

GANNET53 SYNOPSIS

TITEL	Eine zweiteilige, multizentrische, internationale Phase-I- und Phase-II-Studie zur Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit des Hsp90-Inhibitors Ganetespib in Kombination mit wöchentlichem Paclitaxel bei Frauen mit hochgradig serösem, hochgradig endometrioidem oder undifferenziertem, platinresistenten epithelialen Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom
SPONSOR	International: Medizinische Universität Innsbruck AGO Studiengruppe Österreich
EudraCT-Nr.	2013-003868-31
INTERNATIONALER STUDIENTLEITER	Univ. Prof. Dr. med. Nicole Concin, Innsbruck, Österreich
LKP Deutschland	Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt, UKE Hamburg
KLINISCHE PHASE	Phase I / Phase II
INDIKATION	Frauen mit platinresistentem, hochgradig serösem, hochgradig endometrioidem oder undifferenziertem epithelialen Ovarial-, Tuben- oder primär epitheliale Peritonealkarzinom
RATIONALE	<p>In Europa erkranken jährlich zirka 66.700 Frauen an einem epithelialen Ovarialkarzinom (EOC). Diese Erkrankung weist europaweit mit 41.900 Todesfällen pro Jahr die höchste Mortalitätsrate unter den gynäkologischen Malignomen auf. Das gehäufte Vorkommen von aggressiven Typ-II-Tumoren, die durch das Vorliegen von p53-Mutationen gekennzeichnet sind, sowie eine primäre oder erworbene Resistenz gegenüber platinhaltiger Standardchemotherapie tragen wesentlich zu dieser hohen Mortalitätsrate bei. Bei Patientinnen mit einem metastasierten platinresistenten (Pt-R) Ovarialkarzinom betragen das mediane progressionsfreie und das mediane Gesamtüberleben unter den derzeitig verfügbaren Standard-Chemotherapieoptionen nur 4 bzw. 14 Monate. Es besteht daher ein sehr hoher Bedarf an innovativen, effektiven Therapiestrategien, die die Prognose und die Lebensqualität von Patientinnen, die an diesem Subtyp des Ovarialkarzinoms erkrankt sind, zu verbessern.</p> <p>Die GANNET53-Studie basiert auf einem höchst innovativen Therapiekonzept, das aus neuen, vielversprechenden Erkenntnissen der Grundlagenforschung (von einem Mitglied im GANNET53-Konsortium) hervorgegangen ist. GANNET53 wendet eine medikamentöse Bekämpfung des mutierten p53-Proteins an, das den zentralen Faktor</p>

für Aggressivität, Tumorwachstum und Metastasierungsfähigkeit in diesen Tumoren darstellt. Dies wird durch einen innovativen Mechanismus, nämlich über die Hemmung von Heat shock protein 90 (Hsp90), erzielt. Zum Einsatz kommt das Medikament Ganetespib, das derzeit den effektivsten, am weitesten klinisch entwickelten und sichersten Hsp90-Hemmer der zweiten Generation darstellt. Im ersten Teil der Studie (Phase I) wird die Sicherheit von Ganetespib in einer neuen Kombination mit der Standard-Chemotherapieoption von wöchentlichem Paclitaxel bei Patientinnen mit Pt-R Typ-II-Ovarialkarzinomen untersucht. Im Weiteren wird, basierend auf den Ergebnissen der Phase-I-Studie, die Dosierung von Ganetespib in der Phase-II-Studie festgelegt. Im zweiten Teil (randomisierte Phase II) wird die Wirksamkeit von Ganetespib in Kombination mit wöchentlichem Paclitaxel im Vergleich zu alleinigem Paclitaxel bei Patientinnen mit Pt-R Typ-II-Ovarialkarzinom untersucht.

Zur Umsetzung dieser internationalen Multicenter-Studie und zur Übertragung dieser vielversprechenden Grundlagenergebnisse in die klinische Anwendung wurde das GANNET53-Konsortium gegründet. Es besteht aus nationalen klinischen Studiengruppen im Bereich der gynäkologischen Onkologie, renommierten Universitätszentren in vier europäischen Ländern, weltweit anerkannten gynäkologischen OnkologInnen und p53-GrundlagenforscherInnen sowie aus drei innovativen Klein- und Mittelbetrieben. Da es sich beim platinresistenten Ovarialkarzinom um eine seltene Krebserkrankung handelt, ist eine Untersuchung auf europäischem Niveau notwendig.

