

Synopsis

Studientitel	Eine Phase I/II-Studie mit Pazopanib und wöchentlichem Topotecan bei Patientinnen mit platin-resistentem oder intermediär-sensitivem rezidiertem Ovarialkarzinom
Kurztitel	TOPAZ
Prüfplan-Code	PazTo_2010
Sponsor	Charité - Universitätsmedizin Berlin Vertreten durch Prof. Dr. med. Jalid Sehouli Augustenburger Platz 1 D-13353 Berlin Deutschland
Leiter der klinischen Prüfung (LKP)	Prof. Dr. med. Jalid Sehouli Charité Campus Virchow-Klinikum Klinik für Frauenheilkunde Augustenburger Platz 1 D- 13353 Berlin Deutschland Tel.: +49 (0) 30 450 564002 Fax: +49 (0) 30 450 564952
Studien-Phase	Klinische Phase I/II
Studie nach IND	<input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein
FDA "covered study"	<input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein
Anzahl der Studienzentren	Die Phase I dieser Studie wird von ca. 2 ausgewählten deutschen Zentren, die Erfahrung mit der Durchführung von klinischen Ovarialkarzinom-Studien haben, durchgeführt. Die Phase II dieser Studie wird von ca. 10 ausgewählten Zentren in Deutschland und England, die Erfahrung mit der Durchführung von klinischen Ovarialkarzinom-Studien haben, durchgeführt.
Geplante Studiendauer	Beginn der Rekrutierung (FPI): Q1 / 2012 Rekrutierungszeitraum Phase I: 6 Monate Zeitraum für Bewertung der DLTs: 2 Monate Rekrutierungszeitraum für Phase II: 12 Monate Einschluss der letzten Patientin (LPI): QIV / 2013 Behandlungsdauer Topotecan: bis zu 6 Zyklen mit je 4 Wochen pro Zyklus Behandlungsdauer Pazopanib: bis Progress oder nicht-tolerierter Toxizität Nachbeobachtungs-Zeitraum: 12 Monate ab Ende der Topotecan-Behandlung Ende der Nachbeobachtung QII / 2015
Indikation	Rezidiertes platin-resistentes (Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer platinhaltigen Therapie) oder platin-refraktäres (Progress während der platinhaltigen Therapie) oder intermediär-platin-sensitives (Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer platin-basierten Primärtherapie) Ovarialkarzinom.
Studienziele	Phase I: Bestimmung der maximal tolerablen Dosis (MTD) der Kombination von Pazopanib und wöchentlichem Topotecan

	Phase II: Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pazopanib und wöchentlichem Topotecan
Zielkriterien	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase I: Dosislimitierende Toxizität • Phase II: Progressionsfreies Überleben nach RECIST-Kriterien <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Ansprechrate (CR, PR) nach RECIST- Kriterien • Klinischer Nutzen (CR, PR, SD) • Dauer des Ansprechens • Progressionsfreie Zeit (TTP) • Bestimmung des Tumor-Ansprechens nach CA-125 • Sicherheit und Verträglichkeit • Bestimmung der Lebensqualität definiert nach EORTC-QLQ C 30 und Ovar 28 Fragebögen
Studiendesign	Diese Studie ist eine prospektive einarmige, offene, multizentrische Phase I/II-Studie. Die Phase I-Studie beinhaltet eine Dosissteigerung zur Bestimmung der maximal tolerablen Dosis (MTD) von Pazopanib in Kombination mit wöchentlichem Topotecan. Die Phase II-Studie ist eine einarmige, offene Studie zur weiteren Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie.
Studienpopulation	Die Patientenpopulation schließt Patientinnen mit histologisch gesichertem platin-resistentem oder intermediär-platin-sensitivem rezidiertem epitheliale Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder Peritoneal-Karzinomatose ein. Die Patientinnen müssen eine messbare Erkrankung haben.
Geplante Anzahl von Patientinnen	Phase I: bis zu 18 Patientinnen Phase II: 50 Patientinnen
Patientinnen-Auswahl	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patientinnen dürfen nur in die Studie eingebracht werden, wenn ALLE folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung der Patientinnen vor der Durchführung von studienspezifischen Maßnahmen / Untersuchungen und Bereitschaft der Patientinnen, sich an die Behandlungsvorgabe und die Nachsorge-Untersuchungen / -maßnahmen zu halten. 2. Histologisch gesichertes epitheliales Ovarialkarzinom, primäre Peritoneal-Karzinomatose oder Tubenkarzinom. 3. Bei den Patientinnen liegt eine platin-resistente (Rezidiv-/Progress-freies Intervall \leq 6 Monate nach Ende einer platinhaltigen Therapie) oder eine platin-refraktäre (Progress während der platinhaltigen Therapie) oder eine intermediär-sensitive (Progress innerhalb von 12 Monaten nach einer platin-basierten Primär-Therapie) Erkrankung vor. 4. Nicht mehr als 2 Vortherapien für das rezidierte epitheliale Ovarialkarzinom

