



**PHASE II STUDIE BEIM PLATINREFRAKTÄREN
OVARIALKARZINOM:
EINE RANDOMISIERTE MULTIZENTRISCHE STUDIE ZUR
EVALUATION DER TOLERABILITÄT, TOXIZITÄT UND
EFFEKTIVITÄT EINER MONOTHERAPIE MIT DEM
ZIELGERICHTETEN MULTITYROSINKINASEINHIBITOR SU11248**

Eine Phase II Studie
der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR), Deutschland

Phase II Protokoll AGO-OVAR 2.11

Studienleiter nach AMG

Prof. Dr. med. Uwe Wagner
Universitätsklinikum Gießen and Marburg GmbH
Klinik für Gynäkologie, Gyn. Endokrinologie
und Onkologie
Baldingerstraße
D-35043 Marburg
Tel: +49 (0) 6421 286-6491
Fax +49 (0) 6421 286-6587
E-mail office-marburg@ago-ovar.de

AGO-OVAR

Studiensekretariat Wiesbaden

G. Elser, C. Hahn, A. Krüger, S. Polleis
Kaiser-Friedrich-Ring 71
D-65185 Wiesbaden

Tel.: +49 (0) 611 8804 6750

Fax: +49 (0) 611 8804 6767

E-mail office-wiesbaden@ago-ovar.de

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@schantlpharmaservice.de

Statistik

Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS)
Philipps-Universität Marburg
Dr. Nicole Burchardi
Robert-Koch-Str. 5
D-35037 Marburg
Tel: +49 (0) 6421-286 5792
Fax +49 (0) 6421-286 6516 or 6517
E-mail: Nicole.Burchardi@med.uni-marburg.de

Studiendauer: 2 Q 2007 bis 3 Q 2008

Sponsor:

HSK Research GmbH Wiesbaden

Ludwig-Erhard-Str. 100

D-65199 Wiesbaden

Die Studie sowie die Datensicherung und Archivierung der Dokumente erfolgt in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll und unter Einhaltung der ICH-GCP und der gesetzlichen Bestimmungen.

Vertraulichkeitserklärung

Informationen und Inhalt dieses Protokolles sind vertraulich und zur Anwendung für die Studienärzte bestimmt. Das Protokoll ist Eigentum der AGO- Studiengruppe Ovarialkarzinom, des Sponsors oder seiner Stellvertreter. Das Protokoll darf nicht vervielfältigt werden durch Personen oder an Personen verteilt werden, die nicht an der Durchführung dieser klinischen Studie AGO-OVAR 2.11 beteiligt sind, es sei denn, die Personen sind durch die Vertraulichkeitserklärung gegenüber der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom verpflichtet.

Studienleiter nach AMG:

Professor Dr. med. Uwe Wagner, AGO-OVAR Studiengruppe Ovarialkarzinom,
Baldingerstraße, 35043 Marburg

Mitglieder der AGO-OVAR Studienleitgruppe Deutschland:

