



Phase II Protokoll AGO-GYN 8

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Temsirolimus beim platinrefraktären Ovarialkarzi- nom und beim fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom

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

Studienleiter nach AMG

Prof. Dr. med. Günter Emons
Georg-August-Universität Göttingen
Abt. Gynäkologie und Geburtshilfe
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen

Tel. +49 (0)551 39 65 00

Fax +49 (0)551 39 65 85

E-mail: emons@med.uni-goettingen.de

Sponsor AGO Research GmbH

AGO Studiengruppe
Kaiser-Friedrich-Ring 71
65185 Wiesbaden

Tel. +49 (0) 611 8804 67-0

Fax +49 (0) 611 8804 67-67

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

www.ago-ovar.de

EudraCT Nr. 2011-000299-33

Version / Datum: V02F_GYN 8 / 19.05.2011

Die in diesem Protokoll enthaltenen Angaben sind vertraulich und nur für klinische Prüfärzte bestimmt. Sie sind Eigentum der AGO Studiengruppe. 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.

Synopsis

Studientitel	Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Temsirolimus beim platinrefraktären Ovarialkarzinom und beim fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom
Protok. Identifikations-Nr.	GYN-8
Projektphase	II
Protokollversion	Version V02_F_GYN 8 19.08.2011
LKP nach § 40 AMG	Prof. Dr. med. Günter Emons, Göttingen
Meldung von SAE's	Innerhalb von 24 Stunden an: AGO-Studiensekretariat Wiesbaden: Fax 0611 – 8804 67 67
Sponsor Studienkoordination	AGO Research GmbH Studienzentrale: AGO Studiensekretariat Wiesbaden C. Richter, G. Elser Kaiser-Friedrich-Ring 71 65185 Wiesbaden Tel. +49 (0) 611 8804 67-0 Fax +49 (0) 611 8804 67-67 E-mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de
Indikation	Platinrefraktäres Ovarialkarzinom (Stratum A); fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom (Stratum B)
Studienmedikation, Dosierung und Verabreichung	25 mg Temsirolimus i.v. an Tag 1 eines 7-tägigen (1-wöchigen) Behandlungszyklus. Prämedikation mit 25 – 50 mg i.v. Diphenhydramin, 30 Minuten vor der Infusion von Temsirolimus. Die Behandlung wird fortgeführt bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder von unerträglichen Nebenwirkungen.

<p>Studienziele</p>	<p>Für die gesamte Studienphase (1.+2. Stufe):</p> <p>primäres Studienziel:</p> <p>Progressionsfreie Überlebensrate nach 4 Monaten (platinrefraktäres Ovarialkarzinom) bzw. 6 Monate (fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom): Die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) wird als Zeitraum vom Datum der Studienregistrierung bis zum Datum der Progressionsbeobachtung (RECIST 1.1) oder bis zum Datum des Todes unabhängig von der Todesursache definiert, welches auch immer als erstes eintritt.</p> <p>Stoppkriterium für die erste Stufe:</p> <p>Stratum A: Falls unter den 22 Patientinnen der ersten Stufe mindestens 10 Todesfälle oder Progressionen nach RECIST 1.1-Kriterien innerhalb von 8 Wochen beobachtet werden, wird die zweite Stufe in diesem Stratum nicht initiiert.</p> <p>Stratum B: Falls unter den 22 Patientinnen der ersten Stufe mindestens 7 Todesfälle oder Progressionen nach RECIST 1.1-Kriterien innerhalb von 8 Wochen beobachtet werden, wird die zweite Stufe in diesem Stratum nicht initiiert.</p> <p>sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate und Dauer von Krankheitsstabilisierungen gemäß RECIST 1.1- und GCIG-Kriterien für Ovarialkarzinom und RECIST-Kriterien für Endometriumkarzinom. • progressionsfreies Überleben nach RECIST 1.1 und CA 125 (bei Ovarialkarzinomen) (PFSbio) • Gesamtüberleben • Sicherheit und Toxizität anhand der "Common Toxicity Criteria for Adverse Events" (CTCAE), Version 4.0 • Lebensqualität gemäß EORTC QLQ C30, QLQ OV28 und QLQ-EN24
<p>Studiendesign</p>	<p>Prospektiv, offen, multizentrisch, einarmig</p>
<p>Patientenzahl</p>	<p>86 Patientinnen insgesamt</p> <p>44 Patientinnen mit der Diagnose eines platinrefraktären Ovarialkarzinoms (Stratum A) und 42 Patientinnen mit der Diagnose eines fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinoms (Stratum B); für beide Strata zweistufiges Rekrutierungsdesign (jeweils 22 Patientinnen in der ersten Stufe, und 22 bzw. 20 in der zweiten Stufe).</p>
<p>Studiendauer</p>	<p>30 Monate</p>