5. Alter ≥ 18 Jahre
6. ECOG Status von 0 oder 1
7. Ausreichende Organfunktion wie in folgender Tabelle definiert:

Tabelle: Definitionen für eine ausreichende Organfunktion

System	Laborwerte
Hämatologisch	
Absolute Neutrophilen-Zahl	$\geq 1.5 \times 10^9/L$
Hämoglobin ^a	$\geq 9 \text{ g/dL}$ (5.6 mmol/L)
Thrombozyten	$\geq 100 \times 10^9/L$
Prothrombin Zeit (PT) und international normalized ratio (INR) ^b	$\leq 1.2 \times \text{ULN}$
Aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (aPTT)	$\leq 1.2 \times \text{ULN}$
Hepatisch	
Gesamt-Bilirubin	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$
ALT und AST ^c	$\leq 2.5 \times \text{ULN}$
Niere	
Serum-Kreatinin	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ (133 $\mu\text{mol/L}$)
Oder, wenn $>1.5 \text{ mg/dL}$: Kalkulierte Kreatinin Clearance (Cl_{CR}) (entsprechend Appendix)	$\geq 50 \text{ mL/min}$
Urin Protein zu Kreatinin Ratio (UPC; entsprechend Appendix) ^d	< 1

- a. Patientinnen dürfen innerhalb von 7 Tagen vor der Screening-Untersuchung keine Bluttransfusion erhalten haben.
- b. Patientinnen, die therapeutisch antikoaguliert werden, dürfen an der Studie teilnehmen, wenn ihr INR stabil ist und innerhalb des empfohlenen Bereichs des gewünschten Antikoagulations-Levels liegt.
- c. Begleitende Erhöhung von Bilirubin und AST/ALT über $1.0 \times \text{ULN}$ (obere Grenze des Normbereichs) sind nicht zugelassen.
- d. Falls $\text{UPC} \geq 1$, muss eine 24-Stunden-Urin-Protein-Analyse vorgenommen werden. Patientinnen müssen einen 24-Stunden Urin-Protein-Wert $< 1 \text{ g}$ aufweisen um geeignet zu sein.

8. Es muss eine messbare oder evaluierbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien vorliegen.
9. Fähigkeit zu schlucken und orale Medikation bei sich zu behalten.

