

VERTRAULICH

**AGO-GYN 5 – Deutsche Zusammenfassung des Prüfplans
AEZS-108 -040 Æterna Zentaris**

Studientitel	Antitumorale Wirksamkeit und Verträglichkeit von AEZS-108, einem mit Doxorubizin gekoppelten LHRH-Agonisten, bei Frauen mit gynäkologischen Tumoren, die den LHRH-Rezeptor exprimieren.
Studiennummer	AGO-ID: AGO-GYN5 EudraCT-Nummer: 2007-002663-26
Studienphase	Phase II
Protokoll-Version	Version 1.3 (14 Feb 2008)
Studienleitung (LKP)	Prof. Dr. med. G. Emons Göttingen
Indikation	Frauen mit LHRH-Rezeptor positiven gynäkologischen Tumoren. Die Studie wird stratifiziert in: <u>Arm A:</u> Frauen mit histologisch gesichertem Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen (FIGO III oder IV) oder rezidierten Stadium <u>Arm B:</u> Frauen mit histologisch gesichertem Endometriumkarzinom im fortgeschrittenen (FIGO III oder IV) oder rezidierten und disseminierten Stadium
Design	Offene, nicht-vergleichende, multizentrische Studie; zweiarmiges 2-Stufen Design nach Simon
Dosis und Verabreichung	AEZS-108: 267 mg/m ² im dreiwöchigen Abstand; iv Infusion mit gleichmässiger Infusionsgeschwindigkeit über einen Zeitraum von 2 Stunden Antiemetische Prämedikation: 8 mg Dexamethason Erstapplikation mit anschließender Übernachtung zur stationären Beobachtung
Behandlungsdauer	Die vorgesehene Behandlungsdauer ist 6 Behandlungszyklen. Sollte es allerdings im Interesse der Patientin sein, kann die Behandlung auch über diesen Zeitraum hinaus weitergeführt werden. Die Behandlung einer Patientin wird unterbrochen, sobald eine klare Krankheitsprogression und somit ein Therapieversagen erkennbar ist oder sobald schlechte Verträglichkeit einen Therapieabbruch notwendig macht. Ebenso wird die Behandlung abgebrochen, sobald eine Patientin ihre Einwilligungserklärung zurückzieht.
Fallzahl	Bis zu 82 evaluierbare Patientinnen (bis zu 41 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rekurrentem Ovarialkarzinom (Arm A) und bis zu 41 Patientinnen mit fortgeschrittenem und disseminiertem Endometriumkarzinom (Arm B); die Rekrutierung erfolgt für beide Studienarme in zwei Stufen mit jeweils 21 Patientinnen für die erste Stufe und 20 Patientinnen für die zweite Stufe) Falls in beiden Studienarmen die zweite Stufe erreicht wird, werden je Prüfzentrum etwa 5-6 Patientinnen rekrutiert.
Studienzentren	15 Prüfzentren in Deutschland (Mitglieder der AGO Studiengruppe) bis zu 4 Prüfzentren in Bulgarien
Primäre Studienziele	Evaluierung der antitumoralen Wirksamkeit von AEZS-108 durch die Bestimmung von partiellen oder kompletten klinischen Tumorremissionen (den kombinierten Richtlinien von RECIST und CGIG zufolge)
Sekundäre Studienziele	- Dauer bis Progression; Überlebenszeit - Verträglichkeit (Art, Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen)
Studienbegündung	Die Eierstöcke und die Gebärmutterschleimhaut sind hormon-kontrollierte Organe. Die Rezeptoren für zahlreiche Sexualhormone sind häufig auf Ovarial- und Endometriumkarzinomen exprimiert. Das Hormon LHRH (auch bezeichnet als GnRH) und dessen Rezeptor sind in ungefähr 80% aller Ovarial- und Endometriumkarzinome anzufinden. Da dieser Rezeptor im Tumorgewebe häufig in grösserer Dichte als in gesunden Organen exprimiert wird, stellt er eine spezifische Angriffsstelle für eine Tumorthherapie mit chemotherapeutischen Substanzen dar, die mit LHRH-Analogen gekoppelt sind. AEZS-108 (vormals auch bezeichnet als AN-152 oder ZEN-008) ist ein zytotoxisches LHRH-analoges Hybridmolekül. Das zytotoxische Molekül