Dr. K. Baumann, Universitäts-Frauenklinik Marburg
Dr. A. Belau, Universitäts-Frauenklinik 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, (HSK) Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden
Prof. Dr. P. Dall, Frauenklinik, Städtisches Krankenhaus Lüneburg
Prof. Dr. G. Emons, Frauenklinik, Universitätsklinikum Göttingen
Dr. M. Gropp, Frauenklinik, Malteser Krankenhaus Bonn
Dr. P. Harter, Klinik für Gynäkologie u. Gynäkol. Onkologie, (HSK) Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden
Dr. F. Hilpert, Universitäts-Frauenklinik am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Prof. Dr. J. Huober, Senologiezentrum Ostschweiz SENZO, Kantonsspital St. Gallen
Prof. Dr. R. Kimmig, Universitäts-Frauenklinik Essen
Dr. C. Kurzeder, Universitäts-Frauenklinik Ulm
Dr. S. Loibl, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt
Prof. Dr. H.-J. Lück, Klinik für Gynäkologie u. Gynäkol. Onkologie, (HSK) Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden
Dr. S. Mahner, Frauenklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. W. Meier, Frauenklinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
Prof. Dr. J. Pfisterer, Universitäts-Frauenklinik am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Dr. B. Richter, Frauenklinik, Elblandkliniken Meißen-Radebeul
Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Universitäts-Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar der TU München
Prof. Dr. W. Schröder, Frauenklinik, Klinikum Bremen Mitte
PD 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 der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Studie	AGO Studienprotokoll OVAR 2.11
Titel	Phase II Studie beim platinrefraktären Ovarialkarzinom: eine randomisierte, multizentrische Studie zur Evaluation der Tolerabilität, Toxizität und Effektivität einer Monotherapie mit dem zielgerichteten Multityrosinkinaseinhibitor SU11248 (Sunitinib)
Phase	II
Leiter der klinischen Prüfung	Prof. Dr. Uwe Wagner MD, PhD
Rationale	<p>Das Ovarialkarzinom wird zumeist in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Die initiale Therapie besteht in einer platinhaltigen Chemotherapie nach einer vorangegangenen operativen Zytoreduktion. Obwohl die Mehrzahl der Karzinome initial sensibel für eine platin-paclitaxelhaltige Chemotherapie ist, wird dennoch eine bedeutende Anzahl der Patientinnen eine Tumorprogression während der Chemotherapie aufweisen oder ein Rezidiv bis zum Ablauf von sechs Monaten nach Chemotherapie erleiden. Ovarialkarzinome mit diesem Erkrankungsverlauf werden als chemoresistent bezeichnet. Eine weitere Chemotherapie resultiert in einem Gesamtansprechen von etwa 10%, wodurch die sehr ungünstige Prognose des Erkrankungsverlaufes für die Patientinnen beschrieben ist. Das mediane Gesamtüberleben beträgt ca. 20 Wochen.</p> <p>Ergänzend zur konventionellen Chemotherapie könnten sogenannte <i>small molecules</i> im Rahmen einer zielgerichteten Therapie neue Optionen bei der Behandlung chemoresistenter Ovarialkarzinome eröffnen (und langfristig die initiale Chemotherapie unterstützen). SU11248 (Sunitinib) ist ein Tyrosinkinasehemmer, der spezifisch mehrere Kinasen in der Signaltransduktion hemmt. Klinische Wirksamkeit von SU11248 ist beim Nierenzellkarzinom und bei GIST nachgewiesen. Weitere klinische Studien sind bei diversen malignen soliden Tumoren andauernd. Tumorbiologie und Expression von Angriffspunkten für SU11248 beim Ovarialkarzinom weisen auf therapeutische Chancen einer SU11248 Therapie beim Ovarialkarzinom hin. So werden VEGFR, PDGFR und c-kit als spezifische Angriffspunkte von SU11248 in zahlreichen Ovarialkarzinomen exprimiert. Zugleich stellt der Wirkmechanismus von SU11248, spezifisch mehrere Ziele der Karzinomzellen als auch von Endothelzellen zu erkennen und anzugreifen, einen möglichen Vorteil gegenüber einer monospezifisch gerichteten Therapie dar insbesondere beim chemoresistenten Ovarialkarzinom.</p> <p>Das Ziel der nicht verblindeten, randomisierten Studie AGO-OVAR 2.11 ist die Charakterisierung der Tolerabilität, Toxizität sowie der Antitumoraktivität einer SU11248 Monotherapie in zwei unterschiedlichen Dosis- und Einnahmeschemata beim chemoresistenten, rezidivierten, progredienten Ovarialkarzinom. Einnahmeschemata und Dosierungen, die für diese Studie ausgewählt wurden, sind bereits in vorangegangenen Phase I/II Studien geprüft worden. Die Studie soll die Selektion des besseren Therapierregimes für weitere klinische Untersuchungen erlauben.</p>
Studienzentren	Multicenter Studie, 21 Studienzentren geplant
Anzahl der Patientinnen	N = 72 (36 Patientinnen je Behandlungsarm)
	Begründung: Ein objektives Ansprechen von 10% wird erwartet. Ein signifikant geringeres Ansprechen wäre niedriger als bei anderen, etablierten Therapieverfahren in dieser klinischen Situation. Die geschätzte Fallzahl gewährleistet die korrekte Auswahl des besseren Behandlungsarms mit einer Wahrscheinlichkeit von 90%, für den Fall dass ein Behandlungsarm um 11 Prozentpunkte besser ist als der andere.
Studienziele	<p>Primäres Studienziel: Objektives Ansprechen (CR, PR) nach RECIST Kriterien im Falle messbarer Läsionen, und nach CA125 Ansprechen gemäß GCIG-Kriterien im Falle nicht messbarer Läsionen.</p> <p>Sekundäre Studienziele: Tolerabilität, Toxizität Zeit bis Progression Gesamtüberleben Dauer des Tumoransprechens Anteil des stabilen Erkrankungsverlaufes</p>

