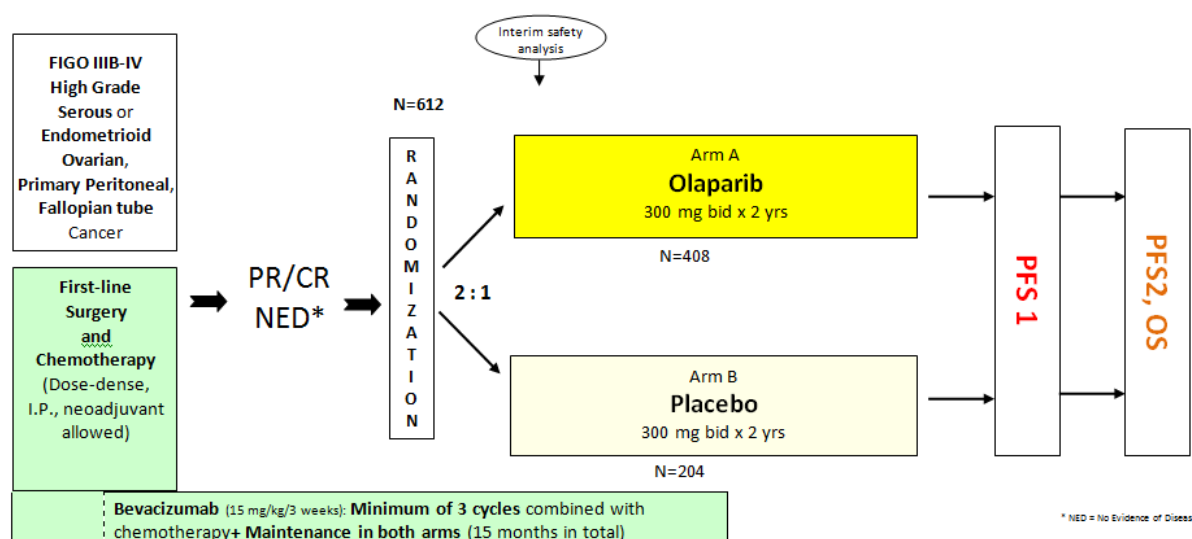


AGO-OVAR 20 / PAOLA-1**Deutsche SYNOPSE**

TITEL	Randomisierte, doppel-blinde, Phase III-Studie mit Olaparib vs. Placebo bei Patientinnen mit fortgeschrittenem FIGO IIIB-IV high-grade serösem oder endometrioidem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom in der Erstlinientherapie in der Kombination mit einer platin-taxan-bevacizumab-haltigen Chemotherapie und Bevacizumab als Erhaltungstherapie. PAOLA-1: <u>P</u> latin, <u>A</u> vastin und <u>O</u> laparib in der 1. Linie
SPONSOR	ARCAGY-GINECO, Paris, Frankreich
INTERNATIONALER STUDIENLEITER	Prof. Isabelle Ray-Coquard, Lyon, Frankreich
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG (LKP)	Dr. med. Philipp Harter, Essen, Deutschland
ANZAHL DER PATIENTINNEN & TEILNEHMENDE ZENTREN	<u>Europa:</u> 612 Patientinnen in ca. 200 Zentren <u>Spezielle japanische Kohorte:</u> 24 zusätzliche Patientinnen in ca. 10 Zentren
VERSION DES AKTUELLEN PRÜFPLANS	Version 3.0 vom 15.02.2016
INDIKATION	Patientinnen mit fortgeschrittenem FIGO IIIB-IV high-grade serösem oder endometrioiden Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinom behandelt mit der Standard-Erstlinientherapie in der Kombination mit einer platin-taxan-bevacizumab-haltigen Chemotherapie und Bevacizumab als Erhaltungstherapie
STUDIENDESIGN	Randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Phase III-Studie



STUDIENKALENDER

Studienstart: Q1 2015

Rekrutierungszeitraum: 18 Monate

Behandlungszeitraum: 24 Monate

geschätztes Behandlungsende der letzten Patientin: Q3 2018

geschätzter Zeitpunkt des letzten Follow-up: Q3 2021

STUDIENENDPUNKTE**Primärer Endpunkt:**

Ermittlung der Wirksamkeit mittels des progressionsfreie Überlebens (PSF1) basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes gemäß den modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST Version 1.1) für die Erhaltungstherapie mit Olaparib im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit high-grade Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom, die ein klinisch vollständiges oder teilweises Ansprechen nach der Erstlinien-, platin-taxan-haltigen Chemotherapie und Bevacizumab zeigen, und bei denen eine nachfolgende Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bis zu 15 Monaten geplant ist.

Sekundäre Endpunkte:

1. Evaluierung von:

- Zeit bis zum frühesten Progress nach RECIST oder CA-125 oder Tod
- Zeit von der Randomisierung bis zur ersten anschließenden Therapie oder Tod (TFST)
- Zeit von der Randomisierung bis zum zweiten Progress (PFS2)
- Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten anschließenden Therapie oder Tod (TSST)
- Gesamtüberleben (OS)

2. Beurteilung der Sicherheit und der Verträglichkeit von Olaparib in der Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo.

