



**Eine prospektive randomisierte Phase III Studie
zur Evaluierung der optimalen Therapiedauer von Bevacizumab
in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin bei Patientinnen mit
primärem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom
BOOST (Bevacizumab Ovarian Optimal Standard Treatment)**

**AGO-OVAR 17
GINECO OV118
ENGOT Ov-15 Studie**

Studienleiter

Prof. Dr. med. J. Pfisterer
Städt. Klinikum Solingen gGmbH
Frauenklinik
Gotenstr. 1
42653 Solingen
Tel.: 0212 547-2371
Fax: 0212 547-2274
E-Mail: gynaekologie@klinikumsolingen.de

Sponsor AGO Research GmbH

AGO Studiengruppe
Kaiser-Friedrich-Ring 71
65185 Wiesbaden

Tel.: 0611 8804 67-0
Fax: 0611 8804 67-67
E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de

EudraCT-Nr. 2011-001015-32

Version / Date: V03 F / 21-11-2011

Die in diesem Protokoll enthaltenen Informationen sind vertraulich und nur für klinische Prüfarzte bestimmt. Sie sind Eigentum der AGO Studiengruppe. 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.

SYNOPSIS

Protokoll Identifikationsnummer	AGO-OVAR 17/BOOST GINECO OV118 / ENGOT Ov-15
Protokoll Version; Datum	Version 03 F; 21-11-2011
Titel	Eine prospektive randomisierte Phase III Studie zur Evaluierung der optimalen Therapiedauer von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin bei Patientinnen mit primärem epitheliales Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom
EudraCT-Nr.	2011-001015-32
Phase	III
Studienleiter	Prof. Dr. med. Jacobus Pfisterer
SAE-Berichte	Innerhalb von 24 Stunden an AGO Studiengruppe Fax 0611 8804 67-67
Indikation	Primäres epitheliales Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom FIGO Stadien IIB - IV (unabhängig von Grade und Histologie) mit Indikation für eine Platin/Paclitaxel Chemotherapie
Rationale	Während der letzten GCIG Ovarian Cancer Consensus Conference wurde auf Basis der gegenwärtig vorliegenden Daten Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab als Standardoption bei klinischen Studien für Patientinnen mit Eierstockkrebs erachtet. Die Ergebnisse der vorhergehenden Bevacizumab Studien warfen die Frage auf, ob eine längere Behandlungsdauer mit Bevacizumab einen größeren therapeutischen Nutzen für diese Patientinnen haben würde. Die jetzige Studie soll diese Frage beantworten.
Studienziele	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u> Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) (nach RECIST v1.1, klinisch oder symptomatisch)</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrage (ORR) nach RCIST v1.1 • Gesamtüberleben (OS) • Lebensqualität (QoL) <ul style="list-style-type: none"> ○ QoL und die Kontrolle der Symptome wird mit Hilfe der EORTC Lebensqualitätsbögen QLQ-C30 und QLQ-OV28 bewertet • Sicherheit und Verträglichkeit <p><u>Ergänzende Sub-Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Translationale Sub-Studien – optional • Fragebogen zu Komplementär- und Alternativ Therapie – optional

