

## STUDIENSYNOPSE

<b>Titel der Studie</b>	T-RACE Doppelt-blinde, Placebo-kontrollierte Multicenter Phase II-Studie zur Ermittlung der Abfolge der Romiplostimgaben und zur Bestimmung der Sicherheit und Effektivität von Romiplostim in der Behandlung der Chemotherapie-induzierten Thrombozytopenie bei Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom (2. und 3. Linie)
<b>Indikation</b>	Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom (Zweit- und Drittlinientherapie), die eine Chemotherapie nach den Richtlinien der AGO erhalten.
<b>Zustand (z. B. adjuvant, neoadjuvant, palliativ inkl. Behandlungslinie)</b>	Zweit- und Drittlinientherapie
<b>Leiter der klinischen Prüfung</b>	Prof. Dr. med. Jalid Sehouli Frauenklinik Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 D-13353 Berlin Telefon: 030 / 450564052 Fax: 030 / 450 564952 E-Mail: sehouli@aol.com
<b>Sponsor</b>	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH Alexanderplatz 1 Berolina-Haus D-10178 Berlin Telefon: 030 / 27876089-0 Fax: 030 / 27876089-18 oder -17 E-Mail: info@gmiho.de
<b>Hintergrund und Rationale</b>	Für Patientinnen mit Platin-sensitivem Ovarialkarzinom, welche $\geq 6$ Monate nach der ersten Behandlung einen Rückfall erleiden, ist nach den Empfehlungen der AGO eine Platin-haltige Re-Induktionstherapie – die Kombination von Paclitaxel/Carboplatin oder Gemcitabine/Carboplatin – vorgesehen. Pfisterer J et al., (JCO 2006;24:4699-4707) konnten in der AGO Ovar 2.5 Multicenter-Studie eine Überlegenheit von Carboplatin/Gemcitabine gegenüber einer Carboplatin-Monotherapie bei Patientinnen mit rezidivierendem platin-sensitivem Ovarialkarzinom feststellen. In der betreffenden Studie zeigte die Kombinationstherapie verbesserte Ergebnisse bei der Response Rate und dem Progressionsfreien Überleben.

	<p>In einer randomisierten Studie wird zur Zeit die Kombinationstherapie pegyliertes liposomales Doxorubicin/Carboplatin im Vergleich zur Paclitaxel/Carboplatin - Therapie getestet, mit vielversprechenden vorläufigen Ergebnissen für die Anthracyclin-haltige Therapie</p> <p>Eine andere randomisierte Studie, die HECTOR-Studie, prüft in dem genannten Patientenkollektiv die Kombination von Topotecan/Carboplatin gegenüber der Standardtherapie (Paclitaxel/Carboplatin oder Gemcitabine/ Carboplatin nach Wahl des Prüfers) .Vorläufige Ergebnisse zeigen eine hohe Prävalenz (um 75%) für die Kombination Gemcitabine/Carboplatin in den Patientinnen der Kontrollgruppe, was auf eine Bevorzugung dieser Kombination im Praxisalltag hindeutet.</p> <p>Die häufigsten Begrenzungen der Standardkombination Gemcitabine/Carboplatin sind hämatologische Toxizitäten einschließlich Thrombozytopenie Grad 3 und 4.</p> <p>In Phase I/II-Studien beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wurde die maximal tolerierte Dosis (Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> iv d 1 und 8 und Carboplatin AUC 4/5) durch das Auftreten von Thrombozytopenien bestimmt.</p> <p>Thrombozytopenien Grad 3 / 4 traten in etwa 24%-35% der Patientinnen auf (Pfisterer et al., 2006, und Papadimitriou CA et al., Gyn Oncol 2004;92:152-159).</p> <p>Pfisterer J et al. konnten zeigen, dass 33% der Gemcitabine-Zyklen verzögert gegeben wurden, dass die Gemcitabine-Dosis in 10% der Zyklen reduziert wurde und in 14% der Zyklen die Gemcitabine-Gabe an Tag 8 nicht verabreicht wurde. Die relative Dosisintensität für Gemcitabine in der Kombinationstherapie betrug nur 75,6%. Bei 5,1% der Patientinnen, die die Kombinationstherapie erhielten und bei 4% der Patientinnen, die mit einer Gemcitabine Monotherapie behandelt wurden, musste die Therapie aufgrund von Thrombozytopenie und Neutropenie abgebrochen werden. 