3. Vergleich der Wirkungen von Olaparib in der Erhaltungstherapie zu Placebo in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) und der „patient reported outcomes“ (PROs), unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz.

4. Bewertung der Wirkung dieser Behandlung und des Ressourcenverbrauchs bei der Erkrankung.

Explorative Endpunkte:

1. Untersuchung von vorher geplanten Subgruppenauswertungen für die Wirksamkeit (PFS1 & OS) basierend auf den relevanten potentiellen prognostischen Faktoren inkl. der Stratifizierungsfaktoren.

2. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den geriatrischen Beurteilungen sowie der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olaparib gegenüber Placebo bei Patientinnen ≥ 70 Jahre.
3. Untersuchung der Wirksamkeit von Olaparib bei der Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS), angepasst an den Einfluss von spontanen Therapiewechseln (außerhalb des Studiendesigns) zu Polyadenosine 5'diphosphoribose [poly (ADP ribose)] Polymerization (PARP) Inhibitoren oder anderen potentiell aktiven Prüfsubstanzen.
4. Biologische Biomarkerauswertung: Bestimmung der Häufigkeit von somatischen BRCA-Mutationen (sBRCAm) in Tumorproben und Vergleich dieser mit dem Keimbahn-BRCA-Mutationsstatus (gBRCAm). Bestimmung einer homologen Rekombination (HR)-Mangel-Signatur bezogen auf die Wirkung von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab.
5. Untersuchung, ob resistente Mechanismen vom Olaparib durch die Auswertung von Tumor- und Blutproben identifiziert werden können – archivierte Tumorproben und Blutproben zur Baseline (verbindlich), Tumorbiopsie und Blutproben bei einem Progress (optional).
6. Künftige exploratorische Forschung zu Faktoren, die das Ansprechen der Studienbehandlung beeinflussen können (wobei das Ansprechen breit definiert ist und die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit einschließt) und die an den gesammelten, archivierten Tumorproben durchgeführt werden können, welche für den Einschluss in die Studie vorgeschrieben waren, oder an den optionalen Tumorbiopsieproben, die während des Studienverlaufs gewonnen wurden.
7. Sammlung und Aufbewahrung von DNA (gemäß den lokalen und ethischen Vorschriften jedes Landes) für zukünftige exploratorische Forschung an den Genen/genetischen Variationen, die einen Einfluss auf das Ansprechen der Studienbehandlung haben (z.B. Verteilung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit) und/oder die Prädisposition für die Erkrankung beeinflussen können.

EINSCHLUSSKRITERIEN

1. Patientin muss ≥ 18 Jahre sein.
 2. Unterschriebene Patienteninformation und die Fähigkeit, die Behandlung und das Follow-Up einhalten zu können.
 3. Patientinnen mit neu diagnostiziertem
 - Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom und/oder Tubenkarzinom,
 - histologisch bestätigt (basierend auf dem lokalen histo-pathologischen Befund):
 - high-grade serös oder
-

- high-grade endometrioid oder
 - anderes epitheliales nicht-muzinöses Ovarialkarzinom bei Patientinnen mit schädlicher BRCA 1- oder BRCA 2-Keimbahnmutation
 - im fortgeschrittenen Stadium: FIGO-Stadium IIIB, IIIC oder IV der FIGO-Klassifikation von 1988.
4. Patientin, die vor der Randomisierung eine Erstlinien-platin-taxan-haltige-Chemotherapie vollständig erhalten hat:
- a. Platin-taxan basierte Regime müssen aus mind. 6 und höchstens 9 Behandlungszyklen bestanden haben. Sollte die platin-haltige Therapie aufgrund nicht-hämatologischer Toxizität, die definitiv mit dem Platinregime zusammenhängt (z. B. Neurotoxizität, Überempfindlichkeit etc.), abgebrochen worden sein muss die Patientin mind. 4 Zyklen des platinhaltigen Regimes erhalten haben.
 - b. Intravenöse, intraperitoneale oder neoadjuvante platin-haltige Chemotherapien sind erlaubt; für wöchentliche Therapien werden drei Wochen als ein Zyklus gezählt; Intervalloperationen sind erlaubt.
5. Patientin muss vor der Randomisierung mind. 3 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den 3 letzten Zyklen der platin-haltigen Chemotherapie erhalten haben. Bei der Durchführung einer Intervall-OP sind zwei Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten drei Zyklen der Platin-basierten Chemotherapie erlaubt. Die Bevacizumabbehandlung sollte mit einer Dosis von 15 mg/kg q3w für bis zu 15 Monaten als anschließende Erhaltungstherapie verabreicht werden.
6. Patientin muss vor der Randomisierung ohne Nachweis der Erkrankung (NED) sein oder ein komplettes Ansprechen (CR) oder teilweises Ansprechen (PR) zu ihrer Erstlinientherapie haben. Es dürfen keine klinischen Nachweise einer Krankheitsprogression (körperliche Untersuchung, Bildgebung, CA125) während ihrer Erstlinientherapie und vor der Randomisierung vorliegen.
7. Patientin muss mindestens 3 Wochen und nicht mehr als 9 Wochen nach ihrer letzten Dosis Chemotherapie randomisiert werden (letzte Dosis ist der Tag der letzten Infusion) und alle relevanten Nebenwirkungen der vorherigen Chemotherapie müssen sich auf CTCAE \leq Grad 1 gebessert haben (Ausnahme: Alopezie und periphere Neuropathie).
8. Patientin muss normale Organ- und Knochenmarksfunktionen haben:
- a. Hämoglobin \geq 10.0d/dL
 - b. Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) \geq $1.5 \times 10^9/L$
 - c. Thrombozyten (PLT) \geq $100 \times 10^9/L$
 - d. Gesamt-Bilirubin \leq 1,5 x ULN
 - e. Serum-Transaminasen (ASAT/SGOT & ALAT/SGPT) \leq 2.5 x ULN, wenn Lebermetastasen vorhanden sind \leq 5 x ULN .
 - f. Serum-Kreatinin \leq 1.25 x ULN und Kreatinin

