

AGO-OVAR 2.32**DEUTSCHSPRACHIGE SYNOPSE**

TITEL	Trabectedin/PLD versus Fortführung einer platinbasierten Chemotherapie bei Patientinnen mit stabilisierter Erkrankung aber ohne Symptombenefit unter platinbasierter Chemotherapie beim Ovarialkarzinomrezidiv. (Protokoll-ID: AGO-OVAR 2.32).
SPONSOR	AGO Research GmbH, Wiesbaden/Essen
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG	Prof. Dr. med. Felix Hilpert, Hamburg
MEDIZINISCHER KOORDINATOR	Prof. Dr. med. Dominik Denschlag, Bad Homburg
BIOMETRIE	Darja Tutschkow, KKS Marburg
INDIKATION	Rezidivierendes epitheliales Ovarial- oder Tubenkarzinom sowie extraovarielle serös-papilläre Karzinome.
RATIONALE	<p>Die Mehrzahl der Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahren ihr Rezidiv nach einer platinhaltigen Chemotherapie. Für Patientinnen, die ein langes behandlungsfreies Intervall nach Platin (TFIp) oder ein angemessenes Ansprechen nach der vorherigen platinhaltigen Chemotherapie haben, ist die Wahl der Behandlung eine platinhaltige Reinduktionstherapie mit oder ohne Bevacizumab.</p> <p>Patientinnen, die nur eine stabile Erkrankung während der initialen Phase der platinhaltigen Reinduktionstherapie für das Ovarialkarzinomrezidiv aufweisen, erreichen ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von nur fünf Monaten (Daten aus der AGO-Metadatenbank) und nur selten einen symptomatischen Nutzen hinsichtlich reduzierter abdominaler/gastrointestinaler Schmerzen/Beschwerden, dem häufigsten Symptom beim rezidivierten Ovarialkarzinom (ROC).</p> <p>Die Kombination aus Trabectedin und pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) ist beim platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv effektiver als eine Mono-PLD-Therapie und eine geeignete Alternative zur platinhaltigen Chemotherapie, besonders beim Ovarialkarzinomrezidiv mit einem TFIp von 6 bis 12 Monaten.</p> <p>Das Ziel dieser klinischen Prüfung ist die Evaluierung, ob ein früher Wechsel zu Trabectedin/PLD nach drei Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie bei Patientinnen mit einer stabilen Erkrankung hinsichtlich des symptomatischen Nutzens effektiver ist als die Standardbehandlung mit einer Komplettierung der platinhaltigen Chemotherapie. Der symptomatische Nutzen ist dabei definiert durch die minimale klinisch bedeutende Differenz von 10 Punkten auf der abdominalen/gastrointestinalen Symptom-Skala des EORTC QLQ-OV28 Moduls. Zusätzlich</p>

	werden andere sekundäre Endpunkte wie die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Lebensqualität (time until definitive deterioration; TUDD), die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten, das Gesamtüberleben und die Ansprechrate evaluiert.
STUDIENDESIGN	Offene, prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie.
ANZAHL DER PATIENTINNEN/PRÜFSTELLEN	Circa 330 Patientinnen aus ca. 30 deutschen Prüfstellen sollen in dieser klinischen Prüfung randomisiert werden.
ZIELPOPULATION	Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom und einer Stabilisierung der Erkrankung nach drei Zyklen einer platinhaltigen Reinduktionstherapie.
STUDIENENDPUNKTE/ ZIELKRITERIEN	<p><u>Evaluation der Wirksamkeit</u></p> <p>Primärer Studienendpunkt:</p> <p>Anteil von Patientinnen mit einem symptomatischen Nutzen, definiert als eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte des abdominalen/gastrointestinalen Symptom-Scores gemäß EORTC QLQ-OV28 (Wertebereich 0-100) ausgehend von der Baseline, 8 oder 9 Wochen nach Randomisierung.</p> <p>Sekundäre Studienendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Lebensqualität (time until definitive deterioration; TUDD) • Progressionsfreies Überleben (progression-free survival; PFS) gemäß RECIST v1.1 und Rate des progressionsfreien Überlebens nach 6 Monaten • Ansprechen gemäß RECIST v1.1 und CA-125 (GCIG-Kriterien) • Ansprechrate gemäß RECIST v1.1 (response rate; RR), definiert als Anteil der Patientinnen, die ein vollständiges (complete response; CR) oder ein partielles Ansprechen (partial response; PR), definiert als bestes Gesamtansprechen, aufweisen • Veränderungen im allgemeinen Gesundheitszustand anhand des EORTC QLQ-C30 von Baseline bis zum Therapieende • Gesamtüberleben (overall survival; OS) • Veränderungen beim abdominalen/gastrointestinalen Symptom-Score gemäß EORTC QLQ-OV28 von der Baseline bis 8 oder 9 Wochen nach Randomisierung und bis zum Therapieende <p><u>Evaluation der Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen mittels NCI CTCAE- und PRO-CTCAE-Kriterien

