

Eine multizentrische randomisierte, zweiarmige Phase-III Studie zum Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel und Bevacizumab versus Carboplatin/Paclitaxel in der Primärtherapie von Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom

- eine Studie der GCIG -



Deutsches Kurzprotokoll

**AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR)
Phase III Protokoll AGO-OVAR 11**

Internationaler Studienleiter

Dr. Timothy Perren
Consultant Medical Oncologist
CRUK Clinical Centre in Leeds
St James's University Hospital
Beckett Street
Leeds LS9 7TF
United Kingdom
Tel.: +44 (0) 113 206 4670
Fax: +44 (0) 113 242 9886
E-Mail: t.j.perren@leeds.ac.uk

Studienleiter nach AMG für Deutschland

Prof. Dr. med. J. Pfisterer
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Michaelisstr. 16
D-24105 Kiel
Tel.: +49 (0) 611 8804 6730
Fax: +49 (0) 611 8804 6767
E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de

AGO Studiengruppe

A. Krüger, G. Elser
Kaiser-Friedrich-Ring 71
D-65185 Wiesbaden

Tel.: +49 (0) 611 8804 6730
Fax: +49 (0) 611 8804 6767
E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de

Monitoring

Schantl Pharma Service GmbH
Herderstr. 16
D-65185 Wiesbaden

Tel.: +49 (0) 611 1666 1485
Fax: +49 (0) 611 1666 1486
E-Mail: peter.schantl@schantlpharmaservice.de

Sponsor Deutschland: HSK Research GmbH, Ludwig-Erhard-Str. 100, D-65199 Wiesbaden

Die in diesem AGO-OVAR 11 Protokoll enthaltenen Informationen sind vertraulich und nur für klinische Prüfarzte bestimmt. Sie sind Eigentum der AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom. Es ist nicht erlaubt, Inhalte oder Kopien aus diesem Protokoll an Dritte, die nicht an dieser Studie beteiligt sind, weiterzugeben, es sei denn, diese Personen sind durch eine Vertraulichkeitserklärung zur Geheimhaltung verpflichtet.

EudraCT number 2005 – 003929 – 22: ICON 7 – A randomised, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer

STUDIENLEITER nach AMG für Deutschland:

Prof. Dr. med. J. Pfisterer, AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom, Universitätsklinikum SH, Campus Kiel, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Michaelisstr. 16. 24105 Kiel

Advisory Board:

Prof. Dr. H. G. Bender, Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf

Prof. Dr. W. Jonat, Klinik f. Gynäkologie u. Geburtshilfe, Universitätsklinikum SH, Campus Kiel

Prof. Dr. M. Kaufmann, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt

Prof. Dr. R. Kreienberg, Universitäts-Frauenklinik Ulm

Prof. Dr. H. Kühnle, Medizinischen Hochschule, Zentrum für Frauenheilkunde Hannover

Prof. Dr. W. Lichtenegger, Klinik für Gynäkologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum Berlin

Prof. Dr. H.-G. Meerpohl, Frauenklinik der St. Vincentius Kliniken gAG Karlsruhe

Mitglieder der AGO-OVAR Studienleitgruppe Deutschland:

Dr. K. Baumann, Universitäts-Frauenklinik Marburg

Dr. A. Belau, Universitätsfrauenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Prof. Dr. A. du Bois, Klinik f. Gynäkologie u. Gyn. Onkologie, HSK Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden

Dr. A. Burges, Universitäts-Frauenklinik Klinikum Großhadern München

Dr. U. Canzler, Universitäts-Frauenklinik Dresden

Prof. Dr. P. Dall, Frauenklinik, Städt. Klinikum Lüneburg

Prof. Dr. G. Emons, Universitäts-Frauenklinik Göttingen

Dr. M. Gropp, Gynäkologie, Malteser-Krankenhaus Bonn

Dr. P. Harter, Klinik für Gynäkologie u. Gyn. Onkologie, HSK Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden

Dr. F. Hilpert, Klinik f. Gynäkologie u. Geburtshilfe, Universitätsklinikum SH, Campus Kiel

Prof. Dr. J. Huober, Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Prof. Dr. R. Kimmig, Universitäts-Frauenklinik Essen

Dr. Ch. Kurzeder, Universitäts-Frauenklinik Ulm

Dr. S. Loibl, Universitäts-Frauenklinik Frankfurt

Prof. Dr. H.-J. Lück, Praxis Hannover

Dr. S. Mahner, Frauenklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. W. Meier, Frauenklinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

