

**OFFENE, RANDOMISIERTE PHASE-II-STUDIE ZUR  
UNTERSUCHUNG VON GEMCITABIN PLUS CISPLATIN +/-  
GLEICHZEITIGER ODER SEQUENTIELLER BEHANDLUNG MIT  
ZD1839 BEI PATIENTEN MIT FORTGESCHRITTENEM ODER  
METASTASIERTEM ÜBERGANGSZELLKARZINOM DES  
UROTHELS - CAESAR**

---

**Leiter der Klinischen Prüfung - International**

Dr. med. Rudolf Morant, Zentrum für Tumordiagnostik und Prävention (ZeTuP),  
9006 St. Gallen, Schweiz

Prof. Dr. med. Manfred Wirth, Abteilung für Urologie, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus  
der Technischen Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland

**Leiter der Klinischen Prüfung - National**

Schweiz: Leiter der Klinischen Prüfung: Dr. med. Rudolf Morant, ZeTuP, St. Gallen,  
Schweiz

Deutschland: Leiter der Klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. Kurt Miller, Urologische Klinik,  
Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin,  
Deutschland

Österreich: Leiter der Klinischen Prüfung: Dr. med. Wolfgang Loidl, Abteilung für Urologie,  
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern,  
Linz, Österreich

**Geplante Anzahl von Studienzentren und Patienten**

In diese Studie sollen 125 Patienten in rund 20 Prüfzentren aufgenommen werden.

**Zeitplan**

Aufnahme des ersten Patienten voraussichtlich	Juli 2003
Abschluss der Studie durch den letzten Patienten voraussichtlich	März 2005

**Phase der Studie**

Phase II

**Ziele der Studie**

**Primäres Zielkriterium**

Primäres Zielkriterium der Studie ist die Beurteilung der Wirksamkeit von ZD1839 250 mg  
einmal täglich bei kontinuierlicher Verabreichung zusätzlich zur Standard-Chemotherapie mit  
Gemcitabin und Cisplatin oder bei sequentieller Verabreichung nach Abschluss einer  
Standard-Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem  
Übergangszellkarzinom des Urothels durch Bestimmung der Zeit bis zur Progression (TTP).

## **Sekundäre Zielkriterien**

Sekundäre Zielkriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit in dieser Studie sind:

1. Bestimmung der Ansprechrate in jedem Behandlungsarm
2. Bestimmung des Gesamtüberlebens in jedem Behandlungsarm
3. Bestimmung der Zeit bis zum Therapieversagen in jedem Behandlungsarm
4. Bestimmung der Krankheits-Kontrollrate in jedem Behandlungsarm
5. Bestimmung der Dauer des Ansprechens in jedem Behandlungsarm

Ziel der Studie im Hinblick auf die Sicherheit:

Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit in jedem Behandlungsarm

## **Exploratives Zielkriterium**

Das explorative Zielkriterium dieser Studie ist die Bestimmung des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils bei den Patienten im Extensions-Arm.

## **Studiendesign**

Diese Studie ist als multizentrische, multinationale, randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung von Gemcitabin und Cisplatin +/- gleichzeitiger oder sequentieller Behandlung mit ZD1839 angelegt.

Die Patienten werden randomisiert (1:1:1) einem von drei Behandlungsarmen zugewiesen:

- Arm A: 6 Zyklen von Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit ZD1839 250 mg täglich gefolgt von ZD1839 250 mg täglich als Erhaltungstherapie bis zur objektiven Progression
- Arm B: 6 Zyklen von Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von ZD1839 250 mg einmal täglich bis zur objektiven Progression
- Arm C: 6 Zyklen von Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von Beobachtung bis zur objektiven Progression
- Extension: Patienten der Behandlungsarme B und C, die wegen toxischer Wirkungen oder objektiver Progression nicht in der Lage sind, 6 Zyklen Chemotherapie abzuschließen, können mit ZD1839 250 mg einmal täglich bis zu einer weiteren objektiven Progression weiterbehandelt werden.

## **Patientengut**

Chemotherapie-naive Männer und Frauen ab 18 Jahren mit histologisch oder zytologisch gesichertem, messbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Übergangszellkarzinom des Urothels.

