



**Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische
Studie mit Abagovomab als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit
epitheliale Ovarialkarzinom und kompletter Remission nach erfolgter
Primärchemotherapie**



ABA-01

Menarini Ricerche S.p.A.

**Deutsches Kurzprotokoll
AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR)
Phase II/III Protokoll AGO-OVAR 10**

Internationaler Studienleiter

Prof. Dr. med. J. Pfisterer
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Michaelisstr. 16
24105 Kiel

Tel.: +49 (0) 611 880467-40 od. -20
Fax: +49 (0) 611 880467-67
E-Mail: jacobus.pfisterer@googlemail.com

Monitoring Deutschland

Schantl Pharma Service GmbH
Herderstr. 16
D-65185 Wiesbaden

Tel.: +49 (0) 611 16 66 14 85
Fax: +49 (0) 611 16 66 14 86
E-Mail: peter.schantl@schantlpharmaservice.de

AGO Studiengruppe

S. Polleis, G. Elser
Kaiser-Friedrich-Ring 71
D-65185 Wiesbaden

Tel.: +49 (0) 611 880467-40 od. -20
Fax: +49 (0) 611 880467-67
E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de

CRO

Pharmaceutical Research Associates España, S.A.U
Avenida de Europa, 19 Edificio 1, 2ª Planta
28224 Pozuelo de Alarcón
Madrid
Spanien

Tel.: +34 91 708 1110
Fax: +34 91 708 1111
E-Mail: AznarMario@PRAIntl.com

Sponsor: Menarini Ricerche S.p.A., Via Sette Santi 1, 50139 Florenz

Die in diesem AGO-OVAR 10 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.

STUDIENLEITER nach AMG:

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

Advisory Board:

Prof. Dr. H. G. Bender, Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf
Prof. Dr. G. Emons, Universitäts-Frauenklinik Göttingen
Prof. Dr. W. Jonat, Klinik für Gynäkologie u. Geburtshilfe an der Christian-Albrechts-Universität 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-Krankenhäuser Karlsruhe

Mitglieder der AGO-OVAR Studienleitgruppe Deutschland:


Dr. K. Baumann, Universitäts-Frauenklinik Marburg
Prof. Dr. M. W. Beckmann, Universitäts-Frauenklinik Erlangen
Dr. A. Belau, Universitätsfrauenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Dr. A. Burges, Universitäts-Frauenklinik Klinikum Großhadern, München
Dr. U. Canzler, Universitäts-Frauenklinik Dresden
Prof. Dr. A. du Bois, Klinik f. Gynäkologie u. Gyn. Onkologie, HSK Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden
Prof. Dr. P. Dall, Frauenklinik Städtisches 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
Prof. Dr. A. Hasenburg, Universitäts-Frauenklinik Freiburg
Prof. Dr. P. Hillemanns, Frauenklinik Med. Hochschule Hannover
Dr. F. Hilpert, Universitätsfrauenklinik an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Prof. Dr. J. Huober, Frauenklinik Kantonspital St. Gallen
Prof. Dr. Ch. Jackisch, Frauenklinik Klinikum Offenbach
Prof. Dr. R. Kimmig, Universitäts-Frauenklinik Essen
Dr. C. Kurzeder, Universitäts-Frauenklinik Ulm
Prof. Dr. H.-J. Lück, Gynäkologische Praxis Hannover
Dr. S. Mahner, Frauenklinik Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. W. Meier, Frauenklinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
Prof. Dr. J. Pfisterer, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
Dr. B. Richter, Frauenklinik, Elblandkliniken Meißen-Radebeul
Prof. Dr. B. Schmalfeldt, Universitäts-Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar München
Prof. Dr. W. Schröder, Frauenklinik, Zentralkrankenhaus St.-Jürgen-Strasse Bremen
Prof. Dr. J. Sehouli, Klinik für Gynäkologie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin
Prof. Dr. E. Solomayer, Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Dr. A. Stähle, Frauenklinik der St.-Vincentius-Krankenhäuser Karlsruhe
Prof. Dr. U. Wagner, Universitäts-Frauenklinik Marburg
Dr. K. Wollschlaeger, Klinik f. Gynäkologie u. Geburtshilfe der Otto-von-Guericke-Univ., Med. Fakultät