Prof. Dr. J. Pfisterer, Klinik f. Gynäkologie u. Geburtshilfe, Universitätsklinikum SH, Campus Kiel

Dr. B. Richter, Frauenklinik, Elblandkliniken Meißen-Radebeul

Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Universitäts-Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar München

Prof. Dr. W. Schröder, Klinikum Bremen Mitte, Frauenklinik Bremen

Prof. Dr. J. Sehouli, Klinik für Gynäkologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum Berlin

Dr. A. Stähle, Frauenklinik der St. Vincentius Kliniken gAG Karlsruhe

Prof. Dr. U. Wagner, Universitäts-Frauenklinik Marburg

Dr. K. Wollschlaeger, Klinik f. Gynäkologie u. Geburtshilfe der Otto-von-Guericke-Univ., Med. Fakultät

EudraCT number 2005 – 003929 – 22: ICON 7 – A randomised, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer

SYNOPSIS

Protokoll Titel	Eine multizentrische randomisierte, zweiarmige Phase-III Studie zum Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel und Bevacizumab versus Carboplatin/Paclitaxel in der Primärtherapie von Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom Eine Studie der GCIg
Protokoll Identifikations-Nummer	AGO-OVAR ID: AGO-OVAR 11 International: ICON7
Phase	Phase III
Protokoll Version	Version 3.0 (16. Juli 2007) deutsche Synopsis 19.11.2007 inklusive Amendment Nr. 3 vom 16. Juli 2006
Studienleiter	Prof. Dr. med. Jacobus Pfisterer, Kiel
Studienkoordination	AGO Studiengruppe Kaiser-Friedrich-Ring 71, D-65185 Wiesbaden Tel.: +49 (0) 611 8804 6730 Fax: +49 (0) 611 8804 6767 E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de
SAE-Berichte	AGO Studiengruppe
Design / Phase	International, multizentrisch, randomisiert, Phase-III
Medikation TC + Bevacizumab	Carboplatin AUC 5 Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen + Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen, anschließend weiter 7,5 mg/kg i.v. Tag 1, q 21 Tage / 12 Zyklen
Medikation TC Arm	Carboplatin AUC 5 Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen
Patientinnenzahl	International: 1520 Patientinnen (760 pro Studienarm)
Indikation	Primäres, epitheliales Ovarial-, Tuben-, oder Peritonealkarzinom FIGO Stadien I oder IIa (nur Grad 3 oder klarzellige Histologie) oder FIGO IIb-IV (unabhängig von Grad und Histologie), mit Indikation für eine Platin/Paclitaxel Chemotherapie
Rationale	Der derzeitige Standard in der Therapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel und Carboplatin. Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der VEGF bindet und so dessen Wirkung an den Zielzellen blockiert. Bevacizumab ist für die Primärtherapie bei metastasiertem Kolon- und Rektumkarzinom zugelassen, und hat auch beim Ovarialkarzinom in zwei Phase-II Studien zu verbesserten Ansprechraten und Stabilisierung der Erkrankung bei akzeptabler Toxizität geführt. Die Kombination von Bevacizumab mit Paclitaxel und Carboplatin ist bereits bei anderen Krebserkrankungen erprobt worden, beim epithelialen Ovarialkarzinom stellt diese Kombination jedoch einen neuen Therapieansatz dar, der Gegenstand dieser Studie ist
Studienziel	Primäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> Vergleich der progressionsfreien Überlebenszeit Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> Vergleich des Gesamtüberlebens Vergleich der Ansprechraten und -dauer Biologisches progressionsfreies Intervall (CA 125 Ansprechen) Vergleich der Sicherheit Vergleich der Lebensqualität (EORTC C-30, OV 28, EQ-5D) Vergleich der Kosteneffizienz Translationale Forschung (Biomarker) - optional
Studiendauer	Rekrutierungszeitraum 24 Monate Behandlungsdauer im experimentellen Arm: 54 Wochen

EudraCT number 2005 – 003929 – 22: ICON 7 – A randomised, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer

	<p>Behandlungsdauer im Kontrollarm: 18 Wochen Follow up: alle drei Monate für zwei Jahre, dann halbjährlich bis zum 5. Jahr, anschließend jährlich</p>
<p>Einschlusskriterien siehe auch Protokoll Seite 22 - 23</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alter \geq 18 Jahre - Schriftliches Patientinneneinverständnis nach erfolgter Aufklärung - Patientinnen mit histologisch gesichertem (mindestens eine Biopsie) epitheliale Ovarial-, serös-papillären Peritoneal- oder Tubenkarzinom FIGO I und IIa (nur Grad 3 oder klarzellige Histologie) und FIGO IIb-IV (unabhängig von Grad und Histologie); eine Zytologie alleine ist nicht ausreichend - Vorherige zytoreduktive Operation gemäß den Richtlinien des GCIG Conference Consensus Statement (siehe Appendix 6, Protokoll Seite 97). Intervall-Operation nicht erlaubt. - Therapiebeginn innerhalb von 8 Wochen nach zytoreduktiver OP. Falls Therapiebeginn innerhalb von 4 Wochen muss im experimentellen Arm die erste Dosis Bevacizumab weggelassen werden Wenn eine Patientin zweimal operiert wurde (z.B. erste Operation zum Entfernen einer vermuteten gutartigen Zyste und die zweite Operation dann zur maximalen Reduktion der Tumormasse), dann soll das zweite Datum als Datum der Operation dokumentiert und für die Berechnung des Therapiebeginnes innerhalb der 8 Wochen herangezogen werden. Das Datum der ersten Operation wird als Datum der Diagnose dokumentiert. - ECOG \leq 2 - Lebenserwartung mindestens 12 Wochen - innerhalb 28 Tage vor Randomisierung Adäquate Knochemarksfunktion <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophilenzahl (ANC) \geq $1,5 \times 10^9/l$ • Thrombozyten \geq $100 \times 10^9/l$ • Hämoglobin \geq 9 g/dl Adäquate Gerinnungsparameter <ul style="list-style-type: none"> • Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) \leq 1,5 x oberer Normwert oder • INR-Wert \leq 1,5 (Bestimmung des INR ist bei den Patientinnen die Warfarin erhalten zwingend erforderlich) Adäquate Leberfunktionen <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin (Serum) \leq 1.5 x oberer Normwert • Serumtransaminasen \leq 2.5 x oberer Normwert - Urinuntersuchung zur Erfassung von Proteinurie $< 2+$. Zeigt der Teststreifen $\geq 2+$ an, muss durch 24-Stunden-Urin \leq 1 g Protein innerhalb von 24 Stunden nachgewiesen werden. - Adäquate Nierenfunktionen <ul style="list-style-type: none"> • Serum Kreatinin \leq 2.0 mg/dl oder \leq 177 μmol/l
<p>Ausschlusskriterien siehe auch Protokoll Seite 24 - 25</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht-epitheliale Ovarialtumoren einschließlich Müller'scher Misch tumor - Ovarialtumoren mit niedrigem malignen Potential (Borderline Tumore) - Geplante intraperitoneale zytotoxische Chemotherapie - Vorherige systemische Therapie des Ovarialkarzinoms (z.B. Chemotherapie, Therapien mit monoklonalen Antikörpern, Tyrosinkinase-Hemmern oder Hormontherapien) - OP (einschließlich offener Biopsie) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten geplanten Dosis Bevacizumab (unter Berücksichtigung der Möglichkeit, Bevacizumab im ersten Zyklus der Chemotherapie wegzulassen) - Geplante OP's innerhalb von 58 Wochen nach Beginn der Therapie (54

EudraCT number 2005 – 003929 – 22: ICON 7 – A randomised, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer

	<p>Wochen Behandlung + 4 zusätzliche Wochen für Bevacizumab Auswaschphase)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unkontrollierte Hypertonie (dauerhafte Erhöhung > 150/100mmHG trotz antihypertensiver Therapie) - Vorhergehende Radiotherapie des Abdomens oder Beckens - Signifikante traumatische Verletzung innerhalb von 4 Wochen vor geplanter erster Dosis Bevacizumab - Nachweis von- oder Verdacht auf Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Im Fall von Verdacht auf Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression ist ein CT oder MRT des Gehirns bzw. des Rückenmarks innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung obligatorisch. - anamnestisch bekannte Erkrankung des zentralen Nervensystems, außer, wenn diese mit der entsprechenden Standardtherapie behandelt wird (z.B. unkontrollierte Anfälle) - Apoplexie, transiente ischämische Attacke (TIA) oder Subarachnoidalblutung (SAH) innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung - Gebärfähige Frauen, die während der Studie und mindestens 6 Monate danach nicht zu adäquater Verhütung bereit sind (orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar, Barrieremethoden in Verbindung mit Spermiziden oder operative Sterilisation) - Schwangere oder stillende Frauen - Vorhergehende Exposition gegenüber Maus CA 125 Antikörpern - Behandlung mit anderen Prüfpräparaten oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in diese Studie - Patientinnen mit einer weniger als 5 Jahre zurückliegenden malignen Diagnose außer Carcinoma in situ der Zervix und/oder adäquat behandeltes Basalzellkarzinom der Haut und/oder frühes Endometriumkarzinom (siehe unten). Vorhergehende adjuvante Chemotherapie ist für andere maligne Diagnosen (z.B. bei Brustkrebs oder kolorektalem Karzinom) nur zulässig, wenn diese vor mehr als 5 Jahren diagnostiziert wurden, und es keinen Hinweis auf ein Rezidiv gibt. - Patientinnen mit simultanem primärem Endometriumkarzinom werden ausgeschlossen, es sein denn, ALLE der folgenden Kriterien treffen für das Endometriumkarzinom zu: <ul style="list-style-type: none"> • Stadium \leq Ib • nur oberflächliche myometriale Invasion • Keine lympho-vaskuläre Invasion • nicht niedrig differenziert (d.h. nicht Grad 3 oder serös-papillär oder klarzellig) - Bekannte Überempfindlichkeit auf Bevacizumab und dessen chemische Bestandteile oder Chemotherapie (einschließlich Cremophor) - Störungen der Wundheilung, Ulzerationen oder Knochenfrakturen. Patientinnen mit per secundam intentionem zugranulierenden Inzisionen ohne Zeichen auf Dehiszenz der Faszie oder Infektionen können eingeschlossen werden (Wundkontrolle alle drei Wochen muss durchgeführt werden) - Anamnese oder Nachweis von thrombotischen oder hämorrhagischen Störungen - Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung • Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA \geq 2) • Schlecht eingestellte Arrhythmie trotz Medikation (Patientinnen mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern
--	---

	<p>können teilnehmen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • periphere Gefäßerkrankung Grad ≥ 3 (d.h. symptomatisch und die Aktivitäten des täglichen Lebens – ADL beeinträchtigt, Intervention oder Revision notwendig) <ul style="list-style-type: none"> - Einnahme von Aspirin > 325 mg/Tag innerhalb von 10 Tagen vor dem Beginn des ersten Zyklus - Orale oder parenterale Antikoagulantien oder thrombolytische Substanzen zur therapeutischen Anwendung innerhalb von 10 Tagen vor dem Beginn des ersten Zyklus (Ausnahme: zur Erhaltung der Durchgängigkeit von venösen Zugängen. In diesem Fall muss der INR-Wert unter 1,5 gehalten werden) - vorbestehende sensorische und motorische Neuropathie \geq Grad 2 - Hinweis auf andere Erkrankungen, metabolische Dysfunktion, Befunde körperlicher Untersuchungen oder Laborbefunde, die den Verdacht einer Krankheit oder eines Zustandes nahe legen, die eine Kontraindikation zur Prüfmedikation darstellen oder die Patientin behandlungsbedingten Risiken aussetzt
--	--

Studienverlaufsplan (siehe Protokoll Tabelle 8)

