

## Abschlussbericht

A randomized, double blind, phase II trial of pazopanib versus placebo as maintenance therapy in patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas following prior neo- and/or adjuvant doxorubicin / ifosfamide chemotherapy with regional hyperthermia

*Bezeichnung des Prüfpräparats: Pazopanib*

*Indikation: Weichteilsarkom*

*Phase der klinischen Prüfung: II*

EudraCT-Nummer: 2013-000522-58

Studien-Nummer: NPM001

Datum der Fassung: 29.07.2016

Status der Fassung: *Entwurf V.1*

Leiter der klinischen Prüfung

*PD Dr. med. Lars Lindner  
Klinikum der Universität München  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Marchioninstr. 15  
81377 München*

Sponsor

*Klinikum der Universität München  
vertreten durch PD Dr. med. Lars Lindner  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Marchioninstr. 15  
81377 München*

Studienbeginn: 22.06.2015  
Studienabschluss/-abbruch: 29.07.2016

## Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

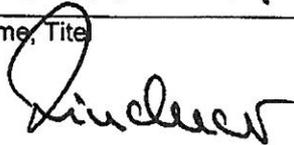
Sponsor/Bevollmächtigter  
Sponsors

LINDNER, DR.

29.07.16

Name, Titel

Datum



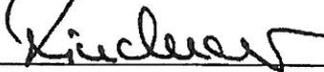
Leiter der Klinischen Prüfung/  
Prüfer

LINDNER, DR.

29.07.16

Name, Titel

Datum



## Synopsis

<b>Sponsor:</b> Klinikum der Universität München vertreten durch PD Dr. med. Lars Lindner Medizinische Klinik und Poliklinik III Marchioninstr. 15 81377 München	
<b>Prüfpräparat:</b> Pazopanib / Placebo	
<b>Titel der Studie:</b> A randomized, double blind, phase II trial of pazopanib versus placebo as maintenance therapy in patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas following prior neo- and/or adjuvant doxorubicin / ifosfamide chemotherapy with regional hyperthermia	
<b>Leiter der klinischen Prüfung:</b> PD Dr. med. Lars Lindner Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Universität München Marchioninstr. 15 81377 München	
<b>Studienzentren:</b> Prof. Dr. med. Hans-Georg Kopp Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Innere Medizin II Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen  CA PD Dr. med. Peter Reichardt HELIOS Klinikum Berlin-Buch Klinik für Interdisziplinäre Onkologie Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin  Dr. med. Annegret Kunitz Medizin m.S. Hämatologie / Onkologie und Tumorummunologie Charité Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin	
<b>First patient in:</b> 22.06.2015 <b>Last patient out:</b> 29.07.2016	<b>Phase:</b> II
<b>Studienziel:</b> Vergleich der Effektivität, evaluiert mittels progressionsfreiem Überleben analog RECIST V1.1, einer Erhaltungstherapie mit Pazopanib als Monotherapie, verabreicht als kontinuierliche Tagesdosis über maximal 24 Monate, versus Placebo-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen mit Lokalisation im Retroperitoneum, Abdomen oder Becken, die nach Beendigung einer multimodalen Behandlung unter Einschluss von (neo-)adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin, Ifosfamid und kombinierter regionaler Hyperthermie, Resektion und Bestrahlung (falls indiziert) keinen Erkrankungsnachweis zeigen.	
<b>Fallzahl:</b> geplant 150	
<b>Diagnose und Haupteinschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Für den Patienten muss der histologische Nachweis eines Hochrisiko-Weichteilsarkoms (Grad 2-3 nach FNCLCC-Gradingssystem, Tumordurchmesser <math>\geq</math> 5 cm und tiefe Lokalisation im Verhältnis zur oberflächlichen Faszie) erbracht worden sein, unter Ausschluss der folgenden Subentitäten:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Embryonales Rhabdomyosarkom</li> <li>○ Chondrosarkom (unter Ausschluss eines extraskelettalen myxoiden Chondrosarkoms)</li> <li>○ Osteosarkom (unter Ausschluss eines extraskelettalen Osteosarkoms)</li> </ul> </li> </ul>	

<p><b>Sponsor:</b>          Klinikum der Universität München          vertreten durch PD Dr. med. Lars Lindner          Medizinische Klinik und Poliklinik III          Marchioninstr. 15          81377 München</p>
<p><b>Prüfpräparat:</b> Pazopanib / Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ewing-Tumor/primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)</li> <li>○ Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)</li> <li>○ Dermatofibrosarcoma protuberans</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die im Vorfeld zur chemotherapeutischen Behandlung unter Einhaltung inadäquater Resektionsränder (tumorfremie Absetzungsränder <math>\leq 1</math> cm oder nicht tumorfremie Absetzungsränder) operiert wurden, können in die Studie eingeschlossen werden, falls die Thermochemotherapie innerhalb von 8 Wochen nach Operation eingeleitet wurde. Die Entscheidung über eine Re-Resektion nach vier Zyklen Thermochemotherapie wird durch das multidisziplinäre Tumorboard entschieden.</li> <li>• Komplettierung von 4-8 Zyklen einer Thermochemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid mindestens 21 Tage, aber nicht mehr als 42 Tage vor Studieneinschluss</li> <li>• Kein Nachweis von Tumormanifestationen nach Beendigung der Erstlinien-Thermochemotherapie und innerhalb von <math>\leq 21</math> Tagen vor Studieneinschluss</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status von 0 oder 1</li> <li>• Keine andere vorhergehende Chemotherapie mit Ausnahme der Thermochemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid</li> </ul> <p>Adäquate Organfunktionen</p>
<p><b>Prüfpräparat (Dosierung, Art der Anwendung)</b> 800 mg/Tag, oral</p>
<p><b>Dauer der Behandlung:</b> 2 Jahre</p>
<p><b>Referenzprodukt (Dosierung, Art der Anwendung)</b> 800 mg/Tag, oral</p>
<p><b>1. Referenzsubstanz:</b> Placebo</p>
<p><b>Entblindung:</b> Für Pat. 01001 am 05.08.2016: Pat. erhielt Pazopanib</p>
<p><b>Wirksamkeitsbeurteilung:</b> Pat. 01001 ist weiter NED</p>
<p><b>Sicherheitsbeurteilung:</b> Für Pat. 01001 wurden keine SAE registriert</p>
<p><b>Statistische Methodik:</b> entfällt</p>
<p><b>Zusammenfassung der Ergebnisse:</b> Studienabbruch aufgrund mangelnder Rekrutierung</p> <p><b>Wirksamkeit:</b> Keine Aussage möglich, da nur 1 Patient eingeschlossen wurde</p> <p><b>Verträglichkeit:</b> Keine Aussage möglich, da nur 1 Patient eingeschlossen wurde. Hierbei traten keine SAE auf.</p> <p><b>Schlussfolgerungen:</b> Vorzeitiger Abbruch der Studie aufgrund mangelnder Rekrutierung. Keine Aussage in Bezug auf Studienfragestellung möglich.</p>
<p><b>Datum des Berichts:</b> 08.08.2016</p>

