



**Phase II-Studie zum Einsatz der Kombinationschemotherapie
PegLiposomales Doxorubicin (PLD) und Carboplatin bei
gynäkologischen Sarkomen und
gemischt epithelial-mesenchymalen Tumoren**

**Eine Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie:
AGO Studiengruppe**

**Deutsches Kurzprotokoll
Phase II Protokoll AGO-GYN 7**

Studienleiter:

Dr. med. P. Harter
HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik GmbH
Klinik für Gynäkologie u. gynäkologische
Onkologie
Ludwig-Erhard-Straße 100
D-65199 Wiesbaden
Tel. +49 (0) 611 43 23 77
Fax +49 (0) 611 43 26 72
E-mail: philipp.harter@hsk-wiesbaden.de

Studienzentrale:

AGO Studiengruppe
S. Polleis, G. Elser
Kaiser-Friedrich-Ring 71
D-65185 Wiesbaden
Tel.: +49 (0) 611 880467-40 od. -20
Fax: +49 (0) 611 880467-67
E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de

Monitoring:

Schantl Pharma Service GmbH
Herderstr. 16
D-65185 Wiesbaden
Tel.: +49 (0) 611 16 66 14 85
Fax: +49 (0) 611 16 66 14 86
E-Mail:
peter.schantl@schantlpharmaservice.de

Biometrie:

Koordinierungszentrum für klin. Studien (KKS)
Dr. rer. biol. hum. Nicole Burchardi
Robert-Koch-Str. 7
D-35037 Marburg
Tel: +49 (0) 6421 2 86 65 12
Fax : +49 (0) 6421 2 86 65 17
E-mail: Nicole.Burchardi@med.uni-marburg.de
www.kks-mr.de

Sponsor: HSK Research GmbH, Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden,
durchführende Stelle: Abteilung AGO Studiengruppe
mit der abweichenden Betriebsstätte Kaiser-Friedrich-Ring 71, 65185 Wiesbaden

Die in diesem AGO-GYN 7 Protokoll enthaltenen Informationen sind vertraulich und nur für klinische Prüfarzte bestimmt. Sie sind Eigentum der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom. Es ist nicht erlaubt, Inhalte oder Kopien aus diesem Protokoll an Dritte, die nicht an dieser Studie beteiligt sind, weiterzugeben, es sei denn, diese Personen sind durch eine Vertraulichkeitserklärung zur Geheimhaltung verpflichtet.

STUDIENLEITER nach AMG:

Dr. med. Philipp Harter, AGO Studiengruppe, HSK Dr. Horst Schmidt Klinik GmbH, Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden

Mitglieder der AGO Studienleitgruppe Deutschland:

Dr. K. Baumann, Universitäts-Frauenklinik Marburg
Prof. Dr. M. W. Beckmann, Universitäts-Frauenklinik Erlangen
Dr. A. Belau, Universitätsfrauenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Prof. Dr. A. du Bois, Klinik für Gynäkologie und Gyn. Onkologie, HSK Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden
Dr. A. Burges, Universitäts-Frauenklinik Klinikum Großhadern München
Dr. U. Canzler, Universitäts-Frauenklinik Dresden
Prof. Dr. P. Dall, Frauenklinik, Städtisches Klinikum Lüneburg
Prof. Dr. G. Emons, Universitäts-Frauenklinik Göttingen
Dr. M. Gropp, Gynäkologie, Malteser-Krankenhaus, Bonn
Dr. L. Hanker, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt
Dr. P. Harter, Klinik für Gynäkologie und Gyn. Onkologie , HSK Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden
Prof. Dr. A. Hasenburg, Universitäts-Frauenklinik Freiburg
Prof. Dr. P. Hillemanns, Frauenklinik Medizinische Hochschule Hannover
Dr. F. Hilpert, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum SH, Campus Kiel
Prof. Dr. Ch. Jackisch, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Offenbach
Prof. Dr. R. Kimmig, Universitäts-Frauenklinik Essen
Dr. C. Kurzeder, Universitäts-Frauenklinik Ulm
Prof. Dr. H.-J. Lück, Gynäkologische Praxis, Hannover
Dr. S. Mahner, Frauenklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. W. Meier, Frauenklinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
Prof. Dr. J. Pfisterer, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum SH, Campus Kiel
Dr. B. Richter, Frauenklinik, Elblandkliniken Meißen-Radebeul
Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Universitäts-Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar München
Prof. Dr. W. Schröder, Klinikum Bremen Mitte, Frauenklinik Bremen
Prof. Dr. J. Sehoul, Klinik für Gynäkologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum Berlin
Prof. Dr. E. Solomayer, Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Dr. A. Stähle, Frauenklinik der St. Vincentius Kliniken gAG Karlsruhe
Prof. Dr. U. Wagner, Universitäts-Frauenklinik Marburg
Dr. K. Wollschlaeger, Klinik f. Gynäkologie u. Geburtshilfe der Otto-von-Guericke-Univ., Med. Fakultät

