

KURZBESCHREIBUNG DER STUDIE

I. GENERELLE INFORMATIONEN

1. Titel: INOVATYON - Internationale, randomisierte Phase III Studie mit Trabectedin plus Pegyliertes Liposomales Doxorubicin (PLD) im Vergleich zu Carboplatin plus PLD bei Patientinnen mit fortschreitendem Eierstockkrebs innerhalb von 6-12 Monaten nach der letzten Platingabe		
2. IEO Hauptprüfer: Prof. Nicoletta Colombo		
3. Forschungsstätte: Abteilung für Gynäkologie, Medizinische Onkologie	4. Sponsor: Mario Negri Gynecologic Oncology Group-MaNGO	
5. Multizentrische Studie Koordinierungszentrum: Istituto Europeo Oncologico, Mailand. Koordinierungsstelle: MaNGO- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Mailand.		
6. Dauer: 6,5 Jahre	7. Beginn vorgesehen für: Oktober 2010	8. Abschluss vorgesehen für: Dezember 2016

II. HAUPTMERKMALE

1. Pharmakologische Studie
1.1 Experimentelles Arzneimittel: Trabectedin (Yondelis) in Kombination mit PLD.
1.2 Wirkungsmechanismus von Trabectedin: Antitumoraler Wirkstoff, der sich mit einer kovalenten Bindung an die kleinere Furche der DNA bindet und die Helix zur größeren Furche hin biegt. Diese Bindung blockiert die Transkription mit darauf folgender zellulärer Apoptose.
1.3 Für die Studie vorgeschlagene Indikation: Behandlung des fortgeschrittenen, progredienten Ovarialkarzinoms.
1.4 Genehmigte Indikation: Behandlung in Kombination mit PLD des progredienten Ovarialkarzinoms bei Platin-sensiblen Patienten.
1.5 Studie der Phase III
1.6 Keine Placebo-Versuche vorgesehen

III. METHODISCHE ASPEKTE

1. Rational-wissenschaftlich: Es sind keine Vergleichsdaten für Trabectedin und PLD vs. platin-basierte Chemotherapie vorhanden. Ausgehend von den Ergebnissen der Studien OVA-301 und CALYPSO zielt das INOVATYON-Projekt darauf ab, die Rolle einer nicht Platin-basierten, therapeutischen Behandlung von Ovarialkarzinomen bei Patientinnen zu erforschen, die 6-12 Monate nach Abschluss der Platin-basierten Chemotherapie eine Tumorprogression aufweisen. Insbesondere soll die vorliegende Studie nachweisen, dass bei Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival = PFS) durch eine Behandlung mit nicht Platin-basierten Arzneimitteln (Trabectedin und PLD) die Überlebenszeit in der betrachteten Population verlängert werden kann.
2. Zielsetzung: Der signifikante Wirkungsnachweis soll erbracht werden, dass die Kombination Trabectedin (Yondelis) und PLD das allgemeine Überleben (Overall Survival = OS) verlängert im Vergleich zur Kombination von Carboplatin und PLD bei Patientinnen mit progredientem Ovarialkarzinom 6-12 Monate nach Abschluss der vorherigen Platin-basierten Chemotherapie.
3. Weitere Ziele: - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival = PFS) - Ansprechen je Therapiearm auf der Grundlage der CA-125-Serumspiegel - Lebensqualität je Therapiearm - Sicherheit
4. Studiendesign: Multizentrische, randomisierte Studie der Phase III mit dem Ziel, die Überlegenheit der Behandlung mit Trabectedin und PLD vs. Carboplatin und PLD unter dem Gesichtspunkt der Verlängerung der Überlebenszeit nachzuweisen. Die Patientinnen werden folgendermaßen randomisiert: Therapiearm A: PLD 30 mg/m ² intravenöse Infusion, 1 Std., gefolgt von einer intravenösen Infusion mit Carboplatin AUC 5, 30 Minuten lang, am ersten Behandlungstag. Jeder Zyklus hat eine Dauer von 4 Wochen. Therapiearm B: PLD 30 mg/m ² intravenöse Infusion, 1 Std., gefolgt von einer intravenösen Infusion mit Trabectedin 1,1 mg/m ² , 3 Stunden lang am ersten Behandlungstag. Jeder Zyklus hat eine Dauer von 3 Wochen.
4. Experimentelle Behandlung: Trabectedin und PLD Kontrollbehandlung: Carboplatin und PLD

