

AGO-OVAR 2.21 / ENGOT-ov 18**SYNOPSIS**

TITEL	Eine prospektive, randomisierte klinische Prüfung der Phase III zur Prüfung von Carboplatin/Gemcitabin/ Bevacizumab vs. Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin/ Bevacizumab bei Patientinnen mit platinsensiblen rezidivierenden Ovarialkarzinom. Eine ENGOT/GCIG Studie.
SPONSOR	AGO Studiengruppe AGO Research GmbH
INTERNATIONALER STUDIENLEITER	Prof. Dr. med. Jacobus Pfisterer, Kiel, Deutschland
KLINISCHE PHASE	III
INDIKATION	Patientinnen mit einem ersten platinsensiblen rezidivierendem Ovarial- (EOC), Tuben- (FTC) oder Peritonealkarzinom (PPC), unabhängig von FIGO-Stadium oder histologischem Grad und Typ.
RATIONALE	<p>Die gegenwärtig beste Standardtherapie für Patientinnen mit platinsensiblen rezidivierendem Ovarialkarzinom (EOC) ist eine platinhaltige Chemotherapie wie Paclitaxel/Carboplatin, (ICON4 Collaborators, Lancet 361: 2099-2106 (2003), Gemcitabin/Carboplatin (Pfisterer et al, J Clin Oncol 24:4699-4707, 2006), pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD)/Carboplatin (Pujade-Lauraine et al, J Clin Oncol 28:3323-3329, 2010, Wagner et al, Br J Cancer 107(4):588-591, 2012) und Gemcitabin/ Carboplatin/Bevacizumab. (Aghajanian et al, J Clin Oncol 30:2039-2045, 2012).</p> <p>Bevacizumab hat als Monotherapie Wirkung beim rezidivierendem Ovarialkarzinom gezeigt (einarmige Studie) (Burger et al, J Clin Oncol 25:5165-5171, 2007), als Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel (Perren et al, N Eng J Med 365:2484-2496, 2011, Burger et al, N Engl J Med 365:2473-2483, 2011) und beim platin-sensiblen Rezidiv (Aghajanian et al, J Clin Oncol 30:2039-2045, 2012).</p> <p>Bisher wurden mehr als 2600 Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit Bevacizumab in Phase III-Studien behandelt [GOG 218, AGO-OVAR11/ICON7, AGO-OVAR2.15/AURELIA und OCEANS]. Die Behandlung wurde gut vertragen und das Sicherheitsprofil entsprach den Erfahrungen der Bevacizumab Therapie bei anderen Tumorarten, die in der Investigator's Brochure beschrieben sind. Es konnte gezeigt werden, dass eine Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab gut verträglich ist. Besonders gastrointestinale Perforationen wurden in der OCEANS-</p>

Studie nicht beobachtet. (Aghajanian et al, J Clin Oncol 30:2039-2045, 2012). Die Chemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin in Kombination mit Bevacizumab hatte eine signifikante Auswirkung auf das PFS mit einer HR von 0.48 (Aghajanian et al, J Clin Oncol 30:2039-2045, 2012). Die Ergebnisse einer aktuellen Phase II-Studie zeigen, dass eine Kombination von Carboplatin/pegyliertem liposomalem Doxorubicin mit Bevacizumab möglich ist (del Carmen et al, Gyn Oncol 126:369-374, 2012).

Bisher war Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin die Option mit dem besten therapeutischen Index für Patientinnen mit platin-sensiblem Rezidiv und Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab eine entscheidende Verbesserung des PFS gezeigt hat, stellt die Evaluation der besten platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab bei platin-sensiblem Rezidiv die Rationale für diese klinische Prüfung dar.

Die Frage, ob die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zur Chemotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin/Carboplatin einer Therapie mit Bevacizumab und Gemcitabin/Carboplatin überlegen ist, soll mit dieser klinischen Prüfung beantwortet werden.