- Clearance > 50 ml/min.
- g. Patientin, die eine International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,5$ und eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ hat und die keine Gerinnungshemmer einnimmt.
Die Einnahme einer Dosis oraler oder parenteraler Antikoagulation ist erlaubt, solange der INR oder das aPTT im therapeutischen Grenzbereich ist (gemäß medizinischem Standard der Institution) und wenn die Dosis oraler Koagulantien mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung auf eine stabile Dosis eingestellt wurde.
 - h. Urinteststreifen zur Bestimmung von Proteinurie < 2+. Wenn der Urinteststreifen einen Wert $\geq 2+$ anzeigt, muss durch einen 24 Stunden-Sammelurin $\leq 1 \text{ g Protein in 24 Stunden}$ nachgewiesen werden.
 - i. Normaler Blutdruck oder adäquat behandelter und kontrollierter Bluthochdruck (systolisch $\leq 140 \text{ mmHg}$ und/oder diastolisch $\leq 90 \text{ mmHg}$).
9. ECOG Status 0-1.
 10. Formalinfixierte, in Paraffin eingebettete (FFPE) Tumorproben vom Primärkarzinom müssen für die zentrale BRCA-Testung verfügbar sein und das Testergebnis muss für die Stratifizierung vorliegen.
 11. Postmenopausale Patientinnen; oder nachweisliche Nicht-Gebärfähigkeit für Frauen im gebärfähigen Alter vor der ersten Dosis der Studienbehandlung

AUSSCHLUSSKRITERIEN

Die Patientin darf nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn eine der folgenden Ausschlusskriterien erfüllt ist:

1. Nicht-epitheliales Karzinom der Eierstöcke, der Eileiter oder des Bauchfells (z. B. Keimzelltumore).
 2. Ovarialtumore mit niedrigmalignem Potential (z. B. Borderlinetumore) oder muzinöse Karzinome.
 3. Patientin mit synchronem primärem Endometriumkarzinom, sofern nicht beide folgenden Kriterien zutreffen:
 - a. Stadium < II
 - b. Jünger als 60 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose des Endometriumkarzinoms mit dem Stadium IA oder IB Grad 1 oder 2, oder dem Stadium IA Grad III eines endometrioidem Adenokarzinom ODER ≥ 60 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose eines Endometriumkarzinoms mit dem Stadium IA Grad 1 oder 2 eines Endometriumkarzinoms.

Patientin mit serösem oder klarzelligem Adenokarzinom oder Karzinoidsarkoms des Endometriums kann nicht eingeschlossen werden.
 4. Andere maligne Tumore in den letzten 5 Jahren außer: adäquat behandelter nicht-melanöser Hautkrebs, kurativ behandeltes carcinoma in-situ der Zervix, duktales Karzinom in-situ (DCIS). Patientin mit einer vor über 5 Jahren diagnostizierten Vorgeschichte von lokalisierten Malignomen kann geeignet
-

sein, vorausgesetzt sie hat ihre adjuvante systemische Therapie vor der Randomisierung beendet und die Patientin ist rezidivfrei, bzw. hat keine metastasierenden Erkrankungen.

Patientin mit einer Vorgeschichte eines primären triple-negativen Brustkrebs kann geeignet sein, vorausgesetzt sie beendete ihre maßgebliche Antikrebstherapie vor mehr als 3 Jahren und bleibt bis zur Randomisierung rezidivfrei bezugnehmend zur Brustkrebserkrankung.

