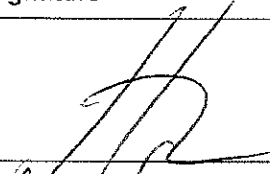
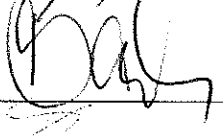
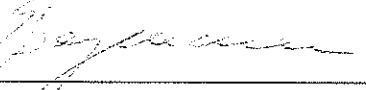



# Clinical Study Report (Synopsis ICH E3)

<b>Study Title:</b>	Phase II-Studie zum Einsatz der Kombinationschemotherapie PegLiposomales Doxorubicin (PLD) und Carboplatin bei gynäkologischen Sarkomen und gemischt epithelial-mesenchymalen Tumoren	
<b>Study Acronym</b>	AGO-GYN 7	
<b>Study Sponsor-ID</b>	AGO-GYN 7	
<b>EudraCT No.</b>	2008-000245-55	
<b>CSR Version</b>	V03F	
<b>CSR Date</b>	2013-10-09	
	<b>Date</b>	<b>Signature</b>
<b>Coordinating Principal Investigator</b> Dr. Philipp Harter (Kliniken Essen-Mitte)	10.10.13	
<b>Sponsor</b> Stefanie Barth (AGO Research GmbH)	11.10.13	
<b>Author</b> Dr. Eckhard Bergmann (KKS-Marburg)	09.10.2013	
<b>Review</b> Sylvia Reinecker (KKS-Marburg)	09.10.2013	

**Index**

<b>1</b>	<b>Name of Sponsor/Company .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Name of Finished Product.....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Name of Active Substance .....</b>	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>Individual Study Table: Referring to Part of the Dossier (Volume, Page) .....</b>	<b>3</b>
<b>5</b>	<b>Title of Study .....</b>	<b>3</b>
<b>6</b>	<b>Investigators.....</b>	<b>5</b>
<b>7</b>	<b>Study centre(s) .....</b>	<b>5</b>
<b>8</b>	<b>Publication (reference) .....</b>	<b>5</b>
<b>9</b>	<b>Studied period (years): date of first enrolment, date of last completed .....</b>	<b>5</b>
<b>10</b>	<b>Phase of development .....</b>	<b>6</b>
<b>11</b>	<b>Objectives .....</b>	<b>6</b>
<b>12</b>	<b>Methodology.....</b>	<b>6</b>
<b>13</b>	<b>Number of patients (planned and analysed) .....</b>	<b>6</b>
<b>14</b>	<b>Diagnosis and main criteria for inclusion.....</b>	<b>6</b>
<b>15</b>	<b>Test product, dose and mode of administration.....</b>	<b>7</b>
<b>16</b>	<b>Duration of treatment.....</b>	<b>7</b>
<b>17</b>	<b>Reference therapy, dose and mode of administration, batch number .....</b>	<b>7</b>
<b>18</b>	<b>Criteria for evaluation: Efficacy, Safety .....</b>	<b>7</b>
<b>19</b>	<b>Statistical methods .....</b>	<b>8</b>
<b>20</b>	<b>Summary - Conclusions: Efficacy Results, Safety Results, Conclusion.....</b>	<b>8</b>
<b>21</b>	<b>Date of report .....</b>	<b>9</b>

## Clinical Study Report (Synopse ICH E3)

### 1 Name of Sponsor/Company

AGO Research GmbH, Kaiser-Friedrich-Ring 71, 65185 Wiesbaden

Vormals:

GYN Research GmbH, Kaiser-Friedrich-Ring 71, 65185 Wiesbaden

Vormals:

HSK Research GmbH, Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden

### 2 Name of Finished Product

CAELYX® 2 mg/ml, NEOCARBO® 10 mg/ml

### 3 Name of Active Substance

PegLiposomales Doxorubicin (PLD), Carboplatin

### 4 Individual Study Table: Referring to Part of the Dossier (Volume, Page)

N. A.

### 5 Title of Study

Phase II-Studie zum Einsatz der Kombinationschemotherapie PegLiposomales Doxorubicin (PLD) und Carboplatin bei gynäkologischen Sarkomen und gemischt epithelial-mesenchymalen Tumoren (Version 2.0, 13. Februar 2009)