STUDIENDESIGN	Eine prospektiv, offene, multinationale, randomisierte, zweiarmige, klinische Prüfung der Phase III zur Prüfung auf Überlegenheit.
RANDOMISIERUNG	<p>Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu den Behandlungsarmen und folgender Stratifizierungsfaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Platin-sensibles Intervall (6 -12 Monate vs. >12 Monate) ➤ im Fall einer Rezidiv-Operation: Resttumor (ja vs. nein); Im Fall, dass keine Rezidiv-Operation durchgeführt wurde, wird die Patientin der Gruppe „Resttumor = ja“ zugeordnet. ➤ vorhergehende antiangiogenetische Behandlung (z. B. anti-VEGF; ja vs. nein) ➤ Muttersprache in der jeweiligen Studiengruppe
ANZAHL DER PATIENTINNEN	654 Patientinnen (327 pro Arm).
ZIELPOPULATION	Volljährige Patientinnen mit Erstrezidiv eines platin-sensiblen Ovarial- (EOC),Tuben- (FTC) oder Peritonealkarzinom (PPC), unabhängig vom FIGO-Stadium, dem histologischen Grad und Typ.

STUDIENENDPUNKTE**Primärer Endpunkt:**

Der primäre Endpunkt dieser klinischen Prüfung ist die nach Einschätzung des Prüfers ermittelte progressionsfreie Überlebenszeit (PFS).

Sekundäre Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS)
- Biologisches progressionsfreies Überleben (PFS_{BIO}) mittels CA 125 nach den GCIG Kriterien
- Fragebögen zur Lebensqualität (QoL) mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28
- Sicherheit und Verträglichkeit

EINSCHLUSSKRITERIEN

1. Die schriftliche Einwilligung wurde nach Aufklärung und vor Beginn studienrelevanter Verfahren oder Behandlungen eingeholt.
2. Alter \geq 18 Jahre.
3. Histologisch gesicherte Diagnose des
 - epithelialen Ovarialkarzinom (einschließlich der Müllerschen Mischtumore) oder des
 - Tubenkarzinoms oder des
 - primären Peritonealkarzinoms.Alle FIGO Stadien, histologische Grade und Typen sind erlaubt.
4. Erstmaliges Wiederauftreten der Erkrankung > 6 Monate nach Erstlinientherapie mit platinbasierter Chemotherapie. In der Rezidivsituation ist bisher keine Chemotherapie durchgeführt. Die Patientinnen müssen die Erhaltungstherapie nach der Primärtherapie mit jeglicher anderen Antitumorthherapie einschließlich Bevacizumab mindestens 30 Tage vor Randomisierung beendet haben.
5. Patientinnen mit messbarer oder nicht messbarer Erkrankung (nach RECIST v1.1) oder nachweisbarer CA 125-Erhöhung (nach GCIG-Kriterien) oder histologisch gesicherte Diagnose des Rezidivs.
6. Im Falle einer radikalen Entfernung des Rezidivtumors müssen die Patientinnen zu einer zytotoxischen Chemotherapie innerhalb von 8 Wochen nach OP fähig sein. Die erste Dosis Bevacizumab kann in beiden Armen verschoben werden, wenn der Prüfarzt entscheidet, mit der Chemotherapie innerhalb von 4 Wochen nach der radikalen Tumorentfernung zu beginnen.
7. ECOG Status (PS) 0-2.
8. Lebenserwartung > 3 Monate.

-
9. Adäquate Knochenmarksfunktion (innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung)
- Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - Thrombozyten (PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Hämoglobin (Hb) ≥ 9.5 g/dL (Der Hämoglobinwert kann durch Transfusion oder Erythropoietin oder andere zugelassene hämatopoietischen Wachstumsfaktoren unterstützt werden.)
10. Adäquate Gerinnungswerte (innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung)
- Patientinnen, die keine Gerinnungshemmer einnehmen und eine International Normalized Ratio (INR) ≤ 1.5 und eine aktivierte partielle Thromoplastinzeit (aPTT) $\leq 1.5 \times$ ULN haben.
- Die Einnahme einer Dosis oraler oder parenteraler Antikoagulantien ist erlaubt, solange der INR oder das aPTT im therapeutischen Grenzbereich ist (nach den internen medizinischen Standards) und die Patientinnen mindestens 2 Wochen vor Randomisierung auf eine stabile Dosis Antikoagulantien eingestellt wurden.
11. Adäquate Leberfunktion (innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung)
- Serum-Bilirubin (BR) $\leq 2 \times$ ULN
 - Serum-Transaminasen $\leq 2.5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN bei Vorhandensein von Lebermetastasen)
12. Adäquate Nierenfunktion (innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung)
- Serum-Kreatinin < 1.6 mg/dL oder Kreatinin Clearance ≥ 40 mL/min
 - Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 40 ml/min (geschätzt oder errechnet nach Cockcroft-Gault- oder Jelliffe-Formel)
 - Urinteststreifen zur Bestimmung von Proteinurie $< 2+$. Wenn der Urinteststreifen einen Wert $\geq 2+$ anzeigt, muss durch einen 24 Stunden-Sammelurin < 1 g Protein nachgewiesen werden.
13. Normaler Blutdruck oder adäquat behandelter und kontrollierter Bluthochdruck (entweder systolisch ≤ 140 mmHg und/oder diastolisch ≤ 90 mmHg)
-