SYNOPSIS

Protokoll Titel	Phase II-Studie zum Einsatz der Kombinationschemotherapie PegLiposomales Doxorubicin (PLD) und Carboplatin bei gynäkologischen Sarkomen und gemischt epithelial-mesenchymalen Tumoren
Identifikations-Nummer	AGO-OVAR ID: AGO-GYN 7
Phase	Phase II
Protokoll Version	Version 1.1 (09.06.2008) deutsche Synopsis 09.06.2008
Studienleiter	Dr. med. Philipp Harter, Wiesbaden
Studienkoordination	AGO Studiensekretariat Wiesbaden Kaiser-Friedrich-Ring 71, 65185 Wiesbaden Tel. +49 (0) 611 880467-40 Fax +49 (0) 611 880467-67 E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de
SAE-Berichte	Innerhalb von 24 Stunden an AGO Studiensekretariat Fax +49 (0) 611 880467-67
Design / Phase	prospektiv, offen, multizentrisch, einarmig Phase II
Medikation	6 Chemotherapie-Zyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen PLD 40 mg/m ² Tag 1, q28 / 6 Zyklen Carboplatin AUC 6 Tag 1, q28 / 6 Zyklen
Patientinnenzahl	40 Patientinnen
Indikation	Pat. mit vom Ovar oder Uterus ausgehenden Sarkomen oder gemischt epithelial-mesenchymalen Tumoren
Rationale	Aufgrund der bisher publizierten Daten bei der Behandlung von gemischt mesenchymal-epithelialen Tumoren kann festgestellt werden, dass die bisher gängigen Behandlungen nur eine begrenzte Aktivität bei gleichzeitig klinisch relevanter Toxizität aufweisen. Die bisher überprüften Regime (Cisplatin/ Ifosfamid, Ifosfamid/Paclitaxel, Gemcitabine/Docetaxel) weisen ein deutliches Nebenwirkungsspektrum auf und sind unter klinischen Alltagsbedingungen nur selten durchführbar, so lag z.B. die Abbruchrate wegen Toxizität bei letztgenannter Kombination in einem Studienkollektiv mit selektionierten Patientinnen bei 40%. Ob eine der oben genannten Kombinationen durchführbar ist, muss der Prüfarzt in einer individuellen Einzelfallprüfung entscheiden. Die Suche nach alternativen wirksamen und besser verträglichen Behandlungsalternativen ist zwingend erforderlich. Die Toxizitätsdaten der Kombination aus Carboplatin und PLD sind bekannt und bei kleineren Kollektiven konnte auch eine Wirksamkeit aufgezeigt werden. Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit der Kombinationschemotherapie von PLD und Carboplatin an einem größeren Patientenkollektiv zu überprüfen
Studienziele	Primäres Zielkriterium <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreie Überlebenszeit Sekundäre Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit • Ansprechen der Therapie • Gesamtüberleben • Korrelation Tumormarker CA 125 zu bildgebenden Verfahren
Studiendauer	Rekrutierungszeitraum 18 Monate Behandlungsdauer mindestens 6 Monate Follow up in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate; danach ausserhalb der Studie im Rahmen der allgemeinen Nachsorge