Studiendesign	Prospektiv, randomisiert (Verhältnis 1:1), zweiarstig, international, multizentrisch, offen
Anzahl der Patientinnen	International: ca. 800 Patientinnen (400 Patientinnen je Studienarm)
Studiendauer	Rekrutierungszeitraum: ca. 30 Monate Therapiedauer Control Arm: 66 Wochen (15 Mo.) Therapiedauer Research Arm: 132 Wochen (30 Mo.) Follow up: alle 6 Monate für 5 Jahre nach Therapiebeginn
Medikation Control Arm (Arm 1)	Bevacizumab 15 mg/kg Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen Carboplatin AUC5 Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen anschließend weiter Bevacizumab 15 mg/kg Tag 1, q 21 Tage / 16 Zyklen
Research Arm (Arm 2)	Bevacizumab 15 mg/kg Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen Carboplatin AUC5 Tag 1, q 21 Tage / 6 Zyklen anschließend weiter Bevacizumab 15 mg/kg Tag 1, q 21 Tage / 38 Zyklen
Ein-/Ausschlusskriterien (siehe auch Protokoll)	Einschlusskriterien <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftlich unterzeichnete und datierte Einwilligungserklärung nach Aufklärung und vor Beginn jedweder studienspezifischer Verfahren und Behandlung 2. Konfirmation der Primärdiagnose durch spezialisierte Zweitbegutachtung (nur in Deutschland) 3. Alter \geq 18 Jahre 4. Histologisch gesicherte Diagnose <ul style="list-style-type: none"> • Epitheliales Ovarialkarzinom • Tubenkarzinom • Primäres Peritonealkarzinom UND FIGO Stadium IIB - IV (unabhängig von Grade und Histologie) 5. Vorherige zytoreduktive Operation gemäß Richtlinien des GCIG Conference Consensus Statement. Eine Intervall-Operation ist nicht erlaubt. Patientinnen mit FIGO Stadium III und IV, bei denen eine Tumorsektion nicht angebracht oder möglich war, können eingeschlossen werden, wenn <ul style="list-style-type: none"> • die Diagnose histologisch bestätigt wurde <u>und</u> • eine Intervall-Operation bis zur Progression nicht geplant ist 6. Therapiebeginn innerhalb von 8 Wochen nach

-
- der zytoreduktiven Operation;
Falls Therapiebeginn innerhalb von 4 Wochen nach der Operation muss die erste Dosis Bevacizumab weggelassen werden.
7. ECOG 0-2
 8. Lebenserwartung von > 3 Monaten
 9. Adäquate Knochenmarksfunktion^a (innerhalb 14 Tage vor Randomisierung)
 - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Hämoglobin ≥ 9 g/dL (Patientinnen können transfundiert werden, um Hämoglobinwerte von > 9 g/dL aufrecht zu erhalten.)
 10. Adäquate Gerinnungsparameter^a (innerhalb 14 Tage vor Randomisierung)
 - Bei Patientinnen, die keine Antikoagulantien erhalten, muss der INR-Wert ≤ 1.5 und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) $\leq 1.5 \times$ oberer Normwert sein
 - Orale oder parenterale Antikoagulantien sind erlaubt, solange der INR oder aPTT-Wert innerhalb des therapeutischen Rahmens ist (gemäß medizinischen Standard der Institution) und die Patientin bei Randomisation seit mindestens zwei Wochen stabil eingestellt ist
 11. Adäquate Leberfunktion^a (innerhalb 14 Tage vor Randomisierung)
 - Bilirubin (Serum) $\leq 1.5 \times$ oberer Normwert
 - Serumtransaminasen $\leq 2.5 \times$ oberer Normwert
 12. Urinteststreifen auf Proteinurie < 2+. Zeigt der Teststreifen $\geq 2+$ an, muss durch 24-Stunden-Sammelurin ≤ 1 g Protein innerhalb von 24 Studien nachgewiesen werden
 13. Adäquate Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 40 ml/min (Kalkulation nach Cockcroft-Gault oder Jelliffe Formel)

Ausschlusskriterien

1. Nicht-epitheliale Ovarialtumore, Tubenkarzinome oder Peritonealkarzinome
 2. Ovarialtumore mit niedrigem malignem Potential (Borderline Tumore) und FIGO Stadium IA – IIA
-