8% der Patientinnen, die die Kombination Gemcitabine/Carboplatin erhielten, benötigten Thrombozytentransfusionen.</p> <p>Papadimitriou CA et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In deren Studie war die relative Dosisintensität für Gemcitabine 77%.</p> <p>Die Zwischenanalyse der HECTOR Studie zeigte, dass 66% der Patientinnen eine Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 entwickelten.</p> <p>Romiplostim (ungefähr 60 kD MW) ist ein Thrombopoese stimulierendes Protein, welches in <i>E coli</i> exprimiert wird. Es besteht aus einer Fc-Domäne und 4 Mpl-Bindungsdomänen. Romiplostim stimuliert die Produktion von Thrombozyten über einen ähnlichen Mechanismus wie endogenes Thrombopoietin (eTPO), ohne jedoch eine Sequenzhomologie zu eTPO zu besitzen.</p>
--	--

	<p>Die fehlende Sequenzhomologie reduziert die Wahrscheinlichkeit, dass eventuelle gegen Romiplostim gebildete Antikörpern an eTPO binden und dadurch Thrombozytopenien verursachen.</p> <p>Sowohl rekombinantes Thrombopoietin (rhTPO) als auch pegylierter Humaner Megakaryozyten-Wachstumsfaktor (PEG-rHuMGDF) konnten den Thrombozytenadir und auch die Zeit bis zur Thrombozytenerholung bei Patienten mit soliden Tumoren verringern, die eine myelosuppressive Chemotherapie erhielten (Vadhan-Raj, 2000, 2003; Fannuchi, 1997; Basser, 2000). Keine der Substanzen zeigte eine ähnliche Effektivität bei Patienten, die myeloablative Therapien erhielten und einer autologen Knochenmark- oder peripheren Blutstammzell-Transplantation unterzogen wurden (Fields, 2000; Bolwell, 2000; Schuster, 2002).</p> <p>Die klinische Entwicklung von PEG-rHuMGDF wurde beendet, nachdem bei behandelten Patienten Auto-Antikörper gegen eTPO nachgewiesen wurden. Die Entwicklung von rhTPO wurde gestoppt, weil keine klinische Wirkung bei Chemotherapie-induzierten Thrombozytopenien nachgewiesen werden konnte.</p> <p>Die meisten der bisherigen Studien mit rekombinanten thrombopoietischen Substanzen benutzten ein Modell der primären Prophylaxe. Auf dem ECCO 2009 wurden klinische Studien präsentiert, die die Rolle der sekundären Prophylaxe mit Romiplostim bei Patienten mit NSCLC und Lymphomen, die eine myelosuppressive Chemotherapie erhielten, untersuchen. In beiden Studien wurde Romiplostim gut vertragen. Es gab keine Hinweise, dass die einmalige Gabe von Romiplostim pro Zyklus eine günstige Wirkung auf die Effektivitätseindpunkte, die die Thrombozytenzahl betreffen oder die Dosisreduktion der Chemotherapie hat.</p> <p>Die aktuelle Studie benutzt ein Modell der sekundären Prophylaxe. Der Einschluss von Patientinnen mit Grad 3 und/oder 4 Thrombozytopenie erleichtert die Beurteilung, ob Romiplostim Thrombozytopenien in klinisch bedeutsamer Weise beeinflussen kann, unter Einbeziehung der Gabe von Thrombozytentransfusionen, Dosisreduktion und Zyklusverschiebung.</p> <p>Ein Musterbeispiel für den Erfolg der sekundären Prophylaxe wurde mit der Entwicklung von Neumega® (Oprelvekin) etabliert.</p>
<b>Hypothese</b>	Es wird erwartet, dass Romiplostim in einer wirksamen Dosis und Injektionsabfolge eine gut verträgliche Behandlung von Patienten mit Chemotherapie-induzierter Thrombozytopenie ist.