AUSSCHLUSSKRITERIEN

1. Nicht-epitheliale Tumore der Ovarien, Tuben oder des Peritoneums (z. B. Keimzelltumor).
2. Ovarialtumore mit niedrig malignem Potential (z.B. Borderline-Tumore).
3. Andere maligne Tumore in den letzten 5 Jahren vor Randomisierung, außer adäquat behandelte
 - carcinoma in situ des Zervix
 - und/oder basaler Hautzellenkrebs
 - und/oder nicht-melanöser Hautkrebs
 - und/oder carcinoma in situ der Brust
 - und/oder Endometriumkarzinom (FIGO-Stadium \leq IA).

Die Patientinnen können eine adjuvante Chemotherapie gegen andere maligne Tumore bekommen haben, z. B. bei Brust- oder Kolonkarzinom, wenn die Diagnose mehr als 5 Jahre vor Randomisierung gestellt wurde und es keinen Hinweis auf ein Rezidiv gibt.

4. Gleichzeitige Behandlung mit anderen Chemotherapeutika, jegliche andere Krebstherapie oder antineoplastische Hormontherapie oder gleichzeitige Radiotherapie während des Verlaufs der klinischen Prüfung (Hormonersatztherapie und steroidhaltige Antiemetika sind erlaubt).
5. Jede vorhergehende Radiotherapie des Abdomens oder des Beckens.
6. Behandlung mit jedem anderen Prüfmedikament oder Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung.
7. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder Bestandteile der Chemotherapie oder Bevacizumab, CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper.
8. Regelmäßige Einnahme von Aspirin (innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung) $>$ 325 mg/Tag.
9. Chirurgische Eingriffe (einschließlich offener Biopsie) innerhalb von 4 Wochen vor Gabe der ersten Dosis Bevacizumab (Bevacizumab kann beim ersten Zyklus der Chemotherapie ausgelassen werden). Es wird nachdrücklich empfohlen, dass zwischen dem Anlegen eines zentralvenösen Zugangs (CVADs) und der Beginn der Behandlung mit Bevacizumab 7 Tage liegen.
10. Geplante operative Eingriffe während der Behandlungsphase der klinischen Prüfung, einschließlich weiterer 4 Wochen als Auswaschphase für das Bevacizumab.

11. Abdominalen Fisteln oder gastrointestinale Perforation in Zusammenhang mit einer vorherigen VEGF-Therapie.
12. Derzeitiger klinisch relevanter Darmverschluss, einschließlich eines beginnenden Verschlusses, der auf die Grunderkrankung zurückzuführen ist.
13. Patientinnen mit nachgewiesener freier abdominaler Luft, die nicht auf eine Parazentese oder einen kürzlich durchgeführten chirurgischen Eingriff zurückzuführen ist.
14. Apoplexie (CVA), transiente ischämische Attacke (TIA) oder Subarachnoidalblutung (SAH) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.
15. Hypertensive Krise oder hypertensive Enzephalopathie in der Anamnese. Unkontrollierte Hypertonie (entweder ständig erhöhter systolischer Blutdruck > 140 mmHg und /oder diastolisch > 90 mmHg trotz antihypertensiver Therapie).
16. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich:
 - Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris ≤ 6 Monate vor Randomisierung
 - Kongestive Herzinsuffizienz (CHF) New York Heart Association (NYHA) ≥ Klasse II
 - schlecht kontrollierte Arrhythmie trotz Medikation (Patientinnen mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern können eingeschlossen werden)
 - Periphere Gefäßerkrankung Grad ≥ 3 (symptomatisch und die Aktivität des täglichen Lebens [ADL] beeinträchtigend, die eine Intervention oder Revision notwendig macht).
17. Links ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) unter dem unteren normalen Limit ermittelt durch ECHO/MUGA.
18. Signifikante traumatische Verletzung innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung.
19. Nachweis von Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Bei einem Verdacht auf Gehirnmetastasen ist ein CT/MRT des Gehirns innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung zwingend.
20. Anamnestisch bekannte Erkrankung des zentralen Nervensystems (CNS) außer, wenn diese mit der entsprechenden Standardtherapie behandelt wird, z. B. unkontrollierte Krampfanfälle.
21. Wundheilungsstörungen, bestehende Ulzerationen oder Knochenfrakturen. Patientinnen mit per sekunda Intentionen granulierten Inzisionen ohne Zeichen von fazialer Dehiszenz oder Infektionen können eingeschlossen werden; Wundkontrolle ist alle 3 Wochen erforderlich.