## **Studienmedikation, Dosierung und Art der Anwendung**

ZD1839 250 mg (eine Tablette) oral einmal täglich, kontinuierlich verabreicht.

## **Standardtherapie, Dosierung und Art der Anwendung:**

Alle Patienten:

Gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> in Form einer 30minütigen intravenösen (i.v.) Infusion an Tag 1 und Tag 8 des jeweiligen 21-Tage-Zyklus.

Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> in Form einer intravenösen Infusion an Tag 1 des jeweiligen 21-Tage-Zyklus. Infusionsgeschwindigkeit: 1 mg/min.

## **Behandlungsdauer**

Alle Patienten erhalten als Standardtherapie Gemcitabin und Cisplatin über 6 Zyklen. Parallel dazu (Behandlungsarm A) oder sequentiell (Behandlungsarm B) erhalten sie ZD1839 (250 mg). Patienten der Behandlungsarme B und C, die wegen toxischer Wirkungen oder objektiver Progression nicht in der Lage sind, 6 Zyklen Chemotherapie abzuschließen, können mit ZD1839 250 mg Monotherapy einmal täglich bis zu einer weiteren Progression weiterbehandelt werden.

Die Behandlung wird unterbrochen, wenn es zur Progression oder zu nicht tolerierbaren toxischen Wirkungen kommt oder wenn der Patient sein Einverständnis zur Teilnahme widerruft. Patienten, bei denen es zur Progression oder zu toxischen Wirkungen kam, werden bis zum Ende der Behandlung des letzten Patienten mit der Studienmedikation (Abschluss der Studie) im Hinblick auf das Überleben weiterbeobachtet .

## **Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit**

### **Primärer Endpunkt**

- Zeit bis zur Progression gemäß den Leitlinien zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST])

### **Sekundäre Endpunkte**

- Objektives Tumoransprechen (komplette Remission [CR] und partielle Remission [PR]) nach dem 3. Zyklus (Besuch 7) und dem 6. Zyklus (Besuch 13), 6 Monate nach Behandlungsbeginn (Besuch 14) und alle 12 Wochen danach gemäß RECIST
- Zeit bis zum Therapieversagen
- Gesamtüberlebenszeit
- Häufigkeit der Krankheits-Kontrolle (CR, PR und Stabilisierung [SD]) nach dem 3. Zyklus (Besuch 7) und dem 6. Zyklus (Besuch 13), 6 Monate nach Behandlungsbeginn (Besuch 14) und alle 12 Wochen danach
- Dauer des Ansprechens

### **Sicherheitsrelevante Endpunkte**

- Art, Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse (AEs) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs)
- Häufigkeit und Gründe von Behandlungsunterbrechungen, Dosisreduzierungen (nur Chemotherapie) und vorzeitiger Studienabbrüche aufgrund von AEs
- Laboruntersuchungen, körperliche Untersuchungen

### **Statistische Auswertung**

Alle aufgenommenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, werden als "All-subjects-treated"-Population (AST) betrachtet. Alle aufgenommenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und bei denen mindestens eine Tumor-Beurteilung durchgeführt wird oder die vor der ersten Tumor-Beurteilung sterben, werden als "Intention-to-treat"-Population (ITT) betrachtet. Für die

Auswertung der Wirksamkeits-Endpunkte wird die ITT-Gruppe und für die Auswertung der sicherheitsrelevanten Endpunkte die AST-Population herangezogen.

Die Standardgrößen der Übersichtsstatistiken für kontinuierliche Variablen sind: Mittelwert, Standardabweichung, Median, Quartile, Minimum und Maximum. Die Standardgrößen der Übersichtsstatistiken für diskrete Variablen sind: Anzahl bestimmter Ereignisse und Anteilswert (Proportion). Zur Bestimmung der Ansprechraten und der Raten der Krankheitskontrolle werden die Anteilswerte zusammen mit den exakten zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Die Zeiten (Zeit bis zur Progression, Gesamtüberlebenszeit, Dauer des Ansprechens) werden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens analysiert.

Wegen des speziellen Selektions-Designs handelt es sich bei der Studie aus statistischer Sicht um eine nicht-vergleichende Studie.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.