

# PROTOKOLL – KURZFASSUNG deutsch

**A multi-national randomized Phase III GCIG Intergroup Study  
comparing 1<sup>st</sup> line chemotherapy with  
Gemcitabine, Paclitaxel and Carboplatin  
versus  
Paclitaxel and Carboplatin  
in previously untreated patients with  
epithelial ovarian cancer FIGO stages I – IV  
OVAR-9**

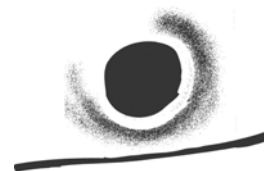
## Participating Groups

**AGO-Study Group Ovarian Cancer**

**Chair: A. du Bois**

Leading Group

**Wiesbaden, Germany**



**GINECO/GERCOR**

**Chair: E. Pujade-Lauraine**

**Paris, France**



**NSGO**

**Chair: G. Kristensen**

**Oslo, Norway**



**GCIG**

**Gynecologic Cancer International Intergroup Study**

Die Inhalte dieses Protokolls sind vertraulich und nur für die teilnehmenden Prüfärzte bestimmt. Es ist Eigentum des Sponsors oder dessen Organisationen und darf weder kopiert noch Personen zugänglich gemacht werden, die nicht an dem AGO Protokoll OVAR-9 beteiligt sind, es sei denn, diese Personen sind durch eine Vertraulichkeitserklärung dem Sponsor oder seinen Organisationen verpflichtet worden.

Studientitel	A multi-national randomized Phase III GCIG Intergroup study comparing 1st line chemotherapy with Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine vs. Paclitaxel and Carboplatin in previously untreated patients with epithelial ovarian cancer FIGO stages I – IV
Protokoll-Identifikations-Nr.	AGO-ID: OVAR-9
Phase	Phase III
Protokoll Version	Final Version 1b, Juli 10, 2002 Amendment No. 1 March 1 <sup>st</sup> , 2003 Amendment No. 2 November 13 <sup>th</sup> , 2003
Studienleitung	Prof. Dr. med. Andreas du Bois, Wiesbaden, Deutschland AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom
Studiensekretariat	<b>AGO-Studiensekretariat Ovarialkarzinom</b> G. Elser Dr. Horst-Schmidt-Kliniken GmbH Ludwig-Erhard-Str. 100, D-65199 Wiesbaden Telefon +49 (0) 611 43 32 03 Fax +49 (0) 611 43 32 05 Email: office-wiesbaden@ago-ovar.de
SAE-Meldungen an:	<b>AGO-Studiensekretariat Ovarialkarzinom</b>
Indikation	Primärtherapie beim nicht-vorbehandelten epithelialen Ovarialkarzinom FIGO Stadium I-IV
Zielkriterien	Primäres Zielkriterium <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überlebenszeit</li> </ul> Sekundäre Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressions-freie Überlebenszeit</li> <li>• Remissionsrate</li> <li>• Dauer der Remission</li> <li>• Toxizität</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>
Studiendesign	Multi-national, Intergroup, randomisiert, kontrolliert
Dosierungsschemata	Therapiearm A: T-C-G PacliTaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 Carboplatin AUC 5 Tag 1 Gemcitabine 800 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 + 8 Intervall 21 Tage / 6 - 10 Zyklen  Therapiearm B T-C PacliTaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 Carboplatin AUC 5 Tag 1
Patientenzahl	Fallzahl 1716 Patientinnen: 858 pro Therapiearm
Dauer der Studie	Start 3. Quartal 2002 – Rekrutierungszeitraum geplant 24 Monate (bis Juli 2004), Nachbeobachtung: bis zur Beobachtung von 801 Ereignissen bei Patientinnen in der Subgruppe Stratum 2 und 3