EINSCHLUSS-
KRITERIEN

1. Volljährige Patientinnen bei der Unterschrift der Einwilligungserklärung (mindestens 18 Jahre).
2. Histologisch bestätigte Diagnose des Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms.
3. Messbare oder nicht-messbare Erkrankung (gemäß RECIST v1.1) oder Erkrankung mit CA-125 (gemäß GCIG-Kriterien) oder histologisch bestätigte Diagnose des Rezidivs.
4. Platinfreies Therapieintervall (TFIp) > 6 Monate vor Zyklus 1 Tag 1 der Reinduktionstherapie.
5. Stabilisierung der Erkrankung ohne Remission oder Progression gemäß RECIST- oder GCIG-Kriterien nach drei Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie für das Ovarialkarzinomrezidiv.
6. Symptomatische Erkrankung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung mit mehr als 15 Punkten auf der abdominalen/gastrointestinalen Symptom-Skala (EORTC QLQ-OV28).
7. Vollständiges Ausfüllen des EORTC QLQ-OV28 Fragebogens zur Baseline innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn.
8. Die Patientinnen sollten zuvor bereits ein Taxan-Derivat erhalten haben.
9. ECOG Performance Status ≤ 2 .
10. Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen.
11. Adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion:
 - Anzahl absoluter Neutrophile (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Hämoglobin $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
 - Serum-Kreatinin $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ oder $\leq 132.6 \mu\text{mol/L}$ oder Kreatinin-Clearance $\geq 60 \text{ mL/min}$
 - Kreatinin-Phosphokinase (CPK) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (oberer Normalwert)
 - Serum-Transaminasen (AST/SGOT und ALT/SGPT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$, wenn Lebermetastasen vorhanden sind)
 - Alkalische Phosphatase (ALP) $\leq 2.5 \text{ ULN}$
 - Gesamt-Bilirubin $\leq \text{ULN}$
 - Albumin $\geq 25 \text{ g/L}$
12. Teilnahme am Aufklärungsgespräch, vollständiges Verstehen der Bedeutungen und Bedingungen des Prüfplans sowie eigenhändige Unterschrift auf der Einwilligungserklärung vor Beginn der studienbezogenen Maßnahmen.
13. Geografische Verfügbarkeit für die Behandlung und die Nachbeobachtung.
14. Für Frauen im gebärfähigen Alter: Einverständnis enthalten zu bleiben (Verzicht auf heterosexuellen vaginalen Geschlechtsverkehr) oder Anwendung einer adäquaten Verhütungsmethode mit einer Fehlerrate < 1% pro Jahr während der Studienbehandlung und für mindestens 6 Monate nach letzter Dosis der Chemotherapie. Eine Frau wird als im gebärfähigen Alter angesehen, wenn sie postmenarchal ist, noch nicht die Menopause erreicht hat (≥ 12 zusammenhängende Monate mit Amenorrhoe mit keiner anderen identifizierbaren