	<p>10. Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen.</p> <p>11. <u>Nicht gebärfähige Frauen (z.B. physiologisch nicht in der Lage, schwanger zu werden), eingeschlossen jede Frau, auf die mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Hysterektomie• Bilaterale Oophorektomie (Ovariektomie)• Bilaterale Tubenligation• Postmenopausal• Patientinnen, die keine Hormonersatztherapie anwenden, müssen ihre letzte zurückliegende Menstruation seit ≥ 1 Jahr gehabt haben und älter als 45 Jahre alt sein, ODER, im fraglichen Falle, einen FSH-Wert >40 mIU/mL und einen Östrogenwert <40 pg/mL (<140 pmol/L) aufweisen• Patientinnen, die eine Hormonersatztherapie anwenden, müssen ihre letzte zurückliegende Menstruation seit ≥ 1 Jahr gehabt haben und älter als 45 Jahre alt sein, ODER müssen die Menopause nachgewiesen haben basierend auf FSH- und Östrogen-Konzentrationen vor Beginn der Hormonersatztherapie. <p>ODER</p> <p>Negativer Serumschwangerschaftstest von gebärfähigen Frauen innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, bevorzugt so kurz wie möglich vor der ersten Dosis, und Einwilligung für eine adequate Kontrazeption über 14 Tage vor Start der Studienmedikation, während der Behandlungsphase und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wie</p> <ul style="list-style-type: none">• Komplette sexuelle Abstinenz• Orale Kontrazeption, entweder kombiniertes oder alleiniges Progesteron• Injizierbares Progestogen• Implantate von Levonorgestrel• Kontrazeptiver Vaginalring• Kontrazeptive Transdermalpflaster• Intrauterinpessar/Spirale dokumentierter Fehlschlagrate von weniger als 1% pro Jahr• Männliche Partner: Sterilisation (Vasektomie mit dokumentierter Azoospermie) vor dem Studienbeginn der Patientin• Doppelte Barriere-Methode: Kondom und Diaphragma/Scheidenpessar mit einem vaginalen spermiziden Wirkstoff (Schaum/Gel/Film/Creme/foam/gel/film/cream/Suppositorium) <p>Stillende Patientinnen müssen das Stillen vor der ersten Dosis der Studienmedikation abbrechen und müssen während der Behandlungsphase und während 14 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p>
--	--

auf das Stillen verzichten.

Ausschlusskriterien:

Patientinnen sind aus der Studie **ausgeschlossen**, wenn **mindestens eines** der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. Zurückliegende maligne Erkrankung
(Patientinnen mit einer anderen malignen Erkrankung, die über 5 Jahre krankheitsfrei, d.h. progressionsfrei waren, oder Patientinnen mit der Vorgeschichte eines komplett resezierten nicht-melanomartigen Hautkarzinoms oder eines erfolgreich behandelten In-situ-Karzinom sind von diesem Ausschluss ausgenommen)
2. Vorgeschichte oder klinischer Nachweis von Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder leptomeningealer Karzinomatose, ausgenommen Personen mit vorbehandelte Metastasen des ZNS, die asymptomatisch sind und innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation keine Steroide oder Anti-Anfalls-Medikamente benötigten. Screening mit ZNS-bildgebenden Untersuchungen (Computer-Tomographie [CT] oder Magnet-Resonanz-Bildgebung [MRI] ist nur erforderlich, falls klinisch indiziert oder bei Patientinnen mit einer Vorgeschichte von ZNS-Metastasen.
3. Klinisch signifikante gastrointestinale Anomalitäten, die mit der oralen Medikation in Konflikt geraten könnten oder das Risiko einer gastrointestinalen Blutung erhöhen, unter anderem:
 - Aktive Magengeschwür-Erkrankung
 - Bekannte intraluminale metastatische Läsion/en mit Verdacht auf Blutung
 - Entzündliche Darmerkrankung (z.B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), oder andere gastrointestinale Voraussetzungen mit erhöhtem Risiko der Perforation
 - Vorgeschichte von abdominalen Fisteln, gastrointestinaler Perforation oder intra-abdominalem Abszess innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie
4. Klinisch signifikante gastrointestinale Anomalitäten, die die Absorption des Prüfpräparates beeinträchtigen könnten, unter anderem:
 - Malabsorptions-Syndrom
 - Hauptresektion des Magens oder Dünndarms
5. Diarrhö Grad 3 oder 4
6. Jegliche instabile oder schwerwiegende Begleiterscheinung (z.B. aktive Infektion, die eine systemische Therapie erfordert)
7. Nur bedingt kontrollierte Hypertonie [definiert als systolischer Blutdruck (SBP) von ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck (DBP) von ≥ 90 mmHg]

Hinweis: Beginn oder Regulierung von blutdrucksenkender Medikation ist vor Studienbeginn zulässig. Der Blutdruck