Synopsis continued

<p><b>Patientenauswahl</b> Einschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit histologisch gesichertem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder extraovariellen serös-papillären Tumoren FIGO Stadien IA/B G3, IC-IV, sowohl messbar als auch nicht messbar. FIGO Stadien IA/B G1-2 sind nicht erlaubt.</li> <li>- Frauen <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>- Allgemeinzustand ECOG <math>\leq</math> 2</li> <li>- Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten</li> <li>- Adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion, definiert:              Leukozyten <math>&gt; 3.0 \times 10^9/l</math> oder Neutrophile (*ANZ) <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>              *Absolute Neutrophilenzahl              Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>              Hämoglobin <math>&gt; 6 \text{ mmol/l}</math> (<math>&gt; 10,0 \text{ mg/dl}</math>)              Bilirubin <math>\leq 2 \times</math> oberer Normwert              Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <math>\geq 50 \text{ ml/min}</math> gemäß Jelliffe oder Cockroft-Gault Formel</li> <li>- Schriftliches Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nachdem die Patientin vollständig über den Inhalt und Zweck der klinischen Prüfung aufgeklärt wurde, und diese auch verstanden hat.</li> <li>- Patient muss geografisch in der Lage sein an Behandlung und Follow-Up teilzunehmen.</li> <li>- Patient muss innerhalb von 6 Wochen nach der definitiven Operation in die Studie eingebracht werden, und sich von der Operation ausreichend erholt haben, um die Chemotherapie zu beginnen.</li> </ul>
--	---

<p><b>Patientenauswahl</b> Ausschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovarialtumoren mit niedrigem malignen Potential (z. B. Borderline Tumoren)</li> <li>- Nicht-epitheliale Ovarialtumoren oder Mischtumoren(z. B. Müller'scher Misch tumor)</li> <li>- Zeit zwischen definitiver Operation und Einbringung in die Studie <math>&gt; 6</math> Wochen</li> <li>- Patienten die vorher eine Radio- und/oder Chemotherapie erhalten haben.</li> <li>- Patienten mit einer weniger als 5 Jahre zurückliegenden malignen Diagnose, welche nicht durch alleinige Operation behandelt wurde (außer CIS der Zervix oder adäquat behandeltes Basalzellkarzinom der Haut)</li> <li>- Kompletter Darmverschluss oder das Vorhandensein von symptomatischen Gehirnmetastasen</li> </ul>
--	--

## Synopsis kont.

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Gleichzeitige schwerwiegende medizinische Probleme, die nicht in Zusammenhang mit der Krebserkrankung stehen, und die eine vollständige Teilnahme an der Studie nachhaltig einschränken oder den Patienten einem erhöhten Risiko aussetzen oder die Lebenserwartung verkürzen</li><li>- Anamnese von Erkrankungen des zentralen Nervensystems; vorbestehende motorische oder sensorische Störungen oder Symptome &gt; NCI-CTC Grad 1</li><li>- Anamnese eines klinisch oder elektrokardiografisch dokumentierten Myokardinfarktes innerhalb der letzten 6 Monate Anamnese von klinisch manifesten atrialen oder ventrikulären Arrhythmien (NYHA &gt; 2) (<math>\geq</math> LOWN II)</li><li>- Patienten mit einer aktiven, schweren Infektion</li><li>- Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Produkte, die Cremophor EL (cyclosporin oder Vitamin K) enthalten, und /oder Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf die chemischen Bestandteile von Paclitaxel, Carboplatin, oder Gemcitabin</li><li>- Fertile Frauen die keine adäquate Verhütungsmethode anwenden</li><li>- Schwangere oder stillende Frauen</li><li>- Die gleichzeitige Verabreichung anderer Chemotherapeutika oder Hormontherapeutika, oder gleichzeitige Radiatio während der Behandlungsdauer der Studie (Hormonersatztherapie sowie steroide Antiemetika sind erlaubt)</li><li>- Demenz oder ein stark veränderter mentaler Status, welches den Patienten hindert, die Studie zu verstehen und der Teilnahme zuzustimmen.</li></ul>
--	--

## ABBRUCHKRITERIEN DER PROTOKOLLGEMÄßEN STUDIENTHERAPIE

- Progression, Fortschreiten der Tumorerkrankung
- Auftreten von Krankheiten oder andere Gründe, die eine Fortsetzung der Therapie beeinträchtigen, und deshalb eine Beendigung der Behandlung mit den Studienmedikamenten erfordern.
- Auftreten intolerabler Toxizitäten
- Rücknahme der Einwilligung der Patientin zur Studienteilnahme
- Schwangerschaft