STUDIENDESIGN

Phase I: Rekrutierung abgeschlossen

Prospektive, multizentrische, internationale Phase-I-Studie mit Dosiserhöhung/Dosisverringern

Behandlung: 2 Zyklen Ganetespib i.v. + Paclitaxel 80mg/m² i.v. an Tagen 1, 8, 15 jedes 28-tägigen Zyklus

Phase II:

Prospektive, multizentrische, internationale, randomisierte, offene, zweiarmige Phase-II-Studie

- Behandlungsarm A: Paclitaxel 80 mg/m² i.v. an Tagen 1, 8, 15 jedes 28-tägigen Zyklus bis zur Progression
 - Behandlungsarm B: Ganetespib 150mg/m² i.v. + Paclitaxel 80 mg/m² i.v. an Tagen 1, 8, 15 jedes 28-tägigen Zyklus bis zur Progression
-

RANDOMISIERUNG	<p>Phase I: Rekrutierung abgeschlossen keine Randomisierung</p> <p>Phase II: Randomisierung erfolgt 1:2 in 2 Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlungsarm A: Paclitaxel - Behandlungsarm B: GanetespiB + Paclitaxel <p>Die Stratifizierung erfolgt nach 1.) Zentren und 2.) Dauer des platinfreien Intervalls (PFI): PFI < 3 Monate (inklusive sekundär platinrefraktärer Fälle ohne platinfreiem Intervall) vs. PFI > 3 Monate</p>
ANZAHL DER PATIENTINNEN	<p>Phase I: 9-18 Patientinnen abgeschlossen Phase II: 222 Patientinnen</p>
ZIELPOPULATION	<ul style="list-style-type: none"> - Sicherheitspopulation: alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (Phasen I und II) - Intention-to-treat-Population: alle randomisierten Patientinnen. (Phase II) - Per-protocol-Population: alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ohne schwerwiegende Protokollverletzungen. (Phasen I und II).
STUDIENENDPUNKTE	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Phase I:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (AEs) (gemessen nach NCI CTCAE Version 4.03), Laborwerte, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS), Vitalparameter <p>Phase II:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben (PFS) und PFS-Rate nach 6 Monaten <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Phase I:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Objektive Ansprechrate (ORR) - Progressionsfreies Überleben (PFS) <p>Phase II:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben (OS) - Objektive Ansprechrate (ORR): beste ORR, bestätigte ORR - Post-Progression PFS (PFS 2) - Lebensqualität: EORTC C30, EORTC OV28 und zusätzliche Items - Sicherheit - Pharmakokinetik (nur in ausgewählten Zentren):

- Auswertung der möglichen Auswirkungen von Paclitaxel auf die Pharmakokinetik von Ganetespib
- Auswertung der möglichen Auswirkungen von Ganetespib auf die Pharmakokinetik von Paclitaxel
- Quantifizierung von Ganetespib und Ganetespib-Metabolitenexposition in der Gegenwart von Paclitaxel

Phase II Explorative Endpunkte:

- Molekulare Wirksamkeit vor und während der experimentellen Therapie.
- Biomarkeranalyse, z. B. p53-Status auf DNS-, RNS- und Proteinebene.

EINSCHLUSSKRITERIEN

1. Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung
2. Patientinnen ≥ 18 Jahre
3. Hochgradig seröses, hochgradig endometrioides oder undifferenziertes epitheliales Ovarial-, Tuben- oder primäres Peritonealkarzinom.

Patientinnen in Phase II: Hochgradig seröses, hochgradig endometrioides oder undifferenziertes epitheliales Ovarial-, Tuben- oder primäres Peritonealkarzinom, bestätigt durch die zentrale Histopathologie mittels archiviertem Paraffinblock.

4. Platinresistente Krankheit:
 - primär platinresistente Krankheit: Progression > 1 Monate und ≤ 6 Monaten nach Beendigung der primären platinbasierten Therapie
 - sekundär platinresistente Krankheit (einschl. sekundär platinrefraktäre Krankheit): Progression ≤ 6 Monate nach (oder während) wiederholter platinbasierter Therapie
5. Messbare Krankheit nach RECIST 1.1 oder laut GCIG CA-125-Kriterien und Erfordernis einer Chemotherapie
6. ECOG Performance Status 0-1
7. Lebenserwartung mind. 3 Monate laut Beurteilung des Prüfarztes
8. Angemessene Funktion des Knochenmarks:
 - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$
9. Hämoglobin $\geq 8,5$ g/dl. Patientinnen dürfen Bluttransfusionen erhalten, um Hämoglobinwerte $> 8,5$ g/dl aufrecht zu erhalten.
10. Angemessene Organfunktionen:
 - Kreatinin < 2 mg/dl ($< 177 \mu\text{mol/L}$)

- Bilirubin gesamt $\leq 1,5$ x oberer Normwert
 - SGOT/SGPT (AST/ALT) ≤ 3 x oberer Normwert
 - Urinanalyse oder Harnstreifentest für Proteinurie unter 2+. Patientinnen mit $\geq 2+$ am Harnstreifentest sollten eine 24-Stunden-Harnsammlung durchführen und < 1 g Protein/24 Stunden anzeigen, mit Ausnahme einer Proteinurie, die ursächlich aufgrund eines Katheters der ableitenden Harnwege bedingt ist.
11. Angemessene Gerinnungsparameter: aPTT ≤ 1.5 x oberer Normwert (Patientinnen unter Heparinbehandlung müssen einen aPTT zwischen 1.5-2.5 x oberer Normwert, oder INR ≤ 1.5 aufweisen). Bei Patientinnen, die Antikoagulantien erhalten (z.B. Warfarin), muss der INR zwischen 2.0 – 3.0 in zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von 1-4 Tagen sein.
12. Negativer Schwangerschaftstest im Urin/Serum bei gebärfähigen Frauen. Gebärfähige Frauen, die sexuell aktiv sind, stimmen zu, während der Studie und mindestens 6 Monate lang nach der Studientherapie hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden. Erlaubt sind akzeptierte und wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmittel und sexuelle Abstinenz oder vasktomierte Partner (> 3 Monate vorher). Die Vasektomie muss durch zwei negative Samenanalysen bestätigt werden.