VERTRAULICH

AGO-GYN 5 – Deutsche Zusammenfassung des Prüfplans

AEZS-108 -040 Æterna Zentaris

	<p>Doxorubizin ist chemisch gekoppelt mit dem Trägermolekül D-Lys⁶-LHRH (ein LHRH Agonist). Diese Struktur ermöglicht es, dass das Hybridmolekül spezifisch an Zellen bindet, die den LHRH-Rezeptor aufweisen und von diesen Zellen aufgenommen wird.</p> <p>Auf Grund dieses pharmakologischen Wirkmechanismus wird davon ausgegangen, dass AEZS-108 seine auf Doxorubizin basierende zytotoxische Wirkung vor allem spezifisch in Tumorzellen ausübt. In Übereinstimmung mit dem Konzept der spezifischen und zielgerichteten Tumorthherapie („drug targeting“) werden in dieser Studie nur Patientinnen behandelt, in deren Tumoren die Expression von LHRH-Rezeptoren durch immunhistologische Untersuchungen nachgewiesen wurde. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass eine einzelne Patientin von der Behandlung mit AEZS-108 profitiert. Die Anwendung von AEZS-108 bei LHRH-Rezeptor positiven gynäkologischen Tumoren stellt einen therapeutischen Ansatz dar, um die Wirksamkeit von Doxorubizin zu optimieren und zugleich die unspezifische Toxizität zu reduzieren.</p>
--	--

Vorhandene Daten	<p>Präklinische Studien haben gezeigt, dass AEZS-108 mit hoher Affinität an spezifische LHRH-Rezeptoren in Zellen oder Gewebsbiopsien aus unterschiedlichen Tumoren (Brust, Eierstöcke, Gebärmutter) bindet. In experimentellen Mausmodellen hat AEZS-108 das Wachstum von LHRH-positiven Tumoren mit grösserer Wirksamkeit und geringerer Toxizität reduziert als Doxorubizin. Die Wirksamkeit von AEZS-108 wird dabei wahrscheinlich durch eine rezeptor-vermittelte Aufnahme der Substanz in die Zelle erreicht. Eine Induktion des „multi-drug-resistance“ Genes MDR-1, wie sie bei Anwendung von Doxorubizin eintritt, wurde nicht beobachtet.</p> <p>Die erste klinische Patientenstudie mit AEZS-108 wurde im Dezember 2006 abgeschlossen. Das primäre Ziel dieser Studie war die Bestimmung der optimalen therapeutischen Dosisstufe für eine klinische Phase II Studie und der allgemeinen Verträglichkeit von AEZS-108. Insgesamt wurden 17 Patientinnen mit Ovarial-, Endometrium- oder Brust-Karzinom in die Studie aufgenommen. AEZS-108 wurde in dreiwöchigen Abständen in Dosierungen von 10, 20, 40, 80, 160 oder 267 mg/m² verabreicht. Bis zur Dosis von 80mg/m² wurde je ein Patient pro Dosisstufe behandelt. Mit der Dosierung von 160mg/m² wurden 6 Patientinnen mit insgesamt 32 Behandlungszyklen behandelt. Mit der höchsten angewendeten AEZS-108 Dosierung von 267mg/m² wurden 7 Patientinnen mit insgesamt 27 Behandlungszyklen behandelt.</p> <p>Bei 267 mg/m² wurden bei 2 Patientinnen hämatologische Toxizitäten vom CTCAE-Grad IV beobachtet. Diese dosislimitierenden Nebenwirkungen sind spontan ohne den Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren abgeklungen.</p> <p>Die Bestimmung der antitumoralen Wirksamkeit von AEZS-108 war kein primäres Studienziel. Dennoch wurde versucht, wenn möglich, die Wirksamkeit von AEZS-108 in den behandelten Patientinnen zu ermitteln. Bei den insgesamt 13 Patientinnen, die mit beiden höchsten Dosierungen von AEZS-108 behandelt wurden, sind in 6 Patientinnen Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit von AEZS-108 gefunden worden.</p> <p>Unter Behandlung mit 160 mg/m² ist bei einer Patientin die komplette Regression einer Lymphknotenmetastase (Ø 17 mm) beobachtet worden. Die Patientin wurde mit insgesamt 6 Behandlungszyklen behandelt. Eine weitere Patientin hatte einen stabilen Krankheitsverlauf („stable disease“) über insgesamt 6 Zyklen.</p> <p>Bei 267 mg/m² wurde bei einer Patientin mit Ovarialkarzinom ein partielles Ansprechen einer Lebermetastase beobachtet sowie die vollständige Normalisierung des Tumormarkers CA-125 beobachtet.</p> <p>Eine weitere Patientin zeigte ebenso ein komplettes Ansprechen des Tumormarkers auf die Therapie mit AEZS-108 und in einer Patientin wurde ein stabiler Krankheitsverlauf über insgesamt 6 Behandlungszyklen beobachtet.</p> <p>Außerdem wurde in einer Patientin ein geringfügiges Ansprechen des Tumors auf</p>
------------------	---