## 1.1. PATIENT EVALUATION FLOW CHART

	Baseline innerhalb von 14 Tg. vor Registrierung in die Studie	vor jedem Zyklus (bis -3 Tage)	nach dem 3. Zyklus	Therapie - ende	Follow-up nach 3 Mo. nach Beendigung der Chemotherapie	weiterers <sup>h</sup> Follow-up alle 3 Monate
Einverständniserklärung	X	--	--	--	--	--
Allgemeinzustand ECOG	X	X	--	X	X	X
Grösse	X	--	--	--	--	--
Gewicht	X	X	--	X	--	--
Körperliche + gynäkologische Untersuchung	X	--	X	X	X	X
NCI-CTC Toxizität	X inkl. orientierende neurologische Untersuchung	X	--	X	X	X
CA-125	X prä- u. postop.	X	--	X	X	X
Hämatologie <sup>a</sup>	X	X wöchentlich	--	X bis zur Erholung	--	--
GFR <sup>b</sup>	X	X	--	X	--	--
Laborchemie	X	X innerhalb 7 Tage	--	X bis zur Erholung	--	--
CT oder Ultraschall (wenn indiziert) <sup>d</sup>	X	--	X	X	X	--
EKG <sup>e</sup>	(X)					
Lebensqualität <sup>f</sup>	X	--	X	X	X	--
Schwangerschaftstest <sup>g</sup>	X	--	--	--	--	--

<sup>a</sup> Hämoglobin, Thrombozyten, Differentialblutbild

<sup>b</sup> Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Jelliffe oder Cockcroft-Gault Formel kann eingesetzt werden)

<sup>c</sup> Serum - Kreatinin, Bilirubin

<sup>d</sup> Bei Patientinnen mit messbarem Tumor: Baseline, nach dem 3. und 6. Zyklus. Response (CR oder PR) muss durch eine zweite Untersuchung mit der derselben Methode innerhalb von 4 bis 6 Wochen bestätigt werden.

<sup>e</sup> EKG- wenn klinisch indiziert (bei klinischen Zeichen von Arrhythmien oder bekannter Herzerkrankung)

<sup>f</sup> Lebensqualitäts-Fragebogen (EORTC QLQ C-30 Version 3.0 und OV-28 Version 1.0): Baseline, nach dem 3. und 6. Zyklus (bzw. Therapieende, falls vorzeitige Beendigung), drei Monate nach Abschluss der Chemotherapie

<sup>g</sup> Schwangerschaftstest falls indiziert (Serum oder Urin)

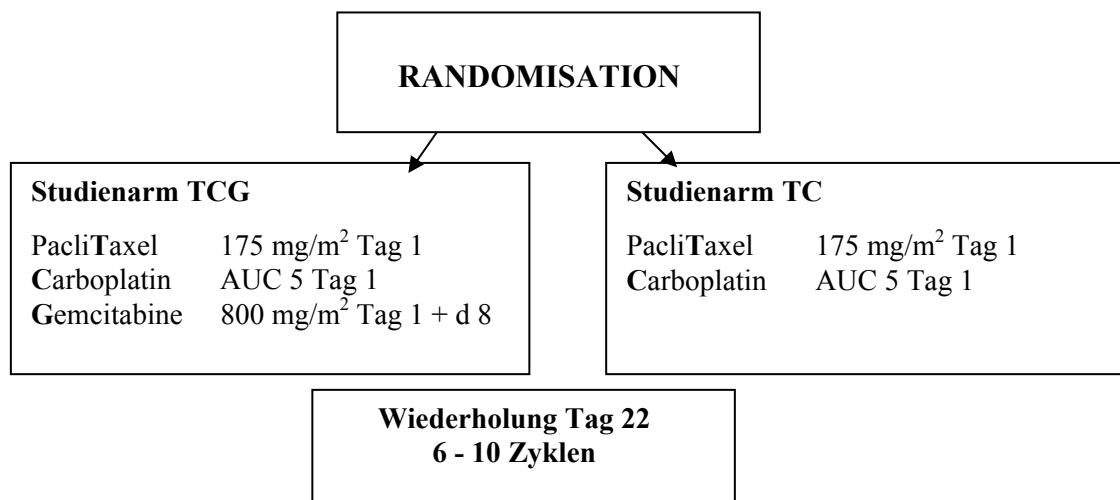
<sup>h</sup> Weiteres Follow-up: alle drei Monate für 2 Jahre, danach halbjährlich bis zum 5. Jahr, danach alle 12 Monate

**Anmerkung:** Der 1. Zyklus der Chemotherapie muss innerhalb von 4 Wochen nach Randomisierung erfolgen. Vor jedem Zyklus muss die Dosierung anhand der aktuellen Körperoberfläche und glomerulären Filtrationsrate (Jelliffe oder Cockcroft-Gault) berechnet werden.