22. Anamnese oder Nachweis von thrombotischen oder hämorrhagischen Störungen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.
23. Anzeichen einer hämorrhagischen Diathese oder signifikanter Gerinnungsstörung (ohne therapeutische Koagulation).
24. Gebärfähige Frauen, die während der klinischen Prüfung und mindestens 6 Monate danach nicht zur adäquaten Verhütung bereit sind (orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar, Barrieremethoden in Verbindung mit Spermiziden oder operativer Sterilisation).
25. Schwangere oder stillende Frauen.
26. Hinweis auf andere Erkrankung, metabolische Dysfunktion, pathologische Befunde nach körperlicher Untersuchung oder Laboruntersuchungen, die den Verdacht einer Krankheit oder eines Zustandes nahe legen, welche eine Kontraindikation für den Gebrauch der Prüfmedikation darstellen oder die Patientin behandlungsbedingten Risiken aussetzt.
27. Antikoagulationstherapie mit Marcumar, Warfarin oder PTT-verlängerndes Heparin.

PRÜFPRODUKT
DOSIERUNG/ ROUTINE/
REGIME

Diese klinische Prüfung hat 2 Behandlungsarme mit folgenden unten definierten Chemotherapiekombinationen plus Bevacizumab bis zur im Protokoll definierten Progression oder anderer Gründe, die Behandlung zu beenden (z. B. intolerable Nebenwirkungen, Widerruf der Einwilligungserklärung oder andere Gründe). Die Patientinnen werden einem Studienarm zugeteilt (Randomisierung 1:1):

Arm 1 (Standardarm, q3w):

- Bevacizumab 15 mg/kg d1 (bis Progression oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen)
- Gemcitabin 1000 mg/m² d1 + d8 über 6 Zyklen
- Carboplatin AUC4 d1 über 6 Zyklen

Arm 2 (experimenteller Arm, q4w ⇒ q3w):

- Bevacizumab 10 mg/kg d1 + d15 q4w über 6 Zyklen
- PLD 30 mg/m² d1 über 6 Zyklen
- Carboplatin AUC5 d1 über 6 Zyklen

In Arm 2 wird Bevacizumab (15mg/kg q3w) als Erhaltungstherapie nach Beendigung der Chemotherapie bis zur Progression oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen gegeben.

In Arm 1 (Standardarm (Carboplatin/Gemcitabin)) wird Bevacizumab als Handelsware gegeben, da es sich um die zugelassene Standardtherapie in der Kombination mit Gemcitabin und Carboplatin handelt und die Kosten wer-

den erstattet. Deshalb wird Bevacizumab nicht gestellt.

Für Patientinnen in Arm 1, für die Bevacizumab nicht die Standardtherapie ist (z.B. vorherige antiangiogenetische Therapie), wird Bevacizumab als Studienware bereitgestellt.

Für Länder, in denen Bevacizumab bei Patientinnen mit platin-sensiblen rezidiviertem Ovarialkarzinom nicht zugelassen oder nicht erstattet werden kann, wird Bevacizumab gestellt.

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin ist Standardtherapie und wird daher nicht als Studienware bereitgestellt.

Im Arm 2 (experimenteller Arm (Carboplatin/pegyliertem liposomalem Doxorubicin)) wird Bevacizumab als Studienware bereitgestellt.

PLD in Kombination mit Carboplatin ist Standardtherapie und wird daher nicht als Studienware bereitgestellt.