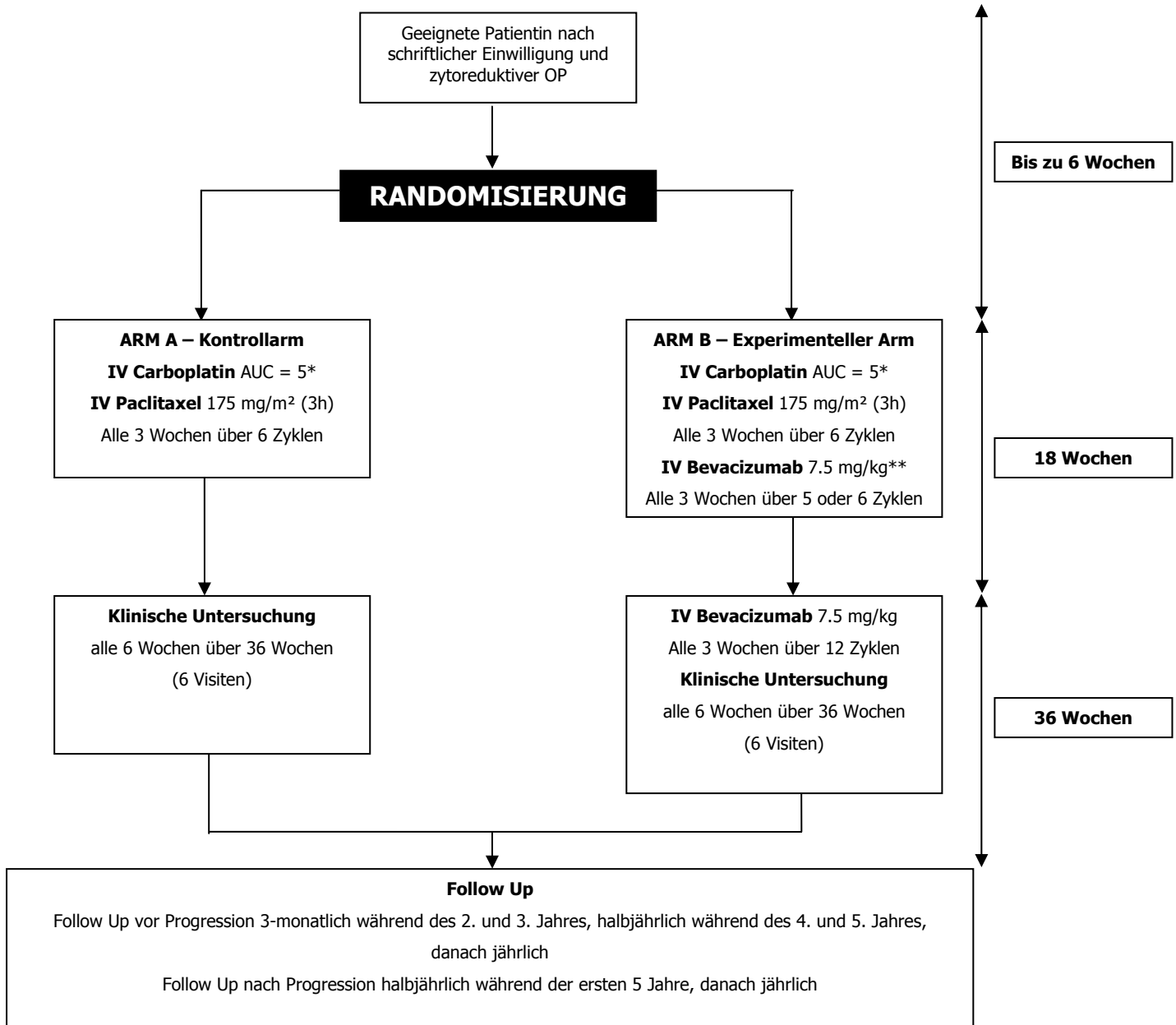
Tag	Screening / Baseline	Zyklen Behandlungsphase (Alle Zyklen innerhalb ± 3 Tage gemäß Verlaufsplan)												
		Zyklus 1		Zyklus 2		Zyklus 3		Zyklus 4		Zyklus 5		Zyklus 6		Zyklus 7-18 ¹
	-28 bis -1	1	1	1	15	1	1	1	1	15	1	15	1	15
Einverständniserklärung	X													
Demographie	X													
Anamnese	X													
Körperliche Untersuchung	X	X ⁶	X	X		X		X	X	X	X		X ³	
Größe	X													
Gewicht	X	X ⁶	X	X		X		X	X	X	X		X ³	
EKG ²	X													
Vitalzeichen	X	X	X	X		X		X	X	X	X		X	
Allgemeinzustand	X	X ⁶	X	X		X		X	X	X	X		X ³	
Schwangerschaftstest ⁴	X	X ⁶												
Gerinnung ²	X	X ⁶												
Hämatologie ⁵	X	X ⁶	X	X		X		X	X	X	X		X ³	
Biochemie ⁵	X	X ⁶	X	X		X		X	X	X	X		X ³	
Urinanalyse ^{5,7}	X	X ⁶	X	X		X		X	X	X	X		X	
Carboplatin-Paclitaxel		X	X	X		X		X	X	X	X			
Bevacizumab		X ⁸	X	X		X		X	X	X	X		X	
Tumor Evaluierung	X ⁹				X ¹⁰						X ¹⁰		X ^{10,11}	
CA 125 ^{5,12}	X	X ⁶	X	X		X		X	X	X	X		X ³	
Thoraxröntgenaufnahme/ Thorax-CT	X ¹³													
Begleitmedikation		X	X	X		X		X	X	X	X		X	
Unerwünschte Ereignisse		X	X	X		X		X	X	X	X		X	
Lebensqualität	X	X	X	X		X		X	X	X	X		X ¹⁴	
Biomarker Proben ^A	X	X ¹⁵	X ¹⁵							X ¹⁵			X ¹⁵	
Tumorgewebeblock ^A		X ¹⁶												
DNA Blutprobe ^A		X ¹⁷												
medizinischer Mittel - Verbrauch		X	X	X		X		X	X	X	X		X	X