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Histologisch gesicherte Diagnose eines mesenchymalen oder gemischt epithelial-mesenchymalen Tumors des Ovars oder Uterus - Patientinnen mit Erstdiagnose eines Karzinosarkoms FIGO I-IV des Uterus und optimalem Debulking (postoperativer Tumorrest < 1cm) können nur eingeschlossen werden, wenn eine Kombinationstherapie mit Cisplatin/Ifosfamid nicht durchführbar ist. - Patientinnen mit metastasiertem Karzinosarkom des Uterus können nur eingeschlossen werden, wenn eine Kombinationstherapie mit Ifosfamid/Paclitaxel nicht durchführbar ist. - Patientinnen mit metastasiertem Leiomyosarkom können nur eingeschlossen werden, wenn eine Kombinationstherapie mit Gemcitabine/Docetaxel nicht durchführbar ist. - Messbarer (target lesion) Tumor, evaluierbarer (non-target lesion) Tumor oder histologische Sicherung - Maximal eine vorherige Chemotherapie. Patientinnen mit einer vorherigen platin- bzw. anthrazyklinhaltigen Chemotherapie müssen diese vor mehr als 6 Monaten abgeschlossen haben. - Vorherige Radiatio $\leq 25\%$ des blutbildenden Systems ist erlaubt, sofern sie mindestens 6 Wochen vor Rekrutierung zurückliegt. - Die Patientinnen können eine vorherige antitumorale Hormontherapie, oder spezifische Immuntherapie erhalten haben. Die Patientinnen müssen diese Therapien mindestens drei Wochen vor Rekrutierung in die Studie beendet haben - Alle Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist, müssen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen vor Behandlungsbeginn (Serum oder Urin) aufweisen. - Allgemeinzustand 0 - 2 gemäß ECOG - Mindestalter 18 Jahre - Geschätzte Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen - Abstand von mindestens 3 Wochen nach großen Operationen - angemessene hämatologische, renale und hepatische Funktion gemäß der folgenden Definitionen: <ul style="list-style-type: none"> - absolute Neutrophilenzahl (ANZ) $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ - Gesamtbilirubin $\leq 1,25 \times$ oberer Normwert - Geschätzte GFR ≥ 50 ml/min - LVEF > 50 % - Die Patientinnenaufklärung muss erfolgt und die Zustimmung schriftlich eingeholt sein.
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Mehr als eine vorherige Chemotherapie (oder Radio-Chemotherapien) - Aktive Infektion oder eine andere bestehende gravierende medizinische Beeinträchtigung, die die Fähigkeit der Patientin, die protokollgerechte Therapie zu erhalten, beeinträchtigen könnte. - Applikation anderer chemotherapeutischer Medikamente oder antitumorale Hormontherapie während der Studiendauer. - Anamnese mit klinisch manifesten atrialen oder ventrikulären Arrhythmien (> LOWN II) sowie Stauungsinsuffizienz, auch wenn medikamentös stabilisiert (NYHA Klassifikation > II). Dokumentierter Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie. - Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die keine angemessenen Verhütungsmittel verwenden. - Teilnahme an einer anderen Studie mit experimentellen Wirkstoffen innerhalb der letzten 30 Tage - Jegliche andere Bedingungen oder Therapien, die nach Meinung des behandelnden Arztes ein Risiko für die Patientin bedeuten könnten oder die Zielsetzung der Studie beeinträchtigen. - bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carboplatin oder PegLiposomales Doxorubicin