	<p>muss nach der ersten Messung wiederholt zu zwei weiteren Zeitpunkten gemessen werden, die mindestens 1 Stunde voneinander getrennt liegen; zu jeder dieser Gegebenheiten muss der SBP- / DBP-Durchschnittswert (von 3 Messungen) <140/90 mmHg liegen, damit die Patientin für die Studie geeignet ist.</p> <ol style="list-style-type: none">8. Verlängerung des korrigierten QT Intervalls (QTc) >450 msecs anhand der Bazett-Formel.9. Vorgeschichte einer oder mehrerer der folgenden kardiovaskulären Bedingungen innerhalb der letzten 6 Monate:<ul style="list-style-type: none">▪ Kardiale Angioplastie oder Stenting▪ Myokard-Infarkt▪ Unstabile Angina▪ Symptomatische periphere vaskuläre Erkrankung▪ Koronare arterielle By-Pass-Operation10. Klasse III oder IV kongestive kardiale Vorschädigung definiert durch die New York Heart Association (NYHA)11. Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Vorkommnisses mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA), einer pulmonalen Embolie oder einer unbehandelten tiefen Venenthrombose(DVT) innerhalb der letzten 6 Monate Hinweis: Patientinnen mit kürzlicher tiefer Venenthrombose, die für mindestens 6 Wochen mit therapeutischen Anti-Koagulantien behandelt wurde (ausgenommen therapeutisches Warfarin), sind zugelassen12. Makroskopische Hämaturie13. Hämoptysis mit mehr als 2.5 mL (oder mehr als ein halber Teelöffel) innerhalb von 8 Wochen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation14. Nachweis einer aktiven Blutung oder hämorrhagischer Diathese15. Bekannte endobronchiale Läsionen und/oder Läsionen der Haupt-Lungen-Gefäße und/oder Tumorbeteiligung der großen Lungen-Gefäße Bitte beachten Sie, dass Patientinnen mit mindestens 1 der folgenden Risikofaktoren für interstitielle Lungenerkrankungen nicht mit Topotecan behandelt werden dürfen oder nur unter höchster Vorsicht:<ul style="list-style-type: none">- pulmonare Fibrose- Bronchialkarzinom- Strahlenexposition- Anwendung pneumotoxischer Medikamente16. Vorausgegangene große Operation oder Trauma innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation und/oder Vorhandensein einer nicht-heilenden Wunde, Fraktur oder eines Ulcus17. Chemotherapie oder Strahlentherapie oder Tumor-Embolisation innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation18. Biologische Therapie, Immuntherapie, Hormontherapie oder Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von
--	---

	<p>14 Tagen (bei Bevacizumab 60 Tagen) oder 5 Halbwertszeiten vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, je nachdem, welche Zeitspanne länger ist</p> <p>19. Unfähigkeit oder mangelnde Bereitschaft, eine zuvor als unzulässig definierte Medikation, die im Protokoll gelistet ist, innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Medikamentes (je nachdem, welche Zeitspanne länger ist) vor der ersten Visite und während der Studiendauer abzusetzen</p> <p>20. Jegliche andauernde Toxizität einer vorausgegangenen Anti-Krebs-Therapie, die > Grad 1 und/oder zunehmend im Schweregrad ist, ausgenommen Alopezie</p> <p>21. Bekannte sofortige oder verzögerte Hypersensitivitäts-Reaktion oder Abwehrreaktion gegenüber Medikamenten, die mit Pazopanib chemisch verwandt sind</p> <p>22. Psychologische, familiäre, soziologische oder geographische Bedingungen, die eine Einhaltung des Prüfplans nicht zulassen</p> <p>23. Klinischer Nachweis, dass der venöse Zugang für Probenentnahmen bzgl. der pharmakokinetische Tests ungeeignet ist</p> <p>24. Jeglicher Umstand, der instabil ist oder die Sicherheit der Patientin und ihre Compliance mit der Studie gefährden könnte</p> <p>25. Legale Handlungsunfähigkeit oder eingeschränkte legale Handlungsfähigkeit</p> <p>26. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit experimenteller Therapie innerhalb von 30 Tagen vor Behandlungsbeginn</p> <p>27. Personen, die aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnungen in einer Anstalt untergebracht sind</p> <p>28. Schwangere oder stillende Patientin</p>															
<p>Behandlungsschema</p>	<p>Phase I: Patientinnen erhalten folgende Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topotecan verabreicht als eine i.v.-Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15, alle 28 Tage und • Pazopanib oral durchgehend einmal täglich nach folgendem Dosis-Eskalationsschema: <p>Phase I Studie</p> <table border="1" data-bbox="539 1659 1391 1906"> <thead> <tr> <th>Dosisstufe</th> <th>Topotecan wöchentlich</th> <th>Pazopanib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-I</td> <td>3 mg/m²</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>I (Ausgangs-Dosis)</td> <td>4 mg/m²</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>4 mg/m²</td> <td>600 mg</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>4 mg/m²</td> <td>800 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Während der Phase I wird bei Registrierung einer Patientin die Dosis von Topotecan und Pazopanib entsprechend des Dosis-Eskalationsschemas (Prüfplan Kapitel 3.2) festgelegt.</p>	Dosisstufe	Topotecan wöchentlich	Pazopanib	-I	3 mg/m ²	400 mg	I (Ausgangs-Dosis)	4 mg/m ²	400 mg	II	4 mg/m ²	600 mg	III	4 mg/m ²	800 mg
Dosisstufe	Topotecan wöchentlich	Pazopanib														
-I	3 mg/m ²	400 mg														
I (Ausgangs-Dosis)	4 mg/m ²	400 mg														
II	4 mg/m ²	600 mg														
III	4 mg/m ²	800 mg														