5. Patientin mit myelodysplastischem Syndrom / akuter myeloischer Leukämie in der Vorgeschichte.
6. Patientin, die eine Verschiebung von > 2 Wochen wegen anhaltender hämatologischer Nebenwirkungen von mind. 1 Zyklus während der Erstlinientherapie hatte.
7. Patientin, die innerhalb von 6 Wochen vor der Studienbehandlung eine Radiotherapie erhalten hat.
8. Große Operationen innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung und Patientinnen, die sich von jeglichen Folgen einer großen Operation erholen müssen.
9. Vorhergehende allogene Knochenmarkstransplantation.
10. Jede vorhergehende Behandlung mit einem PARP-Inhibitor, einschließlich Olaparib.
11. Verabreichung von gleichzeitig anderen Chemotherapeutika, jegliche andere Krebstherapie oder anti-neoplastische Hormontherapie oder gleichzeitige Radiotherapie während der Studienbehandlung (Hormonersatztherapie und steroidhaltige Antiemetika sind erlaubt).
12. Regelmäßige Einnahme von Aspirin (innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung) > 325 mg/Tag.
13. Gleichzeitige Benutzung von bekannten potenten CYP3A4 Inhibitoren wie z.B. Ketokonazole, Itrakonazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin, Clarithromycin und Nelfinavir.
14. Hypertensive Krise (CTCAE Grad 4) oder hypertensive Enzephalopathie in der Anamnese.
15. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich:
 - a- Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris ≤ 6 Monate vor Randomisierung,
 - b- Kongestive Herzinsuffizienz (CHF) New York Heart Association (NYHA) ≥ Klasse II,
 - c- schlecht kontrollierte Arrhythmie trotz Medikation (Patientinnen mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern können eingeschlossen werden) oder jegliche klinisch signifikante unnormale Befunde im Ruhe-EKG,
 - d- Periphere Gefäßerkrankungen Grad ≥ 3 (symptomatisch und die Aktivität des täglichen Lebens [ADL] beeinträchtigend, die eine Intervention oder Revision notwendig macht).
16. Apoplexie (CVA), transiente ischämische Attacke (TIA) oder Subarachnoidalblutung (SAH) innerhalb

- von 6 Monaten vor Randomisierung.
17. Anamnese oder Nachweis von hämorrhagischen Störungen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.
 18. Anzeichen einer hämorrhagischen Diathese oder signifikanter Gerinnungsstörung (ohne therapeutische Koagulation).
 19. Nachweis von Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Bei einem Verdacht auf Gehirnmetastasen ist ein CT/MRT des Gehirns erforderlich (innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung). Eine Rückenmarkstomographie ist erforderlich bei einem Verdacht auf einer Rückenmarkskompression (innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung).
 20. Anamnese oder Nachweis einer Erkrankung des zentralen Nervensystems (CNS) außer, wenn diese mit der entsprechenden Standardtherapie behandelt wird (z. B. unkontrollierte Krampfanfälle).
 21. Signifikante traumatische Verletzung innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung.
 22. Wundheilungsstörungen, bestehende Ulzerationen oder Knochenfrakturen. Patientin mit granulierten Inzisionen ohne Zeichen von faszialer Dehiszenz oder Infektionen kann eingeschlossen werden; Wundkontrolle ist alle 3 Wochen erforderlich.
 23. Abdominale Fisteln oder gastrointestinale Perforation in Zusammenhang mit in einer vorherigen VEGF-Therapie innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Studienbehandlung.
 24. aktuell klinisch relevanter Darmverschluss, einschließlich einer subokklusiven Erkrankung, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen ist.
 25. Patientin mit nachgewiesener freier abdominaler Luft, die nicht auf eine Parazentese oder einen kürzlich durchgeführten chirurgischen Eingriff zurückzuführen ist.
 26. Hinweis auf andere Erkrankungen, 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. Schwangere oder stillende Frauen.
 28. Teilnahme in einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfmedikament während der Chemotherapie unmittelbar vor der Randomisierung.
 29. Patientin, die oral verabreichte Medikamente nicht schlucken kann und Patientin mit gastrointestinalen Erkrankungen, die wahrscheinlich eine Resorption der Studienmedikation beeinträchtigen.
 30. Patientin mit bekannter Überempfindlichkeit zu Olaparib oder irgendeines anderen Bestandteils des Produktes
 31. Immungeschwächte Patientin, z. B. mit bekannter aktiver Hepatitis (z. B. Hepatitis B oder C) aufgrund des Risikos der Übertragung der Infektion durch Blut oder

andere Körperflüssigkeiten, oder Patientin, bei der eine serologisch nachgewiesene HIV-Infektion bekannt ist.

STUDIENDESIGN

Dies ist eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Olaparib in der Erhaltungstherapie bei Patientinnen, die ein high-grade seröses oder endometrioides fortgeschrittenes Ovarialkarzinom aufweisen (einschließlich Patientinnen mit primärem Peritoneal- und/oder Tubenkarzinom), die auf eine Erstlinien-platin-taxan-haltige Chemotherapie plus Bevacizumab angesprochen haben und die eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab für insgesamt 15 Monate erhalten.