EudraCT number_2007-003089-16: Phase II Trial in Platinum-Refractory Ovarian Cancer: A Randomized Multicenter Trial with SU11248 to evaluate Dosage, Tolerability, Toxicity and Effectiveness of a Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy

	<p>Weitere Studienziele: Translationale Forschung (Expression von VEGFR, PFGFR, c-kit in Tumorgeweben, falls verfügbar mittels ICH) Zytokinprofil im Serum und Proteomanalyse vor und während der Therapie Monitoring von zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen im peripheren Blut Wundheilungs-Assay</p>
Design	<p>Randomisierte, nicht verblindete multicenter Studie der Phase II beim chemoresistenten Ovarialkarzinom mit zwei Dosis- und Einnahmeschemata.</p> <p>Arm 1: 50.0 mg SU 011248 oral, einmal täglich für 28 Tage, gefolgt von einer Therapiepause von zwei Wochen.</p> <p>Arm 2: 37.5 mg SU 011248 oral, einmal täglich, ohne Therapiepause.</p> <p>Patientinnen werden nachbeobachtet nach Ende der Therapie in zweimonatigen Intervallen bis zum Tode, um das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu analysieren.</p>
Randomisation	<p>Patientinnen werden in einer 1:1 Relation in die beiden Behandlungsarme randomisiert</p>
Studienmedikation	<p>SU11248 (Sunitinib, Sutent[®])</p>
Dosierung und Einnahmeschema	<p>Patientinnen werden in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert:</p> <p>Arm 1: Patientinnen nehmen oral Sunitinib = SU11248 in einer Dosierung von 50 mg einmal täglich ein. Am Tag 1 beginnt die Einnahme. Sunitinib wird morgens zusammen mit einem Glas Wasser eingenommen unabhängig von Mahlzeiten. Nach 28 Behandlungstagen folgt eine Therapiepause von 14 Tagen, mit deren Ablauf ein Behandlungszyklus komplettiert ist. Der nächste Zyklus wird begonnen. Therapiedauer bis zu einem Jahr.</p> <p>Arm 2: Patientinnen nehmen oral Sunitinib = SU11248 in einer Dosierung von 37,5 mg einmal täglich ein. Am Tag 1 beginnt die Einnahme. Sunitinib wird morgens zusammen mit einem Glas Wasser eingenommen unabhängig von Mahlzeiten. Es gibt keine Therapiepause, die Einnahme erfolgt ununterbrochen. Therapiedauer bis zu einem Jahr.</p>
Therapiedauer	<p>Geplant ist eine Therapiedauer bis zu einem Jahr. Patientinnen werden nachbeobachtet nach Ende der Therapie in zweimonatigen Intervallen bis zum Tode, um das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu analysieren. Bei Erkrankungsprogression während der Therapie wird die Studientherapie beendet. Vorzeitig wird die Studientherapie beendet, falls die Patientin die Einwilligung zur Studientherapie zurückzieht, bei nicht akzeptabler Toxizität oder entsprechend dem klinischen Ermessen des Prüfarztes.</p> <p>Im Falle des Tumoransprechens und klinischen Nutzens für die Patientin kann die Therapie über die Dauer von einem Jahr hinaus verlängert werden, solange die Patientin einen positiven Nutzen durch SU11248 hat, der nicht durch Toxizitäten limitiert ist.</p>
Patientinnen, Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen, mindesten 18 Jahre alt, schriftliche (Unterschrift und Datum) Einwilligungserklärung • Histologisch nachgewiesenes epitheliales Karzinom des Ovars, der Tube oder des Peritoneums • Bis zu drei vorangegangene Chemotherapien, darunter mindestens eine platinhaltige Chemotherapie • Platinrefraktäres oder –resistentes Ovarialkarzinom (bestes Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie definiert als stabile Erkrankung (SD) oder progrediente Erkrankung (PD) während der Chemotherapie; oder behandlungsfreies Intervall ≤ 6 Monate nach Ende einer platinhaltigen Chemotherapie) • Messbare oder nicht-messbare Läsion • Erhöhte CA125 Werte ($\geq 2 \times$ ULN im Falle normaler CA125 Werte nach vorangegangener Chemotherapie; oder $\geq 2 \times$ Nadirwert von CA125 nach vorangegangener Chemotherapie, falls CA125 Wert über dem maximalen