<b>Datum der BfArM Genehmigung (BfArM Vorlagen Nummer)</b>	28.04.2008 (Protokoll Version 1.0) 4034085	
Ggf. Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V		
Nachmeldung Prüfstellen & Protokoll Version 1.1	genehmigt am	19.08.2008
Protokoll Version 2.0 inkl. Substantial Amendment N°1	genehmigt am	20.03.2009
Non - Substantial Amendment N°2 (Umfirmierung der HSK Research GmbH)	genehmigt am	18.12.2009 (Bestätigung Kenntnisnahme)
Non - Substantial Amendment N°3 (Ortwechsel LKP)	genehmigt am	23.12.2010 (Bestätigung Kenntnisnahme)
<b>Abmeldung der klinischen Prüfung</b>	<b>erfolgte am</b>	<b>30.01.2012</b>
<b>Datum der zustimmenden Ethik Bewertung Aktenzeichen der EK der LÄK Hessen</b>	24.06.2008 (Protokoll Version 1.1) FF 31/2008	
Ggf. Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V		
Protokoll Version 2.0 inkl. Substantial Amendment N°1	genehmigt am	30.03.2009
Non - Substantial Amendment N°2 (Umfirmierung der HSK Research GmbH)	genehmigt am	15.01.2010
Non - Substantial Amendment N°3 (Ortwechsel LKP)	genehmigt am	28.12.2010
<b>Abmeldung der klinischen Prüfung</b>	<b>erfolgte am</b>	<b>30.01.2012</b>

## Beschreibung der Amendments

In die Protokollversion 1.1 (datiert 09.06.2008) wurden folgende Hinweise des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Protokollversion 1.0 (datiert 19.02.2008) integriert:

- Überprüfung des Protokolls hinsichtlich der in der Fachinformation für Caelyx® und NeoCarbo® aufgeführten Gegenanzeigen, Warnhinweise bzw. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie entsprechende Ergänzung der Ausschlusskriterien: Herz-Echokardiographie und Elektrokardiogramm vor Studienteilnahme und anschließend alle 3 Zyklen sind nun für alle Patientinnen obligat und nicht nur für jene, bei denen anamnestisch eine kardiale Problematik bekannt ist. Darüber hinaus wurde „LVEF > 50 %“ als Einschlusskriterium und „bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carboplatin oder pegLiposomales Doxorubicin“ als Ausschlusskriterien ergänzt.

Mit dem Substantial Amendment N°1 (datiert 13.02.2009) zu der Protokollversion 1.1 (datiert 09.06.2008) wurden die nachfolgenden Punkte geändert:

1. Aktualisierungen der Untersuchungen während dem Follow-Up  
Die Bestimmung des Tumormarkers CA 125 wurde als Prozedur im Follow-Up ergänzt. Da die Korrelation des Tumormarkers mit bildgebenden Verfahren als Nebenziel definiert ist, sollte dieser zumindest im ersten Jahr des Follow-Ups bzw. bis zu ersten Progression gemessen werden.  
Herzechographie und Elektrokardiogramm müssen nicht mehr während dem Follow-Up durchgeführt werden.
2. Änderung des Einschlusskriteriums LVEF-Grenze  
Die LVEF-Grenze wurde zu  $\geq 50\%$  abgeändert, da in einigen Kliniken eine LVEF mit 50 % als Normalbefund gilt.
3. Angabe der Konzentration von Carboplatin
4. Administrative Änderungen:
  - Änderung der Anschrift und des Ansprechpartners der Biometrie
  - Aktualisierung der Mitglieder der Studienleitgruppe der AGO
  - Ersatz von Caelyx® durch PLD bzw. pegLiposomales Doxorubicin)

Gleichzeitig wurde eine neue Protokollversion 2.0 (13. Februar 2009) inklusive des Amendments N°1 erstellt, um den Prüfern ein einzelnes aktualisiertes Studienprotokoll zur Verfügung zu stellen.

Non-Substantial Amendment N°2 (14.12.2009) zu Protokollversion 2.0 vom 13. Februar 2009:

- Umfirmierung der HSK Research GmbH  
Die AGO Research GmbH hat per 6. November 2009 sämtliche Geschäftsanteile der HSK Research GmbH, die nunmehr unter GYN Research GmbH firmiert, erworben. Der Sitz der GmbH befindet sich im Kaiser-Friedrich-Ring 71 in 65185 Wiesbaden.

Non-Substantial Amendment N°3 (01.12.2010) zu Protokollversion 2.0 vom 13. Februar 2009:

- Der Leiter der klinischen Prüfung Herr Dr. med. Philipp Harter wechselte zum 01.01.2011 an die Kliniken Essen Mitte, Evangelische Huyssen Stiftung / Knappschaft GmbH, wo er seine Funktion als LKP fortführte. Bis dato war er an der HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik, Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie in Wiesbaden tätig.