VERTRAULICH

AGO-GYN 5 – Deutsche Zusammenfassung des Prüfplans

AEZS-108 -040 Æterna Zentaris

	<p>die Therapie mit AEZS-108 beobachtet.</p> <p>Die Toxizitätsdaten der Phase I Studie zeigen, dass eine Anwendung von AEZS-108 bei Patientinnen mit LHRH-positiven gynäkologischen Tumoren möglich ist. Als therapeutische Dosierung für folgende Phase II-Studien wurde 267 mg/m² festgelegt. Falls bei Patientinnen, die in der Phase II-Studie zunächst mit 267mg/m² behandelt werden, nicht vertretbare Toxizitäten auftreten, sollte die Dosierung auf 160mg/m² reduziert werden.</p>
<p>Bekannte Nebenwirkungen der Prüfsubstanz</p>	<p>Die am häufigsten bisher beobachteten Nebenwirkungen unter Behandlung mit AEZS-108 waren hämatologische Toxizitäten (Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie) Die meisten dieser Toxizitäten waren Grad I/II Toxizitäten nach CTCAE. Bei der Dosierung von 160mg/m² traten in 3 Behandlungszyklen (von insgesamt 32 Zyklen) jeweils Neutropenien vom CTCAE Grad III auf. Weitere Grad III oder Grad IV hämatologische Toxizitäten traten unter der Behandlung mit 160mg/m² AEZS-108 nicht auf. Unter der höchsten AEZS-108 Dosierung von 267mg/m² wurden in insgesamt 11 (von 27) Behandlungszyklen eine Grad III Neutropenie oder Leukopenie beobachtet. Bei 5 Behandlungszyklen traten hämatologische Toxizitäten vom Grad IV auf. Alle hämatologischen Nebenwirkungen sind ohne den Einsatz von Wachstumsfaktoren von selbst abgeklungen.</p> <p>Die am häufigsten beobachteten nicht-hämatologischen Toxizitäten waren Alopezie, Erbrechen/Übelkeit und Müdigkeit/Erschöpfung. Die meisten Toxizitäten waren Grad I Toxizitäten nach CTCAE. Nur in drei Fällen wurden nicht-hämatologischen Toxizitäten vom Grad III beobachtet: Erschöpfung, Hand-Fuss-Syndrom und sensorische Neuropathie.</p>
<p>Patientenauswahl Einschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen im Alter ≥ 18 Jahre • Tumor mit Expression des LHRH-Rezeptors: Die Expression des Rezeptor muss durch eine immun-histologische Untersuchung des Primärtumors belegt sein <p><u>Arm A - Ovarialkarzinom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch gesichertes epitheliales Ovarialkarzinom* *einschließlich primäres Tuben- oder Peritonealkarzinom • Erkrankung im fortgeschrittenem (FIGO III oder IV) oder rezidiviertem Stadium • Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Chemotherapie mit einem platinhaltigen Mittel • Vorhergegangene Therapie mit zumindest einem Taxan • Keine vorhergegangene Anthrazyklin-haltige Chemotherapie und nicht mehr als 2 vorhergegangene Chemo- oder zytostatische Therapie (z.B. mit monoklonalen Antikörpern, Zytokinen oder niedrigmolekulare Transduktionsinhibitoren) • Zumindest eine meßbare Tumorkläsion (nach RECIST) ODER CA125 höher als 2x obere Normwert (GCIG Kriterium) <p><u>Arm B - Endometriumkarzinom</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch gesichertes Endometriumkarzinom • Erkrankung im fortgeschrittenen (FIGO III oder IV) oder rezidivierten Stadium; nicht mehr therapierbar durch Operation oder Strahlentherapie • Keine vorhergegangene Anthrazyklin-haltige Chemotherapie • Vorhergegangene endokrine Therapie ist zugelassen • Zumindest eine meßbare Tumorkläsion (nach RECIST)