EudraCT number 2005 – 003929 – 22: ICON 7 – A randomised, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer

1. Nach Beendigung der Chemotherapie: 6 klinische Untersuchungen alle 6 Wochen für Patientinnen im Kontrollarm. 12 weitere Zyklen Bevacizumab alle 3 Wochen für Patientinnen im experimentellen Arm einschließlich klinischer Untersuchung bei jedem zweiten Zyklus (d.h. alle 6 Wochen)
2. Falls indiziert, während der Studienbehandlung alle zwei Wochen zu wiederholen
3. Im experimentellen Arm bei jedem zweiten Zyklus zu bestimmen (Zyklen 8, 10, 12, 14, 16, 18) (6-wöchentlich). Im Kontrollarm bei jeder Untersuchung zu bestimmen (6-wöchentlich)
4. Schwangerschaftstest ist nur bei gebärfähigen Frauen notwendig.
5. Ab dem 2. Zyklus, bis zu 3 Tage vor Tag 1 eines jeden Zyklus. LDH Bestimmung ist nicht erforderlich, wird aber in das CRF mit aufgenommen, falls durchgeführt.
6. Wiederholung dieser Untersuchungen nicht notwendig, falls innerhalb des Screenings durchgeführt, und dieses nicht länger als 7 Tage zurückliegt.
7. Ergebnisse der Urinuntersuchung mittels Teststreifen und/oder des 24-Stunden-Urins müssen vor jeder Bevacizumab-Gabe vorliegen.
8. Bevacizumab kann im ersten Zyklus weggelassen werden, wenn die Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach der OP beginnt, mit der zytotoxischen Chemotherapie muss aber innerhalb von 6 Wochen nach der OP begonnen werden.
9. Die post-operative Baseline-Tumor Evaluierung sollte nicht früher als 4 Wochen nach der OP und nicht später als 2 Wochen nach Beginn der Studientherapie erfolgen; ausser es ist klinisch notwendig, mit der Therapie innerhalb von 2 Wochen nach der OP zu beginnen. In diesem Fall sollte das post-operative Baseline CT 4 Wochen nach der OP durchgeführt werden (\pm 5 Tage).
10. Die Ergebnisse der Tumor-Evaluierung müssen vor dem ersten Tag des Folgezyklus vorliegen, um eine Progression der Erkrankung auszuschließen.
11. Das CT sollte am Ende der 36. und 54. Woche (ungefähr 9 und 12 Monate nach Therapiebeginn) durchgeführt werden, sofern zuvor keine Progression der Erkrankung dokumentiert wurde. Im Fall von Zyklusverlängerungen müssen die Scan Untersuchungen angepasst werden, so dass sie in der Woche vor dem 13. und nach dem 18. Zyklus Bevacizumab durchgeführt werden.
12. Falls vorhanden, sollten auch prä-operative bestimmte CA 125 Werte angegeben werden.
13. Falls die Baseline-Thoraxröntgenaufnahme den Verdacht auf metastatische Thoraxläsionen nahelegt, muss ein Thorax-CT durchgeführt und die Erkrankung gemäß der RECIST Kriterien gemessen werden.
14. Die Lebensqualitätsbögen (OV-28 inklusive EORTC C-30 und EQ-5D) sollten vor den Zyklen 8, 10, 12, 14, 16, und 18 ausgefüllt werden. Progrediente Patientinnen sollten am 1. Tag des 1. Zyklus ihrer Second-Line Chemotherapie einen Lebensqualitätsbogen ausfüllen.
15. Blut für Biomarker Proben zur unterschiedlichen Zeit abhängig vom Level (siehe Translational Research Anleitung und Appendix 14).
16. Tumorgewebeblock der Primär-OP für Gewebe-Microarrays. (Benötigt von allen Levels des Translational Research).
17. Blut für DNA Pharmakogenomik. Idealerweise vor Zyklus 1 aber auch während der ganzen Zeit der Behandlung möglich. Benötigt für Level 2 und wie oben für Translational Research).

A Die Zentren in Deutschland werden an diesem Teil der Studie nicht teilnehmen.

RANDOMISIERUNG (siehe Protokoll Kapitel 1 und 7)



* empfohlene Carboplatin Dosis für ICON7 ist AUC 6 (es sei denn, die einzelnen GCIG Gruppen legen vorher definitiv fest, welche Dosierung verwendet werden soll).

➔ **Für die Zentren der AGO-OVAR Studiengruppe gilt: Carboplatin AUC 5
GFR nach der Jelliffe oder Cockcroft-Gault Formel**

**Bevacizumab kann im ersten Zyklus weggelassen werden, wenn mit der zytotoxischen Therapie innerhalb von 4 Wochen nach OP begonnen werden muss.