Etwa 612 Patientinnen werden in einem 2:1 Verhältnis mittels eines IVR/IWR-Systems für die Behandlung randomisiert::

- Olaparib Tabletten: oral 300 mg zweimal täglich
- Placebo Tabletten: oral 300 mg zweimal täglich

Geeignete Patientinnen sind solche Patientinnen mit neu diagnostiziertem, histologisch gesichertem, fortgeschrittenem (FIGO Stadium IIIB–IV) high-grade serösem oder high-grade endometrioide, (basierend auf den lokalen histologischen Befunden) Ovarial-, primärem Peritoneal- und/oder Tubenkarzinom haben, die ohne Nachweis der Erkrankung (NED) oder einem klinischen kompletten Ansprechen oder partiellem Ansprechen nach einer abgeschlossenen Erstlinien-platin-taxan-haltigen Chemotherapie plus Bevacizumab zeigen und für die eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bis zu 15 Monaten geplant ist.

Vor der Randomisierung in die Studie:

- Patientin sollte ohne Nachweis der Erkrankung (NED) sein oder ein vollständiges oder teilweises Ansprechen zeigen.
- Patientin muss mindestens 6 und maximal 9 Zyklen der Erstlinien-Chemotherapie mit Platin/Paclitaxel beendet haben, einschließlich von mindestens 3 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit den letzten 3 Zyklen der Chemotherapie. Sollte die platinhaltige Therapie als Folge einer nicht-hämatologischen Toxizität vorher beendet werden, die im Zusammenhang mit dem platinhaltigen Regime steht (z.B. Neurotoxizität, Hypersensitivität etc.), muss die Patientin mindestens 4 Zyklen der Platintherapie bekommen haben.

Die Patientin wird mindestens 3 Wochen und nicht mehr

als 9 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie randomisiert (letzte Dosis ist der Tag der letzten Infusion) und alle relevanten Nebenwirkungen der vorhergehenden Chemotherapie müssen bis auf einen CTCAE Grad ≤ 1 (außer Alopezie und periphere Neuropathie) rückläufig sein.

Randomisierungen werden stratifiziert nach:

- Ergebnis der Erstlinientherapie beim Screening wie nachstehend definiert:
 - ✓ kein Nachweis der Erkrankung, NED^(*) mit vollständiger makroskopischer Resektion bei der primären Debulking-Operation
 - ✓ kein Nachweis der Erkrankung, NED/vollständiges Ansprechen^(*) mit vollständiger makroskopischer Resektion bei der Intervall-Debulking-Operation
 - ✓ kein Nachweis der Erkrankung, NED^(*)/vollständiges Ansprechen im Screening bei der Patientin, die entweder eine nicht-vollständige (bei der primären Debulking-Operation) oder keine Debulking-Operation^(**) hatte
 - ✓ teilweises Ansprechen
- tBRCA Status im Tumorgewebe:
 - ✓ Schädliche Mutationen vorhanden
 - ✓ Fehlen einer schädlichen Mutation

Anmerkungen:

(*) Patientin, die nach der initialen Debulking-Operation ohne beurteilbare Erkrankung ist, wird betrachtet, als habe sie keinen Nachweis der Erkrankung (NED) zum Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie und der Operationsstrategie, sofern die Erkrankung nicht progredient ist.

Patientin mit messbaren oder beurteilbaren Erkrankungen nach der primären Operation oder zu Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie und solche, deren Erkrankung am Ende der Chemotherapie und der Operationsstrategie nicht mehr nachweisbar ist, wird betrachtet, als hätte sie ein komplettes Ansprechen (CR) erreicht.

(**) Debulking-Operation wird als nicht durchführbar betrachtet.

PRÜFRODUKT,
DOSIERUNG UND
DARREICHUNGSFORM

Olaparib ist als grüne Filmtablette erhältlich entweder mit 150 mg oder 100 mg Olaparib. Der Patientin wird die Studienmedikation oral verabreicht bei einer Dosierung von 300 mg zweimal am Tag (bid). Die geplante Dosis von 300 mg bid wird aus zwei 150 mg Tabletten bid zusammengesetzt. 100 mg Tabletten werden bei Dosisreduktion ver-

	wendet.
	Olaparib wird als Studienware zur Verfügung gestellt
VERGLEICHSPRÄPARAT; DOSIS UND DARREICHUNGSFORM	Das Placebo wird als grüne Filmtablette angepasst an die Olaparib-Tablette erhältlich sein. Diese soll analog den Anweisungen für die Olaparib-Tabletten eingenommen werden. Placebo wird als Studienware zur Verfügung gestellt.
BEHANDLUNGSDAUER	Die Patientin soll die Studienmedikation für bis zu 2 Jahre erhalten oder bis ein radiologisches Fortschreiten der Erkrankung nach RECIST vom Prüfarzt bewertet wurde oder nicht irgendwelche anderen Abbruchkriterien erfüllt werden. Die Patientin kann die Therapie bis zum RECIST-Progress ungeachtet eines Anstiegs des CA-125 fortführen. Sobald die Patientin die Studienbehandlung abgebrochen hat, liegen andere Behandlungsmöglichkeiten im Ermessen des Prüfarztes. Eine Entblindung ist weder für die Patientin noch für Prüfarzte routinemäßig vor der finalen Auswertung zum Gesamtüberleben (OS) vorgesehen.
STATISTISCHE AUSWERTUNG	<p>1 – Primäre Wirksamkeitsauswertung</p> <p>Der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS1) definiert als Zeit zwischen der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress (gemäß RECIST 1.1) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst zutrifft.</p> <p>PFS1 wird nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet und wird für das mediane PFS1 je Arm, sowie die Hazard Ratio für die Progression zwischen den beiden Armen beschrieben. Ein assoziiertes 2-seitiges 95% Konfidenzintervall (CI) ist vorgesehen.</p> <p>Die PFS1-Verteilung wird zwischen den 2 Studienarmen unter Hinzunahme eines zweiseitigen Log-Rank-Tests (Signifikanzniveau von 5 %) stratifiziert nach dem Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung und den BRCA-Status, mit Unterstützung eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells verglichen.</p> <p>Diese finale Auswertung wird durchgeführt, wenn 372 PFS1-- Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>2 – Zwischenauswertung</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sicherheit</u> <p>Das Verträglichkeitsprofil wird bei den ersten 42 eingeschlossenen Patientinnen evaluiert, die in einer 2:1 Randomisierung kontinuierlich zweimal täglich oral Olaparib</p>