EudraCT number_2007-003089-16: Phase II Trial in Platinum-Refractory Ovarian Cancer:
 A Randomized Multicenter Trial with SU11248 to evaluate Dosage, Tolerability, Toxicity and Effectiveness of a Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy

	<p>Normalwert lag) im Falle nicht-meßbarer Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0 – 2 • Negativer Schwangerschaftstest innerhalb von fünf Tagen vor Randomisation, falls Gravidität möglich • Adäquate Organfunktionen definiert mittels nachfolgender Parameter: <ul style="list-style-type: none"> - Transaminasen im Serum (AST [SGOT] und ALT [SGPT]) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$. Falls Leberfunktionsstörungen die Folge der malignen Grunderkrankung sind, wird für die Transaminasen AST und ALT eine Erhöhung $\leq 5 \times \text{ULN}$ akzeptiert - Gesamtbilirubin im Serum $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ - Prothrombinzeit (PT) and partielle Thromboplastinzeit (PTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ - Serumalbumin $\geq 3.0 \text{ g/dL}$ - Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$ - Thrombozyten $\geq 100,000/\mu\text{L}$ - Hämoglobin $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ - Serumkreatinin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ - TSH im Normbereich • Bereitschaft und Fähigkeit der Patientin, den geplanten Visiten, dem Behandlungsplan, den Laboruntersuchungen und anderen Studienmaßnahmen zu entsprechen und nachzukommen • Resolution aller ungewünschten Effekte vorangegangener toxischer Chemotherapien, chirurgischer Interventionen oder strahlentherapeutischer Maßnahmen beurteilt nach NCI CTCAE (Version 3.0) auf Grad ≤ 1. Laborwerte entsprechen den zuvor beschriebenen Einschlusskriterien
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Borderlinetumor des/der Ovars/Ovarien • Akute oder chronische Infektion • Jede weitere, gleichzeitig erforderliche Chemotherapie oder antineoplastische endokrine Therapie oder Strahlentherapie • Durchführung einer experimentellen Studientherapie, Chemo- oder Strahlentherapie innerhalb der letzten 28 Tage vor Beginn der Studientherapie • Bekannte oder vermutete Allergie/Überempfindlichkeit gegen SU11248 • Weitere Malignomkrankung, welche die Prognose der Patientin bestimmt • Gestörte Nierenfunktion (Kreatinin im Serum $> 1.5 \times \text{ULN}$) • Gestörte Leberfunktion (ASAT, ALAT, GGT $> 2.5 \times \text{ULN}$, bei Lebermetastasen $> 5.0 \times \text{ULN}$; Bilirubin $> 1.5 \times \text{ULN}$) • Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$; absolute • Neutrophilenzahl $< 1.500/\mu\text{l}$ • Kachektische Patientinnen mit einem Körpergewicht $< 45 \text{ kg}$ • Notwendigkeit der parenteralen Ernährung • Patientinnen mit Ileus innerhalb der letzten 28 Tage vor Randomisation • Eines der nachfolgend aufgelisteten Krankheitsereignisse innerhalb der letzten 12 Monate vor einem möglichen Therapiebeginn mit SU11248: Herzinfarkt, schwere oder instabile Angina pectoris, koronare oder periphere arterielle Bypassoperation, symptomatische Herzinsuffizienz, cerebrovasculärer Insult oder TIA, Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose oder ein anderes thrombembolisches Ereignis • Gleichzeitige Behandlung mit therapeutischen Dosen von Antikoagulantien (niedrig dosierte Cumarintherapie bis 2 mg po täglich zur Prävention der tiefen Beinvenenthrombose ist erlaubt) • Gleichzeitige Behandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor oder –Induktor • Medikamentös nicht kontrollierbare Hypertension ($> 150/100 \text{ mmHg}$ trotz optimaler medikamentöser Therapie) • Fortbestehende Herzrhythmusstörungen NCI CTC AE \geq Grad 2, Vorhofflattern oder –flimmern, Verlängerung der QTc Zeit auf $> 470 \text{ msec}$ • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 50\%$ bestimmt mittels Echokardiographie (ECHO) • Höhergradige Blutung (NCI CTCAE Grad 3) innerhalb der letzten 28 Tage vor Beginn einer möglichen Therapie mit SU11248 • Evidenz neurologischer oder klinischer Zeichen und Symptome für Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression oder neu aufgetretene Evidenz für Erkrankungen des Gehirns oder der Hirnhäute • Bekannte HIV Infektion oder AIDS-assoziiertes Infektionen • Patientinnen mit anderen, gleichzeitig bestehenden schwerwiegenden Erkrankungen, so dass für die Patientinnen durch die Studienteilnahme ein

