapie statt

^d nur die Patientinnen, die am Open-Label FU teilnehmen möchten, bekommen die Mapisal® Salbe

^e bei 3-wöchiger Therapie mit PLD muss V5 3 Wochen nach V3 stattfinden

^f (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse müssen vom Datum der Einwilligung bis zum individuellen Studienende der jeweiligen Patientin im e-CRF erfasst werden