(300 mg Tabletten zweimal täglich) oder Placebo erhalten und in der Erhaltungstherapie mit intravenösem Bevacizumab bei einer festen Dosis (15 mg/kg) alle 21 Tage behandelt werden.

Die Sicherheits-Zwischenauswertung wird nach 42 Patientinnen durchgeführt, die 2 Behandlungszyklen erhalten haben (dreiwöchentlicher Zyklus). Die Daten der Zwischenauswertung werden vom IDMC geprüft, welches Empfehlungen zur Fortführung der klinischen Prüfung bezüglich der Sicherheit an den Sponsor ARCAGY-GINECO geben wird,

- **Wirksamkeit**

Eine Zwischenauswertung für PSF1 wird durchgeführt, wenn ungefähr 50% (187 Ereignisse) der finalen PFS1-Ereignisse erreicht worden sind. Die Zwischenauswertung und der Datenreview werden vom Independent Data Management Committee (IDMC) durchgeführt; Details dazu sind in der IDMC Charta beschrieben. Das IDMC verwendet die durch die Interims-p-Werte definierten Schranken für die Wirksamkeit als Richtlinien, um unter Berücksichtigung aller weiteren relevanten Studieninformationen, einschließlich der Sicherheitsdaten, zu entscheiden ob die Studie wie geplant fortgeführt werden kann.

Um für die Überlegenheitszwischenauswertung zu adjustieren, wird die Methodik von Lan und DeMets herangezogen, welche die O'Brien und Fleming alpha-spending function approximiert (Lan and DeMets 1983), um den Typ I-Fehler zu kontrollieren. Das zweiseitige Signifikanzniveau in der Zwischenauswertung wird basierend auf der Anzahl der zur Zwischenauswertung beobachteten Ereignisse berechnet. Als Beispiel: wenn genau 50% der finalen Anzahl an Todesfällen zur Zwischenauswertung erreicht sind, dann wird das Signifikanzniveau bei der Zwischenauswertung bei 0.3% liegen. Unter Berücksichtigung der erwartete Korrelation zwischen den Anteilen der Ereignisse zur Zwischen- und finalen Auswertung wird dann das zweiseitige Signifikanzniveau für die finale Auswertung bei ca. 4,9% liegen (das finale Signifikanzniveau wird ermittelt werden, wenn die genaue Korrelation bekannt ist).

3 - Sekundärauswertung

- **Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression (PFS2) und Auswertung des Gesamtüberlebens**

Das PFS2 und das Gesamtüberleben (OS) wird durch die Kaplan-Meier Methode ermittelt werden, und wird zwischen den beiden Armen mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% (Log-Ranktest unterstützt von einer stratifizierten Cox Regression) verglichen -

Um den Typ I-Fehler stärker zu kontrollieren, wird ein

mehrfaches Testverfahren angewendet: einer hierarchisch getesteten Strategie folgend; wird PFS zuerst getestet, das PSF2 wird nur getestet, wenn die Null Hypothese für das PFS verworfen wird, und dann wird das Gesamtüberleben (OS) nur getestet, wenn die statistische Signifikanz für PFS und PFS2 gezeigt ist. In der gleichen Weise wie für die PFS1-Auswertung wird für alle geplanten Zwischen- und Endauswertungen für das PFS2 und das Gesamtüberleben (OS), die Herangehensweise von Lan und DeMet Herangehensweise mit den O'Brien-Fleming-Grenzen (konservatives Konzept) verwendet werden, um den Typ I-Fehler stärker zu kontrollieren.

Eine Zwischenauswertung für das PFS2 und das Gesamtüberleben (OS) wird zum Zeitpunkt der finalen PFS1-Auswertung durchgeführt (372 PFS Ereignisse, ca. 289 PFS2 Ereignisse werden zu diesem Zeitpunkt erwartet) unter Verwendung einer Lan-DeMets alpha aufwendenden Funktionsweise mit O'Brien-Fleming Grenzen (konservatives Konzept).