Flussdiagramm der Patientenuntersuchungen

Parameter	Vor der Registrierung	Vor jedem Zyklus	Bei Behandlungs-Beendigung (4-6 Wochen nach der letzten Medikation)	Follow-up
Anamnese klinische Untersuchungen (einschl. Körpergröße, Gewicht, Körperoberfläche)	X ^{A)}	X	X	
Herz-Echokardiographie (LVEF Messung in %), EKG	X ^{A)}	X ^{B)}	X ^{B)}	X ^{B, C)}
Allgemeinbefinden (ECOG)	X ^{A)}	X	X	X ^{C)}
Hämatologie** Innerhalb von 7 Tagen vor Registrierung	X	1 X wöchentlich	bis zur Erholung	
Laborchemie*** Innerhalb von 7 Tagen vor Registrierung	X	X	X	
Schwangerschaftstest (falls indiziert) Serum oder Urin	X			
Erfassung der Toxizität	X ^{A)}	kontinuierlich	bis zur Erholung	X ^{C)}
Erfassung des Tumoransprechens	X ^{D)} Ausgangsdagnostik	nach dem dritten Zyklus ^{E)}	X ^{E)}	X ^{C)}
CA-125 Messung Innerhalb von 7 Tagen vor Registrierung	X	nach dem dritten Zyklus	X	
<p>** Hämatologie: Hb, Leukozyten, ANZ, Thrombozyten (ANZ = Segmentkernige plus stabkernige Neutrophile)</p> <p>*** Laborchemie: SGOT, SGPT, Alkalische Phosphatase, Y-GT, Gesamtbilirubin und Serumkreatinin</p> <p>A) Innerhalb von 3 Wo. vor Registrierung B) Wiederholung nach jedem 3. Zyklus bzw. bei Abschlussuntersuchung und im Follow-up C) In den ersten zwei Jahren nach Therapieende ist alle drei Monate ein Follow-up zu erheben. Ab dem 3. Jahr erfolgt das Follow-up außerhalb der Studie im Rahmen der allgemeinen Nachsorge D) Innerhalb von 4 Wo. vor Registrierung E) CR, PR und SD müssen nach 4 Wochen oder später durch erneute Messung bestätigt werden.</p> <p>NB: Alle schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen müssen unmittelbar berichtet werden.</p>				

Behandlungsplan

PegLiposomales Doxorubin (PLD) wird als mindestens 60 minütige kontinuierliche i.v. Infusion mit einer Dosierung von 40 mg/m² Tag 1 gegeben. Im Anschluss daran wird eine 30 minütige Carboplatin i.v. Infusion dosiert nach AUC 6 (Formel von Calvert et al) gegeben. Diese Therapie wird im Abstand von 28 Tagen wiederholt

Tag 1	40 mg/m ²	PLD i.v. in Infusion ≤ 1mg/min initial, weitere Infusionen über 60 Minuten
↓	AUC 6	Carboplatin i.v. in 30 Minuten Infusion
Wiederholung Tag 29	Max. geplante 6 Zyklen	

Um das Risiko für Reaktionen auf die Infusion zu minimieren, wird die Initialdosis PLD mit einer Rate, die nicht größer als 1mg/min ist, verabreicht. Tritt keine Reaktion auf die Infusion auf, so können nachfolgende PLD -Infusionen in einem Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Treten bei Patienten frühe Symptome oder Anzeichen von Reaktionen auf die Infusion auf, so ist die Infusion sofort abubrechen, entsprechende Prämedikation zu verabreichen (Antihistaminika und/oder Kurzzeit-Kortikoide) und mit einer niedrigeren Rate fortzufahren.

Als antiemetische Prophylaxe wird die Kombination von 8 mg Dexamethason und die Einmalgabe eines 5-HT3-Antagonisten vor Applikation der Chemotherapie empfohlen. Weitere antiemetische Therapie erfolgt nach Standard des teilnehmenden Zentrums. Ein mögliches Schema ist:

Tag 1: - 15 Minuten	5HT3-Antagonist + 8 mg Dexamethason in 50 ml NaCl 0,9% über 10 Minuten
Tag 1: abends	Dexamethason 8 mg p.o.
Tag 2+3	Dexamethason 2 x 8 mg p.o.

Der Einsatz koloniestimulierender Faktoren (CSF's) bzw. von Erythropoetin während des Studienverlaufs ist der Entscheidung des Arztes überlassen. Es ist keine prophylaktische Gabe von Wachstumsfaktoren erlaubt. Die Richtlinien für die Dosisreduktion sollten jedoch eingehalten werden, auch wenn Wachstumsfaktoren verabreicht werden.