## 6 Investigators

Harter, Philipp<sup>6,19</sup>; Aydogdu, Mustafa<sup>3</sup>; Baumann, Klaus<sup>14</sup>; Bischoff, Joachim<sup>13</sup>; Burges, Alexander<sup>15</sup>; Canzler, Ulrich<sup>4</sup>; Fehm, Tanja<sup>17</sup>; Gropp, Martina<sup>2</sup>; Hampel, Ulrich<sup>2</sup>; Hanker, Lars<sup>8</sup>; Hils, Rita<sup>19</sup>; Kreienberg, Rolf<sup>18</sup>; Lück, Hans-Joachim<sup>10</sup>; Mahner, Sven<sup>9</sup>; Meier, Werner<sup>5</sup>; Richter, Barbara<sup>16</sup>; Schröder, Willibald<sup>3</sup>; Sehouli, Jalid<sup>1</sup>; Solomayer, Erich<sup>17</sup>; Stähle, Anne<sup>11</sup>; Thill, Marc<sup>12</sup>; Tomé, Oliver<sup>11</sup>; Wimberger, Pauline<sup>7</sup>

## 7 Study centre(s)

City	Hospital	Department
Berlin <sup>1</sup>	Charité, Campus Virchow Klinikum	Frauenklinik
Bonn <sup>2</sup>	Malteser Krankenhaus	Gynäkologie und Geburtshilfe
Bremen <sup>3</sup>	Klinikum Bremen-Mitte gGmbH	Frauenklinik
Dresden <sup>4</sup>	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus	Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Düsseldorf <sup>5</sup>	Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf	Frauenklinik
Essen <sup>6</sup>	Kliniken-Essen Mitte	Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
Essen <sup>7</sup>	Universitätsklinikum Essen	Frauenklinik
Frankfurt <sup>8</sup>	Klinikum der J. W. Goethe-Universität	Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Hamburg <sup>9</sup>	Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf	Klinik u. Poliklinik f. Frauenheilkunde u. Geburtshilfe
Hannover <sup>10</sup>	Gynäkologisch-onkologische Praxis	
Karlsruhe <sup>11</sup>	St. Vincentius Kliniken gAG	Frauenklinik
Lübeck <sup>12</sup>	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck	Klinik f. Frauenheilkunde u. Geburtshilfe
Magdeburg <sup>13</sup>	Otto-von-Guericke-Universität	Klinik für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe
Marburg <sup>14</sup>	Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH	Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
München <sup>15</sup>	Klinikum Großhadern	Frauenklinik
Radebeul <sup>16</sup>	Elblandkliniken Meißen-Radebeul GmbH & Co KG	Gynäkologie
Tübingen <sup>17</sup>	Universitätsklinikum Tübingen	Universitätsfrauenklinik
Ulm <sup>18</sup>	Universitätsklinikum Ulm	Universitätsfrauenklinik
Wiesbaden <sup>19</sup>	HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik	Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie

## 8 Publication (reference)

Erste Präsentation der Ergebnisse beim American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2011:

J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 5093)

Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in malignant mixed epithelial mesenchymal and mesenchymal gynecologic tumors: A phase II trial of the AGO study group

P. Harter, U. Canzler, H. Lueck, A. Reuss, W. Meier, T. N. Fehm, A. Staehle, A. Burges, C. Kurzeder, J. Sehouli, K. H. Baumann, L. C. Hanker, P. Wimberger, W. Schroeder, M. Gropp, S. Mahner, A. du Bois

## 9 Studied period (years): date of first enrolment, date of last completed

Date of first enrolment: 22.07.2008

Date of last completed: 24.11.2011

## 10 Phase of development

Phase II

## 11 Objectives

Primär:

- Antitumorale Aktivität hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit (progression free survival time; PFS)

Sekundär:

- Verträglichkeit, d.h. Art, Häufigkeit, Schwere und Dauer von Nebenwirkungen (CTCAE, Version 3.0)
- Antitumorale Aktivität bei Patientinnen mit messbarer oder evaluierbarer Erkrankung in Bezug auf Ansprechraten (CR, PR, SD, PD) nach RECIST-Kriterien
- Gesamtüberleben
- Korrelation Tumormarker CA125 zu bildgebenden Verfahren

## 12 Methodology

Prospektiv, offen, multizentrisch, einarmig

## 13 Number of patients (planned and analysed)

Geplante Patientenzahl: n=40

Analysierte Patientenzahl: n=40

## 14 Diagnosis and main criteria for inclusion

Diagnose:

- Histologisch gesicherte Diagnose eines mesenchymalen oder gemischt epithelial-mesenchymalen Tumors des Ovars oder Uterus.