Synopsis.....	3
1 Ethik.....	6
1.1 Unabhängige Ethikkommission (IEC) oder Institutional Review Board (IRB).....	6
1.2 Durchführung der Studie unter ethischen Gesichtspunkten .....	6
1.3 Patienteninformation und -aufklärung .....	6
2 Administrative Struktur.....	7
2.1 Verantwortliche .....	7
3 Einleitung.....	9
3.1 Primäres Ziel.....	10
3.2 Sekundäre Ziele.....	10
4 Studienplan.....	11
4.1 Allgemeiner Studienplan / Studiendesign.....	11
4.2 Auswahl der Studienpopulation.....	11
4.3 Prüfprodukte .....	16
4.4 Zielgrößen für Wirksamkeit und Sicherheit.....	17
4.5 Sicherung der Datenqualität.....	17
4.6 Statistische Methoden gemäß Prüfplan und Fallzahlplanung .....	17
5 Studienpopulation.....	19
5.1 Patienten in der Studie.....	19
6 Wirksamkeitsbeurteilung und Sicherheitsanalyse.....	21
7 Diskussion und Allgemeines Fazit.....	21
8 Literaturliste.....	22
9 Anhang.....	24
9.1 Studieninformation.....	24

## **1 Ethik**

### **1.1 Unabhängige Ethikkommission (IEC) oder Institutional Review Board (IRB)**

*Die fehderführende Ethikkommission erteilte am 10.06.2014 der Studie ein positives Votum, am 02.10.2014 wurde auch das Amendment positiv bewertet.*

### **1.2 Durchführung der Studie unter ethischen Gesichtspunkten**

Die Studie wurde nach den Vorgaben der nationalen Gesetze (AMG, GCP-V), den Anforderungen der ICH Guideline for Good Clinical Practice (GCP) E6 vom Juni 1996 und der CPMP/ICH/135/95 vom September 1997 und der Deklaration von Helsinki (Version Somerset West 1996) durchgeführt.

Gemäß den Anforderungen des AMG hatte der Sponsor für alle Patienten, die ihre Einwilligung zur klinischen Prüfung abgegeben hatten, eine Probandenversicherung abgeschlossen.

### **1.3 Patienteninformation und -aufklärung**

Die Patienten wurden vor der Durchführung von studienspezifischen Maßnahmen vom Studienarzt über den Inhalt der Studie aufgeklärt und eine Einwilligungserklärung (s. Anlage) wurde anschließend unterschrieben.

## 2 Administrative Struktur

### 2.1 Verantwortliche

Sponsor (gemäß AMG)	<p>Klinikum der Universität München Marchioninstr. 15 81377 München</p> <p>Bevollmächtigter für die Vertretung des Sponsors nach außen:</p> <p>PD Dr. med. Lars Lindner</p>
Studienleitung:	<p>PD Dr. med. Lars Lindner Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Universität München Marchioninstr. 15 81377 München Tel.: +49 89 4400 74768 Fax: +49 89 4400 74776 Email: lars.lindner@med.uni-muenchen.de</p>
Projektmanagement:	<p>CSC<sup>LMU</sup>, Clinical Study Center Hermann-Schmid-Str. 10 80336 Munich Germany Tel.: +49 89 4400 77300 Fax: +49 89 4400 78848</p>
Studien-Review Board:	<p>Prof. Dr. Patrick Schöffski (Leuven), Prof. Dr. Stefan Sleijfer (Rotterdam)</p>
Arzneimittelsicherheit:	<p>CSC<sup>LMU</sup>, Clinical Study Center Hermann-Schmid-Str. 10 80336 Munich Germany Tel.: +49 89 4400 77300 Fax: +49 89 4400 78848</p>
Datenmanagement:	<p>Prof. Dr. Ulrich Mansmann Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) Marchioninstr. 15 81377 Munich Germany Tel.: +49 89 4400 74495 Fax: +49 89 4400 77491 Email: Ulrich.Mansmann@med.uni-muenchen.de</p>
Biometrie:	<p>Prof. Dr. Ulrich Mansmann Institut für medizinische Informationsverarbeitung,</p>

	Biometrie und Epidemiologie (IBE) Marchioninstr. 15 81377 Munich Germany Tel.: +49 89 4400 74495 Fax: +49 89 4400 77491 Email: <a href="mailto:Ulrich.Mansmann@med.uni-muenchen.de">Ulrich.Mansmann@med.uni-muenchen.de</a>
Monitoring:	CSC <sup>LMU</sup> , Clinical Study Center Hermann-Schmid-Str. 10 80336 Munich Germany Tel.: +49 89 4400 77300 Fax: +49 89 4400 78848
Prüfzentren:	<i>Liste der Prüfzentren und verantwortliche Prüfärzte (Anhang 9.1.4):</i>

### 3 Einleitung

Patienten mit retroperitoneal oder visceral lokalisiertem Hochrisikoweichteilsarkom haben ein hohes Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen. Für diese Subgruppe von Patienten konnte gezeigt werden, dass durch die Hinzunahme der regionalen Tiefenhyperthermie zu einer Chemotherapie bestehend aus Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid (EIA-Regime) das lokal progressionsfreie und auch das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert werden kann (Issels et al. Lancet Oncol. 2010).

Basierend auf diesen Daten werden Patienten mit retroperitoneal oder visceral lokalisiertem Hochrisikoweichteilsarkom derzeit in spezialisierten Zentren mit neo- oder adjuvanter Thermochemotherapie zusätzlich zur Operation und Bestrahlung behandelt. Das Chemotherapier regime wurde zwischenzeitlich auf eine Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid geändert (AI60/9 und AI60/6 Regime). In einer retrospektiven Analyse zeigte sich hinsichtlich der Effektivität kein Unterschied zum EIA-Regime (Aubele et al. 2012).

Pazopanib ist ein oraler Angiogeneseinhibitor mit VEGFR, PDGFR und c-kit als Zielstrukturen. Pazopanib ist aufgrund positiver Daten einer Phase III Studie (Palette) für die palliative Therapie von Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-adipozytärem Weichteilsarkom nach Versagen von Doxorubicin und Ifosfamid zugelassen (van der Graaf et al. Lancet 2012).

Aufgrund der vorliegenden Daten hinsichtlich der Effektivität von Pazopanib und der günstigen Toxizitätsprofile bei für den Patienten vorteilhafter oraler Einnahme besteht die Hoffnung die Prognose von Patienten mit retroperitoneal oder visceral lokalisiertem Hochrisikoweichteilsarkom durch eine im Anschluss an die multimodale Therapie stattfindende 2-jährige Erhaltungstherapie mit Pazopanib zu verbessern.