DAUER DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Rekrutierung: N=654 Patientinnen über einen Zeitraum von 30 Monaten; 564 Ereignisse müssen für die primäre Analyse bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) beobachtet werden; diese werden ungefähr 56 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin erwartet. Die sekundäre Analyse zum Gesamtüberleben (OS) wird durchgeführt, nachdem die letzte randomisierte Patientin 30 Monate Nachbeobachtungszeit erreicht hat.

BEURTEILUNGEN

Wirksamkeit

Analyse des progressionsfreien Überlebens:

- Die Tumorbeurteilung beinhaltet eine gynäkologische Untersuchung, Ultraschall, CT oder MRT (bei Kontrastmittelallergie) des Beckens und Abdomens. Röntgen oder CT, (Beurteilung nach RECIST v. 1.1,) des Brustkorbs wird nur durchgeführt, wenn es klinisch angezeigt ist. Alle Folgeuntersuchungen sollen nach dem gleichen bildgebenden Verfahren durchgeführt werden.
 - Die Tumorbeurteilung wird beim Screening und danach alle 12 Wochen (gerechnet ab Tag 1 des 1. Zyklus) bis Progression oder nach mindestens 30 Monaten durchgeführt, je nachdem was zuerst eintritt. Es wird eine Klassifizierung in messbare oder nicht-messbare Läsionen beim Screening und bei jeder weiteren Untersuchung vorgenommen (nach lokalem Standard). Messbare Tumore werden nach den Kriterien gemäß RECIST v1.1 evaluiert. Die Methode, die beim Screening angewendet
-

wurde, soll bei allen Untersuchungen während der klinischen Prüfung angewendet werden, wenn es klinisch angezeigt ist. Bei Patientinnen ohne Resttumor muss nur bei Verdacht auf Progression ein CT oder MRT durchgeführt werden.

- Das Gesamtüberleben (OS) wird als Zeitspanne ab dem Tag der Randomisierung bis zum Tod definiert.
- Biologisches progressionsfreies Überleben (PFS_{BIO}) wird am Anstieg des CA 125-Wertes gemessen. CA 125 wird lokal analysiert und nach den GCIG Kriterien bewertet.

Sicherheit

Vor jeder Behandlung werden klinische Untersuchungen zur Sicherheit durchgeführt. Die Untersuchungen werden, wie in Tabelle 1A beschrieben, durchgeführt. Zusätzliche Untersuchungen können, wenn klinisch erforderlich, durchgeführt werden.

Körperliche Untersuchungen, Messung der Vitalzeichen, Laboruntersuchungen und Erhebung von unerwünschten Ereignissen (Grad 1–5) werden bei jedem Besuch durchgeführt. Die Anamnese einschließlich der Krankengeschichte, vorhergehende Krebsbehandlungen und ECOG werden ebenfalls erhoben.

Messung des LVEF mittels ECHO/MUGA wird bei Patientinnen, die mit PLD behandelt werden, durchgeführt. Es liegt im Ermessen des Prüfers weitere LVEF-Messungen durchzuführen.

Klinische- und Laborbefunde werden als AEs berichtet und nach NCI-CTC AE Version 4.03 bewertet.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30- und QLQ-OV28-Fragebögen werden in dieser klinischen Prüfung eingesetzt. Die Fragebögen sollten bei der Baseline, danach alle 12 Wochen bis zur durch den Prüfer ermittelten Progression und danach bei jedem Besuch bis zum 5-Jahres-Follow-Up oder bis zum Tod, was immer zuerst auftritt, von den Patientinnen ausgefüllt werden.

FALLZAHLKALKULATION / STATISTISCHE ANALYSE

Das primäre Zielkriterium ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Unter der Annahme einer konstanten Rekrutierungsrate von 30 Monaten und einer 30 monatigen Follow-up Zeit nach Randomisierung der letzten Patientin müssen N=654 Patientinnen (327 je Arm) rekrutiert werden, um mit einer Power von 80% (zweiseitiger log-rank Test; Signifikanzniveau 5%; einschließlich 15 % exponentialverteilter drop-out Zeiten) eine Veränderung von 26.6% des medianen PFS von 12.4 Monaten im Kontrollarm zu

15.7 Monaten im experimentellen Arm (Hazard ratio: 0.79) nachzuweisen. Die primäre Analyse wird deshalb zu dem Zeitpunkt durchgeführt, an dem N=564 Progressionen in der ITT Population stattgefunden haben. Die primären Hypothesen lauten: H_0 : HR=1 versus H_1 : HR \leq 0.79.