SYNOPSIS

Protokoll Titel	Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Studie mit Abagovomab als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom und kompletter Remission nach erfolgter Primärchemotherapie
Identifikations-Nummer	AGO-OVAR ID: AGO-OVAR 10 International: ABA-01
Phase	Phase II/III
Protokoll Version	Version 2.0 (30.11.2007) deutsche Synopsis 30.11.2007 inkl. Amendm. Nr. 1 (03.05.2007), Amendm. Nr. 2 (08.06.2007) und Amendm. Nr. 3 (30.11.2007)
Studienleiter	Prof. Dr. med. Jacobus Pfisterer, Kiel
Studienkoordination	AGO Studiengruppe Kaiser-Friedrich-Ring 71, 65185 Wiesbaden Tel. +49 (0) 611 880467-40 Fax +49 (0) 611 880467-67 E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de
SAE-Berichte	PRA Mannheim
Design / Phase	Randomisiert, doppelblind, Placebo kontrolliert, multizentrisch, Phase II/III
Medikation Abagovomab oder Placebo	- Abagovomab 2mg/ml Suspension für subkutane (SC) Injektion - Abagovomab Placebo Suspension für SC Injektion Während den ersten 6 Wochen der Behandlung (Induktionsphase) werden die Injektionen in zweiwöchigen Abständen gegeben (d.h. bei Randomisierung, Woche 2, 4 und 6). Anschließend (Erhaltungsphase) erfolgt die SC Injektion alle 4 Wochen bis zum Rezidiv oder bis zur 94. Woche nach Randomisierung der letzten Patientin.
Patientinnenzahl	870 Patientinnen – Randomisierung erfolgt im Verhältnis 2:1 (580 Patientinnen Abagovomab Arm, 290 Patientinnen Placeboarm)
Indikation	Primäres, epitheliales Ovarial-, Tuben-, oder Peritonealkarzinom FIGO Stadium III-IV mit kompletter Remission nach erfolgter Primärchemotherapie.
Rationale	Der derzeitige Standard in der First-line Therapie des Ovarialkarzinoms ist die Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin. Frühere Studien haben gezeigt, dass bestimmte Anti-Idiotypenantikörper spezifische Immunität gegen ein nicht-immunogenes Tumorantigen wie z.B. CA 125 hervorrufen und bei geringen Nebenwirkungen positive Auswirkungen auf das Überleben haben können. In dieser Studie soll untersucht werden, ob Abagovomab in der Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Chemotherapie zu einem verlängertem progressionsfreien- und Gesamtüberleben führt.
Studienziele	Primäres Zielkriterium <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der progressionsfreien Überlebenszeit Sekundäre Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens • Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Abagovomab • Immunologisches Ansprechen auf Abagovomab, Induktion von HAMA und AB3 • Evaluierung weiterer immunologischer Parameter (z.B. Ab1' und CA125-spezifisches Ansprechen der T-Zellen)
Studiendauer	Rekrutierungszeitraum 24 Monate Behandlungsdauer bis zu 94 Wochen nach Randomisierung der letzten Patientin Follow up alle 3 Monate über 5 Jahre