## Studienziele

### 3.1 Primäres Ziel

Vergleich der Effektivität, evaluiert mittels progressionsfreiem Überleben analog RECIST V1.1, einer Erhaltungstherapie mit Pazopanib als Monotherapie, verabreicht als kontinuierliche Tagesdosis über maximal 24 Monate, versus Placebo-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen mit Lokalisation im Retroperitoneum, Abdomen oder Becken, die nach Beendigung einer multimedialen Behandlung unter Einschluss von (neo-)adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin, Ifosfamid und kombinierter regionaler Hyperthermie, Resektion und Bestrahlung (falls indiziert) keinen Erkrankungsnachweis zeigen.

### 3.2 Sekundäre Ziele

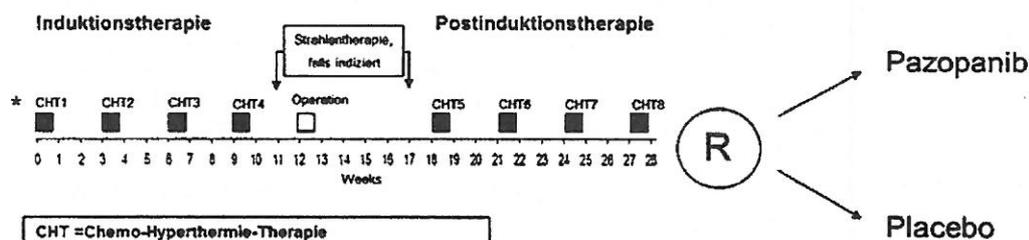
- Beschreibung der Nebenwirkungen einer Pazopanib-Dauertherapie, verabreicht als kontinuierliche Tagesdosis
- Erfassung von LPFS, DPFS und Gesamtüberleben der behandelten Patienten
- Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst mittels EORTC QLQ-C30
- Erfassung prädiktiver Biomarker für eine Pazopanib-Erhaltungstherapie

## 4 Studienplan

### 4.1 Allgemeiner Studienplan / Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, die das anhand von RECIST evaluierte progressionsfreie Überleben bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit nicht metastasiertem Hochrisiko-Weichteilsarkom des Retroperitoneums, Abdomens oder Beckens, jeweils ohne Nachweis von Erkrankungsmanifestationen nach Beendigung eines multimodalen Therapiekonzeptes unter Einschluss von (neo-)adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin, Ifosfamid und kombinierter regionaler Hyperthermie, Resektion und Bestrahlung (falls indiziert) unter Anwendung einer Erhaltungstherapie mit Pazopanib als Monotherapie oder Placebobehandlung verglichen soll. Die Therapie mit Pazopanib oder Placebo wird maximal 24 Monate verabreicht werden.

Verlaufsuntersuchungen während der Behandlung werden alle drei Monate durchgeführt werden. Im dritten Jahr nach Randomisation werden Verlaufsuntersuchungen alle vier Monate erfolgen, und im vierten und fünften Jahr alle sechs Monate.



<p>CHT = Chemo-Hyperthermie-Therapie</p> <p><b>AI60/9 + RHT</b>  Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> Tag 1  Ifosfamid 3 g/m<sup>2</sup> Tag 1 - Tag 3  Regionale Hyperthermie Tag 1 + Tag 3</p> <p><b>Dosisreduktion für Patienten für &gt; 60 Jahre</b>  <b>AI60-6 + RHT</b>  Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> Tag 1  Ifosfamid 1.5 g/m<sup>2</sup> Tag 1 - Tag 4  Regionale Hyperthermie Tag 1 + Tag 3 oder Tag 1 + Tag 4</p>
--

\*Patienten nach vorausgegangener Tumoresektion mit Sicherheitsabständen  $\leq 1$  cm intraoperativer Tumoreröffnung können ebenfalls eingeschlossen werden. Die Durchführung der Strahlentherapie ist sowohl prä- als auch postoperativ möglich.

### 4.2 Auswahl der Studienpopulation

#### 4.2.1 Einschlusskriterien

- Die Teilnehmer müssen vor Durchführung studienspezifischer Prozeduren und Untersuchungen ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme erklären und müssen bereit und in der Lage sein, an der Studienbehandlung und –nachbeobachtung teilzunehmen.
  - Anmerkung: Die Einwilligung zur Studienteilnahme kann bereits vor Start der festgelegten Screeningperiode eingeholt werden.
  - Anmerkung: Prozeduren, die im Rahmen der Routinebehandlung des Patienten durchgeführt (z.B. Laboruntersuchungen, bildgebende Untersuchungen) und bereits vor Unterzeichnung der Einwilligung zur Studienteilnahme erhoben wurden, können als Screening- oder Baseline-Untersuchungen verwendet werden, wenn diese Prozeduren so wie im Studienprotokoll angegeben durchgeführt wurden.
- Alter  $\geq 18$  Jahre

- Für den Patienten muss der histologische Nachweis eines Hochrisiko-Weichteilsarkoms (Grad 2-3 nach FNCLCC-Gradingssystem, Tumordurchmesser  $\geq 5$  cm und tiefe Lokalisation im Verhältnis zur oberflächlichen Faszie) erbracht worden sein, unter Ausschluss der folgenden Subentitäten:
  - Embryonales Rhabdomyosarkom
  - Chondrosarkom (unter Ausschluss eines extraskelettalen myxoiden Chondrosarkoms)
  - Osteosarkom (unter Ausschluss eines extraskelettalen Osteosarkoms)
  - Ewing-Tumor/primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)
  - Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)
  - Dermatofibrosarcoma protuberans
- Patienten, die im Vorfeld zur chemotherapeutischen Behandlung unter Einhaltung inadäquater Resektionsränder (tumorfremie Absetzungsränder  $\leq 1$  cm oder nicht tumorfremie Absetzungsränder) operiert wurden, können in die Studie eingeschlossen werden, falls die Thermochemotherapie innerhalb von 8 Wochen nach Operation eingeleitet wurde. Die Entscheidung über eine Re-Resektion nach vier Zyklen Thermochemotherapie wird durch das multidisziplinäre Tumorboard entschieden.
- Ungefärbte Tumorschnitte und idealerweise Tumorblöcke müssen für eine zentrale referenzpathologische Beurteilung verfügbar sein
- Komplettierung von 4-8 Zyklen einer Thermochemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid mindestens 21 Tage, aber nicht mehr als 42 Tage vor Studieneinschluss
- Kein Nachweis von Tumormanifestationen nach Beendigung der Erstlinien-Thermochemotherapie und innerhalb von  $\leq 21$  Tagen vor Studieneinschluss
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status von 0 oder 1
- Keine andere vorhergehende Chemotherapie mit Ausnahme der Thermochemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid
- Adäquate Organfunktionen, definiert in Tabelle 2
- Für männliche Patienten mit Partnerinnen in gebärfähigem Alter muss mindestens eines der folgenden Kriterien zutreffen:
  - Durchführung einer chirurgischen Sterilisation mittels Vasektomie mindestens 6 Wochen vor Ersteinnahme der Studienmedikation mit dokumentierter Azoospermie
  - Korrekter Gebrauch von zwei zuverlässigen Kontrazeptionsmethoden für mindestens 14 Tage vor Ersteinnahme der Studienmedikation, während der Einnahmephase und mindestens 21 Tage nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation. Dies umfasst jede Kombination einer hormonellen Kontrazeptionsmethode (mit oraler oder transdermaler Applikation oder Applikation als Injektion, Implantation oder Zervikalring) oder eines Intrauterinpressars mit einer Barrieremethode (Diaphragma, Portiokappe, Lea Kontrazeptivum, Femidom oder Kondom).
  - Komplette sexuelle Abstinenz für mindestens 14 Tage vor Ersteinnahme der Studienmedikation, während der Einnahmephase und mindestens 21 Tage nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation.