Ursache als Menopause) und sich nicht einer Sterilisation unterzogen hat (Entfernung der Eierstöcke, der Eileiter und/oder des Uterus). Beispiele für Verhütungsmethoden mit einer Fehlerrate < 1% pro Jahr beinhalten bilaterale Sterilisation, und/oder Okklusion der Tuben, männliche Sterilisation, uterine Produkte, normal- und niedrigdosierte kombinierte orale Pille plus Kondom oder Cerazette (Desogestrel) plus Kondom. Cerazette ist derzeit die einzige hochwirksame Pille auf progesteronbasis. Die Verlässlichkeit der sexuellen Abstinenz als Verhütungsmethode sollte im Hinblick auf die Dauer der Studie und der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Patientin bewertet werden. Periodische Abstinenz (z.B. nach Kalender, Eisprung, symptothermale Methode oder Post-Ovulationsmethoden) und Coitus interruptus sind keine akzeptablen Methoden.

AUSSCHLUSS-KRITERIEN

1. Ovarialkarzinome mit niedrigmalignem Potential (z.B. Borderline-Tumore).
2. Nicht-epitheliale Ovarialkarzinome (Mixed-Muellerian-Tumore sind erlaubt).
3. Patientinnen mit einem objektiven Ansprechen im Sinne einer partiellen oder vollständigen Remission oder anderenfalls einer Progression gemäß der RECIST- oder GCIIG-Kriterien nach drei Zyklen der platinhaltigen Reduktionstherapie.
4. Patientinnen, die bereits eine Radiotherapie für ihre Erkrankung erhalten haben.
5. Kongestive Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation > 2 (auch medizinische kontrolliert) in der Anamnese.
6. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monaten (dokumentiert oder im Elektrokardiogramm/EKG nachgewiesen).
7. Arrhythmien im Vorhof oder ventrikulär in der Anamnese.
8.
 - Beeinträchtigte Leberfunktion, Hyperbilirubinämie, Serum-Kreatinin > 1,5 mg/dL oder > 132,6 µmol/L oder Kreatinin-Clearance < 60 mL/min, linksventrikuläre Auswurf-fraktion < 45 %.
9. Schwere bestehende und unkontrollierte Infektionen.
10. Gleichzeitige schwerwiegende medizinische Probleme, die nicht im Zusammenhang mit der Malignität stehen und sich signifikant auf die Durchführbarkeit der Studie auswirken oder für die Patientin ein zu hohes Risiko bzw. eine Verminderung der Lebensqualität bedeutet.
11. Patientinnen mit einer bekannten Überempfindlichkeit hinsichtlich der aktiven Substanzen oder deren Bestandteile des Trabectedin oder PLD oder Patientinnen mit einer bekannten Überempfindlichkeit hinsichtlich einer der aktiven Substanzen oder deren Bestandteile in der platinhaltigen Chemotherapie wie sie in der jeweiligen Fachinformation beschrieben sind.

