

AGO-OVAR 2.29

Deutschsprachige SYNOPSE

TITEL	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie versus Bevacizumab und Chemotherapie in rezidivierendem Ovarialkarzinom – eine randomisierte Phase III Studie (Protokoll-ID: AGO-OVAR 2.29)
SPONSOR	AGO Research GmbH
INTERNATIONALER STUDIENLEITER	Philipp Harter, Essen, Deutschland
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG (LKP) DEUTSCHLAND	Frederik Marmé, Heidelberg, Deutschland
BIOMETRIE	Alexander Reuß, Marburg, Deutschland
LEITER DES BOARDS FÜR LEBENSQUALITÄT	Felix Hilpert, Hamburg, Deutschland
BOARD FÜR DIE TRANSLATIONALE FORSCHUNG	Frederik Marmé, Heidelberg, Deutschland Florian Heitz, Essen, Deutschland
INDIKATION	Primäre Studienpopulation: rezidivierendes epitheliales Ovarial-, Tuben- oder primäres Peritonealkarzinom mit dem ersten oder zweiten Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach einer Platin-basierter Chemotherapie oder dem dritten Rezidiv.
RATIONALE	Trotz optimaler primärer Operation und Carboplatin-/Paclitaxel-basierter Chemotherapie wird der Großteil der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wieder erkranken. Therapieoptionen für rezidivierende Erkrankungen beruhen auf einem Therapie-freien Intervall, früherer Therapie, BRCA-Status, Symptomen und dem Patientenwunsch. Die weitere Therapie hängt von der Eignung für Platin-basierte Therapien ab. Randomisierte Studien haben eine Wirksamkeit von Folgebehandlungen mit Platin im ersten und zweiten Rezidiv gezeigt (1; 2; 3). Bei Patientinnen, die nicht für eine weitere Platin-basierte Behandlung geeignet sind, ist die Vorzugsbehandlung ein nicht Platin-basiertes Medikament wie PLD, Gemcitabin, Paclitaxel oder Topotecan. Die AURELIA Studie zeigte einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) bei der zusätzlichen Verabreichung von Bevacizumab zur Chemotherapie in dieser Patientenkohorte (HR 0.48; 95 % CL 0.38 – 0.06; p<0.001) (4). Aus diesem Grund ist eine Bevacizumab-

basierte Behandlung eine neue Standardoption für Patientinnen mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom.

Immuntherapie beim Ovarialkarzinom

Eine spontane anti-tumorale Immunreaktion ist in etwa 55 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom in der Form von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs) (5) gezeigt worden. Dies konnte wiederholt mit einem verlängerten Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom assoziiert werden (6). Wenn das Immunsystem in der Lage ist Ovarialkarzinome anzugreifen und Einfluss auf das Überleben zu nehmen, dann müssen auch Ovarialkarzinomzellen Mechanismen ausnutzen, um sich der Eliminierung durch das Immunsystem zu entziehen. Die Mechanismen einer Immunantwort zu entkommen, beinhalten die Rekrutierung von immunsuppressiven Zellen wie beispielsweise den regulatorischen T-Zellen (7), tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs) (8) oder unreifen dendritischen Zellen. Dies ist mit einem schlechten Überleben korreliert worden. Die immunsuppressive Umgebung wird bei einem Ovarialkarzinom noch dadurch verstärkt, dass T-Zell inhibierende Rezeptoren auf den Tumorzellen und Immunzellen exprimiert werden. Obwohl die Datenlage relativ gering ist, konnte eine hohe PD-L1 Expression in 68 % der Patientinnen (n = 70) mit Ovarialkarzinom nachgewiesen werden. Die Expression von PD-L1 hatte zudem einen starken prognostischen Wert (9).

Bei einer von vier stark vorbehandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom konnte gezeigt werden, dass mit dem anti-PD-1 Präparat Nivolumab eine anhaltende "Disease Control" von mindestens einem Jahr erreicht werden konnte (10). Ähnlich erreichte das anti-PD1 Präparat Pembrolizumab bei drei von 26 Patientinnen, die in einer Phase Ib Studie behandelt wurden, ein Ansprechen (11,5% [95% CI, 2.4 – 30.2]). Bei drei weiteren Patientinnen konnte der Tumor um mindestens 30 % reduziert werden. Zu den häufigsten AEs zählten Fatigue (42,3 %), Anämie (30,8 %) und verringerter Appetit (30,8 %). AEs im Zusammenhang mit der Medikation traten bei 69,2 % der Patientinnen auf (Grad \geq 3, 1/26 Patientinnen) (11).