Primäre Analyse

Zur Analyse des primären Endpunkts wird ein zweiseitiger stratifizierter log-rank Test zum Alphaniveau 5% durchgeführt, wenn 564 Progressionen aufgetreten sind. Kaplan-Meier Schätzer werden für das mediane PFS mit korrespondierenden 95 % Konfidenzintervall (KI) berichtet. Das Hazard Ratio mit 95% KI wird mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Regressions Modell berechnet.

Sekundäre Analysen

Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit von Randomisation bis zum Tod gleich welcher Ursache. Das Hazard- ratio (HR) wird mit 95 % Konfidenzintervall (KI) für den sekundären Endpunkt OS mit Hilfe eines stratifizierten Cox Regressionsmodell berechnet. Kaplan-Meier Schätzer für das mediane OS und korrespondierende 95% KIs werden ebenfalls berechnet.

Das Hazard Ratio (HR) für den sekundären Endpunkt biologisches progressionsfreies Überleben (PFS_{bio}) und korrespondierendem 95% KI wird ebenfalls berechnet mit Hilfe eines stratifizierten Cox Regressionsmodells, Kaplan-Meier Schätzer für das mediane PFS_{bio} und korrespondierende 95% KI werden berechnet.

Weitere Cox Modelle dienen der Untersuchung klinisch relevanter Baseline-Kovariaten im Hinblick auf das PFS und das OS wie der deskriptiven Analyse verschiedener Subgruppen, wie z. B. im Hinblick auf den Status der vorherigen angiogenen Behandlung.

Die Lebensqualität (QoL), erfasst durch die Scores EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28, wird deskriptiv analysiert im Hinblick auf Unterschiede beider Arme.

Safety Analysen:

Diese Analysen werden auf Basis der Safety Population durchgeführt. Die Sicherheitsparameter werden pro Patient gelistet. Deskriptive Analysen stellen Indizesraten für alle (schwerwiegenden) Nebenwirkungsereignisse zu Verfügung.

Analyse Populationen

Die Intent-to-treat (ITT) Population wird definiert als diejenige, in der alle Patienten entsprechend des Randomisationsergebnisses ausgewertet werden, unabhängig davon

welche Therapie sie tatsächlich erhalten haben.

Die Per-Protocol (PP) Population wird definiert als diejenige der Patientinnen der ITT-Population, die ausreichende Behandlungsexposition und keine schwerwiegenden Protokollverletzungen hatten.

Die Safety Population schließt alle Patientinnen ein, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 1A: ÜBERSICHT: Zeitplan der Untersuchungen

Tag	Screening	Baseline	Behandlung						Erhaltungstherapie	Nachbeobachtung		
	Tage vor Randomisierung ¹		(je nach Behandlungsarm ± 3 Tage)						Besuche alle 21 Tage ± 3 Tage	Sicherheits-Follow-Up ¹⁶	Follow-up 6-monatlich ¹⁷ (± 14 Tage)	
	-28 - -8	-7 - 0	Zyklus 1 ²	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6				
			1	1	1	1	1	1				
Bevacizumab ^{3,4}			X ⁵	X	X	X	X	X	X	X		
Gemcitabin/Carboplatin ⁴			X	X	X	X	X	X	X			
PLD/Carboplatin ⁴			X	X	X	X	X	X	X			
Randomisierung		X ¹										
Aufklärung / Einholung der Einwilligungserklärung	X	X										
Demographische Daten	X											
Anamnese	X											
Körperliche Untersuchung		X	X ⁶	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vitalzeichen/Blutdruck		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECOG		X	X ⁶	X	X	X	X	X	X	X	X	
Laboratoruntersuchungen ⁷	X		X ⁶	X	X	X	X	X	X	X	X	
Koagulation ⁷	X											
Urinanalyse ⁸	X		X ⁶	X	X	X	X	X	X	X		
Schwangerschaftstest ⁹	X											
CA 125 ¹⁰	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tumorbeurteilung	X ¹¹		alle 12 Wochen (± 7 Tage) bis Progression ¹²								X	
Röntgen	X ¹³											
EKG	X		falls klinisch indiziert									
LVEF ¹⁴	X		alle 12 Wochen							X		
Begleitmedikation			X	X	X	X	X	X	X	X		
unerwünschte Ereignisse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bestimmung d. Lebensqualität ¹⁵		X	alle 12 Wochen							X	X	