Patientinnen in gebärfähigem Alter müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 14 Tagen vor Ersteinnahme der Studienmedikation haben und während der Einnahmephase und mindestens 14 Tage nach Beendigung der Einnahme der Studienmedikation damit einverstanden sein, effektive kontrazeptive Maßnahme anzuwenden, wie sie im Abschnitt 7.1.11 des Studienprotokolls festgelegt sind.

#### 4.2.2 Ausschlusskriterien

- Kein vorhergehendes oder aktuell vorliegendes Zweitmalignom (mit Ausnahme eines adäquat behandelten Carcinoma in situ der Zervix oder eines Basalioms).
  - Keine symptomatischen oder bekannten Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.
  - Klinisch signifikante gastrointestinale Abnormalitäten, die das Risiko gastrointestinaler Blutungen erhöhen können, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:
    - Aktive Ulkuskrankheit
    - Bekannte intraluminale Läsion(en) mit Blutungsrisiko
    - Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (z.B. Colitis ulcerosa, M. Crohn), oder andere gastrointestinale Erkrankungen mit erhöhtem Perforationsrisiko
    - Vorbekannte abdominale Fisteln, gastrointestinale Perforation oder intraabdominale Abszesse innerhalb von 28 Tagen vor Ersteinnahme der Studienmedikation.
  - Klinisch signifikante gastrointestinale Abnormalitäten, die Einfluss auf die Absorption des Studienpräparats haben können, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:
    - Malabsorptionssyndrom
    - Resektion von Magen oder Dünndarm mit wesentlicher Funktionseinschränkung
  - Korrigiertes QT-Intervall (QTc) > 480 msec
- Anmerkung:** die Korrekturmethode sollte im CRF angegeben werden
- Eines oder mehrere der folgenden kardiologischen Krankheitsbilder innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss:
    - Angioplastie oder Stenting des Herzens
    - Myokardinfarkt
    - Instabile Angina pectoris
    - Koronararterien-Bypass-OP
    - Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit
    - Kongestive Herzinsuffizienz Grad III oder IV, analog zur Definition der New York Heart Association (NYHA) (siehe Appendix D)
  - Schlecht eingestellter arterieller Hypertonus (systolischer Blutdruck  $\leq$  150 mmHg und diastolischer Blutdruck  $\leq$  95 mmHg ist akzeptabel unter der Voraussetzung, dass der Bluthochdruck behandelt wird und mindestens wöchentlich überwacht wird. Ziel ist die Erreichung eines kontrollierten Hypertonus innerhalb von vier Wochen nach Einleitung der Therapie mit der Prüfmedikation, definiert als Hypertonus Grad  $\leq$  1 CTCAE V. 4.03)

**Anmerkung:** Die Einleitung oder Einstellung eines oder mehrerer antihypertensiver Medikamente ist vor Studieneinschluss erlaubt. Der Blutdruck muss mindestens zweimalig, mit einem Abstand von mindestens einer Stunde, vor Einleitung der Studientherapie gemessen werden und sollte  $\leq$ 140/90 mmHg für Patienten, die in der

Studie behandelt werden sollen. Allerdings ist ein Blutdruck von  $\leq 150/95$  mmHg akzeptabel, wenn die o.g. Maßnahmen angewendet werden.

- NYHA II zum Zeitpunkt des Screenings für Patienten > 65 Jahre
- Bekanntes cerebrovasculäres Akuteignis einschließlich transienter ischämischer Attacke (TIA), Pulmonalarterienembolie oder unbehandelter tiefer Venenthrombose (TVT) innerhalb von sechs Monaten vor Studieneinschluss.

**Anmerkung:** Patienten mit kürzlich zurückliegender TVT, die mit Antikoagulation über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen behandelt wurden, können eingeschlossen werden.

- Größere Operation oder Trauma innerhalb von 28 Tagen vor Start der Studienmedikation und/oder Nachweis einer nicht-heilenden Wunde, Fraktur oder Ulzeration (Prozeduren wie Katheteranlagen werden nicht als größere Operation angesehen)
- Nachweis einer aktiven Blutung oder einer Blutungsdiathese.
- Bekannte endobronchiale Läsionen und/oder Läsionen, die große pulmonale Gefäße infiltrieren und das Risiko einer pulmonalen Blutung erhöhen.

**Anmerkung:** Läsionen, die große pulmonale Gefäße infiltrieren (mit zusammenhängendem Tumor und Gefäß) müssen ausgeschlossen werden; liegt jedoch ein Tumor vor, der ein Gefäß berührt (aber das Gefäß nicht infiltriert/dem Gefäß direkt anliegt), ist ein Einschluss des Patienten möglich (eine kontrastverstärkte CT zur Evaluation solcher Läsionen wird dringend empfohlen).