^a post-operativ

-
3. Geplante intraperitoneale zytotoxische Chemotherapie
 4. Vorherige systemische Therapie des Ovarialkarzinoms (z.B. Chemotherapie, Therapie mit monoklonalen Antikörpern, Tyrosinkinase-Hemmern oder Hormontherapie)
 5. Operation (einschließlich offener Biopsie) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten geplanten Dosis Bevacizumab (unter Berücksichtigung der Möglichkeit, Bevacizumab im ersten Zyklus der Chemotherapie wegzulassen)
Es wird nachdrücklich empfohlen, dass zwischen dem Legen des zentralen venösen Zugangs (CVADs) und dem Beginn der Behandlung mit Bevacizumab ein Abstand von 7 Tagen liegt.
 6. Geplante Operation während der Behandlungsphase plus 4 zusätzliche Wochen für die Bevacizumab Auswaschphase
 7. Unkontrollierte Hypertonie (dauerhafte Erhöhung systolisch > 150mmHg und/oder diastolisch > 100mmHg trotz antihypertensiver Therapie)
 8. Vorhergehende Radiotherapie des Abdomens oder Beckens
 9. Signifikante traumatische Verletzung innerhalb 4 Wochen vor geplanter erster Dosis Bevacizumab
 10. Nachweis von oder Verdacht auf Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Bei einem Verdacht auf Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression ist ein CT/MRT des Gehirns bzw. ein MRT des Rückenmarks innerhalb von 4 Wochen vor Randomisation zwingend erforderlich.
 11. Anamnestisch bekannte Erkrankungen des zentralen Nervensystems, außer, wenn diese mit der entsprechenden Standardtherapie behandelt wird (z. B. unkontrollierte Anfälle)
 12. Apoplexie (CVA), transiente ischämische Attacke (TIA) oder Subarachnoidalblutung (SAH) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung
 13. Gebärfähige Frauen, die während der Studie und mindestens 6 Monate danach nicht zur adäquaten Verhütung bereit sind (orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar, Barrieremethoden in Verbindung mit Spermiziden oder operativer Sterilisation)
 14. Schwangere oder stillende Frauen
 15. Behandlung mit anderen Prüfpräparaten oder Teilnahme an anderen Studien, die Medikamente innerhalb 4 Wochen vor Start dieser Behandlung oder gleichzeitig prüfen
-

-
16. Weniger als 5 Jahre zurückliegende maligne Diagnose vor Randomisierung außer adäquat behandeltes
- Carcinoma in situ der Zervix
 - und/oder Basalzellkarzinom der Haut
 - und/oder nicht-melanomer Hautkrebs
 - Carcinoma in situ der Brust
 - und/oder frühes Endometriumkarzinom (siehe unten)
- Vorhergende adjuvante Chemothérapie ist für andere maligne Diagnosen (z. B. Brustkrebs oder kolorektalem Karzinom) nur zulässig, wenn diese vor mehr als 5 Jahren diagnostiziert wurden und es keinen Hinweis auf ein Rezidiv gibt.
17. Patientinnen mit simultanen primären Endometriumkarzinom oder einer Vorgeschichte eines primären Endometriumkarzinom werden ausgeschlossen, es sei denn, ALLE der folgenden Kriterien treffen für das Endometriumkarzinom zu:
- FIGO Stadium \leq IA (Invasion des Tumors in weniger als die Hälfte des Myometrium)
18. Bekannte Überempfindlichkeit auf Bevacizumab und dessen Hilfsstoffe, Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper
19. Störung der Wundheilung, Ulzerationen oder Knochenfrakturen. Patientinnen mit per secundam intentionem zugranulierenden Inzisionen ohne Zeichen auf Dehiszenz der Faszie oder Infektionen können eingeschlossen werden; Wundkontrolle ist alle 3 Wochen erforderlich.
20. Anamnese oder Nachweis von thrombotischen oder hämorrhagischen Störungen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung
21. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich
- Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb 6 Monate vor Randomisierung
 - Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA \geq Grad 2)
 - Schlecht eingestellte Arrhythmie trotz Medikation (Patientinnen mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern können eingeschlossen werden)
 - Periphere Gefäßerkrankung Grad \geq 3 (d. h. symptomatisch und die Aktivitäten des täglichen Lebens [ADL] beeinträchtigt)
-

-
- tigend, Intervention oder Revision notwendig)
22. Einnahme von Aspirin > 325 mg/Tag innerhalb von 10 Tagen vor Randomisation, oder Einnahme eines anderen Thrombozytenaggregationshemmers.
 23. Vorbestehende sensorische oder motorische Neuropathie \geq Grad 2
 24. Hinweis auf andere Erkrankungen, metabolische Dysfunktion, Befunde körperlicher Untersuchungen oder Laborbefunde, die den Verdacht einer Krankheit oder eines Zustandes nahe legen, welche eine Kontraindikation zur Prüfmedikation darstellen oder die Patientin behandlungsbedingten Risiken aussetzt
-