Zusätzlich bei Phase II der Studie:

- Verfügbarkeit von archiviertem Ovarialtumorgewebe zur zentralen histopathologischen Überprüfung und p53-Mutationsanalyse

AUSSCHLUSSKRITERIEN

Im Zusammenhang mit Krebs:

1. Ovarialtumor mit niedrig-malignem Potential (z. B. Borderlinetumoren)
 - Karzinosarkom der Ovarien
2. Primär platinrefraktäre Krankheit (Progression während der primären platinbasierten Chemotherapie)

Vorherige, momentane oder geplante Behandlung:

3. Vorherige Behandlung mit > 2 Chemotherapie-Regimen im platinresistenten Setting (ausschließl. Zielgerichtete und endokrine Therapien)
 - weekly Paclitaxel wurde bereits in der Rezidivtherapie gegeben.
4. Mehr als 4 vorherige Chemotherapien
5. Jegliche vorangegangene Bestrahlung des Beckens oder des Abdomens
6. Operation (einschließlich offener Biopsien und traumatischer Verletzungen) innerhalb von 4 Wo-

chen vor Beginn der Studienbehandlung. Geplante oder erwartete Notwendigkeit einer größeren Operation(en) während der Studienbehandlung.

7. Kleinere operative Eingriffe innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Gabe der Studienmedikation.
8. laufende oder kürzlich abgeschlossene (innerhalb von 10 Tagen vor erster Studienbehandlung) dauerhafte Einnahme von Aspirin (> 325 mg/Tag)
9. Dauerhafte tägliche Einnahme von Kortikosteroiden (Dosis >10 mg Methylprednisolon-Äquivalent/Tag), inhalative Steroide sind davon ausgenommen.

Frühere oder begleitende Krankheiten oder Eingriffe:

10. Patientinnen mit einer Vorgeschichte von früheren Malignitäten, außer:
Krankheitsfreie Zeit von ≥ 3 Jahren vor Randomisierung
 11. Patientinnen mit früheren In-Situ-Karzinomen, außer:
Vollständige Entfernung des Tumors ist gegeben
 12. Bekannte Vorgeschichte von schweren (Grad 3 oder 4) allergischen oder hypersensiblen Reaktionen auf Trägerstoffe (z. B. Polyethylen glycol [PEG] 300 und Polysorbat 80)
 13. Vorgeschichte von Unverträglichkeit oder Hypersensibilität auf Paclitaxel und/oder unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit Paclitaxel, die dazu führten, dass die Gabe von Paclitaxel dauerhaft eingestellt wurde
 14. Periphere Neuropathie Grad > 2 laut NCI CTCAE Version 4.03, innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung
- Klinisch signifikante Abnormitäten des Gastrointestinal-Traktes, die das Risiko einer gastrointestinalen Blutung und/oder Perforation erhöhen könnten, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf:
 - aktive Ulcuskrankheit
 - bekannte intraluminale metastatische Läsion(en) mit Blutungsneigung.
 - entzündliche Darmerkrankungen (z.B. Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn)
 - Vorgeschichte eines Darmverschlusses innerhalb von einem Jahr vor Beginn der Studienbehandlung (davon ausgenommen ist der postoperative Darmverschluss innerhalb von 4 Wochen nach Operation)
 - andere Magen-Darm-Beschwerden, die mit einem erhöhten Perforationsrisiko einhergehen, wie z.B. ein tief in die Muskularis oder Mukosa des Rektosigmoids infiltrierendes Rezidiv, ein in die Mukosa

der Blase infiltrierendes Rezidiv, oder eine Vorgeschichte von abdominalen Fisteln, gastrointestinalen Perforationen oder intraabdominaler Abszess.