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisierung innerhalb von 12 Wochen nach letztem Zyklus der Primärchemotherapie (i.v. oder i.p.) - Alter \geq 18 Jahre - Schriftliches Patienteneinverständnis nach erfolgter Aufklärung - Histologisch <u>und</u> durch CA125 gesicherte Diagnose (CA125 $>$ 35 U/ml) eines FIGO III-IV epithelialen Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms - Vorherige zytoreduktive Operation sowie Behandlung mit 6-8 Zyklen einer Platin/Taxanhaltigen Chemotherapie (i.v. oder i.p.) außerhalb von klinischen Studien - Komplettes klinisches Ansprechen gemäß folgender Definition: <ul style="list-style-type: none"> • körperliche Untersuchung ohne Befund • kein Hinweis auf persistierende Krebserkrankung • CT Abdomen/Becken: keine Anzeichen der Erkrankung (innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung) • Negative Thoraxröntgenaufnahme (innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung) • Serum CA125 innerhalb des Normbereichs - Adäquate hämatologische, Nieren- und Leberfunktionen: <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophilenzahl (ANC) \geq $1,5 \times 10^9/l$ • Thrombozyten \geq $75 \times 10^9/l$ • Hämoglobin \geq 6,2 mmol/l (\geq 9,9 mg/dl) • Serumkreatinin \leq 1,5 x oberer Normwert • Bilirubin \leq 1,5 x oberer Normwert; AST, ALT, AP \leq 2,5 x oberer Normwert - ECOG \leq 2
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Patientinnen mit weniger als 5 Jahre zurückliegender malignen Diagnose (außer CIS der Zervix oder adäquat behandeltes Basalzellkarzinom der Haut) oder Patientinnen, welche vorher eine Krebstherapie erhalten haben, die eine Kontraindikation zu diesem Protokoll darstellen. - Bekannte aktive Autoimmunerkrankungen, die chronisch mit immunsuppressiven Mitteln behandelt werden müssen (z.B. rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa, etc.) - Bekannte Immunschwäche (z.B. HIV, Hypogammaglobulinämie, etc.) - Bekannte Hepatitis B oder C Infektion - Anamnese eines Myokardinfarkts (\leq 6 Monate) oder dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA \geq III) - Gleichzeitige oder frühere Verabreichung anderer Krebstherapien, abgesehen von der Platin/Taxanhaltigen Primärchemotherapie; jegliche Erhaltungs- oder Konsolidierungstherapie nach Abschluss der Primärchemotherapie ist nicht erlaubt - Gleichzeitige Verabreichung anderer Studienmedikamente - Patientinnen, die zuvor einen Anti-Krebs-Impfstoff erhalten haben - Bekannte Allergie gegen Mausproteine - Jeglicher medizinischer oder psychischer Status, Drogen- oder Alkoholmissbrauch, welcher die Patientin daran hindern könnte, das Protokoll einzuhalten - Klinisch signifikante aktive Infektion - Gleichzeitige Verabreichung immunsuppressiver Wirkstoffe (z.B. Steroide, Cyclosporin, etc.) - Größere Operation(en) innerhalb der vorangegangenen 2 Wochen - Radiotherapie innerhalb der vorangegangenen 4 Wochen - Bestehende signifikante Toxizität der vorhergehenden Chemotherapie - Unzuverlässigkeit oder Unfähigkeit, die Protokollbedingungen einzuhalten