	<p>12. Patientinnen, die ein potentielles Risiko hinsichtlich der Gegenanzeigen, Warnhinweisen oder Wechselwirkungen, die in den Fachinformationen des jeweiligen Chemotherapeutikums genannt werden, dürfen in diese klinische Prüfung nicht eingeschlossen werden.</p> <p>13. Patientinnen, die Kontraindikation gegenüber der CT-Untersuchung (MRT; im Falle einer Kontrastmittelallergie) aufweisen, dürfen an der Studie nicht teilnehmen.</p> <p>14. Gebärfähige Frauen, die keine hoch effektive Verhütungsmethode benutzen.</p> <p>15. Schwangerschaft oder Stillen.</p>
STUDIENMEDIKATION	Handelsware mit entsprechendem Label.
DARREICHUNGSFORM UND DOSIERUNG	<p>Trabectedin/PLD via zentralem intravenösem Zugang (PORT oder CVC); Trabectedin 1.1 mg/m² und PLD 30 mg/m² q3d21.</p> <p>Im anderen Behandlungsarm wird die platinhaltige Chemotherapie nach lokalem Standard weitergeführt.</p> <p>Prophylaktische Medikation nach lokalem Standard und entsprechend der aktuellen Fachinformationen.</p>
KRITERIEN FÜR DOSISMODIFIKATION	Trabectedin/PLD gemäß Zulassung und platinhaltige Chemotherapie nach lokalem Standard und entsprechend der aktuellen Fachinformationen.
STUDIENDAUER	Die Rekrutierungsdauer wird mit ca. 24-30 Monaten erwartet und es folgt eine Nachbeobachtung von ungefähr 24 Monaten für jede Patientin.
RANDOMISIERUNG	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme.
STATISTISCHE METHODEN	<p>Die Null-Hypothese "kein Unterschied für den primären Endpunkt zwischen beiden Gruppen" wird gegen die alternative Hypothese "Unterschied im primären Endpunkt zwischen beiden Gruppen" mittels eines zweiseitigen Signifikanzlevels von 5% unter der Verwendung des Chi-Quadrat-Tests untersucht.</p> <p>Die bestätigende Analyse des primären Studienendpunkts wird für die intent-to-treat-Population und zusätzlich für die per-protocol-Population als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte werden mittels entsprechender statistischer Methoden ausgewertet. Die Sicherheitsdaten werden unter Verwendung deskriptiver statistischer Methoden zusammengefasst.</p>

TABELLE 1: ZEITPLAN DER UNTERSUCHUNGEN

Woche oder Zyklus	BASELINE		BEHANDLUNGSZEITRAUM	ENDE DER BEHANDLUNG	NACHBEOBACHTUNG NACH THERAPIENEDE	
	-2	-1			Sicherheits-Nachbeobachtung ²	Wirksamkeits-Nachbeobachtung ³
Tag	-14 bis 1	-7 bis 1	Tag1 = Tag 1 des 1. Zyklus; Besuche alle 21 oder 28 Tage ¹	± 3 Tage	± 7 Tage	3-monatlich (± 14 Tage)
Patienteneinwilligung ⁴	X					
Randomisierung		X				
Demografie	X					
Anamnese	X					
Körperliche Untersuchung; Gewicht / Größe (nur bei Baseline) ⁵		X	Tag 1 in jedem Zyklus vor Therapiegabe	X	X	
Ein- und Ausschlusskriterien		X				
ECOG Performance Status		X	Tag 1 in jedem Zyklus vor Therapiegabe	X	X	
Vitalzeichen ⁶		X	Tag 1 in jedem Zyklus vor Therapiegabe	X	X	
Ruhe-EKG (12-Kanal)	X		falls klinisch indiziert		falls klinisch indiziert	
LVEF/ECHO	X		falls klinisch indiziert ⁷			
Laboruntersuchungen ⁸		X	Tag 1 in jedem Zyklus vor Therapiegabe	X	X	
Schwangerschaftstest (wenn zutreffend) ⁹		X	Tag 1 in jedem Zyklus vor Therapiegabe			
Tumorbeurteilung ¹⁰	X		alle 12 Wochen			X
CA-125 ¹¹		X	alle 12 Wochen	X	X	X
PRO-CTCAE und Lebensqualitätsfragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28) ¹²		X	Tag 1 in jedem Zyklus vor Therapiegabe	X	X	X

Begleitmedikation		X	X	Tag 1 jedes Zyklus vor Therapiegabe	X	X	X
Nebenwirkungen ¹³		X	X	Tag 1 jedes Zyklus vor Therapiegabe	X	X	
Verabreichung der Therapie ¹⁴				X			