EudraCT number_2007-003089-16: Phase II Trial in Platinum-Refractory Ovarian Cancer: A Randomized Multicenter Trial with SU11248 to evaluate Dosage, Tolerability, Toxicity and Effectiveness of a Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy

	<p>unangemessenes Risiko bestünde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedweder Umstand oder Zustand der Patientin nach Einschätzung des Prüfarztes, so dass für die Patientinnen durch die Studienteilnahme ein unangemessenes Risiko bestünde • Größere chirurgische Interventionen, Bestrahlung oder systemische onkologische Therapie innerhalb der letzten drei Wochen vor Beginn der Studientherapie. Nach kleineren chirurgischen Maßnahmen sollten vor Beginn der Studientherapie mindestens sieben Tage vergangen sein. • Nicht komplett geheilte Wunden, aktive Ulzerationen/Ulkuserkrankung, oder aktuell bestehende ossäre Frakturen • Vorangegangene Radiatio unter Einbeziehung von > 25% des Knochenmarkes
Sicherheitsvariablen	<p>Unerwünschte Ereignisse (AEs) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) Häufigkeit und Ursachen für SU11248 Dosisverschiebung, - unterbrechung oder – reduktion Klinisch relevante Laborparameter (Differentialblutbild, klinische Chemie, Gerinnungsstatus, Urinstatus) Anamnese, körperliche Untersuchung, Vitalparameter, EKG, Blutdruck</p>
RECIST Kriterien und CA 125 Kriterien nach GCIG	<p>Bestes Therapieansprechen nach RECIST Kriterien bei messbarer Läsion und CA125 Ansprechen nach GCIG Kriterien bei Patientinnen ohne messbare Läsion. Falls zutreffend, werden beide Parameter bestimmt.</p>
Statistische Methoden	<p>Die Analyse des Hauptzielkriteriums (siehe 'Studienziele') wird auf der Grundlage der intention-to-treat population (ITT) durchgeführt. Das Hauptzielkriterium wird anhand von deskriptiven Statistiken analysiert. Es wird keine konfirmatorische Testung durchgeführt.</p> <p>Die Auswahl des besseren Therapiearms wird in Anlehnung an das Phase II Auswahldesign von Simon vorgenommen. Dieses Selektionsdesign entspricht den Forderungen der FDA und EMEA für onkologische Therapiestudien der Phase II. Der Behandlungsarm, der eine mindestens 11 Prozentpunkte höhere Responderate erreicht als der andere, wird als besserer Behandlungsarm ausgewählt. Wenn die Behandlungsarme um weniger als 11 Prozentpunkte differieren, sie jedoch mindestens 4 Responder erzielen, werden weitere Informationen zur Auswahl des besseren Behandlungsarms herangezogen, insbesondere die Informationen über die Verträglichkeit und Sicherheit.</p> <p>Nebenzielkriterien werden deskriptiv analysiert. Gesamt- und progressionsfreies Überleben wird nach der Kaplan-Meier Methode analysiert.</p>