- Große protrudierende endobronchiale Läsionen in Haupt- oder Lobärbronchus müssen ausgeschlossen werden, bei Läsionen im Bereich der Segmentbronchien ist ein Einschluss möglich.
- Läsionen, die den Haupt- oder Lobärbronchus ausgeprägt infiltrieren müssen ausgeschlossen werden; kleinere Infiltrationen der Bronchuswände sind jedoch erlaubt
- Kürzlich zurückliegende Hämoptysen ( $\geq \frac{1}{2}$  Teelöffel Blutinnerhalb von 8 Wochen vor Ersteinnahme der Studienmedikation).
- Jedwede schwerwiegende und/oder instabile vorbestehende medizinische, psychiatrische oder andere Erkrankung, die die Sicherheit, die Eignung zur Einwilligungserklärung oder Compliance für studienspezifische Prozeduren behindern könnte.
- Unfähigkeit oder fehlender Wille zur Beendigung einer Behandlung mit unzulässigen Medikamenten, aufgelistet im Abschnitt 9.3.3 für mindestens 14 Tage oder fünf Halbwertszeiten des Medikaments (je nachdem, was länger ist) vor Ersteinnahme und Dauer der Einnahme der Studienmedikation.
- Behandlung mit einer der folgenden Krebstherapien:
  - Bestrahlung, Operation oder Tumorembolisation innerhalb von 14 Tagen vor Ersteinnahme der Studienmedikation ODER
  - Chemotherapie, Immuntherapie, Therapie mit Biologica, Studientherapie oder Hormontherapie innerhalb von 14 Tagen oder fünf Halbwertszeiten des Medikaments vor Ersteinnahme der Studienmedikation
- Verabreichung jedwedes nicht-onkologischen Studienmedikaments innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten des Medikaments vor Ersteinnahme der Studienmedikation

Jedwede anhaltende Toxizität einer vorhergehenden Krebstherapie, die > Grad 1 und/oder im Schweregrad zunehmend ist, mit Ausnahme von Alopezie.

### 4.3 Prüfprodukte

#### 4.3.1 Prüfprodukte

Alle Patienten sollten die Studienmedikation mit einer Dosis von 800 mg/Tag 2 Jahre lang einnehmen.

#### 4.3.2 Beschreibung der Prüfprodukte

Handelsname: Votrient

Substanz: Pazopanib

Hersteller: Glaxo Smith Kline, Kennzeichnung und Ausgabe durch die Apotheke der Klinik der Universität München

Dosis: 800 mg

Applikationsweg: oral

Placebo

Hersteller: Glaxo Smith Kline, Kennzeichnung und Ausgabe durch die Apotheke der Klinik der Universität München

Dosis: 800 mg

Applikationsweg: oral

#### 4.3.3 Methode der Zuordnung zu den Prüfprodukten

Die Patienten werden zentral randomisiert durch das IBE. Eine Randomisierung erfolgt nur bei Teilnehmern, die die Einschlusskriterien (festgelegt in Punkt 7.1) erfüllen. Die Randomisierung wird stratifiziert nach Tumorgrading (G2 vs. G3), Thermochemotherapie ( $\leq 4$  Zyklen /  $> 4$  Zyklen) und Histologietyp (Liposarkom vs. Nicht-Liposarkom). Das IBE wird die Randomisierung elektronisch durchführen und den Patienten entweder der Pazopanib- (experimenteller Arm) oder der Placebo-Gruppe (Kontrollarm) zuordnen.

#### 4.3.4 Dosisfindung

Die verwendete Dosis von 800 mg/d entspricht der Zulassungsempfehlung. Zur Sicherheit wird für die ersten 8-12 Wochen eine niedrigere Startdosis mit 600 mg/d gewählt.

#### 4.3.5 Auswahl und Zeitpunkt der Dosierung für jeden Patienten

Alle Patienten beginnen mit einer Dosis von 600 mg pro Tag (Einnahme ohne begleitende Nahrung mindestens 1 Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit) für die ersten 8-12 Wochen.

Ab der Visite in Woche 8 der Behandlung wird vom Prüfarzt festgelegt werden, ob eine Dosisescalation auf 800 mg/Tag durchgeführt werden wird oder die Dosis von 600 mg/Tag beibehalten wird, je nach Nebenwirkungsschwere und Verträglichkeit seit Beginn der Therapie.

#### 4.3.6 Verblindung

*Das von GSK gelieferte Pazopanib und Placebo werden in der Apotheke der LMU München umetikettiert. Die Studienmedikation wird in einheitlichen Dosen ausgeteilt, die Tabletten sehen genau gleich aus.*

*Eine Entblindung ist nur im Notfall vorgesehen, wenn diese Information für das Wohlergehen des Patienten wichtig ist, oder nach Progress für die Entscheidung über die weitere Tumorbehandlung. Eine Entblindung erfolgt, in Absprache mit dem Sponsor (falls möglich), über Notfallumschläge oder über das Randomisierungstool RANDOULETTE. Die Notfallumschläge befinden sich im Prüfarztordner, zusätzlich hat jeder Prüfer einen Benutzer Log-In bei RANDOULETTE und könnte von jedem internetfähigem Arbeitsplatz entblinden.*

#### 4.3.7 Frühere Therapie und Begleittherapie

Multimodales Therapiekonzept unter Einschluss von (neo-)adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin, Ifosfamid und kombinierter regionaler Hyperthermie, Resektion und Bestrahlung (falls indiziert)

#### 4.4 Zielgrößen für Wirksamkeit und Sicherheit

##### 4.4.1 Primäre Zielgröße(n)

Vergleich der Effektivität, evaluiert mittels progressionsfreiem Überleben analog RECIST V1.1, einer Erhaltungstherapie mit Pazopanib als Monotherapie, verabreicht als kontinuierliche Tagesdosis über maximal 24 Monate, versus Placebo-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen mit Lokalisation im Retroperitoneum, Abdomen oder Becken, die nach Beendigung einer multimedialen Behandlung unter Einschluss von (neo-)adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin, Ifosfamid und kombinierter regionaler Hyperthermie, Resektion und Bestrahlung (falls indiziert) keinen Erkrankungsnachweis zeigen.

##### 4.5 Sicherung der Datenqualität

Laufende Änderungen der Studienunterlagen oder akute Fragestellungen werden im Team besprochen. Regelmäßige Teambesprechungen fanden ca. alle 6 Wochen statt. Monitoring war vorgesehen, konnte aber bei nur einem rekrutierten Patienten nicht stattfinden.

#### 4.6 Statistische Methoden gemäß Prüfplan und Fallzahlplanung

##### 4.6.1 Statistischer Analyseplan

Wir nutzen ein stratifiziertes Cox-Modell zur Analyse des primären Endpunkts. Kaplan-Meier-Kurven werden verwendet werden, um das PFS graphisch in Abhängigkeit von Therapiearm und Strata darzustellen. Stratifikationsfaktoren sind: Tumorgrading (G2/G3), Anzahl von Zyklen der Thermochemotherapie ( $\leq 4$  Zyklen /  $> 4$  Zyklen), Liposarkom vs. Nicht-Liposarkom.

Die Regeln zur Durchführung der Interims- und Abschlussanalyse sind in Tabelle 1 spezifiziert.

Die Sensitivitätsanalyse verwendet eine Frailty-Modell, um Zentrumseffekte zu analysieren und für prognostische Faktoren wie Histologie und Allgemeinzustand zu adjustieren.

Das Gesamtüberleben wird unter Anwendung derselben Methoden wie zur Analyse des PFS untersucht.