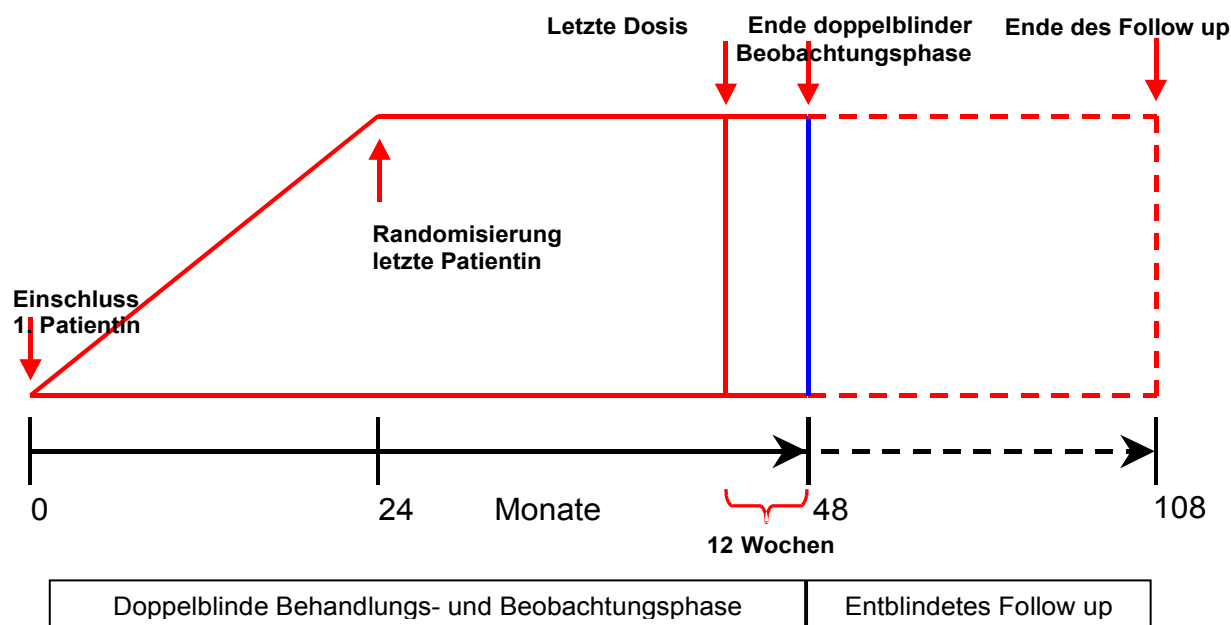
Studienverlaufsplan

	SCREENING/ RANDOMISATION 12 Wochen nach letztem Zyklus der Chemotherapie	THERAPIE/DOPPELBLINDE BEOBACHTUNGSPHASE Bis zu zwei Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin							Entblindetes Follow Up bis zu 7 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin
		Therapie/Untersuchung der Effektivität und Toxizitäten					Letzte Visite ¹	Überlebensstatus	
		Induktionsphase Zeitfenster +/- 3 Tage				Erhaltungsphase Zeitfenster +/- 7 Tage			12 Wochen nach letzter Dosis ¹
Woche-4 to W0*	W0*	W2	W4	W6	W10	alle 4 Wochen	alle 12 Wochen		
Abagovomab/Placebo		X	X	X	X	X	X ²		
Ein-/Ausschlusskriterien	X								
Einverständniserklärung	X								
Demographie	X								
Anamnese	X ³								
Allgemeinzustand (ECOG)	X	X	X	X	X	X	X	X	
Körperliche und gynäkologische Untersuchung	X ⁵					X		X	X ⁶
Vitalzeichen (Puls und RR)	X			X		X		X	X
EKG (12-Kanal-Ableitung)	X								
Hämatologie/ Serum Chemie/U-DipStick	X			X		X		X	X
Tumormarker CA125	X	X ⁴				X ⁴		X ⁴	X ⁴
CT (Abdomen & Becken)	X ⁵					X		X	X ⁶
Thoraxröntgenaufnahme	X ⁷							X ⁷	X ⁷
HAMA, Ab3 Tests		X				X		X ⁸	X
zusätzl. immunologische Tests**		X		X ¹²		X		X ⁸	X
Unerwünschte Ereignisse		Überwachung während der Beobachtungsphase ⁹						X ⁹	
Begleitmedikation	X	X ¹⁰	X ¹⁰	X ¹⁰	X ¹⁰	X ¹⁰	X ¹⁰	X ¹⁰	X ¹⁰
Überleben		Überwachung während der Beobachtungsphase ¹¹						X ¹¹	

* Woche 0 entspricht der Randomisierung und ersten Verabreichung der Studienmedikation

** NUR in italienischen Prüfcentren

- ¹ Die letzte Visite zur Evaluierung der unerwünschten Nebenwirkungen und Effektivität entspricht dem Ende der doppelblinden Beobachtungsphase (24 Monate nach der letzten randomisierten Patientin und 12 Wochen nach der letzten Dosis) und ist das reguläre Therapieende. Auch im Falle eines früheren Studienabbruchs wird diese letzte Visite 12 Wochen nach der letzten Dosis durchgeführt oder nach 4 Wochen (ohne gynäkologische Untersuchung, CT und Thoraxröntgenaufnahme) im Fall eines Studienabbruchs aufgrund Progression.
- ² Abagovomab oder Placebo wird bis zum Progress oder bis zu 94 Wochen nach Randomisierung der letzten Patientin verabreicht.
- ³ Einschließlich Tumor Charakteristika (z.B. Grading, FIGO Stadium III Sub-Kategorien [IIIA, IIIB, IIIC]), postoperativer Tumorrest [0 cm, < 1cm, > 1cm])
- ⁴ Abnahme von CA125 Proben, die Ergebnisse bleiben verblindet.
- ⁵ CT und gynäkologische Untersuchung sind beim Screening zu wiederholen, wenn nicht innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt.
- ⁶ CT und gynäkologische Untersuchung sind bei der letzten Visite zu wiederholen, wenn der frühzeitige Studienabbruch nicht progressionsbedingt ist.
- ⁷ Thoraxröntgenaufnahme ist Baseline durchzuführen (wenn nicht innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung), alle 24 Wochen, und bei der letzten Visite (wenn der frühzeitige Studienabbruch nicht progressionsbedingt ist).
- ⁸ NUR in Woche 22, 58 und 94.
- ⁹ Unerwünschte Nebenwirkungen sind im Studienzentrum vor jeder Dosis zu dokumentieren. Im Fall eines frühzeitigen Studienabbruchs (Progression oder aus anderen Gründen) werden unerwünschte Nebenwirkungen weiterhin via Telefon überwacht (oder durch Untersuchung im Studienzentrum, wenn der Prüfarzt dies für angemessen hält) um unerwünschte Reaktionen bis zum Ende der doppelblinden Beobachtungsphase zu dokumentieren.
- ¹⁰ NUR Veränderungen der Begleitmedikation seit dem Screening werden dokumentiert.
- ¹¹ Im Fall eines frühen Studienabbruchs (außer Todesfall) wird das Überleben weiterhin verblindet alle 12 Wochen bis zum Ende der doppelblinden Beobachtungsphase via Telefon dokumentiert, und anschließend entblindet während des Follow-ups (alle 3 Monate).
- ¹² NUR immunzelluläres Ansprechen



