

Titel der Studie	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)
Kurzbezeichnung	OVAR 2.11 SUTENT
Fragestellung	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. Sekundäres Studienziel: Tolerabilität, Toxizität Zeit bis Progression Gesamtüberleben Dauer des Tumoransprechens Anteil des stabilen Erkrankungsverlaufes
Studienkennung/ -nummer	
Diagnosegruppe	Histologisch nachgewiesenes epitheliales Karzinom des Ovars, der Tube oder des Peritoneums
Studienart	Therapie
Studientyp	Phase II
Studiendesign	randomisiert, multizentrisch
Therapieverfahren	Tyrosinkinasehemmer, der spezifisch mehrere Kinasen in der Signaltransduktion hemmt, oral
Wirkstoffe	SU11248 (Sunitinib, Sutent [®])
Flow-Chart	Siehe unten
Aktueller Stand der Studie	
Datum Beginn der Studie	31.08.2007
Gesamtpatientinnenanzahl	72
Aktuelle Patientinnenanzahl	3
Datum erste Patientin	20.09.2007
Geplantes Datum letzte Patientin	4. Quartal 2009
Laufzeit in Monaten	29
Status	<input type="radio"/> <i>in Planung</i> <input checked="" type="radio"/> <i>Initiierungsphase</i> <input checked="" type="radio"/> <i>Rekrutierungsphase</i> <input type="radio"/> <i>Rekrutierung abgeschlossen, weitere Nachbeobachtung</i>
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

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 Normalwert lag) im Falle nicht-meßbarer Erkrankung • 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]) $\leq 2.5 \times$ ULN). Falls Leberfunktionsstörungen die Folge der malignen Grunderkrankung sind, wird für die Transaminasen AST und ALT eine Erhöhung $\leq 5 \times$ ULN akzeptiert - Gesamtbilirubin im Serum $\leq 1.5 \times$ ULN - Prothrombinzeit (PT) and partielle Thromboplastinzeit (PTT) $\leq 1.5 \times$ ULN - Serumalbumin ≥ 3.0 g/dL - Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$ - Thrombozyten $\geq 100,000/\mu\text{L}$ - Hämoglobin ≥ 9.0 g/dL - Serumkreatinin $\leq 1.5 \times$ 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
<p>Ausschlusskriterien</p>	<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 Malignomerkrankung, welche die Prognose der Patientin bestimmt • Gestörte Nierenfunktion (Kreatinin im Serum $>1.5 \times$ ULN) • Gestörte Leberfunktion (ASAT, ALAT, GGT $>2.5 \times$ ULN, bei Lebermetastasen $>5.0 \times$ ULN; Bilirubin

	<p>>1.5 x ULN)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten < 100.000 /μl; absolute • Neutrophilenzahl < 1.500 /μl • Kachektische Patientinnen mit einem Körpergewicht <45 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 thromboembolisches Ereignis • Gleichzeitige Behandlung mit therapeutischen Dosen von Antikoagulantien (niedrig dosierte Cumarintherapie bis 2 mg pro täglich zur Prävention der tiefen Beinvenenthrombose ist erlaubt) • Gleichzeitige Behandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor oder –Induktor • Medikamentös nicht kontrollierbare Hypertension (>150/100 mmHg trotz optimaler medikamentöser Therapie) • Fortbestehende Herzrhythmusstörungen NCI CTC AE \geq Grad 2, Vorhofflattern oder –flimmern, Verlängerung der QTc Zeit auf >470 msec • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) \leq50% 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 unangemessenes Risiko bestünde • 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
Studienziel(e)	
	<p>Primär(e) Objektives Ansprechen (CR, PR) nach RECIST Kriterien im Falle messbarer Läsionen, und nach CA125 Ansprechen gemäß GCIG-Kriterien im Falle nicht messbarer Läsionen</p>

	sionen.
Sekundär(e)	Tolerabilität, Toxizität Zeit bis Progression Gesamtüberleben Dauer des Tumoransprechens Anteil des stabilen Erkrankungsverlaufes