Patienten, bei denen kein Ereignis zum Zeitpunkt der Beendigung der Datenerhebung eingetreten ist oder Patienten, die ohne dokumentierte Progression aus der Studie ausgeschlossen werden, werden zum Zeitpunkt der letzten erfolgten Untersuchung, bei der keine Tumormanifestation nachweisbar ist, zensiert. Patienten, bei denen abgesehen von der Baseline-Untersuchung keine weiteren Staginguntersuchungen durchgeführt wurden, von denen aber bekannt ist, dass sie am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der Erstgabe der Studienmedikation zensiert.

#### 4.6.2 Fallzahl

Ziel dieser Studie ist es, festzustellen, ob die Anti-Tumor-Aktivität einer Pazopanib-Erhaltungstherapie bei Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen mit retroperitonealer oder abdomineller Tumorlokalisation nach multimodaler Erstlinientherapie ausreichend ist, um eine weitergehende Untersuchung zu rechtfertigen. Dazu werden die progressionsfreien Zeiten (PFS) für Patienten mit Pazopanib-Erhaltungstherapie gegenüber Patienten mit Placebo-Einnahme verglichen.

Nullhypothese: Progressionsfreies Überleben im Erhaltungstherapiearm ist niedriger als das progressionsfreie Überleben im Placebo-Arm, welches mit 50% nach multimodaler Erstlinientherapie angenommen wird (Issels et al. 2010). [ $HR_{\text{Placebo/Erhaltung}} < 1$ ]

Alternativhypothese: PFS nach zwei Jahren beträgt 70% im Erhaltungstherapie-Arm und 50% im Placebo-Therapiearm (Schätzung gemäß PFS von Patienten mit multimodaler Erstlinientherapie inkl. Thermochemotherapie (Issels et al. 2010) [ $HR_{\text{Placebo/Erhaltung}} = 1.943$ ].

#### Berechnung der Stichprobengröße:

Ein Design mit einem Maximum von  $K = 2$  Abschnitten (Interims- und endgültige Analyse) wird gewählt. Die kritischen Werte und Testcharakteristika des Gruppen-sequentiellen Studiendesigns wurden für das Wang und Tsatis Design berechnet mit einem Grenzformparameter  $\Delta = 0,18$ . Dieses  $\Delta$  minimiert  $ASN_{H_0} + ASN_{H_{01}} + ASN_{H_1}$ . Ein Stopp zur Zwischenanalyse der Futility ist geplant mit einem  $\alpha_0 = 0.5$ .

Für ein einseitiges  $\alpha = 0,025$ , Ereignisraten  $\tau_{\text{Main}} = 0,3$ ,  $\tau_{\text{Placebo}} = 0,5$  zum Zeitpunkt 24 Monate (hazard ratio  $HR_{\text{Placebo/Erhaltung}} = 1,943$ ) beträgt die Power 80,0% für die Durchführung des log-rank-Tests bei der in der Tabelle 1 gezeigten Anzahl an kumulierten (gepoolten) Ereignissen (beobachtete Ereignisse).

Die Berechnung nimmt eine gleichmäßige Zuteilung von Patienten zu beiden Armen an.

Unter der Annahme einer Rekrutierungsdauer von 36 Monaten und einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten wird erwartet, dass seine Gesamtzahl von 127,7 Patienten ausreichend ist, um die benötigte Anzahl an Ereignissen zu ergeben, falls die Rekrutierungsrate konstant ist. Unter diesen Umständen sollte der Zeitpunkt der Interimsanalyse wie in der Spalte „Beobachtungszeit“ der Tabelle 1 angegeben sein. Dies ergibt die etappenweise Anzahl der Patienten, wie sie in der letzten Spalte der Tabelle angegeben ist (beobachtete Ereignisse).

Im Vergleich hierzu betrüge die Stichprobengröße bei einem Studiendesign mit fixierter Stichprobengröße 124. Damit beträgt die maximale Patientenzahl im gruppensequentiellen Testdesign 1,022 mal der Gruppengröße im Studiendesign mit fixierter Gruppengröße.

Im Vergleich hierzu betrüge die Stichprobengröße bei einem Studiendesign mit fixierter Stichprobengröße 124. Damit beträgt die maximale Patientenzahl im gruppensequentiellen Testdesign 1,022 mal der Gruppengröße im Studiendesign mit fixierter Gruppengröße.

Die erwartete (durchschnittliche) Anzahl an Ereignissen unter der Alternativhypothese ist 62,1, unter einem Wert mitten zwischen  $H_0$  und  $H_1$  ist die Anzahl 70,5, und unter Annahme der Nullhypothese ist sie 72,5. Die erwartete Studiendauer unter Annahme von  $H_1$  ist 52,7 und unter Annahme von  $H_0$  59,9 Monate. Die erwartete Anzahl an Patienten unter Annahme von  $H_1$  ist 125,6 und unter  $H_0$  126,7.