Einschlußkriterien:

- Histologisch gesicherte Diagnose eines mesenchymalen oder gemischt epithelial-mesenchymalen Tumors des Ovars oder Uterus.
- Messbarer (target lesion) Tumor, evaluierbarer (non-target lesion) Tumor oder histologische Sicherung
- Maximal eine vorherige Chemotherapie. Patientinnen mit einer vorherigen platin- bzw. anthracyklinhaltigen Chemotherapie müssen diese vor mehr als 6 Monaten abgeschlossen haben.
- Vorherige Radiatio  $\leq 25\%$  des blutbildenden Systems ist erlaubt, sofern sie mindestens 6 Wochen vor Rekrutierung zurückliegt.
- Die Patientinnen können eine vorherige antitumorale Hormontherapie, oder spezifische Immuntherapie erhalten haben. Die Patientinnen müssen diese Therapien mindestens drei Wochen vor Rekrutierung in die Studie beendet haben
- Alle Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist, müssen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen vor Behandlungsbeginn (Serum oder Urin) aufweisen.
- Allgemeinzustand 0 - 2 gemäß ECOG
- Mindestalter 18 Jahre
- Geschätzte Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen
- Abstand von mindestens 3 Wochen nach großen Operationen
- angemessene hämatologische, renale und hepatische Funktion gemäß der folgenden Definitionen:
  - absolute Neutrophilenzahl (ANZ)  $\geq 1,5 \times 10^9 / l$
  - Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9 / l$
  - Gesamtbilirubin  $\leq 1,25 \times$  oberer Normwert
  - Geschätzte GFR  $\geq 50$  ml/min
  - LVEF  $\geq 50 \%$

- Die Patientinnenaufklärung muss erfolgt und die Zustimmung schriftlich eingeholt sein.

## **15 Test product, dose and mode of administration**

**1. Carboplatin**, Dosierung nach AUC (Area Under The Curve), Carboplatin Infusionslösung wird als i. v. Kurzzeit-Infusion über 30-60 Minuten verabreicht.

Chargen-Nr.:

Carboplatin 50 mg: 714268 (Exp. Mai 2009), 82244306 (Exp. Dez 2009)

Carboplatin 150 mg: 714266 (Exp. Mai 2009), 82695212 (Exp. Apr 2010)

Carboplatin 450 mg: 714054 (Exp. Mai 2009), 82495306 (Exp. Feb 2010), 82896604 (Mai 2010)

**2. PegLiposomales Doxorubicin (PLD)**, PLD wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 40 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin-HCl verabreicht.

Chargen-Nr.: 071460725 (Exp. Jan 2009), 72430418 (Exp. Mai 2009), 073627718 (Exp. Sep 2009), 080976529 (Exp. Dez 2009), 082369002 (April 2010)

## **16 Duration of treatment**

In der Regel maximal 6 Zyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen.

In Ausnahmefällen konnte der behandelnde Arzt darüber hinaus weitere Zyklen geben, wenn nach gründlicher Einschätzung für die Patientin ein weiterer Nutzen erwartet worden ist (z. B. bei bis zum 6. Zyklus zunehmender Tumorverkleinerung).

## **17 Reference therapy, dose and mode of administration, batch number**

N. A.

## **18 Criteria for evaluation: Efficacy, Safety**

### **Efficacy:**

- Antitumorale Aktivität hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit (progression free survival time; PFS)
- Antitumorale Aktivität bei Patientinnen mit messbarer oder evaluierbarer Erkrankung in Bezug auf Ansprechraten (CR, PR, SD, PD) nach RECIST-Kriterien
- Gesamtüberleben
- Deskriptiver Vergleich des CA125 mit RECIST-Befunden

### **Safety:**

- Verträglichkeit, d.h. Art, Häufigkeit, Schwere und Dauer von Nebenwirkungen (CTCAE, Version 3.0)

## 19 Statistical methods

### Analyse des Hauptzielkriteriums

Das Hauptzielkriterium PFS wird mit der Kaplan-Meier Methode ausgewertet. Es werden Schätzer für die mediane PFS angegeben sowie das 95% Konfidenzintervall.

### Analyse der Nebenzielkriterien

#### a) Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wird anhand der Art, Häufigkeit, Schwere und Dauer von AEs und SAEs deskriptiv mit Hilfe von Häufigkeitstabellen, Graphiken und Angaben von Punktschätzern/Anteilen mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen analysiert.