Table 1: Untersuchungsablauf

Visite (Woche)	1 ¹⁰	2 (1) ⁸	3 (4)	4 (7)	4A (10)	5 (13)	5A (16)	6 (19)	6A (22)	7 (25)	7A (28)
Tag während des Therapiezyklus, nicht-kontinuierliche Einnahme	-14 to -1	1	28	1	22	1	22	1	22	1	22
Anzahl des Zyklus, nicht-kontinuierliche Einnahme (ARM 1)	-14 to -1	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
Anzahl des Tages, kontinuierliche Einnahme (ARM 2)	-14 to -1	1	28	43	64	85	106	127	148	169	190
Einwilligungserklärung	X										
Demographische und Ausgangsdaten	X										
Anamnese: Onkologisch, nicht-onkologisch, Medikamente	X				X		X		X		X
ECOG	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Körpergewicht	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Körpergröße	X										
Körperliche Untersuchung	X			X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X ⁹			X		X		X		X	
Echokardiographie (ECHO)	X ^{1,9}							X			
CT oder MRI (RECIST Kriterien)	X ^{2,9,11,12,13}					X				X	
Tumormarker CA 125	X ⁷	X	X	X		X		X		X	
Röntgen Thorax	X ^{3,9}										
Urinanalyse (Teststreifen)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse / Begleitmedikamente	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sicherheitslabor ¹⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vitalparameter (Temperatur, Puls, Blutdruck)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Translationale Untersuchungen ^{14,16} : Pharmakodynamik	X	X	X	X		X		X		X	
Frage Therapiecompliance			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Translationale Untersuchungen ^{15,16} : Wundheilungs-Assay	X	X									
Gesamtüberleben, weitere Therapien											

EudraCT number_2007-003089-16: Phase II Trial in Platinum-Refractory Ovarian Cancer:

A Randomized Multicenter Trial with SU11248 to evaluate Dosage, Tolerability, Toxicity and Effectiveness of a Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy

Table 1 (Fortsetzung): Untersuchungsablauf

Visite (Woche)	8 (31)	8A (34)	9 (37)	9A (40)	10 (43)	10A (46)	11 (49)	11A (52)	12	13	Jeden 2. Monat ⁶
Tag während des Therapiezyklus, nicht-kontinuierliche Einnahme	1	22	1	22	1	22	1	22	ET ^{1,2,4,12}	FU ^{5,12}	
Anzahl des Zyklus, nicht-kontinuierliche Einnahme (ARM 1)	6	6	7	7	8	8	9	9			
Anzahl des Tages, kontinuierliche Einnahme (ARM 2)	211	232	253	274	295	316	337	358			
Einwilligungserklärung											
Demographische und Ausgangsdaten											
Anamnese: Onkologisch, nicht-onkologisch, Medikamente		X		X		X		X			
ECOG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Körpergewicht	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Körpergröße											
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG	X		X		X		X		X		
Echokardiographie (ECHO)									X		
CT oder MRI (RECIST Kriterien)			X						X	X	
Tumormarker CA 125	X		X		X		X		X	X	
Röntgen Thorax									X		
Urinanalyse (Teststreifen)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse / Begleitmedikamente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Sicherheitslabor ¹⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vitalparameter (Temperatur, Puls, Blutdruck)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Frage Therapiecompliance	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Translationale Untersuchungen ^{14,16} : Pharmakodynamik	X		X		X		X		X	X	
Translationale Untersuchungen ^{15,16} : Wundheilungs-Assay											
Gesamtüberleben, weitere Therapien											Telefonat