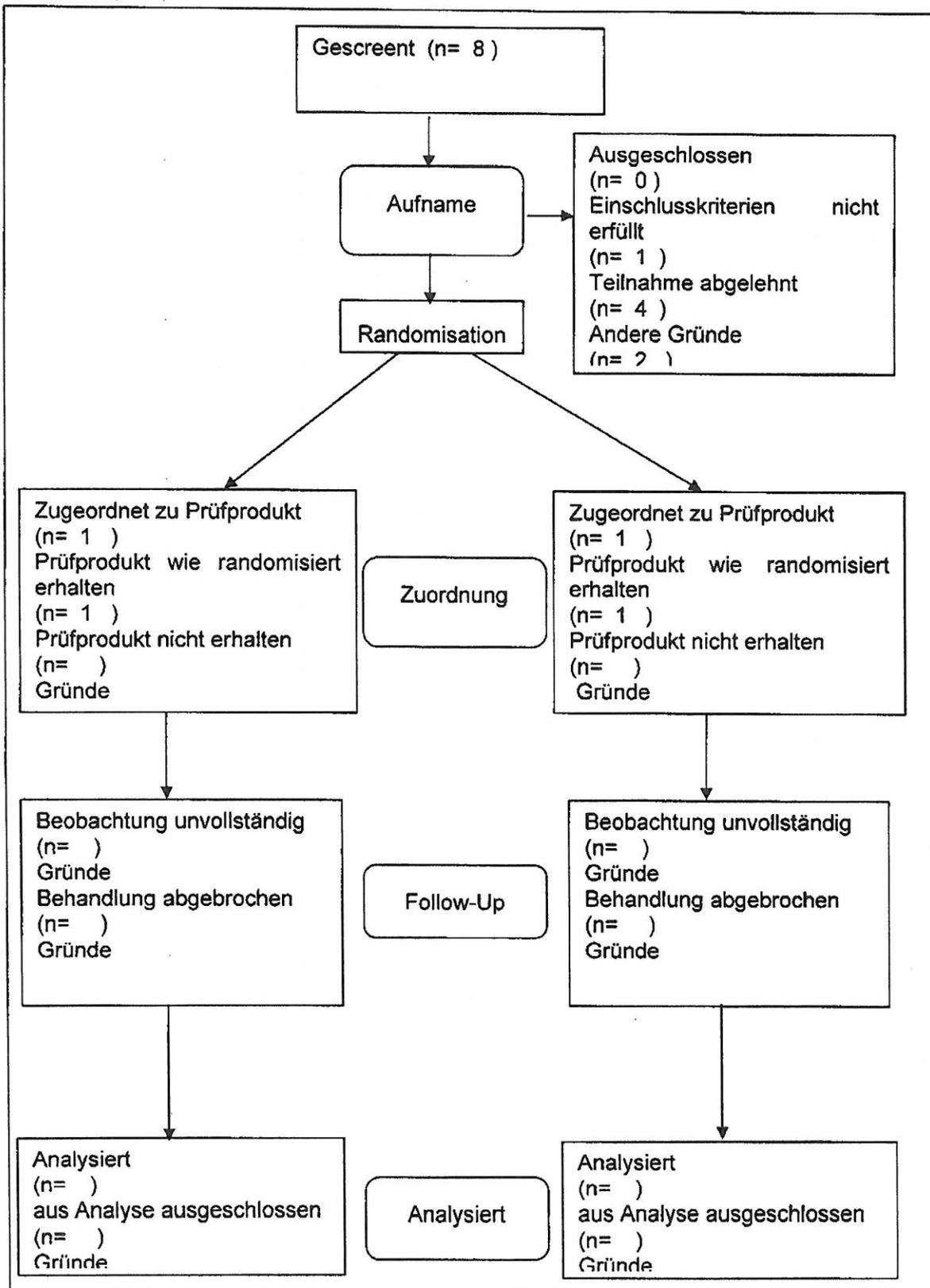
Eine Gesamtzahl von 128 Patienten müssen in der Studie randomisiert werden (64 pro Arm). Insgesamt werden 150 Patienten eingeschlossen, unter der Annahme einer Nicht-Auswertbarkeit bezüglich des Ansprechens bei 17% aller eingeschlossenen Patienten. Die Studie kann bei Nachweis einer fehlenden Wirksamkeit nach insgesamt 124 Patienten abgebrochen werden, wodurch die Medikation für die Patienten im zweiten Abschnitt der Studie gespart werden könnte. Hierdurch könnte Medikation für mindestens 50 Patienten gespart werden.

## 5 Studienpopulation

### 5.1 Patienten in der Studie

Eingeschlossen in die Studie wurde eine Patientin mit Erstdiagnose eines endometrialen Stromasarkoms (pT1b, pNx, Mx, G3) 09/2014. Es erfolgte die Hysterektomie, Adnexektomie beidseits und Omentektomie. Bei einer TumorgroÙe von > 5cm und G3 erfolgte nach Tumorboardentscheidung ein multimodales Therapiekonzept mit 4 Zyklen Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> und Ifosfamid 9g/m<sup>2</sup> (AI60/9) in Kombination mit regionaler Tiefenhyperthermie. Bei im Zwischenstaging weiter *No Evidence of Disease* (NED) und Ablehnung einer Strahlentherapie erfolgten 4 weiteren Zyklen Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> und Ifosfamid in verringerter Dosierung mit 6g/m<sup>2</sup> (AI60/6). Am 22.06.2015 erfolgte nach Aufklärung und weiterhin NED der Einschluss in die NEOPAMAIN-Studie. Die Verträglichkeit der Prüfmedikation war stets gut. Es traten keine Diarrhöen, Blutdruckentgleisungen, Muskelkrämpfe, visuellen Symptome auf. Auffällig waren Veränderungen an den Hand- und FuÙngeln mit vermehrter Brüchigkeit sowie eine Aufhellung der Körperbehaarung. Es bestanden zu keiner Zeit relevante Laborwertveränderungen. Die Patientin hat seit Dezember 2015 wieder ihre ursprüngliche Tätigkeit im öffentlichen Dienst aufgenommen. Die letzte CT-Thorax-Abdomen-Untersuchung vom 28.06.2016 zeigte weder ein Rezidiv noch eine Metastasierung.

Anbei ein Beispiel aus CONSORT für die Darstellung (ansonsten s. Annex IVa oder IVb aus der ICH-E3



## 6 Wirksamkeitsbeurteilung und Sicherheitsanalyse

Entfällt aufgrund mangelnder Rekrutierung und nur Einschluss eines einzigen Patienten. Bei diesem Patienten traten keine sicherheitsrelevanten Ereignisse auf.

## 7 Diskussion und Allgemeines Fazit

Entgegen der ursprünglichen Erwartung waren Patienten mit einem retroperitoneal oder visceral lokalisierten Hochrisikoweichteilsarkom nach einer multimodalen Therapie bestehend aus 8 Zyklen einer Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie, Operation und ggf. Strahlentherapie in der Regel nicht bereit über 2 Jahre hinweg eine weitere, ggf. nebenwirkungsreiche Therapie mit Pazopanib durchzuführen.

Die Therapiedauer für den neo-adjuvanten Chemotherapie/Hyperthermie-Teil ohne Operation und Bestrahlung beträgt bereits 6 Monate. Anfänglich wurden Patienten für das Studienkonzept aufgeklärt, die sich bereits mit der multimodalen Therapie begonnen hatten. Diese konnten sich regelhaft eine Verlängerung der bereits auf 6 Monate terminierten Therapie um weitere 2 Jahre nicht vorstellen. Im weiteren Verlauf stellte sich heraus, dass auch Patienten die noch vor der Gesamttherapie standen, im Falle einer bildgebend beschriebenen Krankheitsfreiheit nach Abschluss der Chemotherapie und Hyperthermie, nicht bereit waren über 2 Jahre hinweg eine Substanz einzunehmen, die sehr häufig zu Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen, Appetitlosigkeit, Geschmacksstörungen oder Geschmacksverlust, Kraftlosigkeit, Farbveränderungen der Haare und dem Anstieg von Leberenzymen führt.

Für zukünftige Erhaltungstherapiekonzepte ist zu berücksichtigen, dass Patienten trotz ihres individuell hohen Rückfallrisikos den Lebensqualitätsaspekt sehr hoch bewerten und potentiell toxische Therapien in dieser Situation nur ungern angenommen werden. Für Pazopanib sehen wir derzeit nur einen Nutzen in der palliativen Therapie.