	<p>Für die Phase II wird entweder die in Phase I ermittelte maximal tolerierte Dosis (MTD) verabreicht oder eine niedrigere Dosis, falls für notwendig empfunden. Vor Beginn der Phase II der klinischen Prüfung bekommt GlaxoSmithKline die Phase I-Sicherheitsdaten zur Begutachtung. Die Phase II kann nur dann begonnen werden, wenn keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken seitens des Sponsors/Prüfers und seitens GSK vorliegen.</p> <p>Phase II: Patientinnen erhalten folgende Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topotecan verabreicht als eine i.v.-Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15, alle 28 Tage und • Pazopanib oral durchgehend einmal täglich mit der Dosis, die als MTD in Phase I festgelegt wurde (oder eine niedrigere Dosis, falls für notwendig empfunden)
Geplante Behandlungsdauer pro Patientin	<p>Phase I und II: Behandlung einer Patientin dauert bis Progress der Erkrankung oder nicht-akzeptierte Toxizität Patientinnen erhalten maximal 6 Zyklen Topotecan (~24 Wochen). Bei Patientinnen mit CR, PR und SD kann Pazopanib bis zum Progress weiter verabreicht werden.</p>
Statistische Hypothese	<p>Es wird angenommen, dass bei Patientinnen, die nur Topotecan erhalten, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 4 Monate beträgt. Eine medianes PFS von 6 Monaten bei der Topotecan/ Pazopanib-Behandlung wird als klinisch signifikant erachtet und scheint ein realistisches Ziel zu sein. Jede Patientin wird eine Follow-Up-Phase von 6 Monaten haben. Es wird ein PFS-Wert von 50% bei 6 Monaten erwartet. Die Intervallgrenzen des 95%-Konfidenzintervalls für die erwartete PFS von 6 Monaten würden ± 14 Prozentpunkte (absolute Größe) betragen, wenn 50 Patientinnen in diese Phase II-Studie rekrutiert werden. Somit scheint die Phase II-Studie mit der geplanten Fallzahl von 50 Patientinnen genügend zusätzlichen Nachweis zu bringen, ob die Kombination von Pazopanib und wöchentlichem Topotecan eine erfolgsversprechende Wirksamkeit in Bezug auf ein PFS von 6 Monaten aufzeigt. Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als die Länge der Zeit zwischen dem Datum der ersten Behandlung und dem frühesten Progress-Datum oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache. Sollte kein dokumentiertes Datum der Progression vorhanden sein, so wird das PFS korrigiert auf das Datum der letzten geeigneten Beurteilung. Das PFS bei 6 Monaten und ein assoziiertes 95%-Konfidenzintervall werden berechnet.</p>