VERTRAULICH

AGO-GYN 5 – Deutsche Zusammenfassung des Prüfplans
AEZS-108 -040 Æterna Zentaris

<p>Patientenauswahl Ausschlusskriterien</p>	<p><i>Sicherheitskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Anthrazykline oder Peptid-Pharmaka oder Proteine• Anamnese einer instabilen oder neu diagnostizierten Angina Pectoris, klinisch manifesten Arrhythmien, chronische kongestiven Herzinsuffizienz oder eines Myokardinfarktes innerhalb der letzten 6 Monate vor Rekrutierung• linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) < 60 %.• Vorhergegangene Strahlentherapie des perikardialen Bereiches > 35 Gy unter and more than 50 % of bone marrow involved• Gleichzeitige Einnahme von potentiell kardiotoxischen Medikamenten (einige Medikamentennamen sind im Appendix 5 angeführt)• Chemo-, Immun-, Hormon- oder Strahlen- Therapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Rekrutierung (innerhalb der letzten 6 Wochen für Therapien mit Nitrosoharnstoff oder Mitomycin C)* *dies gilt auch für zusätzliche Antitumorbehandlung jeglicher Art während der Studie• Jegliche nicht-kompensierte und nicht-kontrollierte schwere nicht-maligne Begleiterkrankung; wie z.B. aktive Tuberkulose oder andere aktive, schwere Infektionen.• - Thrombozyten: < 100x10⁹/L; - Neutrophile (ANC): < 1.5x10⁹/L; - Hämoglobin: < 6.8 mmol/L (< 11 g/100 mL); - ASAT, ALAT, AP: > 2.5x oberer Normwert (> 5x oberer Normwert, wenn durch Lebermetastasen bedingt); - Kreatinin, Bilirubin: > oberer Normwert.• <i>(das folgende Kriterium ist nur für die voraussichtlich kleine Anzahl von Patientinnen anwendbar, die bei Studieneintritt noch nicht die Menopause erreicht haben und bei denen die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht)</i> Schwangerschaft, Stillzeit oder gebärfähige Frauen, die keinen angemessenen Empfängnischutz verwenden. Gebärfähige Frauen müssen eine der folgenden Empfängnischutzmethoden anwenden:<ul style="list-style-type: none">- komplette Abstinenz;- jeglicher intrauterine Empfängnischutz (Pessar, Spirale), für den eine Empfängnischutzsicherheit pro Jahr (Pearl-Index) < 1 angegeben wird; oder- jeglicher Empfängnischutz mit einem Pearl-Index < 1.• Gehirnetastasen, leptomeningeale Erkrankungen• ECOG Index > 2 <p><i>Kriterien zur Studiendurchführbarkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Lebenserwartung kleiner als 3 Monate• Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen sowie Drogen- oder Alkoholmissbrauch, die eine korrekte Studiendurchführung beeinträchtigen würden• Einnahme von LHRH-Agonisten oder –Antagonisten innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn (einige Medikamentennamen sind im Appendix 6 angeführt)• Gleichzeitige oder vorhergegangene (innerhalb der letzten 8 Wochen) Einnahme eines experimentellen nicht-zugelassenen Medikamentes; oder vorhergegangene Therapie mit AEZS-108 (zu jeglichem Zeitpunkt)• Für Patienten mit Ovarialkarzinom ohne meßbare Läsion (nach RECIST):<ul style="list-style-type: none">• vorhergegangene Therapie mit Maus-Antikörpern (es sein denn für den verwendeten CA-125 Test wurde gezeigt dass er nicht durch humane Antimaus-Antikörper (HAMA) beeinflusst wird) UND• operativer oder invasiver Eingriff in der Peritoneal- oder Pleural-Kavität innerhalb der letzten 4 Wochen vor der CA-125 Messung für die Screening-Untersuchung <p><i>Administrative Kriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Fehlende Einwilligungserklärung oder eingeschränkter mentaler Status, welcher die Patientin hindert, die Studie zu verstehen und einer Teilnahme zuzustimmen• jegliche vorhersehbare Gründe, die es der Patientin nicht ermöglichen, an den klinischen Behandlungen und Untersuchungen der Studie teilzunehmen
---	--

VERTRAULICH

**AGO-GYN 5 – Deutsche Zusammenfassung des Prüfplans
AEZS-108 -040 Æterna Zentaris**

Studiensekretariat	AGO-OVAR Studiensekretariat Wiesbaden Kaiser-Friedrich-Ring 71 D-65185 Wiesbaden
Statistik	Omega Mediation / KKS Marburg
Monitor	Schantl Pharma Service GmbH, Wiesbaden
Studiendauer	Start: Q4/2007 Rekrutierungszeitraum: 2 Jahre für beide Studienarme Nachbeobachtung: Bis zu 5 Monate nachdem die letzte Patientin rekrutiert wurde