EudraCT number_2007-003089-16: Phase II Trial in Platinum-Refractory Ovarian Cancer:

A Randomized Multicenter Trial with SU11248 to evaluate Dosage, Tolerability, Toxicity and Effectiveness of a Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy

(Kommentare zu Tabelle 1)

1 Erforderlich für Screening Visite 1 und für Visite 12. Bei Eintreten kardialer Symptome können weitere Untersuchungen erforderlich werden.

2 Erforderlich für Screening Visite 1. Falls eine messbare Läsion durch CT oder MRI nachweisbar ist, sind Verlaufsuntersuchungen erforderlich wie angegeben entsprechend der Technik für die Screeninguntersuchung. Bei allen Patientinnen ist für Visite 12 eine CT oder MRI Untersuchung erforderlich. Im Falle eines Tumoransprechens entsprechend RECIST Kriterien ist eine bestätigende CT oder MRI Untersuchung für Visite 13 erforderlich. Bei Auftreten klinischer Symptome können weitere Untersuchungen erforderlich sein

3 Nicht erforderlich, falls Thorax CT oder MRI vorliegt.

4 Visite Nr. 12 zum Therapieabschluß (ET) wird nach Plan durchgeführt oder vorher im Falle eines vorzeitigen Therapieendes. Visite 12 erfolgt innerhalb von 10 Arbeitstagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation mit unter Berücksichtigung aller geplanten Untersuchungen.

5 Follow up (FU) Visite Nr. 13 ist 29 bis 35 Tage nach Visite Nr. 12 vorgesehen.

6 Telefonische Informationen bei der Patientin direkt oder ihrem behandelnden Arzt einholen in zweimonatigen Intervallen nach Visite Nr. 13 bis zum Tode der Patientin.

7 Zwei CA 125 Bestimmungen. Die zweite Bestimmung erfolgt in einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche zur ersten Bestimmung. Die erste CA 125 Messung sollte nicht älter als 28 Tage vor Visite Nr. 1 erfolgt sein.

8 Visite Nr. 2 und Behandlungsbeginn sollten nicht später als 14 Tage nach der zweiten CA 125 Bestimmung erfolgen.

9 Untersuchungen maximal 28 Tage vor Visite Nr. 1.

10 Falls nicht anders angegeben, Untersuchungen innerhalb von 14 Tagen vor Visite N. 1.

11 CT, MRI oder weiter bildgebende Diagnostik können zusätzlich klinisch erforderlich werden.

12 Im Falle messbarer Läsionen mit Therapieansprechen (CR oder PR) dokumentiert für Visite 12, eine bestätigende Untersuchung (CT oder MRI wie zuvor) ist erforderlich 29 – 35 Tage nach vorangegangener Untersuchung.

13 Im Falle messbarer Läsionen mit Therapieansprechen (CR oder PR) dokumentiert für eine Untersuchung, eine bestätigende Untersuchung (CT oder MRI wie zuvor) ist erforderlich 29 – 35 Tage nach vorangegangener Untersuchung.

14. Blutentnahme: 1 x 10 ml EDTA Monovette, 1 x 10 ml Serummonovette

15 Haut-*punch*-Biopsie 7 Tage von SU11248 Einnahme am Tag des Therapiebeginn vor Einnahme, sowie am 7. Tag unter Therapie

16 Patienteneinwilligungen zur Studie und translationalen Forschung müssen vorliegen

17 Bei Zwischenvisiten 4A, 5A, 6A, 7A, 8A, 9A, 10A, 11A ist eine TSH Bestimmung nicht erforderlich