Bei 75 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv, die mit dem anti-PD-L1 Präparat Avelumab behandelt wurden, zeigten 10,7 % der Patientinnen ein objektives Ansprechen und 44 % eine Stabilisierung der Erkrankung (12). Unter Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen aller Grade wurde Fatigue bei 16 %, Schüttelfrost bei 12 %, Übelkeit bei 10,7 %, Durchfall bei 10,7 %, Hautausschlag bei 8 % und Hypothyreose bei 5,3 % der Patientinnen beobachtet. Nur 8 % der Patientinnen entwickelten unter der Behandlung Toxizitäten von CTCAE

Grad 3. In einer kleinen Studie mit 12 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die mit zwei oder mehr vorherigen Therapielinien behandelt wurden, wurde die Sicherheit, klinische Aktivität und mögliche Biomarker für Atezolizumab mit einer steigenden Dosis von 0,3 bis 15 mg/kg untersucht. Behandlungsbedingte AEs waren mit Grad I und II hauptsächlich Fatigue und Schmerzen. Zwei Patientinnen entwickelten eine Autoimmunhepatitis und einen makulopapulösen Ausschlag vom CTCAE Grad III. Von neun auswertbaren Patientinnen mit einer Dosierung von 10 oder 15 mg/kg zeigten zwei ein partielles Ansprechen. Diesen Patientinnen hatte zur Baseline ein niedriges Serum CA-125, eine deutliche PD-L1 Expression und sie wiesen eine RNA-Signatur auf, die die Aktivierung von T-Zellen und eine hohe PD-L1 Expression widerspiegelt (13).

Rationale für die Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab

Es gibt zunehmende Hinweise, dass VEGF eine Rolle dabei spielt, wie Krebs sich dem Immunsystem durch verschiedene Mechanismen entziehen kann (14). Zum Beispiel deuten Experimente mit aktivierten Endothelzellen darauf hin, dass VEGF in der Tumor-Mikroumgebung die Adhäsion der Lymphozyten an den Gefäßwänden reduziert und so eine verminderte Immunzellenrekrutierung an der Tumorstelle bewirkt (15). Darüber hinaus haben einige Experimente gezeigt, dass die Tumorphypoxie die Rekrutierung von regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) durch die Induktion der Expression des CC-Chemokin Ligand 28 (CCL28) fördert, was wiederum die Tumortoleranz und Angiogenese fördert. Einige immunsuppressive Wirkungen von VEGF können jedoch durch Inhibition der VEGF-Signalkaskade umgekehrt werden. Weitere Hinweise sind durch eine klinische Prüfung erbracht worden, bei der Patienten mit Melanom eine kombinierte Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor (anti-CTLA-4, Ipilimumab) und Bevacizumab erhalten haben (16; 17). Bei 46 Patienten führte die kombinierte Therapie zu einem objektiven Ansprechen bei 19,6 % und zu einer stabilen Erkrankung bei 13 % der Patientinnen. Das Ansprechen hielt für mehr als sechs Monate an und führte zu einem mittleren Überleben von 25,1 Monaten, also zu einem wesentlich verlängerten Überleben beim metastasierten Melanom im Vergleich zur Therapie mit Ipilimumab allein. Die Rekrutierung einer randomisierten Phase II Studie bei Patienten mit Nierenzellkarzinom, die entweder eine Behandlung aus einer Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab oder Bevacizumab und Sunitinib erhalten, wurde bereits beendet und die Ergeb-

nisse liegen vor (NCT01984242). 54 % der Patienten waren PD-L1 positiv. Bei diesen Patienten resultierte die Behandlung in einer PFS Hazard Ratio (HR) von 0,64 für Atezolizumab und Bevacizumab versus Sunitinib. Nach der Erstlinienbehandlung erhielten 78 % der Patienten mit Sunitinib und 60 % der Patienten mit Atezolizumab, die bei nachfolgendem Progress der Erkrankung Atezolizumab und Bevacizumab und erreichten eine allgemeine Ansprechrate (ORR) von 28 % beziehungsweise 24 %. Die Sicherheit war vergleichbar mit den bekannten individuellen Profilen von Atezolizumab und Bevacizumab (18).