## 1.2. DESIGN, STRATIFIKATION, UND RANDOMISATION

Die Patientinnen werden nach folgenden Kriterien stratifiziert und randomisiert

- A FIGO Stadium** I-IIA  
 vs IIB-IIIC und Tumor  $\leq 10$  mm  
 vs IIB-IIIC und Tumor  $> 10$  mm oder FIGO IV
- B Operation** a) Intervall-Debulking Operation geplant  
 vs keine Intervall-Debulking Operation geplant
- C Zentrum**



## PRÄMEDIKATION, DOSIERUNGSSCHEMA

Alle Patientinnen erhalten die folgende Prämedikation:

Wirkstoff	Dosis	Applikation	Dauer
Dexamethason	20 mg	IV	30 Minuten vor Paclitaxel
Clemastin*	2 mg	IV	30 Minuten vor Paclitaxel
Ranitidin *	50 mg	IV	30 Minuten vor Paclitaxel
5HT <sup>3</sup> Antagonist *	Single dose	IV	30 Minuten vor Paclitaxel

\*Alternative Präparate derselben Klasse können verwendet werden

Eine Antiemese über 2 Tage (z. B. Dexamethason und/oder Metoclopramid) zur Prophylaxe von Erbrechen/Übelkeit wird empfohlen.

Cave: Patientinnen mit bekanntem Diabetes mellitus müssen bezüglich ihres Blutzuckerspiegels sorgfältig überwacht werden.

## DOSISMODIFIKATIONEN

Die Behandlung kann bis zu 2 Wochen aufgeschoben werden, falls sich eine Patientin noch nicht von hämatologischer u./od. nicht-hämatologischer Toxizität bis zu Tag 1 des nächsten Zyklus erholt hat. Nach Erholung kann die Behandlung fortgeführt werden. Neutrophile  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/L$ , und Erholung von nicht-hämatologischer Toxizität.

Eine Patientin, bei der der nächste Zyklus aufgrund von Toxizitäten nicht nach 2 Wochen fortgeführt werden kann, beendet die Studienbehandlung wenn nicht durch die AGO geprüft.

Aufgrund von Toxizität nicht-gegebene Zyklen werden nicht nachgeholt. Im Falle einer nicht-gegebenen oder ausgefallenen Dosis, welche an Tag 1 des nächsten Zyklus hätte gegeben werden müssen, wird der Zyklus nicht als begonnen angesehen, bis die erste Dosis tatsächlich verabreicht wurde.

Kann Tag 8 nicht verabreicht werden, so startet der nächste Zyklus an Tag 22, d.h. nach 2 Wochen Pause. Wegen Toxizität nicht-gegebene Zyklen werden nicht nachgeholt. Eine Dosisescalation ist nicht gestattet.

## DOSE MODIFIKATIONEN IM TCG ARM

### HÄMATOLOGISCHE TOXIZITÄT

Dosis Level	Paclitaxel Tag 1	Carboplatin Tag 1	Gemcitabine Tag 1	Gemcitabine Tag 8
0	175 mg/m <sup>2</sup>	AUC 5	800 mg/m <sup>2</sup>	800 mg/m <sup>2</sup>
-1	175 mg/m <sup>2</sup>	AUC 5	800 mg/m <sup>2</sup>	
-2	175 mg/m <sup>2</sup>	AUC 5		
-3	135 mg/m <sup>2</sup>	AUC 5		
-4		AUC 5		

Falls eine Patientin Dosislevel -4 nicht toleriert, liegt die Fortsetzung der Behandlung im Ermessen des Prüfarztes.

### HÄMATOLOGISCHE TOXIZITÄT TAG 8

Gemcitabine Tag 8 kann gegeben werden, wenn die Bedingung (die Zahl der Leukozyten > 2.0 G/L ODER die Zahl der Neutrophilen > 1.0 G/L) UND (die Zahl der Thrombozyten > 75 G/L) erfüllt ist.

### GEMCITABINE AN TAG 8 AUSGELASSEN.

Wenn Gemcitabine an Tag 8 nicht appliziert werden kann, werden diese auch in den nachfolgenden Zyklen nicht gegeben.