Studienverlaufsplan 1A	R/S*	Screening	Baseline	Behandlungsphase (Alle 21 Tage ± 3 Tage)							Follow-up Phase	
				Zyk. 1	Zyk. 2	Zyk. 3	Zyk. 4	Zyk. 5	Zyk. 6	Zyk. 7-22 ¹ Zyk. 7-44 ²	Safety Follow-up ¹⁸	Efficacy Follow-up halbjährlich (± 14 Tage) ¹⁷
Tag		Innerhalb 28 Tage vor Randomisation		1	1	1	1	1	1	1		
Einverständniserklärung	S	X										
Demographie	S	X										
Anamnese	S	X										
Körperliche Untersuchung	R		X	X ³	X	X	X	X	X	X	X	X
EKG ⁴	R	X										
Vitalzeichen	R		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Allgemeinzustand	R		X	X ³	X	X	X	X	X	X	X	X
Schwangerschaftstest ⁵	S		X									
Gerinnung ⁴	R		X/ post-op									
Laboruntersuchungen ⁶	R		X/ post-op	X ³	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinanalyse ⁷	R		X/ post-op	X ³	X	X	X	X	X	X	X	
CA 125 ⁸	R		X/ post-op	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bevacizumab ⁹	S			X ¹⁰	X	X	X	X	X	X		
Paclitaxel/Carboplatin ⁹	R			X	X	X	X	X	X			
Tumorevaluierung	S	X ¹¹		Alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis zur Progression oder bis zu 30 Monate, beginnend vor Zyklus 1 Tag 1 ^{12, 13}								X
Thoraxröntgenaufnahme	R		X ¹⁴									
Begleitmedikation	S			X	X	X	X	X	X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse	S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lebensqualität	S		X	Alle 12 Wochen, beginnend vor Zyklus 1 Tag 1 ¹⁵							X	X
Originalschnitt Primärtumor	S		X ¹⁶									