Aufgrund der engen Verbindung zwischen der Angiogenese und der Immunsuppression geht man davon aus, dass die Inhibierung beider Signalwege zu einem verbesserten und dauerhaften klinischen Nutzen führt.

Daher ist das Ziel dieser Studie die Wirksamkeit der Kombination von Atezolizumab mit nicht platinhaltiger Chemotherapie und Bevacizumab im Vergleich zu der Kombination aus nicht platinhaltiger Chemotherapie und Bevacizumab zu untersuchen. Darüber hinaus soll ein explorativer Arm mit der Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab untersucht werden, da ein Chemotherapie-freier Arm zukünftig von großem Interesse sein wird.

STUDIENDESIGN	Internationale randomisierte zweiarmige Placebo-kontrollierte, komparative Phase III Studie.
ANZAHL DER PATIENTEN	Insgesamt werden 664 Patienten in die Studie randomisiert. Die Studie wird international in etwa 200 Zentren durchgeführt.
ZIELPOPULATION	Primäre Studienpopulation: Rezidivierendes Ovarial-, Tuben- oder primäres Peritonealkarzinom mit dem ersten oder zweiten Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach einer platinbasierten Chemotherapie oder dem dritten Rezidiv.
STUDIENENDPUNKTE/ ZIELKRITERIEN	Diese Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab plus Bevacizumab und Chemotherapie mit Placebo plus Bevacizumab und Chemotherapie bei Patientinnen mit rezidivierendem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom mit Erst- oder Zweit-Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach einer Platin-basierten Chemotherapie oder Dritt-Rezidiv untersuchen. Die spezifische Zielsetzung und zugehörige Endpunkte sind im Folgenden näher beschrieben:

Simultane primäre Hauptzielkriterien:

- Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod gleich aus welchem Grund
- Progressionsfreies Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung zum Fortschreiten der Erkrankung (PD) oder Tod, je nachdem was zuerst eintritt. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch den Prüfer nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) beurteilt

Sekundäre Endpunkte:

- Wichtigster sekundärer Endpunkt: QoL/PROs einschließlich vordefinierter Subgruppen (symptomatische vs. asymptomatische) und Unterdomänen (EORTC-30, OV28, PRO-CTCAE) einschließlich der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung (time until definitive deterioration; TUDD)
- [bei Patientinnen in symptomatischer Subgruppe]: Untersuchung des Einflusses von Atezolizumab versus Placebo in Kombination mit nicht Platin-basierter Chemotherapie und Bevacizumab bei „patient-reported“ abdominalen Symptomen des Eierstockkrebses, gemessen durch zwei Fragen der abdominell/gastrointestinalen Skala des EORTC QLQ-OV28.
- Untersuchung der PROs von Funktionen und HRQoL, die mit Atezolizumab versus Placebo in Kombination mit nicht Platin-basierter Chemotherapie und Bevacizumab assoziiert sind, gemessen durch die funktionellen und HRQoL-Skalen des EORTC QLQ-C30.
- Objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR)
- Wirksamkeit hinsichtlich OS, PFS, ORR/DOR in Abhängigkeit des PD-L1 Status.
- Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Atezolizumab versus Placebo in Kombination mit nicht Platin-basierter Chemotherapie plus Bevacizumab zu untersuchen.

Weitere geplante Analysen:

- Zeit von der Randomisierung bis zum Start einer ersten nachfolgenden Behandlung (TFST)
- Zeit von der Randomisierung bis zum Start einer zweiten nachfolgenden Behandlung (TSST)
- Analyse der LDH-Level zu Baseline (Normalwerte vs. erhöhte Werte)

Vorgeplante Subgruppen für Analysen der simultanen primären und sekundären Endpunkte:

- Vorherige Behandlung mit Bevacizumab
- Chemotherapie-Backbone
- HRD / BRCA Status
- Therapielinie
- Platinfreies Intervall
- Abdominale Symptome
- Definition des Ansprechens: RECIST 1.1 vs. iRECIST (Immune Response Criteria) vs. CA125 in Verbindung mit MBO (Malignant bowel obstruction, maligner Darmverschluss) Kriterien
- Stratifiziert nach initialer Lymphozytenzahl oder Lymphozyten/Neutrophilen Verhältnis oder ähnliche Aspekte

Explorative Endpunkte:

- Bestimmung der Mittelwerte und mittleren Änderungen durch Erfassen von krankheits- und behandlungsbedingten Symptomen an vorgegebene Zeitpunkten verglichen mit der Baseline-Bewertung, und zwischen Behandlungsarmen gemessen durch alle symptomatischen Skalen des (EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28).