15. Nichtheilende Wunde oder nichtheilende Knochenfrakturen
 16. Linksventrikuläre Auswurffraktion laut MUGA/Echo unterhalb des lokalen unteren Normwertes
 17. Patientinnen mit symptomatischen Hirnmetastasen
 18. Zerebrovaskuläres Ereignis (CVA) / Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Subarachnoidalblutung innerhalb von ≤ 6 Monaten vor der ersten Studienbehandlung.
 19. Klinisch signifikante Herzerkrankung: New York Heart Association (NYHA) Klasse 3 oder 4; Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate; un stabile Angina; koronare Angioplastie oder Koronararterienbypass innerhalb der letzten 6 Monate; oder unkontrollierte atriale oder ventrikuläre Herzarrhythmien
 20. Vorgeschichte von verlängertem QT-Syndrom oder Familienmitglied mit verlängertem QT-Syndrom
 21. QTc-Intervall > 470 msec im Durchschnitt von 3 aufeinander folgenden EKG-Werten
 22. Ventrikuläre Tachykardie oder supraventrikuläre Tachykardie, die Behandlung mit einem antiarrhythmisierendem Medikament der Klasse 1a (z. B. Quinidin, Procainamid, Disopyramid) der Klasse III (z. B. Sotalol, Amiodaron, Dofetilid) erfordert. Die Verwendung von anderen antiarrhythmisierenden Medikamenten ist erlaubt.
 23. Atrioventrikulärer (AV-)Block zweiten oder dritten Grades, außer:
mit permanentem Herzschrittmacher behandelt
 24. Kompletter Linksschenkelblock
 25. Anamnestisch bekannte nachgewiesene Blutungsstörungen, Patienten mit aktiver Blutung oder pathologischen Beschwerden mit hohem Blutungsrisiko, wie z.B. bekannte Blutgerinnungsstörungen, Koagulopathie, oder Tumore mit Beteiligung der Hauptblutgefäße
 26. Jegliche andere Beschwerden, die nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit und Compliance der Patientin beeinträchtigen oder die Patientin an der erfolgreichen Beendigung der Studie behindern könnten.
 27. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit experimenteller Therapie innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung
 28. Schwangere oder stillende Frauen.
-

PRÜFPRODUKT DOSIERUNG/ ROUTINE/ REGIME	Phase I: (Dosisfindung) Rekrutierung abgeschlossen
	<p>Ganetespib: Tag 1, 8, 15 von 28 Tage-Zyklus, 2 Zyklen Anfangsdosis: 100 mg/m² Zieldosis: 150 mg/m²</p> <p>Paclitaxel: Tag 1, 8, 15 von 28 Tage-Zyklus, 2 Zyklen Dosis: 80 mg/m²</p>
	<p>Phase II:</p> <p>Ganetespib: Tag 1, 8, 15 von 28 Tage-Zyklus, bis zum Fortschreiten der Erkrankung Dosis: 150mg/m²</p> <p>Paclitaxel: Tag 1, 8, 15 von 28 Tage-Zyklus, bis zum Fortschreiten der Erkrankungen Dosis: 80 mg/m²</p>
	<p>Zur Durchfallprophylaxe bei Patientinnen, die Ganetespib erhalten, wird die Gabe von Loperamid 2mg (1-2h vor Ganetespib Applikation, danach alle 4h in den ersten 12 h) empfohlen.</p>
	<p>Paclitaxel Prämedikation kann nach lokalem Klinikstandard verabreicht werden, außer in den Kliniken, die an der Pharmakokinetik Untersuchung teilnehmen.</p>
	<p>Die Prämedikation soll keine QTc verlängernden Substanzen mit bekanntem Risiko für Torsade de Point enthalten. Siehe Appendix F des Studienprotokolls.</p>
DAUER DER KLINISCHEN PRÜFUNG	<p>Phase I: abgeschlossen Erste Patientin: Juni 2014</p>
	<p>Phase II: Erste Patientin: April 2015 Geschätzte Studiendauer: 66 Monate</p>
BEWERTUNGEN	<p>Phase I:</p> <p>Um die Kombinationsdosis von Ganetespib für Phase II zu bestimmen, ist der Endpunkt in Phase I, ob die Patientin eine dosislimitierende Toxizität (DLT) hat oder nicht. Der Beobachtungszeitraum für DLT beginnt an Tag 1 von Zyklus 1 und endet am letzten Tag von Zyklus 2. Das 3+3-Design ist mit einer statistischen Power von > 87% regelbasiert, um mindestens eine von 3 Patientinnen mit DLT zu ermitteln, wenn die Wahrscheinlichkeit einer DLT bei 50% liegt.</p> <p>Deskriptive Beschreibung der Wirksamkeit (objektive Ansprechrates und progressionsfreies Überleben) und Toxizität bezüglich Häufigkeit, Schweregrad und Zeitpunkt des</p>

Auftretens.

Phase II:

Wirksamkeitsanalysen sind:

- PFS (Progressionsfreie Überlebenszeit) Zeit zwischen Randomisierung bis zur weiteren dokumentierten Progression.
- OS (Gesamtüberlebenszeit) Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod.
- ORR (Gesamtansprechrage).
- Post-Progression PFS (PFS 2) Zeit zwischen Randomisierung bis zur Progression nach der ersten Progression (PFS)
- PRO (Patient Reported Outcome) mittels validierten Lebensqualitätsfragebögen und zusätzlichen Items
- Sicherheitsevaluierung basierend auf Inzidenz, Art, Schweregrad und Konsequenzen (z. B. Studienabbruch) eines unerwünschten Ereignisses (AE) sowie auf klinisch signifikanten Änderungen von körperlicher Untersuchung der Patientin, Vitalparametern und klinischen Laborwerten.