Synopsis kont.

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen \geq 18 Jahre • ECOG Performance Status \leq 2 • Die Patientin hat vor der Durchführung von studienspezifischen Maßnahmen oder Beurteilungen nach entsprechender Aufklärung schriftlich ihre Einwilligung zur Studienteilnahme erteilt und ist bereit, sich an die Anforderungen bezüglich der Behandlung und Nachbeobachtung zu halten. <i>Anmerkung:</i> Maßnahmen, die im Rahmen der üblichen klinischen Versorgung der Patientin durchgeführt werden, und die vor dem Unterschreiben der Einwilligungserklärung vorgenommen wurden, können für die Zwecke der Voruntersuchung oder der Ausgangsbeurteilung genutzt werden, sofern diese Maßnahmen den Anforderung des Protokolls genügen. • Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests bei fertilen Frauen. <p><u>Stratum A - Ovarialkarzinom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigtes Ovarialkarzinom • Platin-refraktäre Rezidivkrankung: Progress während einer platin-basierten Chemotherapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer platin-basierten Chemotherapie • Vorausgehende Behandlung mit einem taxanhaltigen Schema * Wenigstens eine messbare oder nicht-messbare Tumorerläsion (nach RECIST 1.1-Kriterien) * Nicht mehr als 2 vorhergehende Chemotherapien oder zytostatische Therapien (z. B. monoklonale Antikörper, Zytokine, Signaltransduktionsinhibitoren) <p><u>Stratum B - Endometriumkarzinom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigtes Endometriumkarzinom • Fortgeschrittene (FIGO III oder IV) oder rezidivierende Erkrankungen, die nicht mehr durch Operation und/oder Bestrahlung potenziell kurativ behandelt werden kann • Vorhergehende endokrine Therapie ist gestattet • Vorhergehende adjuvante Chemotherapie ist gestattet • wenigstens eine messbare oder nicht-messbare Tumorerläsion nach RECIST 1.1-Kriterien
---------------------	--