Translationale Endpunkte:

- Bestimmung der PD-L1 Expressionsmuster durch den von ROCHE geschützten PD-L1 Assay und die Korrelation mit den Ergebnissen.
- Bestimmung der Mutationsfrequenz und Häufigkeit von Neoantigenen, Keimbahn- und somatischen BRCA-Mutationen und Korrelation mit den Endpunkten.
- Bestimmung der Meta-Gen-Expression von T-Zellen und B-Zellen sowie die Expression von immunmodulierenden Genen (PD-1, PD-L1, CTLA4, CD4, CD8, CD20, CD68, FoxP3, OX40, IDO, LAG 3 etc.)
- Bestimmung und Charakterisierung von TILs und weiteren Markern von Interesse
- Untersuchung eines unterschiedlichen Vorteils von Patientinnen mit BRCA und HR-Genmutationen unter Einsatz eines NGS-Panels (Keimbahn vs. somatisch)
- Untersuchung des prognostischen Potentials von HRD-Assays (z.B. aCGH BRCA-like classifier, HRD score, LOH, etc.) basierend auf spezifischen CNV Änderungen, LOH, TAI, LST und Mutationssignaturen.
- Validierung der prognostischen Rolle der Hypermethylierung von BRCA- und HR-Gen-Promotoren.

- Untersuchung potentieller prognostischer Faktoren für anti-angiogene und platinbasierte Behandlungen, wie z.B. Dichte der Mikrogefäße, CD31, tVEGF-A, VEGF-R2 etc. mittels Untersuchung der mRNA-Expression und/oder immunhistochemischer Methoden
- Untersuchung der Diversität und Zusammensetzung des Mikrobioms im Darm als ein möglicher prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Immuntherapien.
- Identifizierung von BRCA-Mutation/HRD-spezifischen miRNA-Profilen innerhalb der Tumorproben
- Untersuchung des sogenannten „Immunopheno-Scores“ und dessen prädiktiven Potentials im Hinblick auf das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren (19).
- Nur Deutschland: PBMC-Proben:
Zur Bestimmung der Entwicklung von tumorspezifischen T-Zellen und zur Untersuchung des Potentials von ctDNA als Marker (z.B. TP53-Mutationen) für eine zuverlässige Einschätzung des Ansprechens parallel zu CA-125.

EINSCHLUSSKRITERIEN

1. Patientinnen mit Rezidiv eines histologisch diagnostizierten Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms
 2. Patientinnen mit bis zu drei vorherigen Behandlungen. Bei Patientinnen mit einer oder zwei vorangegangenen Behandlungslinien, muss das behandlungsfreie Intervall nach Platin weniger als 6 Monate betragen; zusätzlich sind Patientinnen mit drei vorherigen Chemotherapie-Linien geeignet, die keine Platin-basierte Chemotherapie erhalten sollen.
 3. Messbare Erkrankung, auswertbare Erkrankung in Kombination mit den GCIg CA-125 Kriterien oder histologisch gesichertes Rezidiv/Progression
 4. Die Patientin stimmt zu und kann eine kürzlich erfolgte Tumorbiopsie (nicht älter als 3 Monate) zur Verfügung stellen oder stimmt einer erneuten Biopsie zu und hat eine Tumorerkrankung, die für eine erneute Tumorbiopsie zugänglich ist
 5. Verfügbarkeit von repräsentativen archivierten, Formalin-fixierten, in Paraffin eingebetteten (FFPE) Tumorproben (vorzugsweise von der primären Diagnose)
 6. Patientin zeigte unter der ausgewählten oder geplanten Chemotherapie (PLD oder Paclitaxel) kein Fortschreiten der Erkrankung in einer der vorherigen Linien.
 7. Patientinnen, die zuvor mit Bevacizumab behandelt wurden, sind geeignet. Ausgenommen sind jedoch Patientinnen, die aufgrund von Toxizitäten mehr als zwei Zyklen ausgesetzt oder die Therapie mit Beva-
-