Wissenschaftliche Subprotokolle	
Wissenschaftliche Subprotokolle vorhanden?	X <i>ja</i> O <i>nein</i>
Titel der wissenschaftlichen Subprotokolle	Evaluation of potentially predictive markers for anti-angiogenic therapy by Sunitinib in recurrent Ovarian Cancer attached to the AGO Ovar Study 2.11
Art der wissenschaftlichen Subprotokolle	Der TR gliedert sich in 4 Teile: 1) Analyse der zirkulierenden epithelialen Progenitorzellen 2) Analyse der Seren auf verschiedene Proteine 3) Analyse der Hautstanzen 4) Anfordern und Versenden des Paraffinblocks des Karzinomgewebes von der Erstoperation, ggf. auch von Folgeoperationen
Publikationen	<i>soweit vorhanden, ggf. mit Link oder Download</i>
Auszeichnungen	
Kontaktadressen	
Studienleiter	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
Alternative Kontaktadresse	AGO-OVAR Studiensekretariat Wiesbaden G. Elser, C. Schaeppers, A. Krüger, S. Polleis Kaiser-Friedrich-Ring 71 D-65185 Wiesbaden Tel.: +49 (0) 611 8804 670 Fax: +49 (0) 611 8804 6767 E-mail office-wiesbaden@ago-ovar.de
Monitor	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
weiterführender Link	<i>soweit Internetseite vorhanden</i>
Notizen/ Anmerkungen	

Visit No. (week)	1 ¹⁰	2 (1) ⁸	3 (4)	4 (7)	4A (10)	5 (13)	5A (16)	6 (19)	6A (22)	7 (25)	7A (28)	8 (31)	8A (34)	9 (37)	9A (40)	10 (43)	10A (46)	11 (49)	11A (52)	12 ET ^{1,2,4,12}	13 FU ^{5,12}	Every 2 months ⁶
Arm 1: Day No. during cycle, non-continuous intake	-14 to 0	1	28	1	22	1	22	1	22	1	22	1	22	1	22	1	22	1	22			
Arm 1: Cycle No., non-continuous intake	-14 to 0	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9			
Arm 2: Day No., continuous intake	-14 to 0	1	28	43	64	85	106	127	148	169	190	211	232	253	274	295	316	337	358			
Informed consent, inclusion and exclusion	X																					
Demographic and baseline characteristics	X																					
ECOG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Medical and cancer history, medication	X																					
Body height	X																					
Body weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X ⁹			X		X		X		X		X		X		X		X		X		
Cardiac ultrasound (ECHO)	X ^{1,9}							X												X		
CT scan or MRI (RECIST criteria)	X ^{2,9,11,12,13}					X				X				X						X	X	
Tumormarker CA ¹²⁵	X ⁷	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	
Chest X-ray	X ^{3,9}																			X		
Urine analysis (dip stick)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events / Concomitant medication	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Safety laboratory ¹⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs (temperature, pulse and blood pressure)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Compliance			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Pharmacodynamics ^{14,16}	X	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	
Wound healing assay ^{15,16}	X	X																				
Overall survival, subsequent treatment																						Phone call

Table 1: Flow chart of investigations

Table 1 (cont.): Flow chart of investigations

Comments to table 1:

- 1 Required for screening visit 1, visit 6 and for visit 12. In case of any cardiac symptoms additional investigations might become necessary.
- 2 Required for screening visit 1. If a measurable lesion is present, CT or MRI (identical to baseline investigation) examinations are to be performed as indicated. For all patients CT or MRI is required for visit 12. In case of tumor response according to RECIST criteria, confirmatory CT scan is requested after an interval of at least four weeks. In case of any clinical symptoms additional investigations might become necessary.
- 3 Not required if chest CT or MRI are present.
- 4 End of treatment (ET) visit No. 12 is to be performed as scheduled or in case of premature termination of trial treatment. Visit 12 is to take place within 10 working days after last intake of trial medication including all required investigations.
- 5 Follow up (FU) visit no 13 is to be scheduled 28 to 35 day after visit 12.
- 6 Phone calls to patient herself or her physician in two months intervals subsequent to visit 13 until death of patient.
- 7 Two measurements of CA¹²⁵. The second determination at least one week after the first measurement. The first CA¹²⁵ measurement not more than 28 days before visit 1.
- 8 Visit 2 and start of treatment not more than 14 days after second CA¹²⁵ measurement.
- 9 Investigations up to 28 days prior to registration.
- 10 If not otherwise stated, investigations within 14 days of visit 1.
- 11 CT, MRI or other imaging techniques may additionally be used at other time points when clinically indicated.
- 12 In case of measurable lesion with CR or PR demonstrated in visit 12, a confirmation by CT or MRI is required 28 – 35 days after prior imaging.
- 13 In case of measurable lesion and CR or PR at any scheduled investigation, a confirmation by CT or MRI is required 28 – 35 days after prior imaging.
14. 1 x 10 ml EDTA monovette and 1 x 10 ml serum monovette.
15. One skin biopsy 7 days before start of study treatment, two skin biopsies at day 1 (begin of study treatment) before study treatment application, and one skin biopsy at day 8. Please refer to protocol 6.4.1.
16. Written and informed consent by the patient for translational research.
17. TSH not required for intermediate visits 4A, 5A, 6A, 7A, 8A, 9A, 10A, 11