<b>Primäres Studienziel</b>	Bestimmung der Sicherheit der sekundären Prophylaxe mit Romiplostim bei Chemotherapie-induzierter Thrombozytopenie bei Ovarialkarzinom-Patientinnen, die eine myelosuppressive Chemotherapie erhalten.

<b>Sekundäre Studienziele</b>	<p>Bestimmung der Wirksamkeit der sekundären Prophylaxe mit Romiplostim bei Chemotherapie-induzierter Thrombozytopenie bei Ovarialkarzinom-Patientinnen, die eine myelosuppressive Chemotherapie erhalten, in Bezug auf die Thrombozytensuppression während dem ersten Romiplostim / Plazebo-Kurs.</p> <p>Nachweis von vorteilhaften Ergebnissen in der Verumgruppe bei anderen Parametern, die die Thrombozyten und supportiven Anforderungen betreffen.</p>
<b>Primärer Endpunkt</b>	<p>Die Rate der unerwünschten Ereignisse Grad 3 / 4, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.</p>
<b>Sekundäre Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anzahl von Grad 3 / 4 Thrombozytopenien in dem ersten Behandlungszyklus (nach dem qualifizierenden Chemotherapiezyklus) in den Behandlungsgruppen (Nadir der 3 mal pro Woche bestimmten Thrombozytenwerte) als Haupt-Wirkungsendpunkt (basierend auf dem Stichprobenumfang).</li> <li>• Die Anzahl von Grad 3 / 4 Thrombozytopenien in jedem Behandlungszyklus in den Behandlungsgruppen (Nadir der 3 mal pro Woche bestimmten Thrombozytenwerte).</li> <li>• Der durchschnittliche Thrombozytennadir pro Zyklus für jede Patientin in jeder Behandlungsgruppe während der Studie (Bestimmung der Thrombozytenwerte 3 mal pro Woche).</li> <li>• Der Anteil der Patientinnen in den Behandlungsgruppen, die während der Studienchemotherapie Blutungsereignisse Grad 1, 2, 3 oder 4 (höchster NCI CTC Grad pro Patientin) erleiden.</li> <li>• Der Anteil der Patientinnen in jeder Behandlungsgruppe, die eine Thrombozytopenie Grad 1, 2, 3 oder 4 (höchster NCI CTC Grad pro Patientin) während der Studienchemotherapie entwickeln.</li> <li>• Die Dauer der Grad 3/4 Thrombozytopenie während der Studienchemotherapiebehandlung.</li> <li>• Die Zahl der Patientinnen in jeder Behandlungsgruppe, die Thrombozytentransfusionen erhalten und die Anzahl der Thrombozytentransfusionen während der Behandlung mit der Studienchemotherapie.</li> <li>• Die Thrombozytenzahl an Tag 22 der Studienchemotherapie (d.h. geplanter Tag 1 des nächsten Chemotherapiezyklus eines nicht-wöchentlichen Therapieschemas) in den Behandlungsgruppen.</li> <li>• Der Anteil der Patientinnen in den Behandlungsgruppen, die alle Chemotherapiezyklen pünktlich erhalten haben.</li> <li>• Sicherheit von Romiplostim.</li> </ul>
<b>Studientyp, Design</b>	<p>Dreiarmlige, randomisierte (1:1:1), doppelt verblindete multizentrische</p>

	Phase II-Studie.