IV. BESCHREIBUNG DER POPULATION

1. Auswahl der Probandinnen/Patientinnen: älter als 18 Jahre mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die eine Progression nach einer ersten Behandlungsreihe auf Platin-Basis 6-12 Monate nach Abschluss der Chemotherapie aufgewiesen haben.	
2. Patientinnen gesamt: 588	3. Patientinnen pro Zentrum: etwa 5
4. Rechtfertigung des Umfangs der Stichprobe: Diese Studie wurde darauf angelegt, um eine statistisch und klinisch signifikante Differenz unter dem Gesichtspunkt der Überlebenszeit nachzuweisen: (H_0 : HR = 1, H_1 : HR = 0,75). Um einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit mit einem Signifikanzniveau von 2,5 % und einer Potenz von mindestens 85 % zu ermitteln, sind schätzungsweise 422 Events und 588 Patientinnen erforderlich. Eine Verringerung des relativen Todesrisikos von mindestens 17,34 % ist erforderlich, um die Nullhypothese zurückzuweisen.	
5. Einschlusskriterien für Patientinnen: <ul style="list-style-type: none">- Frauen im Alter von über 18 Jahren- Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primärem Peritonealtumor- Patientinnen mit progressionsfreiem Überleben zwischen 6 und 12 Monaten nach dem Datum des letzten Zyklus der letzten Platin-basierten Therapie bis zum radiologisch bestätigten Datum der Progression. Die Patientinnen können mehr als 2 Behandlungstherapien auf Platin-Basis erhalten haben, mindestens eine davon mit Taxanen.- Messbare oder nachweisbare Krankheit, die radiologisch mittels Magnetresonanz (MRI), Computertomografie (CT-Scan) oder PET/CT-Scan bestätigt ist (der CA-125-Wert ist nicht ausreichend) oder histologischer Nachweis eines rezidivierenden Ovarialkarzinoms auch bei Abwesenheit postoperatorisch messbarer oder nachweisbarer Läsionen.- ECOG ≤ 2- Lebenserwartung ≥ 12 Wochen- Für die Behandlung und das Follow-up bereitwillige Patientinnen- Angemessene medulläre, renale und hepatische Funktionen, durch folgende Untersuchungen bestätigt (müssen innerhalb von 2 Wochen vor dem ersten Zyklus vorgenommen werden):<ol style="list-style-type: none">i. Hämoglobin ≥ 9 g/dlii. Neutrophile $\geq 1,5 \times 10^9/L$iii. Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$iv. Glomeruläre Filtrationsrate, gemäß der Cockcroft-Gault-Formel berechnet > 60 ml/minv. Kreatininphosphokinase (CPK) $\leq 2,5 \times$ ULNvi. Bilirubin gesamt \leq ULNvii. Alkaline Phosphatase, gesamt $\leq 2,5 \times$ ULNviii. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN- Normale Leberfunktionswerte- Patientinnen, die Dexamethason oder ein äquivalentes Arzneimittel einnehmen können- Unterschriebene Einwilligungserklärung der Patientin vor der Randomisierung	
6. Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none">- Nicht epithelialer oder gemischter (epithelial/nicht epithelial) Ovarialtumor- Patientinnen, die nicht auf die letzte Platin-basierte Therapie angesprochen haben, oder Patientinnen, die weniger als 6 Monate oder mehr als 12 Monate nach der letzten Platin-basierten Behandlungs-dosis eine Progression aufwiesen.- Darmverschluss oder Sub- Darmverschluss oder symptomatische Hirnmetastasen- Vorbestehende sensitive/motorische Neuropathie NCI-CTC AE Grad > 1- Patientinnen mit Herzinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme (NYHA-Klassifikation ≥ 2), Angina Pectoris, schwerer Ventrikularrhythmie, klinisch signifikanter Perikarditis oder durch EKG nachgewiesener, akuter Ischämie.- Lebererkrankung in der Krankengeschichte- Schwere Begleiterkrankungen, nicht Neoplasie-korreliert, die auf signifikante Weise die vollständige Prüfplan-Erfüllung einschränken oder die Patientin schweren Risiken oder einer Verringerung der Lebenserwartung aussetzen würden.- Schwangere oder stillende Patientinnen; Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen angemessene Kontrazeptiva einnehmen/anwenden- Patientinnen, die Trabectedin bereits früher erhalten haben- Resistenz gegen Anthrazykline oder PLD, d. h. eine Progression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung mit diesen Medikamenten.- Patientinnen, bei denen eine schwere Toxizität in Verbindung mit der PLD-Behandlung festgestellt wurde.- Vorherige Behandlungen mit kumulativen Doxorubicin Dosen von > 400 mg/m² oder Epirubicin > 720 mg/m²- Behandlung mit einem der Studienmedikamente innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss	
7. Allgemeine Bewertungskriterien für die Wirksamkeit: Allgemeines Überleben (overall survival = OS) und progressionsfreie Überlebenszeit.	