Die pharmakokinetische Analyse wird in einer Subgruppe der Phase-II-Patientinnen (n=15 pro Behandlungsgruppe) durchgeführt.

Die beiden Studienarme werden beschreibend nach Vergleichbarkeit der demographischen und Baseline-Charakteristika ausgewertet. Verabreichte Studienbehandlung, Anamnese, Krankheitsdauer, Anwendung vorheriger Behandlungen und Begleitmedikationen werden deskriptiv pro Behandlungsarm zusammengefasst.

FALLZAHLKALKULATION /
STATISTISCHE ANALYSE

Fallzahlkalkulation

Die Fallzahlkalkulation wurde für den primären Endpunkt platinfreies Überleben (PFS) und für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) berechnet. Die Studie hat ausreichend Power, um die Überlegenheit für beide Endpunkte zu zeigen.

Endpunkt PFS: Wenn die Fallzahl in den Behandlungsgruppen 64 vs. 128 Patientinnen beträgt (insgesamt n=192 Patientinnen), bietet das Studiendesign 80% Power, um eine PFS Hazard Ratio (HR) von 0,65 mit einem zweiseitigen Log-rank-Test und $\alpha=0,05$ nach 185 Ereignissen festzustellen, ausgehend von einem medianen PFS von 4 Monaten mit wöchentlichem Paclitaxel allein und 6,2 Monate mit wöchentlichem Paclitaxel in Kombination mit Ganetespi.

Endpunkt OS: Wenn die Fallzahl in den Behandlungs-

gruppen 63 vs. 126 Patientinnen beträgt (insgesamt n=189 Patientinnen), bietet das Studiendesign 80% Power, um eine OS Hazard Ratio (HR) von 0,6 mit einem zweiseitigen Log-rank-Test und $\alpha=0,05$ nach 126 Ereignissen festzustellen, ausgehend von einem medianen OS von 14 Monaten mit wöchentlichem Paclitaxel allein und 23.3 Monaten mit wöchentlichem Paclitaxel in Kombination mit Ganetespib.

Um eine Power von 80% für die Studienpopulation mit nachgewiesenen p53-Mutationen (es wird angenommen, dass mehr als 95% aller eingeschlossenen Typ-II-EOC-Patientinnen mutp53-Tumoren haben) sicherzustellen und eine Drop.out-Rate von circa 15% nachzuweisen, wurde die angestrebte Patientenzahl auf die endgültige Fallzahl von 74 vs. 148 Patientinnen (insgesamt n=222) in den zwei Behandlungsarmen ausgeweitet.

Es werden keine Interimsanalysen durchgeführt.

Tabelle A – ZEITPLAN DER UNTERSUCHUNGEN – Phase I

Phase-I-Studie	SCREENING	BEHANDLUNG und BEOBACHTUNG												Safety FU ¹	FOLLOW-UP ²
		Zyklus 1				Zyklus 2				OPTIONAL Zyklus 3					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Woche		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Zyklustag	- 28 Tage	1	8	15	21	1	8	15	21	1	8	15	21		
Patienteninformation und Einverständniserklärung	X														
Ein-/Ausschlusskriterien	X														
Anamnese	X														
Demographische Daten	X														
CT oder MRT ^a	X									X ⁵					(X)
Körperliche Untersuchung inkl. Vitalparameter ^b (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur)	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	
Gewicht	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	
Größe	X														
ECOG Performance Status	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	
EKG ^c	X	X ⁶				X				X				X	
LVEF	X													X	
Laboruntersuchungen ^d	X	X	X ³	X ³		X	X ³	X ³		X	X ³	X ³		X	
CA-125 ^e	X	X				X				X				X	(X)
Begleitmedikationen	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	
Schwangerschaftstest ^f	X	X				X				X				X	
Verabreichung von Ganetespib und Paclitaxel		X	X	X		X	X	X		X	X	X			
Unerwünschte Ereignisse (AEs) ^g		X	X	X		X	X	X		X	X	X			
Überlebensstatus, weitere Therapie															X

Abkürzungen: AE = unerwünschtes Ereignis; ALT = Alanin-aminotransferase; AST = Aspartat-aminotransferase; CT = Computertomographie; EKG = Elektrokardiogramm; ECHO = Echokardiogramm; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy; FU = Follow-up; GOG = Gynecologic Oncology Group; LVEF = Linksventrikuläre Auswurfraction m² = Quadratmeter; MRT = Magnetresonanztomographie.

^a Zur Tumorbeurteilung bezüglich Ansprechen und Progression werden entweder CT-Scans oder MRT's von Pelvis und Abdomen und ein CT-Scan/MRT oder Röntgenbild des Thorax benötigt. Während der Studie muss dasselbe bildgebende Verfahren eingesetzt werden. Ultraschall wird als Ersatz für CT/MRT-Scans nicht akzeptiert.

Wenn zur Tumorbeurteilung bezüglich Ansprechen und Progression MRTs verwendet werden, dann ist es notwendig, auch in der Baseline Evaluierung ein MRT durchzuführen.