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung nach ICH-GCP und nationalen / örtlichen Vorschriften vor Durchführung von studienspezifischen Untersuchungen</li> <li>• ANC <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math>, Hgb <math>\geq 9,5</math> g/dl, und Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/\text{l}</math> an Tag 1 des ersten Chemotherapiezyklus im Rahmen der Studie</li> <li>• Patientinnen mit histologisch gesichertem fortgeschrittenem oder metastasiertem Ovarialkarzinom, die eines der folgenden Chemotherapie-schemata entsprechend der etablierten Leitlinien als Zweit- oder Drittlinienbehandlung erhalten:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Topotecan, d 1-5, q3w</li> <li>2. Topotecan, d1, wöchentlich</li> <li>3. Gemcitabine, d1+8, q3w</li> <li>4. Paclitaxel, d1, q3w</li> <li>5. Pegyliertes Doxorubicin, d1, q3w</li> <li>6. Carboplatin/Paclitaxel, d1, q3w</li> <li>7. Carboplatin/Gemcitabine, d1, q3w</li> <li>8. Carboplatin/ pegyliertes Doxorubicin, d1, q3w</li> </ol> </li> <li>• Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenzahl <math>&lt; 50 \times 10^9/\text{l}</math> während des qualifizierenden Chemotherapie-Zyklus ODER Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/\text{l}</math> am geplanten Starttag des nächsten Chemotherapiezyklus (oder 1-3 Tage vorher), welche eine Dosisverzögerung zur Erholung der Thrombozytenzahl nötig macht; der qualifizierende Zyklus kann der 1. oder 2. Zyklus der Chemotherapie sein</li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Wochen zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Fähigkeit, die gleiche Dosis und zeitliche Abfolge der Chemotherapie des qualifizierenden Zyklus während dem ersten Behandlungszyklus in der Studie zu erhalten (Im Fall von Thrombozytopenien Grad 4 ist eine Dosisreduktion auf <math>\geq 75\%</math> des vorherigen Dosischemas möglich)</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehr als zwei vorhergegangene Chemotherapiebehandlungen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom</li> <li>• Vorausgegangene Behandlung mit PEG-rHuMGDF, rekombinantem humanem Thrombopoietin (rHuTPO), Romiplostim, Eltrombopag oder einem anderen thrombopoietischen Protein</li> <li>• Frühere oder aktuelle Krebserkrankung mit Ausnahme der Indikation in dieser Studie und kurativ behandeltem:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basal-und Plattenepithelkarzinom der Haut</li> <li>○ In-situ Carcinoma der Cervix</li> <li>○ Andere Krebserkrankung, welche mindestens 5 Jahre zurückliegt</li> <li>● Patientinnen mit einer größeren Operation innerhalb der letzten zwei Wochen vor Registrierung in der Studie</li> <li>● Aktive Teilnahme in einer anderen klinischen Studie</li> <li>● Patientinnen mit einer aktiven Infektion; Sepsis, disseminierten intravaskulären Blutgerinnung oder einer Erkrankung, welche verstärkte Thrombozytopenien zur Folge hat (d. h. myelodysplastisches Syndrom {MDS}, Immunthrombozytopenie {ITP}, Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura {TTP}, hämolytisch-urämisches Syndrom {HUS})</li> <li>● Vorgeschichte einer instabilen Angina, CHF {NYHA &gt;class II}, unkontrollierte Hypertonie {diastolisch &gt;100mm HG}, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder einem kürzlich (innerhalb 1 Jahres vor dem Screening) erlittenen Herzinfarkt ((MI)</li> <li>● Vorgeschichte einer arteriellen Thrombose (z. B. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke) innerhalb 1 Jahres vor dem Screening</li> <li>● Vorgeschichte einer Lungenembolie oder anderer venöser Thrombosen innerhalb eines Jahres vor den Screening (Ausnahme: Katheterassoziierte Blutgerinnsel)</li> <li>● Erhalt einer experimentellen Therapie innerhab der letzten 4 Wochen vor dem Screening; Patientin nimmt gleichzeitig an einer klinischen Studie mit einem experimentellen Produkt oder Arzneimittel teil oder hat diese innerhalb der letzten 30 Tage beendet (Ausnahme: PROVE Studie)</li> <li>● Erhalt einer Knochenmark- oder Blutstammzellinfusion (innerhalb 1 Jahres vor dem Screening)</li> <li>● Positiver Schwangerschaftstest</li> <li>● Stillzeit</li> <li>● Frauen im gebärfähigen Alter, die keine von den Ärzten als sicher beurteilte Kontrazeption während der Studiendauer und für weitere 6 Monate nach Studienende benutzen (Wirksam sind orale Verhütungsmittel, IUP oder Barriere-Methoden in Kombination mit spermiziden Cremes)</li> <li>● Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen rekombinante Produkte aus E. coli oder Hilfsstoffe der Studienmedikation</li> <li>● Fehlende Bereitschaft, sich an die Anforderungen des Studienprotokolls zu halten oder fehlende Einverständniserklärung</li> <li>● Jede psychologische, familiäre, soziologische oder geografische</li> </ul>
--	---

	<p>Gegebenheit, die möglicherweise die Compliance mit dem Studienprotokoll oder dem Follow-up beeinträchtigen kann (solche Bedingungen sollen mit der Patientin vor Registrierung besprochen werden).</p>
<p><b>Behandlung (Therapieschema, Dosis)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gruppe A</b> (experimentell): Standardchemotherapie als 3-wöchentliches oder wöchentliches Schema (siehe Einschlusskriterien) + Romiplostim 750 µg einmal pro Woche (+ weitere Placeboinfusionen um eine Verblindung zur Gruppe B zu erreichen)</li> <li>• <b>Gruppe B</b> (experimentell): Standardchemotherapie als 3-wöchentliches oder wöchentliches Schema (siehe Einschlusskriterien) + Romiplostim 250 µg drei Mal pro Woche</li> <li>• <b>Gruppe C</b> (Kontrollgruppe): Standardchemotherapie als 3-wöchentliches oder wöchentliches Schema (siehe Einschlusskriterien) + Placebo drei Mal pro Woche</li> </ul>
<p><b>Biostatistische Überlegungen und Fallzahlberechnung</b></p>	<p>Patientinnen können in die Studie eingebracht werden, wenn im vorausgegangenen „qualifizierenden“ Chemotherapiezyklus (Zyklus 1 oder 2 der Chemotherapie) eine Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 aufgetreten ist oder eine durch die Thrombozytopenie verursachte Verzögerung der Chemotherapeutikgabe im Zyklus 2 vorkam.</p> <p>Es wird angenommen, dass etwa 20% der Patientinnen eine „spontane“ Response zeigen, was in der Kontrollgruppe zu einer erwarteten Grad 3/4 Thrombozytopenierate (GTR) von 80% im folgenden Zyklus führt.</p> <p>Um eine Verbesserung auf 50% GTR in jeder der Romiplostim-Behandlungsgruppen festzustellen, wird eine Patientenzahl von <math>n = 37</math> in jeder Gruppe benötigt. Insgesamt werden daher 111 auswertbare Patientinnen benötigt, die 1:1:1 randomisiert werden.</p> <p>Diese Fallzahlbestimmung basiert auf der Anwendung des exakten Tests von Fisher für beide paarweisen Vergleiche. Da es sich um eine explorative Phase II-Studie handelt, ist ein einseitiger Alpha-Fehler von 0,05 ohne Korrektur für multiples Testen gerechtfertigt. Die Power wird auf 80% festgesetzt, die Drop out Rate des ersten Behandlungszyklus auf 0%.</p> <p>Wenn die Rate der „spontanen“ Response niedriger ist, erhöht sich die Power. Ist d. h. die GTR der Kontrollgruppe 90%, werden nur 32 Patientinnen pro Behandlungsgruppe benötigt, um eine Verbesserung von 90% auf 60% mit den o. g. Fehlergrenzen zu zeigen.</p> <p>Sobald die Dokumentation von mindestens zwei Romiplostimzyklen für</p>

	mindestens 10 Patientinnen in jeder experimentellen Behandlungsgruppe vorliegt, wird eine Zwischenanalyse zur Sicherheit durchgeführt. Regeln für einen Stop (z. B. Thrombozyten > 600 x 10 <sup>9</sup> /l) und die Romiplostim-Dosierung werden besprochen und ggf. adaptiert.
<b>Geplante Zwischenanalyse (Ja/Nein)</b>	Ja (Sicherheit)
<b>Voraussichtliche Anzahl Zentren</b>	Etwa 15 Zentren der NOGGO Studiengruppe
<b>Studiendauer</b>	Rekrutierungszeitraum: 2 Jahre Dauer der Behandlung: bis zu 24 Wochen Mindest-Follow-up-Zeitraum: 30 Tage nach letzter Applikation von Studienmedikation