Flussdiagramm

Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 2:1 (Abagovomab:Placebo) nach Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien und Vorliegen der Einverständniserklärung der Patientin.

Stratifizierung

Die Stratifizierung erfolgt nach prognostischen Faktoren der folgenden Baseline Charakteristika:

- Postoperativer Tumorrest (≤ 1 cm; > 1 cm);
- FIGO Stadium (III; IV);
- Serum CA125 Level nach dem 3. Chemotherapiezyklus (≤ 35 U/ml, > 35 U/ml).

BEHANDLUNG

Abagovomab oder Placebo werden während der Induktionsphase alle 2 Wochen SC (Gesäß, Oberschenkel, Abdomen oder Arm) verabreicht (bei Randomisierung und in den Wochen 2, 4 und 6). Anschließend (Erhaltungsphase) erfolgt die Injektion alle 4 Wochen bis zu 21 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin (ca. 94 Wochen) oder bis zur Progression.

DOSISMODIFIKATION

Dosismodifikationen sind nicht erlaubt. Im Falle dosislimitierender Toxizitäten wird die jeweilige Patientin von der Studie ausgeschlossen. Eine dosislimitierende Toxizität wird wie folgt definiert:

- Allergische Reaktion \geq Grad II (Grad II = Ausschlag, Fieberanfälle, Urtikaria, Dyspnoe, Drug-Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$; Grad III = symptomatischer Bronchialspasmus, mit oder ohne Urtikaria, der mit parenteralen Medikamenten behandelt werden muss, ein durch Allergie hervorgerufenes Ödem oder ein Angioödem, Hypotonie; Grad IV = Anaphylaxie)
- Autoimmunreaktion \geq Grad II (Grad II = Nachweis einer Autoimmunreaktion, die ein nicht essentielles Organ oder Funktion beeinträchtigt (z.B. Hypothyreose); Grad III = reversible Autoimmunreaktion, die die Funktion ein größeres Organs oder andere unerwünschte Ereignisse involviert (z. B. vorübergehende Colitis, Anämie), Grad IV = Autoimmunreaktion mit lebensbedrohlichen Folgen)
- \geq Grad III Hämatologische oder nicht-hämatologische Toxizität einschließlich Fieber (Grad III Fieber entspricht $> 40^\circ\text{C}$ über ≤ 24 Stunden)
- Reaktion an der Einstichstelle \geq Grad III (Grad III = Ulzeration oder Nekrose, die entweder schwerwiegend oder andauernd sind oder operiert werden müssen)

Studienabbruch

Ein vorzeitiges Therapieende erfolgt bei Eintritt eines der folgenden Ereignisse:

- Rücknahme der Einwilligung der Patientin zur Studienteilnahme
- Nichteinhalten des Protokolls von Seiten der Patientin
- Einschätzung des behandelnden Arztes
- Dosislimitierende Toxizitäten oder lebensbedrohliche unerwünschte Nebenwirkungen
- Dokumentierter Progress