8. Allgemeine Bewertungskriterien für die Verträglichkeit: Toxizität gemäß der Common Terminology Classification for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 des National Cancer Institute (NCI).
9. Statistische Methodologie: Die statistische Analyse betrifft die gesamte „intention-to-treat“-Bevölkerung. Die Endpunkte OS und PFS werden mittels der Kaplan-Meier-Kurven bestimmt, und der Vergleich zwischen den beiden Behandlungen erfolgt mithilfe des Log-Rank-Tests. Um den Einfluss auf die Überlebenszeit der Stratifikationsvariablen (Testklinik, Chemotherapielinie, messbare Krankheit und vorherige Chemotherapie auf der Grundlage von Anthrazyklinen) und anderer potenzieller Prognosefaktoren zu bewerten, wird das semiparametrische Cox-Modell angewendet.

V. BEWERTUNG DES VERHÄLTNISSSES RISIKO/NUTZEN

1. Mögliche Vorteile: Längere Überlebenszeit durch Anwendung einer pharmakologischen, nicht Platin-basierten Therapie.
2. Mögliche Nachteile und Risiken: Keine klinische Überlegenheit der pharmakologischen, nicht Platin-basierten Therapie für die in den Behandlungsarm Trabectedin+PLD aufgenommenen Patientinnen; Toxizitätsprofil der Assoziation Trabectedin+PLD ohne direkten Vergleich mit anderen therapeutischen Standards, die Platin enthalten.
3. Diagnostisch-therapeutische Alternativen: Behandlung der Progression mit anderen Standard-Chemotherapien (Carboplatin+PLD oder Carboplatin+Taxol)
4. Studienverfahren: Die Zuteilung zum Behandlungsarm erfolgt zentralisiert und randomisiert. Der Zugang zum Randomisierungssystem erfolgt über das Internet. Für beide Arme ist eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen vorgesehen; Patientinnen, auf die sich die Behandlung positiv auswirkt, können sie jedoch fortsetzen. Bei Progression können die Patientinnen andere Chemotherapienbehandlungen bekommen (für den Therapiearm Trabectedin+PLD ist eine sukzessive Behandlung auf Platin-Basis vorgeschrieben). 12-24 Wochen nach Behandlungsstart in der Studie wird der Krankheitsverlauf bei den Patientinnen beider Behandlungsarme mittels Bilddiagnostik bestimmt. Nach Abschluss der Behandlung erfolgen regelmäßige Follow-up-Kontrollen (alle 12 Wochen im Laufe der ersten 2 Jahre, dann alle 6 Monate). Zwecks Bewertung des allgemeinen Überlebens wird das Follow-up der Patientinnen bis zum Tod oder dem Ende der Studie fortgesetzt.
5. Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Patientinnen: Für die Dauer der Studie wird ein unabhängiges Data Safety Monitoring Committee (DSMC) das Steering Committee über die Aspekte der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungen, die Gegenstand der Studie sind, informieren.
6. Gesamtbewertung des Risiko/Nutzen Verhältnisses: Beide Behandlungen sind im Laufe internationaler klinischer Studien der Phase III eingehend bewertet worden und haben ihre klinische Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bewiesen. Der direkte Vergleich dieser beiden Behandlungen könnte beweisen, dass die Verlängerung des „Platin-freien Intervalls“ durch die Behandlung ohne dieses Produkt (Trabectedin+PLD), zu einer Steigerung der Überlebenszeit dieser Patientinnen mit „teilweise Platin-sensiblen“ Ovarialkarzinom führen kann.