Carboplatin Berechnung anhand der Jelliffe Formel

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

Die glomeruläre Filtrationsrate wird nach der Jelliffe Formel berechnet.

$$GFR = \frac{\{98 - 0.8 (\text{Alter} - 20)\} \times \text{KÖF}}{\text{Serumkreatinin} \times 1.73} \quad (\times 0.9 \text{ für Frauen})$$

Dosisreduktion von PLD /Carboplatin

Im Falle einer schweren hämatologischen und/oder nicht-hämatologischen Toxizität ist eine Verschiebung des nächsten Therapiezyklus um eine Woche vorgesehen. Ist nach einer Zyklusverschiebung um insgesamt 2 Wochen keine Besserung eingetreten, die die Wiederaufnahme der Therapie ermöglicht, ($ANZ > 1,5 \times 10^9/l$ Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$, nicht-hämatologische Toxizität siehe Protokoll Kapitel 11.2.2 und 10.2.3), so wird die Dosis gemäß Tabelle reduziert.

* ANZ segmentkernige plus stabkernige Neutrophile

Wird in einem Zyklus eine Intervallverlängerung notwendig, so wird keine Re-Eskalation durchgeführt, das heißt, die weitere Therapie wird mit dem verlängerten Intervall fortgesetzt.

Im Falle einer anhaltenden Toxizität (Zyklusverschiebung ≥ 2 Wochen), die die Applikation des weiteren Therapiezyklus nicht erlaubt, sollte eine der beiden Substanzen reduziert werden. Die Entscheidung welche der beiden Substanzen in der Dosis reduziert wird, ist von der Art der Toxizität abhängig.

Richtlinien zur Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Art der Toxizität:

		dominante Tox: Hautreaktion (PPE), Mukositis:	dominante Tox: Nephrotoxizität, Emesis:	Schwere Myelotoxizität:
		<i>PLD</i> ↓	<i>Carboplatin</i> ↓	<i>PLD</i> ↓ <i>Carboplatin</i> ↓
Dosisstufe	0			
Carboplatin	AUC 6			
PLD	40 mg/m ²			
Dosisstufe		- 1 a	- 1 b	- 1 c
Carboplatin		AUC 6	AUC 5	AUC 5
PLD		30 mg/m ²	40 mg/m ²	30 mg/m ²
Dosisstufe		- 2 a	- 2 b	- 2 c
Carboplatin		AUC 6	AUC 4	AUC 4
PLD		20 mg/m ²	40 mg/m ²	20 mg/m ²
Dosisstufe		- 3 a	- 3 b	- 3 c
Carboplatin		AUC 6	-	AUC 4
PLD		-	40 mg/m ²	-

Auftretende Toxizitäten werden anhand der "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTC), Version 3 des NCI registriert.

Ausführliche Definitionen von Dosismodifikation finden Sie im Protokoll Kapitel 11.1.2 bis 11.2.3 (Seite 23 - 26)

Studienabbruch

Die folgenden Ereignisse können als ausreichende Begründung für den Abbruch der Therapie angesehen werden:

- Progress
- Umstände, die eine therapeutische Intervention erfordern, die im Behandlungsplan nicht vorgesehen ist
- persönlicher Wunsch der Patientin
- erhebliche Toxizitäten
- jede andere Situation, bei der - nach Ansicht des Prüfarztes - eine fortgesetzte Teilnahme an der Behandlung nicht im besten Interesse der Patientin läge (z. B. Schwangerschaft).

Alle Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führen, müssen bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung nachbeobachtet werden. Jede Patientin, die während der Behandlung schwanger wird, ist sofort aus der Studie auszuschließen. Der Prüfarzt ist verpflichtet, den Sponsor unverzüglich nach Bekanntwerden der Schwangerschaft zu benachrichtigen. Die Patientin wird nachbeobachtet, bis der Ausgang der Schwangerschaft bekannt ist.

Der Leiter der klinischen Prüfung ist nach Rücksprache mit den Mitgliedern der AGO-Studienleitgruppe berechtigt die Prüfung jederzeit aus medizinischen oder anderen schwerwiegenden Gründen abubrechen. Als mögliche Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch kommen in Frage:

- unvertretbare Risiken und Toxizitäten unter Nutzen-Risiko-Abwägung
- neue wissenschaftliche Erkenntnisse während der Laufzeit der Studie
- nicht adäquate Rekrutierungsrate

Studienmedikation

PLD und Carboplatin werden zur Verfügung gestellt.