Die Randomisierung erfolgt in einem 1:1 Verhältnis

EudraCT number 2005 – 003929 – 22: ICON 7 – A randomised, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer

BEHANDLUNG (siehe Protokoll Kapitel 8)

Die Dauer eines Zyklus beträgt 21 Tage (Tag 1 = Therapietag, Tag 22 = Therapietag des Folgezyklus).

Prä-Medikation (siehe Protokoll S. 32 Kapitel 8.4.1)

Die Prämedikation vor Gabe der Chemotherapie kann den lokalen Gepflogenheiten angepasst werden
Zum Beispiel

- Prophylaxe von Hypersensitivitätsreaktionen 30 Minuten vor Paclitaxel, z.B. Dexamethason 20mg IV, Chlorpheniramin 10mg IV, Ranitidin 50mg IV/Cimetidin 300mg IV
- Antiemesis-Prophylaxe z.B. 5HT₃ Antagonisten, oral oder intravenös

Kontrollarm: Carboplatin + Paclitaxel, 6 Zyklen intravenös an Tag 1 eines jeden Zyklus wie folgt:

- Paclitaxel 175mg/m² als 3-stündige Infusion (Maximum Dosis bei KOF 2.0m²)
PVC-freie Infusionsleitung mit Filter ≤ 0.22µm
- Carboplatin AUC 5 über 30-60 Minuten

Experimenteller Arm: Carboplatin, Paclitaxel + Bevacizumab, 6 Zyklen intravenös an Tag 1 eines jeden Zyklus wie folgt:

- Bevacizumab 7,5mg/kg, erster Zyklus über 90 Minuten, falls keine Probleme auftreten, zweiter Zyklus über 60 Minuten und dritter und folgende Zyklen über 30 Minuten
- Paclitaxel 175mg/m² als 3-stündige Infusion (Maximum Dosis bei KOF 2.0m²)
PVC-freie Infusionsleitung mit Filter ≤ 0.22µm
- Carboplatin AUC 5 über 30-60 Minuten

Anschließend 12 Zyklen Bevacizumab alle 3 Wochen an Tag 1

- Bevacizumab 7,5mg/kg über 30 Minuten (oder entsprechend der schnellsten Infusionsgeschwindigkeit der vorherigen Zyklen)

Die Dosierung von Carboplatin wird nach der Calvert Formel für AUC 5 berechnet. Die Formel wird wie folgt angewandt:

Gesamtdosis (mg) = (angestrebte AUC) x (GFR+25)

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird unter Angabe des Serum-Kreatinins gemäß der Methode nach Jelliffe oder Cockcroft-Gault bestimmt:

Jelliffe Formel:

$$\text{GFR} = \frac{[98 - 0,8 (\text{Alter} - 20)] \times \text{Körperoberfläche}}{\text{Serum-Kreatinin [mg/dl]} \times 1,73} \quad (\text{X } 0,9 \text{ für Frauen})$$
$$\text{Serum-Kreatinin } [\mu\text{mmol/l}] \times 0.0113 \times 1,73$$

Cockcroft-Gault Formel:

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht in kg}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin [mg/dl]}} \quad (\text{X } 0,85 \text{ für Frauen})$$
$$72 \times \text{Serum-Kreatinin } [\mu\text{mmol/l}] \times 0,0113$$

EudraCT number 2005 – 003929 – 22: ICON 7 – A randomised, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer

DOSISMODIFIKATIONEN (siehe Protokoll Kapitel 9.1)

Falls 24 Stunden vor der geplanten Therapie einer der folgenden Fälle eintritt, sollte die Behandlung verschoben werden:

- ANZ < $1,5 \times 10^9/l$ (oder < $1,0 \times 10^9/l$ falls die Patientin G-CSF bekommt oder bekommen soll)
- Thrombozytenzahl < $100 \times 10^9/l$

Das Blutbild sollte bis zur hämatologischen Erholung (ANZ $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$) mindestens wöchentlich wiederholt werden. Bei hämatologischer Erholung innerhalb von 7 Tagen ist keine Dosismodifikation notwendig und liegt im Ermessen des Prüfarztes, bei Erholung > 7 Tage sollten die Carboplatin und Paclitaxel Dosen gemäß der Blutwerte von Tag 22 und folgender Tabellen angepasst werden:

Dosismodifikationen von Paclitaxel u. Carboplatin bei verzögerter hämatologischer Erholung^a