R: Daten von Routinemaßnahmen / S: Studienspezifisch

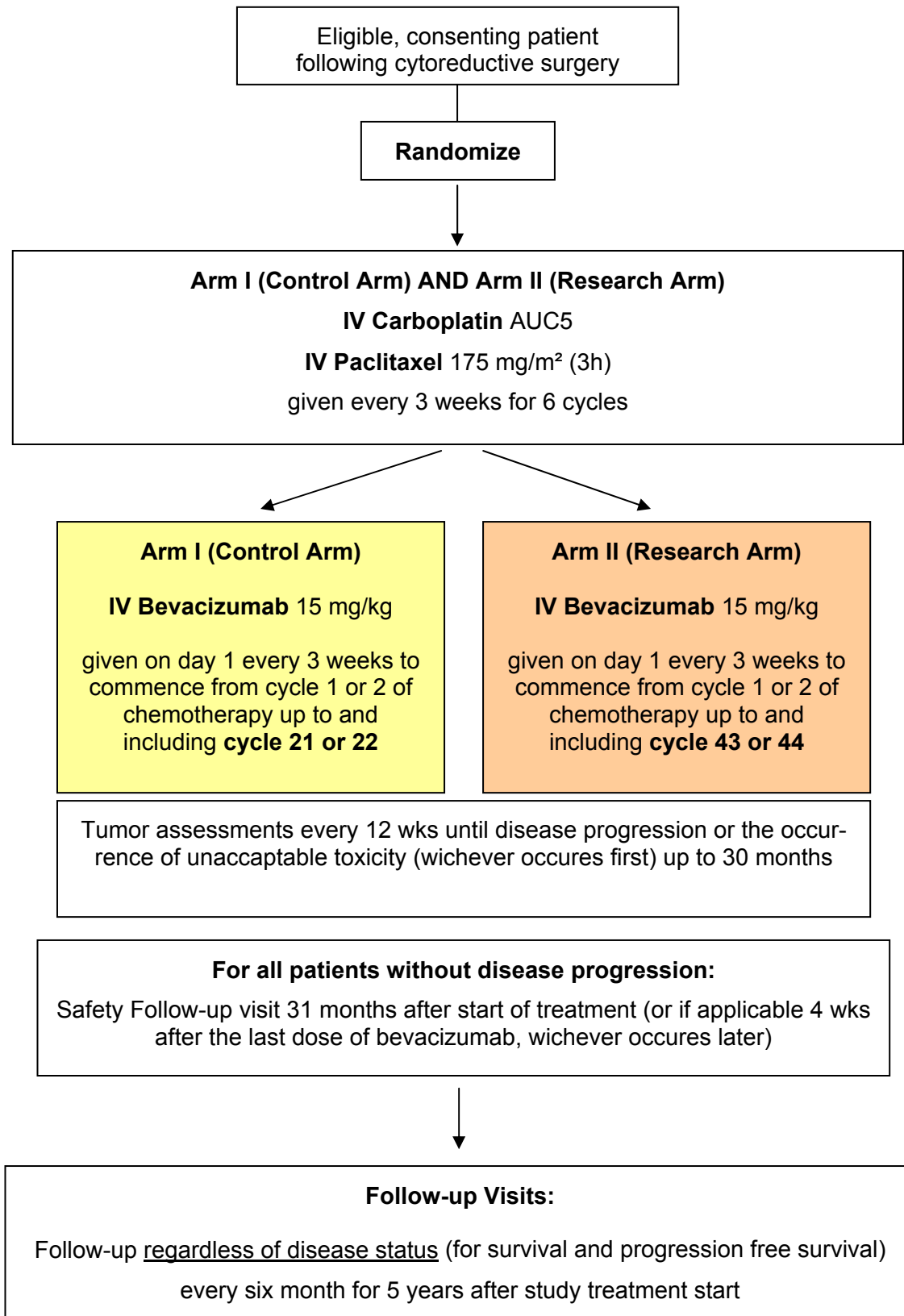
1. Nach Beendigung der Chemotherapie: Patientinnen im Control Arm erhalten 16 weitere Gaben von Bevacizumab, alle 3 Wochen.
2. Nach Beendigung der Chemotherapie: Patientinnen im Research Arm erhalten 38 weitere Gaben von Bevacizumab, alle 3 Wochen.
3. Wiederholung der Untersuchung nicht notwendig, falls innerhalb des Screenings durchgeführt und dies nicht länger als 7 Tage zurückliegt.
4. Falls indiziert, während der Studienbehandlung zu wiederholen.
5. Schwangerschaftstest ist nur bei gebärfähigen Frauen notwendig (innerhalb 7 Tage vor Behandlungsbeginn).
6. Laboruntersuchungen werden entsprechend lokalem Standard durchgeführt (innerhalb 3 Tage vor jedem Besuch).
7. Ergebnisse der Urinuntersuchung mittels Teststreifen (und/oder durch 24-Stunden-Sammelurin) müssen vor jeder Bevacizumab-Gabe vorliegen.
8. Baseline, alle 3 Wochen während der Behandlung; danach alle 3 Monate für mindestens 30 Monate
9. **Control Arm (Arm 1):** Bevacizumab 15 mg/kg IV Tag 1, q 21 Tage, 6 Zyklen; Paclitaxel 175 mg/m² Tag 1, 3 hrs, q 21 Tage, 6 Zyklen; Carboplatin AUC5, Tag 1, 30 min, q 21 Tage, 6 Zyklen gefolgt von Bevacizumab 15 mg/kg IV Tag 1, q 21 Tage, für maximal 22 Zyklen; **Research Arm (Arm 2):** Bevacizumab 15 mg/kg IV Tag 1, q 21 Tage, 6 Zyklen; Paclitaxel 175 mg/m² Tag 1, 3 hrs, q 21 Tage, 6 Zyklen; Carboplatin AUC5, Tag 1, 30 min, q 21 Tage, 6 Zyklen gefolgt von Bevacizumab 15 mg/kg IV Tag 1, q 21 Tage, für maximal 44 Zyklen. In beiden Armen: bis zur Progression und/oder unannehmbaren Toxizität (was immer zu erst eintritt)
10. Bevacizumab muss im ersten Zyklus weggelassen werden, wenn die Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach der Operation beginnt; mit der zytotoxischen Chemotherapie muss aber innerhalb von 8 Wochen nach der Operation begonnen werden.
11. Die post-operative Baseline-Tumorevaluierung sollte nicht früher als 4 Wochen nach der Operation erfolgen.
12. Die Ergebnisse der Tumorevaluierung müssen vor dem ersten Tag des Folgezyklus vorliegen, um eine Progression der Erkrankung auszuschließen.
13. Tumorevaluierung (nach RECIST v1.1 Kriterien) via gynäkologischer Untersuchung einschließlich Ultraschalluntersuchung wird alle 12 Wochen bis zur Progression oder bis zu 30 Monate durchgeführt (was immer zu erst eintritt). CT (oder MRT im Falle einer Kontrastmittelallergie) des Abdomens und Beckens und die Tumorevaluierung nach RECIST v1.1 werden nur durchgeführt wenn klinisch indiziert. Alle folgenden Untersuchungen sollten mit der gleichen Modalität durchgeführt werden. Patientinnen ohne Tumorrest benötigen kein CT oder MRT, nur im Falle des Verdachtes auf Progression.
14. Falls die Baseline-Thoraxröntgenaufnahme den Verdacht auf metastatische Thoraxläsionen nahelegt, muss ein Thorax-CT durchgeführt und die Erkrankung gemäß der RECIST v1.1 Kriterien gemessen werden.
15. Die Lebensqualitätsbögen (EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28) sollten Baseline und dann alle 12 Wochen bis zur Progression oder dem Auftreten von unannehmbaren Toxizitäten und während des Safety Follow-up Besuches ausgefüllt werden.
16. Vor Randomisation muss die Bestätigung der Primärdiagnose durch eine spezialisierte Zweitbegutachtung vorliegen (nur in Deutschland).
17. Efficacy Follow-up Besuche (ungeachtet des Status der Erkrankung) zur Dokumentation des Überlebens und weiterer Ovarialkarzinomtherapien sollten halbjährlich während der ersten 5 Jahre nach Therapiebeginn durchgeführt werden.
18. Der Safety Follow-up Besuch wird 31 Monate (\pm 7 Tage) nach Therapiebeginn oder 4 Woche (\pm 7 Tage) nach der letzten Bevacizumab-Gabe (was immer zu letzt eintritt) durchgeführt, solange keine Progression aufgetreten ist und/oder keine neue Tumorthherapie begonnen wurde. Bei Progression und/oder dem Beginn einer neuen Tumorthherapie muss der Safety Follow-up Besuch vor Beginn der neuen Therapie (oder innerhalb 4 bis 6 Wochen nach Progression, wenn die neue Therapie noch nicht begonnen hat) durchgeführt werden.