Es stehen bislang keine weiteren Therapieoptionen in der besagten Situation zur Verfügung, so dass die Patienten nach Abschluss der multimodalen Therapie in die engmaschige Nachsorge entlassen werden. Sollte es zu einer Zulassung des Anti-PDGFR-Alpha Antikörpers Olaratumab in der Kombination mit Doxorubicin in der Erstlinientherapie geben, so wäre die Hinzunahme von Olaratumab zur Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid als nächsten Schritt zu überlegen.

Die Durchführung einer IIT ist weiterhin mit einem erheblichen administrativen Aufwand verbunden, der neben der klinischen Patientenversorgung und Grundlagenforschung nur schwer zu bewältigen ist. Die Unterstützung von Seiten des Pharmsponsors war zu jeder Zeit sehr zufriedenstellend und ist hier nur unwesentlich verbesserbar.

## 8 Literaturliste

1. Aubele PO, Kampmann E, Schuebbe G, Abdel-Rahman S, Dieterle N, Laubender R, Issels R, Lindner L. Comparison of two chemotherapy regimens (AI vs. EIA) combined with regional hyperthermia (RHT) in high-risk soft-tissue sarcoma (HR-STs). *Ann Oncol.* 2012; 23 (suppl 9): ix478-ix491.
2. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, Abdel-Rahman S, Daugaard S, Salat C, Wendtner CM, Vujaskovic Z, Wessalowski R, Jauch KW, Dürr HR, Ploner F, Baur-Melnyk A, Mansmann U, Hiddemann W, Blay JY, Hohenberger P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG); European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol.* 2010; 11:561-70.
3. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379:1879-86.

**Abkürzungen und Definitionsverzeichnis**

AE	unerwünschtes Ereignis (adverse event)
AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOB	Bundesoberbehörde
EK	Ethikkommission
GCP	Good Clinical Practice
GCP-V	GCP-Verordnung
ICH	International Conference on Harmonisation
MPG	Medizinproduktegesetz
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
SAR	schwerwiegende Nebenwirkung (serious adverse reaction)
SUSAR	Unerwartete, schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkung (suspected unexpected serious adverse reaction)

## 9 Anhang

### 9.1 Studieninformation

- 9.1.1 Prüfplan und Amendments
- 9.1.2 Muster des CRF
- 9.1.3 Liste der Ethikkommissionen (IECs oder IRBs, Name der Vorsitzenden, falls erforderlich) und Muster von Patienteninformation und –einwilligung
- 9.1.4 Liste der Prüfzenten
- 9.1.5 Liste der Patienten nach Charge der Prüfsubstanz (falls mehrere Chargen verwendet)

## Liste der Prüfsubstanz

<b>Protocol Code: NPM001</b>	<b>EudraCT-No.: 2013-000522-58</b>	<b>SDP: PD Dr. med. Lars Lindner</b>
------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

<b>Patient</b>	<b>Stärke</b>	<b>Charge</b>	<b>Anzahl ausgegebene Tabletten-Dosen</b>
01001	200 mg	20150130A	4
01001	400 mg	20150130B	12

## Zentrumsliste

<b>Protocol Code: NPM001</b>	<b>EudraCT-No.: 2013-000522-58</b>	<b>SDP: PD Dr. med. Lars Lindner</b>
------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

<b>Zentrum</b>	<b>Leiter der Prüfgruppe</b>	<b>Stellvertreter</b>
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern - Marchioninstr. 15 81377 München	PD Dr. Lars Lindner Tel.: +49 89 4400 74768 Fax: +49 89 4400 74776 E-Mail: <a href="mailto:lars.lindner@med.uni-muenchen.de">lars.lindner@med.uni-muenchen.de</a>	Dr. Veit Bücklein Tel.: +49 89 4400 74768 Fax: +49 89 4400 74776 E-Mail: <a href="mailto:veit.buecklein@med.uni-muenchen.de">veit.buecklein@med.uni-muenchen.de</a>
Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Innere Medizin II Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen	Prof. Dr. med. Hans-Georg Kopp Tel.: +49 7071 29-87289 Fax: +49 7071 29-5689 E-Mail: <a href="mailto:hans-georg.kopp@med.uni-tuebingen.de">hans-georg.kopp@med.uni-tuebingen.de</a>	Dr. med. Klaus Heißner Tel.: +49 7071 29-82711 Fax: +49 7071 29-3177 E-Mail: <a href="mailto:klaus.heissner@med.uni-tuebingen.de">klaus.heissner@med.uni-tuebingen.de</a>
HELIOS Klinikum Berlin-Buch Klinik für Interdisziplinäre Onkologie Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin	CA PD Dr. med. Peter Reichardt Tel.: +49 30 9401-54801 Fax: +49 30 9401 54859 E-Mail: <a href="mailto:peter.reichardt@helios-kliniken.de">peter.reichardt@helios-kliniken.de</a>	<b>1. Stellvertreter:</b> Dr. med. Christine Klühs Tel.: +49 30 9401 14832 Fax: +49 30 9401 54859 E-Mail: <a href="mailto:christine.kluehs@helios-kliniken.de">christine.kluehs@helios-kliniken.de</a>  <b>2. Stellvertreter:</b> Dr. med. Annette Reichardt Tel.: +49 30 9401 14851 Fax: +49 30 9401 54859 E-Mail: <a href="mailto:annette.reichardt@helios-kliniken.de">annette.reichardt@helios-kliniken.de</a>
Medizin m.S. Hämatologie / Onkologie und Tumorimmunologie Charité Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin	Dr. med. Annegret Kunitz Tel.: 0049 30 450 653 607 Fax: 0049 30 450 553 912 E-Mail: <a href="mailto:annegret.kunitz@charite.de">annegret.kunitz@charite.de</a>	Dr. med. Uwe Pelzer E-Mail: <a href="mailto:uwe.pelzer@charite.de">uwe.pelzer@charite.de</a>

## Liste der Ethikkommissionen

<b>Protocol Code: NPM001</b>	<b>EudraCT-No.: 2013-000522-58</b>	<b>SDP: PD Dr. med. Lars Lindner</b>
------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

<b>Zentrum</b>	<b>Zuständige Ethikkommission</b>
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern - Marchioninistr. 15 81377 München	Ethikkommission bei der LMU München Pettenkofestr. 8a 80336 München
Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Innere Medizin II Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen	Ethikkommission der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Tübingen Gartenstr. 47 72074 Tübingen
HELIOS Klinikum Berlin-Buch Klinik für Interdisziplinäre Onkologie Schwanebecker Chaussee 50 13125 Berlin	Landesamt für Gesundheit und Soziales Ethik-Kommission des Landes Berlin Postfach 310929 10639 Berlin
Medizin m.S. Hämatologie / Onkologie und Tumorimmunologie Charité Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin	Landesamt für Gesundheit und Soziales Ethik-Kommission des Landes Berlin Postfach 310929 10639 Berlin