### NADIR

Dosisreduktion für den nächsten Zyklus richtet sich nach den folgenden Werten:

Leukozyten [G/L]	ANZ <sup>1</sup> [G/L]	Thrombozyten [G/L]	Dosismodifikation
< 1.0 >7 Tage	oder < 0.5 > 5 Tage	oder < 25	Reduktion 1 Dosislevel
Febr. Neutropenie <sup>2</sup>		oder Blutungen	Reduktion 1 Dosislevel

<sup>1</sup>ANZ - Absolute Neutrophilenzahl

<sup>2</sup>Febrile Neutropenie: Fieber > 38,5°C assoziiert mit ANZ < 0.5 x G/L

### HÄMATOLOGISCHE ERHOLUNG VOR DEM NÄCHSTEN ZYKLUS, (D.H. TAG 22)

Leukozyten ≥ 3.0 G/l **oder** ANZ ≥ 1.5 G/l und Thrombozyten ≥ 100 G/l vor Beginn des nächsten Zyklus. Sollten die erforderlichen Werte noch nicht an Tag 21 erreicht sein, müssen diese zweimal wöchentlich wiederholt werden, bis die geforderten Parameter erreicht sind.

Wenn die hämatologische Erholung vor Tag 35 erreicht wird, kann die volle Dosis Gemcitabine, Paclitaxel und Carboplatin entsprechend des vorhergehenden Nadirs sofort appliziert werden. Eine Dosisreduktion für verzögerte hämatopoetische Erholung innerhalb von 35 Tagen ist nicht erforderlich.

## DOSE MODIFIKATIONEN IM TC ARM

### HÄMATOLOGISCHE TOXIZITÄT

Dosis Level	Paclitaxel	Carboplatin
	Tag 1	Tag 1
0	175 mg/m <sup>2</sup>	AUC 5
-1	135 mg/m <sup>2</sup>	AUC 5
-2		AUC 5

Falls eine Patientin Dosislevel -2 nicht toleriert, liegt die Fortsetzung der Behandlung im Ermessen des Prüfarztes.

### NADIR

Dosisreduktion für den nächsten Zyklus richtet sich nach den folgenden Werten:

Leukozyten [G/L]	ANZ <sup>1</sup> [G/L]	Thrombozyten [G/L]	Dosismodifikation
< 1.0 >7 Tage	oder < 0.5 > 5 Tage	oder < 25	Reduktion 1 Dosislevel
Febr. Neutropenie <sup>2</sup>		oder Blutungen	Reduktion 1 Dosislevel

<sup>1</sup>ANZ - Absolute Neutrophilenzahl

<sup>2</sup>Febrile Neutropenie: Fieber > 38,5°C assoziiert mit ANZ < 0.5 x G/L

### HÄMATOLOGISCHE ERHOLUNG VOR DEM NÄCHSTEN ZYKLUS, (D.H. TAG 22)

Leukozyten  $\geq 3.0$  G/l **oder** ANZ  $\geq 1.5$  G/l und Thrombozyten  $\geq 100$  G/l vor Beginn des nächsten Zyklus. Sollten die erforderlichen Werte noch nicht an Tag 21 erreicht sein, müssen diese zweimal wöchentlich wiederholt werden, bis die geforderten Parameter erreicht sind.

Wenn die hämatologische Erholung vor Tag 35 erreicht wird, kann die volle Dosis Paclitaxel und Carboplatin entsprechend des vorhergehenden Nadirs sofort appliziert werden. Eine Dosisreduktion für verzögerte hämatopoetische Erholung innerhalb von 35 Tagen ist nicht erforderlich.

**Für beide Therapiearme:** Die prophylaktische Behandlung mit G-CSF ist nicht vorgesehen.

### NICHT HÄMATOLOGISCHE TOXIZITÄT ARM TCG UND ARM TC

#### Gastrointestinale Toxizität

Mukositis mit Ulzera NCI-CTC Grad III

Dosisreduktion um 1 Level

#### Neurologische Toxizität

- CTC Grad < II

Keine Dosisreduktion

-CTC Grad III-IV

Therapieabbruch

#### Renale Toxizität

Die Carboplatin Dosierung sollte auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate basieren.

Andere schwere Organtoxizitäten

Bei bestehenden klinisch signifikanten, nicht-hämatologischen Toxizitäten NCI-CTC > Grad 3 an Tag 21 des Zyklus, wird der nächste Zyklus verschoben, bis die Toxizität abgeklungen oder nicht länger als klinisch-signifikant beurteilt wird. Im Falle einer weiterbestehenden hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizität länger als 5 Wochen (ab Datum der letzten Applikation )