Studienverlaufsplan 1B Sub-Studien (nur in Deutschland)	R/S*	Screening	Baseline	Behandlungsphase (Alle 21 Tage ± 3 Tage)							Follow-up Phase	
				Zyk. 1	Zyk. 2	Zyk. 3	Zyk. 4	Zyk. 5	Zyk. 6	Zyk. 7-22 ¹ Zyk. 7-44 ²	Safety Follow-up ¹⁸	Efficacy Follow-up halbjährlich (± 14 Tage) ¹⁷
Tag		Innerhalb 28 Tage vor Randomisation		1	1	1	1	1	1	1		
Einwilligungserklärung für Translationale Sub-Studien	S	X ¹⁹										
Tumorgewebeblock für Translationale Sub-Studie	S			X ²⁰								
Fragebogen Komplementär- und Alternativ Therapie	S		X ²¹							X ²¹		

* R: Daten von Routinemaßnahmen / S: Studienspezifisch

19. Das Einverständnis für Translationale Sub-Studien ist keine Voraussetzung für die Teilnahme, muß aber vor Probengewinnung eingeholt werden. Patientinnen die keine Einwilligung für die Translationale Sub-Studie erteilen, können an der Hauptstudie teilnehmen, sofern eine Einwilligung für diese vorliegt.
20. Der Tumorgewebeblock kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung, vorzugsweise an Zyklus 1 oder an einem der nachfolgenden Zyklen eingesammelt werden.
21. Der Fragebogen zur Komplementär- und Alternativ Therapie soll zu den Zeitpunkten Baseline, 6 Monate (entspricht Zyklus 9) und 12 Monate (entspricht Zyklus 18) nach Therapiebeginn ausgefüllt werden. Falls die Behandlung früher gestoppt wird, soll der Fragebogen zum Behandlungsende ausgefüllt werden.

Randomisierung



Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1.