^b Blutdruck und Herzfrequenz werden gemessen, nachdem die Patientin mindestens 10 Minuten in sitzender Position verbracht hat.

^c EKGs sollten wenn möglich am selben Gerät durchgeführt werden. Eine einheitliche Methode der QTc-Kalkulierung muss für jede QTc-Messung verwendet werden. QTcF (Fridericia's formula) wird bevorzugt. Für das Screening-EKG sind gemittelte Werte von dreifachen Aufzeichnungen erforderlich.

^d Laboruntersuchungen beinhalten die Beurteilung der folgenden Werte:

o Hämatologie

§ Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Absolute Neutrophilenzahl, Differentialblutbild (%)[†], Thrombozyten

[†] Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Lymphozyten, Monozyten

o Biochemie

§ Natrium, Kalium, Kalzium

§ Serum Albumin, Serum Harnstoff

§ ALT, AST, LDH, AP, Bilirubin gesamt

§ Kreatinin

Laboruntersuchungen vor dem ersten Zyklus müssen nicht wiederholt werden, wenn sie für das Screening durchgeführt wurden und die Befunde nicht älter als 3 Tage sind.

^e Zweimal während des Screening-Zeitraumes gemessen; Abnahmen sollten mindestens 1 Tag auseinander liegen. Eine Probe muss innerhalb 1 Woche vor Behandlungsbeginn abgenommen werden.

^f Schwangerschaftstest aus Urin/Serum ist bei Patientinnen nach operative Sterilisation oder bilateraler Ovarrektomie oder Hysterektomie, bei Amenorrhö > 12 Monaten oder Alter > 60 Jahren nicht erforderlich.

^g Zwischen Patienteninformation und Einverständniserklärung und der ersten Studienmedikationsgabe werden nur protokollbezogene SAEs dokumentiert. Danach werden alle AEs bis zum Safety FU und alle SAEs über das Safety FU hinaus bis zu deren Beendigung dokumentiert.

¹ 28 Tage (+/- 7 Tage) nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation

² Patientinnen, die aus jeglichem Grund die Behandlung vor Progression beendet haben (EOT), werden bis zur Progression monatlich (\pm 7 Tage) nachbeobachtet, inkl. CA-125 und Dokumentation zusätzlicher Krebstherapien.

Zur Tumorbeurteilung kann entweder ein MRT alle 8 Wochen (\pm 7 Tage) bis zur Progression, oder CT (analog zur klinischen Routine/dem Heilkundestandard des Studienzentrums, nicht häufiger als im Abstand von 2 Monaten) bis zur Progression durchgeführt werden. Die Gesamtzahl von 5 CTs sollte nicht überschritten werden.

Patientinnen nach der Progression werden alle 3 Monate (\pm 14 Tage) bis zum Tod oder bis Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt) bezüglich Überlebensstatus und Informationen über zusätzliche Krebstherapien nachbeobachtet.

³ Nur Hämatologie

⁴ Patientinnen, die von der Behandlung profitieren, können nach Ermessen des Arztes weiterhin Ganetespib und/oder Paclitaxel erhalten. Die Behandlung muss im eCRF dokumentiert werden.

⁵ MRTs sollten alle 8 Wochen (\pm 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Registrierung, oder bei Verdacht auf eine neue Progression durchgeführt werden. CTs erfolgen analog zur klinischen Routine/dem Heilkundestandard des Studienzentrums, nicht häufiger als im Abstand von 2 Monaten bis zur Progression. Die Gesamtzahl von 5 CTs sollte nicht überschritten werden. Während der Studie muss dasselbe bildgebende Verfahren eingesetzt werden.

⁶ an Tag 1/Zyklus 1 wird ein EKG vor Verabreichung der Studienmedikation und zusätzlich nach 24 Stunden (+/- 4 Stunden) durchgeführt

In den weiter folgenden Zyklen wird ebenfalls dringend empfohlen ein EKG nach Ganetespib-Gabe durchzuführen.

⁷ Nach 6 Zyklen der Kombinationstherapie Ganetespib + Paclitaxel ist es dem Prüfer erlaubt, Paclitaxel zu stoppen (z.B. im Fall von peripherer Neuropathie) und Ganetespib als Erhaltungstherapie weiter zu verabreichen (Ganetespib Tag 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Intervalls)