<p>Ausschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG > 2 • Vorausgegangene Therapie mit einem mTOR-Inhibitor • Gleichzeitige zytostatische Therapie (z. B. monoklonale Antikörper, Zytokine, Signaltransduktionsinhibitoren), zytotoxische Chemotherapie oder endokrine Therapie oder Radiotherapie • Aktuelle oder kürzliche Behandlung mit einem anderen Prüfmedikament und/oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • Chemotherapie oder zytostatische Therapie (z. B. monoklonale Antikörper, Zytokine, Signaltransduktionsinhibitoren) oder Strahlentherapie in den letzten 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung • Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegenüber der Prüfmedikation • Akute oder chronische Infektion • Zweitmalignom, das die Prognose der Patientin beeinflusst • Unzureichende Nierenfunktion (Kreatinin >1.5 x Obergrenze der Norm) • Unzureichende Leberfunktion (ASAT, ALAT, GGT >2.5 x Obergrenze der Norm, bei Lebermetastasen >5.0 x Obergrenze der Norm; Bilirubin >1.5 x Obergrenze der Norm) • Thrombozyten < 100.000 /μl; Neutrophile Leukozyten < 1.500 /μl • Kachektische Patientinnen mit einem Körpergewicht <45 kg • Patientinnen, die parenterale Ernährung benötigen • Patientinnen mit Ileus innerhalb der letzten 28 Tage • Eine der folgenden Erkrankungen während der letzten 12 Monate vor Beginn der Einnahme der Prüfmedikation: Herzinfarkt, schwere/instabile Angina, Bypass-Operationen an den Koronar- oder peripheren Gefäßen, symptomatische Herzinsuffizienz, zerebrovaskulärer Insult, Transient Ischemic Attack (TIA), Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, andere thrombembolische Ereignisse • Aktuelle Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren (z.B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir) Antimykotika (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazo) Kalziumkanalblocker (z.B. Diltiazem, Verapamil), Makrolidantibiotika (z.B. Clarithromycin, Erythromycin) Cimetidin, Grapefruitsaft, Aprepitant, Fluvoxamin, Nefazodon oder -Induktoren (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Johanniskraut) • Nichteinstellbare Hypertension (>150/100 mmHg trotz optimaler medikamentöser Behandlung) • Nicht heilende Wunden, Geschwüre oder Knochenbrüche • Aktuelle Herzrhythmusstörungen (NCI CTCAE Grad \geq2),
----------------------------	--

	<p>Vorhofflimmern, Verlängerung des QTc Intervalls von >470 msec</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≤50% im Echokardiogramm (ECHO) • NCI CTCAE Grad 3 Hämorrhagie in den letzten 4 Wochen vor Behandlungsbeginn • Symptome, die auf Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression hinweisen oder neue Hinweise für Hirn- oder leptomeningeale Metastasen • Positivität für HIV oder manifeste AIDS-Erkrankung • Patientinnen mit anderen schweren Erkrankungen, die ein unangemessenes Risiko für die Studienteilnahme darstellen. <p>Anwendbar nur auf die eher hypothetischen Patientinnen, die zu Beginn der Studie nicht hysterektomiert und/oder beidseits adnektomiert sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laktation • Potenziell fruchtbare Frauen ohne adequate Kontrazeption. (Potenziell fruchtbare Frauen müssen eine der folgenden adäquaten Kontrazeptionen anwenden: komplette Abstinenz, Intrauterinspirale oder andere Methoden mit einer Versagerquote von <1% / Jahr). • Lebenserwartung < 3 Monate • Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen oder Drogen oder Alkoholmissbrauch, die kein adäquates Verständnis und somit keine wirksame Einwilligung zur Studienteilnahme oder aber keine ausreichende Compliance während der Studie vermuten lassen. • Vorhersehbare Probleme bei der Einhaltung der Untersuchungstermine.
--	--