1. Randomisierung ist an Tag 0.
2. Tag 1 von Zyklus 1 sollte innerhalb von 14 Tagen nach Randomisierung sein.
3. Nach Beendigung der Chemotherapie: Patientinnen beider Studienarme werden weiter alle 3 Wochen mit Bevacizumab behandelt.
4. **Standardarm (Arm 1):** Bevacizumab 15 mg/kg d1, q3w, Gemcitabin 1000 mg/m² d1+8, q3w, 6 Zyklen; Carboplatin AUC4, d1, 30 min, q3w, 6 Zyklen
experimenteller Arm (Arm 2): Bevacizumab 10 mg/kg d1+15, q4w, in Kombination mit PLD 30 mg/m² d1, q4w, 6 Zyklen; Carboplatin AUC5, d1, q4w, 30 min, 6 Zyklen; die Bevacizumab-Erhaltungstherapie wird auf 15 mg/kg d1; q3w geändert.
Beide Arme: bis zur wie im Protokoll definierten Progression, und/oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen (je nach dem welches früher eintritt)
5. Bevacizumab kann im ersten Zyklus ausgelassen werden, wenn die Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach OP beginnt. Die Chemotherapie muss innerhalb von 8 Wochen nach OP gestartet werden.
6. Untersuchungen müssen nicht wiederholt werden, wenn sie für die Baseline durchgeführt wurden und die Befunde nicht älter als 7 Tage sind.
7. Laboruntersuchungen werden nach lokalem Standard durchgeführt (innerhalb von 3 Tagen vor der Behandlung).
8. Ergebnisse des Urintests (und/oder 24-Std.-Sammelurin) müssen vor jeder Gabe von Bevacizumab vorliegen.
9. Schwangerschaftstests sind nur für Frauen im gebärfähigen Alter erforderlich (innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Behandlung).
10. Während der Baseline und alle 3 oder 4 Wochen während der Behandlungsphase; danach alle 3 Monate bis mindestens 30 Monate.
11. Die erste Tumorbeurteilung für diese klinische Prüfung sollte nicht mehr als 28 Tage vor Randomisierung stattfinden.
12. Die Tumorbeurteilung mittels gynäkologischer Untersuchung, einschließlich Ultraschalluntersuchung soll alle 12 Wochen beginnend vor Tag 1 des Zyklus 1 bis Progression oder bis 30 Monate (was zuerst zutrifft) durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Tumorbeurteilung müssen vor dem nächsten geplanten Zyklus vorliegen, um eine Progression auszuschließen. CT (oder MRT bei Kontrastmittelallergie) des Beckens und Abdomens. Therapieerfolg wird nur ermittelt, wenn klinisch indiziert. Alle Folgeuntersuchungen sollen mit der gleichen Methode durchgeführt werden. Patientinnen ohne Resttumor benötigen kein CT oder MRT, nur bei Verdacht auf Progression.
13. Wenn die Röntgenaufnahmen des Brustkorbs beim Screening Metastasen im Thorax zeigen, kann ein CT durchgeführt werden und nach RECIST v1.1 Kriterien bewertet werden.
14. LVEF sollte durch ECHO/MUGA innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung ermittelt werden und danach alle 12 Wochen bei Patientinnen, die in den PLD-Arm randomisiert wurden, und ebenfalls bei dem Sicherheits-Follow-up.
15. Ausfüllen der Lebensqualitätsfragebögen (EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28) bei Baseline und dann alle 12 Wochen bis zur durch den Prüfer ermittelten Progression und danach bei jedem Besuch bis zum 5-Jahres-Follow-Up oder bis zum Tod, was immer zuerst auftritt.
16. Das Sicherheits-Follow-up soll vor dem Beginn einer neuen Therapie durchgeführt werden oder falls erforderlich 4 Wochen (\pm 7 Tage) nach der letzten Dosis Bevacizumab, je nach dem was früher zutrifft.
17. Follow-ups unabhängig vom Status der Erkrankung sollen alle 6 Monate bis 5 Jahre nach Beginn der Studientherapie durchgeführt werden, um das Überleben und die Ovarialkarzinom Therapie zu dokumentieren.