Tabelle B ZEITPLAN DER UNTERSUCHUNGEN – Part II

Phase-II-Studie	SCREENING	BEHANDLUNG und BEOBACHTUNG												Safety FU ¹	FOLLOW-UP ²
		Zyklus 1				Zyklus 2				Zyklus 3					
Woche		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Zyklustag	- 28 Tage	1	8	15	21	1	8	15	21	1	8	15	21		
Patienteninformation und Einverständniserklärung	X														
Ein-/Ausschlusskriterien	X														
Anamnese	X														
Demographische Daten	X														
Größe	X														
Gewicht	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	
Körperliche Untersuchung inkl. Vitalparameter ^a (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur)	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	
ECOG Performance Status	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	
CT oder MRT ^b	X									X					(X)
EKG ^c	X ³	X ³				X ³				X ³				X	
LVEF	X													X	
Laboruntersuchungen ^d	X	X	X ⁴	X ⁴		X	X ⁴	X ⁴		X	X ⁴	X ⁴		X	
CA-125 ^e	X	X				X				X				X	(X)
Schwangerschaftstest ^f	X	X				X				X				X	
PRO Fragebögen ^g	X	X		X		X		X		X		X		X	X
Unerwünschte Ereignisse (AEs) ^h		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	
Begleitmedikationen	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	
Gabe von Paclitaxel oder Ganetespib/Paclitaxel		X	X	X		X	X	X		X	X	X			
Überlebensstatus, weitere Tumorthherapie, Datum der weiteren Progression															X

Für nachfolgende
Zyklen folgen Sie
dem Plan von Zyklus
1 bis 3 bis zur Pro-
gression⁴

Nach 6 Zyklen der
Kombinations-
therapie Ganetespib
+Paclitaxel kann Ga-
netespib im experi-
mentellen Arm alleine
weiter verabreicht
werden.

Archivierte Gewebeprobenⁱ	X															
Biopsie des gegenwärtigen Rezidivs^j	X															
Aszitespunktion^k	X	X														
Blutabnahme für Biomarkeranalyse^l		X				X				X				X		
Blutabnahme für pharmakokinetische Analysen (nur ausgesuchte Zentren an einer Gruppe von 30 Patientinnen^m)		X														

Abkürzungen: AE = unerwünschtes Ereignis; ALT = Alanin-aminotransferase; AST = Aspartat-aminotransferase; CA = Krebsantigen CT = Computertomographie; EKG = Elektrokardiogramm, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy; FU = Follow-up; GOG = Gynecologic Oncology Group; LVEF = Linksventrikuläre Auswurfraction, m² = Quadratmeter; MRT = Magnetresonanztomographie

^a Blutdruck und Herzfrequenz werden gemessen, nachdem die Patientin mindestens 10 Minuten in sitzender Position verbracht hat.

^b Zur Tumorbeurteilung bezüglich Ansprechen und Progression werden entweder CT-Scans oder MRT's von Pelvis und Abdomen und ein CT-Scan/MRT oder Röntgenbild des Thorax benötigt. Während der Studie muss dasselbe bildgebende Verfahren eingesetzt werden. Ultraschall wird als Ersatz für CT/MRT-Scans nicht akzeptiert.

Wenn zur Tumorbeurteilung bezüglich Ansprechen und Progression MRTs verwendet werden, dann ist es notwendig auch in der Baseline Evaluierung ein MRT durchzuführen.

MRTs sollten alle 8 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Randomisation, oder bei Verdacht auf eine neue Progression durchgeführt werden.

CTs erfolgen analog zur klinischen Routine/dem Heilkundestandard des Studienzentrums, nicht häufiger als im Abstand von 2 Monaten bis zur Progression. Die Gesamtzahl von 5 CTs sollte nicht überschritten werden. Während der Studie muss dasselbe bildgebende Verfahren eingesetzt werden.

^c EKGs sollten wenn möglich am selben Gerät durchgeführt werden. Eine einheitliche Methode der QTc-Kalkulierung muss für jede QTc-Messung verwendet werden. QTcF (Fridericia's formula) wird bevorzugt. Für das Screening-EKG sind gemittelte Werte von dreifachen Aufzeichnungen erforderlich.

^d Laboruntersuchungen beinhalten die Beurteilung der folgenden Werte:

- o Hämatologie § Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Absolute Neutrophilenzahl, Differentialblutbild (%)[†], Thrombozyten
† Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Lymphozyten, Monozyten
- o Biochemie, Natrium, Kalium, Kalzium; Serum Albumin, Harnstoff, ALT, AST, LDH, AP, Bilirubin gesamt, Kreatinin

Laboruntersuchungen vor dem ersten Zyklus müssen nicht wiederholt werden, wenn sie für das Screening durchgeführt wurden und die Befunde nicht älter als 3 Tage sind.

^e Mindestens einmal während des Screening-Zeitraumes. Eine Probe muss innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn abgenommen werden.

^f Schwangerschaftstest aus Urin/Serum ist bei Patientinnen nach operative Sterilisation oder bilateraler Ovariectomie oder Hysterektomie, bei Amenorrhö > 12 Monaten oder Alter > 60 Jahren nicht erforderlich.

^g Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28

^h Zwischen Patienteninformation und Einverständniserklärung und der ersten Studienmedikationsgabe werden nur protokollbezogene SAEs dokumentiert. Danach werden alle AEs bis zum Safety FU und alle SAEs über das Safety FU hinaus bis zu deren Beendigung dokumentiert..