Eine weitere Auswertung des PFS2- und des Gesamtüberlebens wird durchgeführt, wenn die PFS2-Daten zu ca. 54% erreicht sind (ca. 329 Ereignisse); dies wird bei etwa 52 Monaten nach Einschluss der ersten Patientin in die Studie (FSI) erwartet.

Eine finale Aktualisierung der Gesamtüberlebensergebnisse wird durchgeführt, wenn ca. 60% der Gesamtüberlebensdaten erreicht sind.

- **Auswertung der Zeit bis zum frühesten Progress oder Tod, TFST, TSST**

Die Zeit bis zum ersten Progress nach RECIST oder CA-125 oder Tod, TFST und TSST wird analysiert unter Verwendung der gleichen Methoden wie für die finale Haupt-PSF1-Auswertung beschrieben. Es werden keine mehrfachen Anpassungen durchgeführt, da diese Kriterien als unterstützende sekundäre Endpunkte betrachtet werden.

- **Auswertung der Patient Reported Outcomes**

Lebensqualität (QoL) wird deskriptiv analysiert.

Deskriptive Statistiken, Grafiken und Listen werden erstellt, um die Wirkung der Olaparib-Erhaltungstherapie nach Symptomen, HRQoL und PROs zu bewerten.

Die Relation zwischen Patient Reported Outcomes, dem Fortschreiten der Erkrankung und den unerwünschten Ereignissen (AE) wird evaluiert.

- **Pharmaökonomische Auswertung**

Geeignete Auswertungen zur Ressourcennutzung, einschließlich der Hospitalisierungen und deren Gründe, werden vorgenommen, um den Einfluss der Erkrankung und der Behandlung nach der Ressourcennutzung zur primären Unterstützung der ökonomischen Auswertung von Olaparib plus Bevacizumab zu untersuchen.

- **Auswertung der Sicherheitsdaten**

Die Beurteilung der Sicherheit wird hauptsächlich auf der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse (AE) basieren. Deskriptive Statistiken werden für die Charakterisierung und beurteilende Patiententoleranz zur Behandlung erstellt. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse speziell für Olaparib sollten zusammen mit der auf der Sicherheitsauswertung basierenden Zuordnung der Organsystemklassen analysiert werden. Die Dauer der Sicherheitsauswertung wird festgelegt als Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach dem Ende der letzten Studienbehandlung.

ÜBERSICHT: Screening und Behandlungsbeginn

	vor Screening-Beginn	innerhalb 28 Tage vor Randomisierung	innerhalb 7 Tage vor Randomisierung	RANDOMISIERUNG	vor der 1. Dosisgabe	BEHANDLUNG
Aufklärung/ Einholung der Einwilligungserklärung ^a	X					
Anamnese ^b		X				
Ein-/ Ausschlusskriterien		X				
FIGO-Stadium (Klassifikation von 1988)		X				
Zeitpunkt der Debulking-Operation (initial oder Intervall)		X				
Makroskopischer ^c Resttumor (ja oder nein) nach Debulking-Operation		X				
archivierte Tumorseite (verpflichtend)		X				
BRCa-Mutationsstatus des Tumors		X				
Tumorbeurteilung (CT oder MRT der Brust und des Abdomens/Beckens) und Beurteilung nach der Erstlinientherapie (NED, CR, PR)		X				
Körpergewicht, Größe, Blutdruck		X				
körperliche Untersuchung, ECOG Performance Status (0-1)		X				
EKG		X	X ^f			
Hämatologie / Koagulation ^d / Serum-Biochemie ^e		X	X ^f			
CA-125		X	X ^f			
Urinanalyse		X	X ^f			
Kondition zur Baseline (Pathologie, Symptome, zurückgehende Toxizitäten)		X	X ^f			
SAEs, die in Zusammenhang mit Studienprozeduren stehen		X				
Begleitmedikation (einschließlich CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren)		X				
Schwangerschaftstest (sofern zutreffend)		X				
Blutprobe für die Biomarkerauswertung (verpflichtend)					X	
Lebensqualität (EQ-5D-5L, EORTC und OV28)					X	
Blutentnahme für Metabolom-Substudie					X	
Onkogeriatrische Fragebögen (ADL, IADL, HADS), für Patientin ≥ 70 Jahre					X	

^a einschließlich Patienteninformation und Einwilligungserklärung für die Metabolom-Substudie

^b einschließlich prolongierter Hämatotoxizitäten (> 2 Wochen) während der Erstlinien-Chemotherapie, myelodysplastisches Syndrom oder akut myeloische Leukämie in der Anamnese

^c Makroskopisch: für den Operateur sichtbar

^e Koagulation: aPTT, INR

^e Biochemische Tests: Albumin, Kreatinin, Gesamt-Bilirubin, Laktat-Dehydrogenase (LDH), Aspartat- (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase (ALP)

^f müssen wiederholt werden, wenn diese nicht innerhalb von sieben Tagen vor Behandlungsstart (Olaparib/Placebo) durchgeführt wurden.