Zusätzlich werden die Anteile der Patientinnen ermittelt,

- bei denen die Nebenwirkungen einen Toxizitätsgrad > 2 aufweisen,
- bei denen die Therapie aufgrund von Toxizitäten verschoben und/oder abgebrochen werden musste.

#### b) Antitumorale Aktivität

Zur Evaluierung der Antitumoralen Aktivität der Behandlung wird die Responserate (CR oder PR) berechnet und mit einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall angegeben.

#### c) Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird analog zur progressionsfreien Überlebenszeit ausgewertet.

Die geplanten Analysen sind deskriptiver Natur; es kommen keine konfirmatorischen Tests zur Anwendung.

Zur statistischen Auswertung der Daten wird das statistische Softwarepaket SAS und ggf. andere einschlägige Software verwendet.

## 20 Summary - Conclusions: Efficacy Results, Safety Results, Conclusion

**Stand der Auswertung: April / Mai 2011**

**Datenbankschluß für diese Analyse: 14.01.2011**

### **Efficacy results:**

#### Primäres Studienziel:

Das 12-Monate progressionsfreie Überleben betrug 32,5% (95%CI: 18,8%-47,0%). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,6 Monate (95%CI: 6,4% - 10,4%).

#### Sekundäre Studienziele:

- Für die Analyse waren insgesamt 27 Patientinnen auswertbar. Eine komplette Remission zeigte sich in 23,1% der Patientinnen mit einem gemischten Müllerschen Tumor, bei keiner der Patientinnen mit Leiomyosarkom bzw. endometrialem stromalem Sarkom. Eine partielle Remission konnte in 30% der Patientinnen mit Leiomyosarkom, in 25% der Patientinnen mit endometrialem stromalem Sarkom und in 15,4% der Patientinnen mit gemischtem Müllerschen Tumor gefunden werden. Eine stabile Erkrankung fand sich bei 40% der Patientinnen mit Leiomyosarkom, bei 50% der Patientinnen mit endometrialem stromalem Sarkom und bei 30,8% der Patientinnen mit gemischtem Müllerschen Tumor.

In der Gesamtgruppe kam es damit in 11,1% der Fälle zu einer kompletten und in 22,2% zu einer partiellen Remission. Bei 37% der Patientinnen zeigte sich eine stabile Erkrankung. In 29,6% kam es zu einer progredienten Erkrankung.

- Die 12 Monate Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 77% (95%CI: 60,4% - 87,3%).

- Daten zu dem Tumormarker CA125 lagen nur in n=5 Fällen vor. Somit wurde eine korrelative Analyse des CA125 mit RECIST-Kriterien nicht vorgenommen.



**Safety results:****-Hämatologische Toxizität:**

Eine Grad 3 Anämie trat bei 17,5% der Patientinnen auf, bei keiner Patientin kam es zu einer Grad 4 Anämie. Eine Grad 3 Thrombozytopenie trat bei 15% der Patientinnen auf, in 7,5% kam es zu einer Grad 4 Thrombozytopenie. Eine Grad 3 Neutropenie trat bei 37,5% der Patientinnen auf, eine Grad 4 Neutropenie bei 12,5%. In 35% der Fälle kam es zu einer Grad 3 Leukopenie, in 5% zu einer Grad 4 Leukopenie. In keinem Fall kam es zu einer febrilen Neutropenie.

**-Nicht-Hämatologische Toxizität:**

Die überwiegende Mehrheit der registrierten Nebenwirkungen war geringgradig (CTC Grad 1 und 2). Die häufigsten Nebenwirkungen waren hierbei GGT-Erhöhungen, Fatigue, Übelkeit und Schmerzen. In insgesamt 5% der Fälle kam es zu einer Grad 3 oder 4 Erhöhung der GGT. In jeweils 2,5% der Fälle kam es zu einer Grad 3 Überempfindlichkeitsreaktion bzw. Obstipation.

**Conclusion:**

Etablierte Standard-Therapien zur Behandlung gynäkologischer Sarkome und gemischt epithelial-mesenchymaler Tumore zeigen eine begrenzte Wirksamkeit bei häufig ausgeprägten Nebenwirkungen. Die in dieser Studie getestete Kombinationstherapie Carboplatin/PLD zeigt eine gute Wirksamkeit bei akzeptablem Nebenwirkungsspektrum. Somit stellt die Kombination Carboplatin AUC6 und PLD 40 mg/m<sup>2</sup> q 28 eine mögliche Option zur Behandlung uteriner Sarkome dar.

**21 Date of report**

2013-10-09