ⁱ Gewebeproben zur Archivierung sind obligatorisch für die zentrale histopathologische Beurteilung (zur Bestätigung von hochgradigen serösen, hochgradigen endometrioid oder undifferenzierten epithelialen Eierstock-, Eileiter- oder primären Bauchfellkarzinom) beim Screening und für die Bestimmung des p53-Mutationsstatus

^j sofern technisch machbar, CT- oder sonographisch gesteuerte Biopsien des gegenwärtigen Rezidivs (vor der ersten Studienmedikation und nach Überprüfung durch die zentrale histopathologische Beurteilung). Biopsieproben des Rezidivs werden von allen Patienten gesammelt.

^k Die Punktion und Sammlung von Aszites wird dringend empfohlen beim Screening und im Verlauf der Behandlung

^l Die Blutabnahme für die Biomarker Analyse erfolgt vor der Studienmedikation und 24 h (+/- 3 h) nach der Studienmedikation an Tag 1 des 1. Zyklus (die Zeit der Blutabnahme bezieht sich auf den Start der Infusion der Studienmedikation). An Tag 1 des 2. und 3. Zyklus wird **nur vor** der Gabe der Studienmedikation Blut abgenommen. Nach dem 3. Zyklus wird nur noch **in jedem zweiten Zyklus (5, 7, 9 usw.)** vor der Studienmedikation Blut abgenommen.

^m **Ganetespib+Paclitaxel Arm:** An Tag 1 - 3 werden Blutproben zu folgenden Zeitpunkten abgenommen: 0 (vor der Gabe); 1; 1.5; 2.5; 3.5; 4.5; 6.5; 8; 24 und 55 Stunden nach Beginn der Ganetespib Infusion. . Die Blutabnahmen 1 Stunde und 2.5 Stunden nach Infusionsbeginn müssen noch vor Beendigung der Ganetespib und Paclitaxel Infusion durchgeführt werden, frühestens jedoch nach 55 ± 5 Minuten. Die Blutabnahmen an Tagen 2 und 3 (24h und 55h) können ± 2 Stunden von der nominalen Zeit abweichen. Alle Blutproben müssen kontralateral zur Infusion abgenommen werden. Die Zeiten, zu denen Blutproben abgenommen werden, sind abhängig von der Startzeit der jeweiligen Infusion (d.h. der Beginn der Infusion ist definiert als Stunde 0). In den 30 Minuten zwischen Ganetespib und Paclitaxel Infusion wird die Paclitaxel Prämedikation verabreicht.

Behandlungsarm mit Paclitaxel allein: An Tag 1 – 3 werden Blutproben zu folgenden Zeitpunkten abgenommen: 0 (vor der Gabe); 1; 2; 3; 5; 6.5, 22.5 und 53.5 Stunden nach Beginn der Paclitaxel-Infusion. Die Blutprobe zum Zeitpunkt 0 ist direkt vor Start der Paclitaxel Infusion abzunehmen. Die Blutabnahme 1

Stunde nach Paclitaxel Infusionsbeginn muss vor Beendigung der Infusion, frühestens jedoch nach 55 ± 5 Minuten durchgeführt werden. Die Blutabnahmen an Tagen 2 und 3 (22.5h und 53.5h) können ± 2 Stunden von der nominalen Zeit abweichen. Alle Blutproben müssen kontralateral zur Infusion abgenommen werden. Die Zeiten, zu denen Blutproben abgenommen werden, sind abhängig von der Startzeit der jeweiligen Infusion (d.h. der Beginn der Infusion ist definiert als Stunde 0).

¹ 28 Tage (+/- 7 Tage) nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation Ganetespib.

² Patientinnen, die aus jeglichem Grund die Behandlung vor Progression beendet haben (EOT), werden bis zur Progression monatlich (± 7 Tage) nachbeobachtet, inkl. CA-125 und Dokumentation zusätzlicher Krebstherapien. PRO Fragebögen werden alle 2 Wochen (± 7 Tage) erhoben.

Zur Tumorbeurteilung kann entweder ein MRT alle 8 Wochen (± 7 Tage) bis zur Progression, oder CT (analog zur klinischen Routine/dem Heilkundestandard des Studienzentrums, nicht häufiger als im Abstand von 2 Monaten) bis zur Progression durchgeführt werden. Die Gesamtzahl von 5 CTs sollte nicht überschritten werden.

Patientinnen nach der Progression werden alle 3 Monate (± 14 Tage) bis zum Tod oder bis Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt) bezüglich Überlebensstatus, Datum weiterer Progression, Informationen über zusätzliche Krebstherapien und der PRO-Fragebogen nachbeobachtet.

³ EKGs müssen während der Behandlungsphase nur bei Patienten durchgeführt werden, die Ganetespib erhalten. EKGs werden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: Zyklus 1/ Tag 1 vor der ersten Ganetespib Infusion (kann an Tag 1 oder einen Tag früher erfolgen), 24h (+/- 4h) nach Ganetespib Infusion. Falls eine QTc Verlängerung bei einem dieser beiden EKGs festgestellt wird, erfolgt ein weiteres EKG Monitoring an Tag 8/Zyklus 1, Ansonsten wird in den Folgezyklen jeweils an Tag 1 vor Infusionsgabe ein EKG durchgeführt.

⁴ Nur Hämatologie.