ÜBERSICHT: Zeitplan der Untersuchungen nach der Randomisierung

Visiten Nummer	Tag	Studienbehandlung					Nach der Studienbehandlung		Follow-Up für PFS 1	Pro-gression 1 (PFS1)	Follow-Up für PFS 2	PFS2	Follow-Up für das Gesamtüberleben
		1	2	3	4	Folgende Behandlungsbesuche	Ende der Studienbehandlung	Sicherheits-Follow-Up-Besuch + 30 Tage nach der letzten Behandlung	Besuche alle 12 Wochen bis zu 3 Jahren	Tests (optional)	Follow-Up im Ermessen des Prüfers		
Zeitfenster		± 1Tag			± 3 Tage	± 7 Tage						± 3 Tage	± 3 Tage
Körperliche Untersuchung, ECOG		X ^a			X	X	X	X	X				
Vitalzeichen (einschließlich Blutdruck), Körpergewicht		X ^a			X	X	X	X	X				
EKG		X ^{ab}						X	X				
Urinanalyse ^c		X ^a			X	X	X						
Hämatologie/		X ^a	X	X	X	X	X	X	X				
Koagulation ^{bd} / Biochemie ^e		X											
Blutproben für die Biomarkerauswertung vor Behandlungsbeginn (verpflichtend)		X											
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥ 2 oder klinisch signifikant Grad 1		X ^a	X	X	X	X	X	X	X				
Tumorbeurteilung	CA-125	X ^a				alle 12 Wo.	alle 12 Wo.	X		alle 12 Wo.		erheben	
	CT/MRT					alle 24 Wo. ^f	alle 24 Wo. ^f	X		alle 24 Wo. ^f		erheben	
Bestimmung der Lebensqualität (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 und		X ^h				alle 12 Wo. ^h für 2 Jahre		X		alle 12 Wo. ^h für der 2 Jahre		alle 12 Wo. ^h für	alle 12 Wo. ^h für 2

OV-28))											2 Jahre		Jahre
Onkogeriatrische Fragebögen (ADL, IADL, HADS), wenn Patientinnen \geq 70 Jahre	X ^l												
Pharmakoökonomie (Hospitalisierungen, medizinische Besuche)	X	X	X	X	für 2 Jahre		X		für 2 Jahre		für 2 Jahre		für 2 Jahre
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X					
Olaparib/ Placebo ^j	X zweimal täglich												
Toxizitäten von Interesse (Myelodysplastisches Syndrome, akute Leukämie, Zweitmalignom und Pneumonitis)	X ^a	X	X	X	X	X			X		X		X
Blutproben für Metabolom-Substudie					X ^l					X			
Tumor-/Aszitesproben 'nach Progress (optional) ^k										X			
Blutproben nach Progress (optional)										X			
Weitere Krebstherapien											X		X
Gesamtüberleben													X

^a Untersuchungen, die wiederholt werden müssen, wenn sie nicht 7 Tage vor Behandlungsbeginn gemacht wurden.

^b Untersuchungen, die während der Behandlung wiederholt werden müssen, falls klinisch indiziert.

^c Zur Baseline, während der Bevacizumab-Behandlung und nach dem Behandlungsende von Bevacizumab, falls klinisch indiziert

^d Koagulation: aPTT, INR

^e Biochemische Test: - nur beim Screening: Albumin und Laktat-Dehydrogenase (LDH)
- beim Screening und während der Studienbehandlung: Kreatinin, Gesamt-Bilirubin, Alkalische Phosphatase (ALP), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT))

^f CT/MRT muss systematisch alle 24 Wochen gemacht werden oder an den geplanten 12-wöchigen Intervallbesuchen, wenn es einen Verdacht auf Progression (PD) gibt, wie klinischer Progress und/oder CA-125 Anstieg nach GCIG Kriterien, z.B. wenn der CA-125 sich zum Ausgangswert verdoppelt oder über den Normalwert steigt. Es wird nicht empfohlen, den CA-125 Wert außerhalb der Besuche zur Tumorbeurteilung zu bewerten (siehe auch Abschnitt 6.3.1.1 Tumor Assessment Schedule). CT/MRT werden gemäß Prüfplan über 42 Monate durchgeführt oder bis zu dem Datum, an dem die Gesamtanzahl aller PFS Ereignisse erreicht ist.

^g Nach 3 Jahren sollen die körperliche Untersuchung, der CA-125, CT /MRT, wie nachfolgend beschrieben, durchgeführt werden:

- alle 6 Monate von Jahr 3 bis Jahr 5
- jährlich von Jahr 5 bis zum Studienende

^h Fragebögen werden alle 12 Wochen eingesammelt, am besten bevor die Patientin die Ergebnisse der Tumorbeurteilung erhält, innerhalb von 2 Jahren gerechnet ab der ersten Gabe der Studienmedikation.

ⁱ Fragebögen sollen vor dem Behandlungsbeginn ausgefüllt werden.

^j Die Studienbehandlung muss innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung beginnen.

^k bei Indikation zu Aszitespunktion/-drainage oder Gewinnung von Tumorgewebebeurproben (z.B. Biopsie für die Diagnose eines Rezidivs oder bei Rezidiv-OP)

^l 6 Wochen und 6 Monate nach Beginn der Therapie