1. Tag 1 des 1. Zyklus sollte nicht später als 3 bis 4 Wochen nach Zyklus 3 Tag 1 der Reinduktionstherapie sein und innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung.
2. Unabhängig vom Grund sollten die Patientinnen einen Sicherheits-Nachbeobachtungsbesuch vor dem Start einer neuen Antikrebs-Therapie, oder wenn möglich 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Therapiedosis in der Studie haben, je nachdem, was zuerst auftritt.
3. Wirksamkeits-Nachbeobachtungsbesuche unabhängig vom Krankheitsstatus sollten alle 3 Monate für die folgenden 24 Monate nach letzter Therapiedosis in der Studie stattfinden.
4. Die Einwilligungserklärung muss nach Gabe des 3. Zyklus der Reinduktionstherapie unterzeichnet werden, bevor die Baselineuntersuchungen durchgeführt werden.
5. Eine körperliche Untersuchung umfasst die Feststellung des Allgemeinzustandes, und die Untersuchung des Atmungsapparates, Herz-Kreislauf-Systems, Abdomens, Beckens, der Haut, Hals und Kopf, der Lymphknoten, des Bewegungsapparates (inklusive Rücken und Extremitäten) und des Nervensystems.
6. Vitalparameter einschließlich Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur.
7. Während der Behandlungsphase sollte ein LVEF/ECHO nur durchgeführt werden, wenn klinisch indiziert und die Patientin PLD erhält.
8. Hämatologie: komplettes Blutbild inklusive Differentialblutbild.
Serum-Biochemie: ALT (Alanin-Transaminase), AST (Aspartat-Transaminase), ALP (alkalische Phosphatase), Gesamt-Bilirubin, Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance, Kreatinin-Phosphokinase, Albumin.
Laboruntersuchungen müssen wiederholt werden, wenn die Untersuchungen zur Baseline mehr als 7 Tage vor Therapiebeginn liegen.
Für Patientinnen, die mit Trabectedin behandelt werden: Bilirubin, AST, ALT und Kreatinin-Phosphokinase müssen in den ersten zwei Zyklen wöchentlich und speziell an Tag 1 des 2. Zyklus vor der Behandlung analysiert werden.
9. Ein Schwangerschaftstest ist nur bei Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP) beim Screening/zur Baseline notwendig (innerhalb von 7 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1). Nach Randomisierung wird zu jedem Zyklus und bei Beendigung der Therapie ein Urin-Schwangerschaftstest durchgeführt. Ist der Urin-Schwangerschaftstest positiv, muss dieser durch einen Serum-Schwangerschaftstest bestätigt werden.
10. Bildgebende Verfahren mittels Computertomografie (CT) werden in der Baseline und vom Zeitpunkt der Randomisierung alle 12 Wochen ± 7 Tage bis zum Progress oder bis zu 24 Monate (je nachdem, was zuerst eintritt) mit demselben bildgebendem Verfahren, welches beim Screening benutzt wurde (MRT nur im Falle einer Kontrastmittelallergie), durchgeführt. Die Ergebnisse der Tumorbeurteilung müssen vor dem nächsten Zyklus vorliegen, um eine Krankheitsprogression auszuschließen (Auswertung mittels RECIST v1.1).
11. CA-125 wird zur Baseline und dann alle 12 Wochen bis zur Progression bestimmt. Zusätzliche Messungen liegen in der Verantwortung des Prüfarztes.
12. Lebensqualitätsfragebögen (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28) sowie PRO-CTCAE sollten zur Baseline und dann jeden Tag 1 eines jeden Zyklus bis zur Krankheitsprogression (PD) ausgefüllt werden. Die Fragebögen sollten am gleichen Tag wie die Tumorbeurteilung ausgefüllt werden, jedoch bevor diese oder eine andere studienspezifische Maßnahme bzw. die Therapiegabe durchgeführt wird.
13. Alle Nebenwirkungen nach Studienbeginn (Datum auf der Einwilligungserklärung) werden bis 30 Tage nach letzter Gabe der Medikation in dieser Studie dokumentiert gemäß NCICTCAE v5.0..
14. Gemäß den Angaben in der jeweils aktuellen Version der Fachinformation.