Verzögerte Thrombozytenerholung (> 7 Tage)	Verzögerte ANZ Erholung (> 7 Tage)	
	ANZ $\geq 1.5 \times 10^9/l^b$	ANZ < $1.5 \times 10^9/l^a$
Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l^a$	Paclitaxel: Keine Modifikation Carboplatin: Keine Modifikation	Paclitaxel: Entweder G-CSF und Beibehaltung aktueller Dosis Oder Reduzierung um 1 Dosislevel Carboplatin: Keine Modifikation
Thrombozyten < $100 \times 10^9/l^a$	Paclitaxel: Keine Modifikation Carboplatin: Reduzierung um 1 AUC Einheit	Paclitaxel: Entweder G-CSF und Beibehaltung aktueller Dosis Oder Reduzierung um 1 Dosislevel Carboplatin: Reduzierung um 1 AUC Einheit

^a Bei Erholung der Blutwerte bis Tag 7 keine Dosismodifikation notwendig

^b ANZ + Thrombozytenzahl von Tag 22 falls keine Erholung der Werte bis Tag 29

Dosismodifikation von Paclitaxel u. Carboplatin bei dosislimitierender Toxizität

Dosislimitierende Toxizität Thrombozyten ^d	Dosislimitierende Toxizität-ANZ ^c	
	Nein	Ja
Nein	Paclitaxel: Keine Modifikation Carboplatin: Keine Modifikation	Paclitaxel: Entweder G-CSF und Beibehaltung aktueller Dosis Oder Reduzierung um 1 Dosislevel Carboplatin: Keine Modifikation
Ja	Paclitaxel: Keine Modifikation Carboplatin: Reduzierung um eine AUC Einheit	Paclitaxel: Entweder G-CSF und Beibehaltung aktueller Dosis Oder Reduzierung um 1 Dosislevel Carboplatin: Reduzierung um eine AUC Einheit

^c Definiert als Auftreten von

- Febriler Neutropenie (definiert als Fieber mit oder ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierter Infektion mit ANZ < $1 \times 10^9/l$ und Fieber $\geq 38.5^\circ C$ [CTCAEv3])
UND/ODER
- verlängerter Grad 4 Neutropenie ≥ 7 Tage

Für unkomplizierte Grad 4 Neutropenie < 7 Tage ist keine Dosismodifikation vorgesehen

^d Definiert als Auftreten von

- Grad 4 Thrombopenie (definiert als Thrombozyten < $25 \times 10^9/l$) und/oder
- Blutungen assoziiert mit Grad 3 Thrombopenie (Thrombozyten $25 - 50 \times 10^9/l$)

Für unkomplizierte Grad 3 Thrombopenie ist keine Dosismodifikation vorgesehen

EudraCT number 2005 – 003929 – 22: ICON 7 – A randomised, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer

Dosislevel für Paclitaxel, Carboplatin und Bevacizumab

Medikament	Anfangsdosis gemäß Protokoll	Dosislevel – 1 gemäß Protokoll	Dosislevel -2 gemäß Protokoll
Paclitaxel	175 mg/m ²	135 mg/m ²	110 mg/m ²
Carboplatin	AUC5	AUC4	AUC3
Bevacizumab	7.5 mg/kg	7.5 mg/kg	7.5 mg/kg

Vorzeitige Beendigung der Studienbehandlung (siehe Protokoll Kapitel 11.1):

- Progression während der Therapie
- Auftreten intolerabler Toxizitäten
- Auftreten von Krankheiten oder andere Gründe, die eine Fortsetzung der Therapie beeinträchtigen, und deshalb eine Beendigung der Behandlung mit den Studienmedikamenten erfordern
- Rücknahme der Einwilligung der Patientin zur Studienteilnahme
- Jegliche Veränderungen des Allgemeinzustandes der Patientin, die nach Auffassung des Prüfarztes einen Studienabbruch rechtfertigen

Studienmedikation (siehe Protokoll Kapitel 8.4.2 – 8.4.4)

Paclitaxel und Carboplatin werden nicht zur Verfügung gestellt

Bevacizumab wird als Studienmedikation für alle Patientinnen im experimentellen Arm bereitgestellt (100 mg und 400 mg vials).

Die Lager- und Abgabebedingungen für Bevacizumab sind unbedingt zu beachten (Protokoll Kapitel 8.4.4) z.B. Lagerung gekühlt bei 2°C bis 8°C; tägliche Temperaturkontrolle ist zu dokumentieren. Eine strikte Drug Accountability ist durchzuführen.