FLUSSDIAGRAMM DER PATIENTENUNTERSUCHUNGEN

Studientag	-28 bis 1	-7 bis 1	Vor jeder Temsirolimus-Applikation alle 7 Tage (k)	Safety FUP 4-6 Wochen nach Beendigung der Temsirolimus-Therapie	Follow-Up alle 8 Wochen [+/- 7 Tage]
Einwilligungserklärung	X				
Demographie	X				
Anamnese [a]	X				
Körperliche Untersuchung [b]		X	X	X	X
Vitalzeichen [c]		X	X	X	X
ECOG PS		X	X	X	X
EKG	X		Wenn klinisch indiziert	Wenn klinisch indiziert	
LVEF [d]	X		Wenn klinisch indiziert	Wenn klinisch indiziert	
Hämatologie [e]		X	X	X	
Biochemie [f]		X	X	X	
Koagulationstests [g]		X	Wenn klinisch indiziert (jede Visite, falls Patient Antikoagulationsbehandlung erhält)	X	
Urinanalyse [h]		X		X	
CA-125		X	Nach jedem 8. Zyklus, anschließend alle 8 Wochen bis zum Progress nach GCIG-Kriterien	X	X (m)
Lebensqualität		X	Nach jedem 8. Zyklus	X	X
Schwangerschaftstest [i]		X			
Tumorbeurteilungen [j]	X		8 Wochen nach Studienbeginn, anschließend alle 8 Wochen bis zum Progress		X
Unerwünschte Ereignisse/Toxizität	X	X	Jede Visite	X	X [l]
Überlebensstatus					X [m]
<p>[a] Nur relevante Anamnese, Bestätigung der histologischen Diagnose</p> <p>[b] Einschließlich Messung des Gewichts. Größe wird nur beim Screening gemessen.</p> <p>[c] Einschließlich Messung des Blutdrucks.</p> <p>[d] LVEF in %</p> <p>[e] Differentialblutbild</p> <p>[f] Biochemie: Natrium, Kalium, Kalzium, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Harnsäure, Gesamtprotein (oder nur Albumin), alkalische Phosphatase, AST/SGOT, ALT/SGPT, GGT, LDH, Gesamtbilirubin, Blutglukose, Kreatinin., Gesamtcholesterin, Triglyceride, Phosphat</p>					

[g] Koagulationstests: INR, aPPT.

[h] Urinanalyse: Bei Teststreifen-Proteinurie $\geq 2+$ ein 24-Stunden-Sammelurin-Sammlung mit quantitativer Proteinbestimmung erforderlich.

[i] Schwangerschaftstest (nur potentiell fruchtbare Frauen): Serumschwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Studienbehandlung oder innerhalb von 14 Tagen mit einem bestätigenden Urinschwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Studienbehandlung.

[j] Baseline-Beurteilungen (Röntgen, CT, MRT, Ultraschall) sollen maximal 4 Wochen vor der ersten Studienbehandlung durchgeführt werden. Die Patientinnen werden bzgl. Ansprechen oder Progression während der Studie anhand von RECIST 1.1 alle 8 Wochen unter Gebrauch desselben bildgebenden Verfahrens wie beim Screening beurteilt. CR, PR und SD müssen nach 4 Wochen durch erneute Messung bestätigt werden. Die Methoden zur Tumorbeurteilung sollten während aller Besuche gleich bleiben und bis zur Krankheitsprogression durchgeführt werden. Für das Hauptzielkriterium ist es wesentlich, bei allen Patientinnen die Tumorbeurteilungen zu 8 und 16 (Ovariakarzinom) bzw. zu 8 und 24 Wochen (Endometriumkarzinom) oder bis zu Progression/Tod (falls dies vor den genannten Zeitpunkten eintritt) durchzuführen. Nach Studienbehandlungsende wird eine Tumorbeurteilung nur im Falle einer fehlenden Bestätigung einer Krankheitsprogression in 8-wöchigen Abständen durchgeführt. Nach Progression werden Patientinnen für mindestens 12 Monate für das Gesamtüberleben nach beobachtet.

[k] Die Behandlung wird fortgesetzt bis zum Auftreten von Krankheitsprogression (PD), inakzeptablen Toxizitäten oder bis die Patientin den Abbruch wünscht. Die maximale Therapiedauer innerhalb der Studie soll nicht länger als 12 Monate ab Studientherapiebeginn sein.

[l] Follow-up für schwerwiegende oder Studienmedikament-bezogene AEs.

[m] Follow-up für Überleben für mindestens 12 Monate nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments.

Hinweise Sollte aufgrund von klinischen oder Laborbefunden der Verdacht auf Krankheitsprogression vor der nächsten geplanten Beurteilung bestehen, sollte eine ungeplante Beurteilung durchgeführt werden. Zudem sollten alle schwerwiegenden Ereignisse unmittelbar berichtet werden.