- cizumab permanent abgebrochen haben während Ihrer vorherigen Behandlung. Eine Auswaschphase von mindestens 20 Tagen nach der letzten Bevacizumab-Therapie muss eingehalten werden.
8. Frauen älter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung
 9. Unterschriebene Patienteninformation und die Fähigkeit, die Behandlung und das Follow-Up einhalten zu können
 10. Adäquate Organ und Knochenmarksfunktionen 28 Tage vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation:
 - Hämoglobin ≥ 9.0 g/dL
 - Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$
 - Thrombozytenzahl (PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5 \times$ institutionelle obere Grenze des Normbereiches (upper limit of normal (ULN))
 - Serum-Transaminasen (ASAT/SGOT & ALAT/SGPT) $\leq 2,5 \times$ ULN ohne Lebermetastasen; wenn Lebermetastasen vorhanden sind $\leq 5 \times$ ULN.
 - Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN
 - Patientin, die eine International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,5$ und eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) $\leq 1,5 \times$ 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 die Patientin mindestens zwei Wochen vor der Randomisierung auf eine stabile Dosis Antikoagulantien eingestellt wurde.
 - Urinteststreifen zur Bestimmung von Proteinurie $< 2+$. Wenn der Urinteststreifen einen Wert $\geq 2+$ anzeigt, muss durch einen 24 Stunden-Sammelurin ≤ 1 g Protein in 24 Stunden nachgewiesen werden.
 11. Normaler Blutdruck oder adäquat behandelter und kontrollierter Bluthochdruck (systolisch ≤ 140 mmHg und diastolisch ≤ 90 mmHg).

Blutdruck $\leq 90/140$ mmHg gemessen in einer klinischen Einrichtung durch eine medizinische Fachkraft innerhalb von zwei Wochen bevor Studienbeginn.
 12. Geschätzte Lebenserwartung von mindestens drei Monaten
 13. ECOG Status 0 – 1

14. Negativer Urin- oder Serumschwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Studienbehandlung, bestätigt an Tag 1 der Behandlung.
15. Für Frauen im gebärfähigen Alter: Einverständnis enthaltsam zu bleiben (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder Anwendung einer adäquaten Verhütungsmethode mit einer Fehlerrate < 1 % pro Jahr während der Studienbehandlung und für mindestens fünf Monate nach der letzten Dosis Atezolizumab und für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis Bevacizumab, Paclitaxel oder PLD, je nachdem was später zutrifft. Eine Frau wird als im gebärfähigen Alter angesehen, wenn sie postmenarchal ist, noch nicht die Menopause erreicht hat (≥ 12 zusammenhängende Monate Amenorrhöe mit keiner anderen identifizierbaren Ursache als Menopause) und sich nicht einer Sterilisation unterzogen hat (Entfernung der Ovarien, Eileiter und/oder des Uterus). Beispiele für Verhütungsmethoden mit einer Fehlerrate < 1 % pro Jahr beinhalten bilaterale Sterilisation, und/oder Okklusion der Tuben, männliche Sterilisation, und intrauterine Produkte. Die Verlässlichkeit der sexuellen Abstinenz als Verhütungsmethode sollte mit 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.
16. Bereitschaft und Fähigkeit an den geplanten Visiten, Behandlungsplan, Laboruntersuchungen, sowie anderen Studienprozeduren, die ebenfalls PRO-Fragebögen beinhalten, teilzunehmen.

AUSCHLUSSKRITERIEN

1. Histologie des Tumors
2. Nicht-epitheliales Karzinom der Eierstöcke, der Eileiter oder des Bauchfells (z. B. Keimzelltumore).
3. Ovarialtumore mit niedrigmalignem Potential (z. B. Borderlinetumore).
- 4.
5. Andere maligne Tumore in den letzten 5 Jahren, mit Ausnahme solcher, die ein nur vernachlässigbares Risiko für die Metastasierung und den Tod darstellen (z.B.: 5-Jahres Gesamtüberlebensrate > 90 %) und die mit einer zu erwartenden Heilung verbunden sind (z.B. adäquat behandelte in situ Karzinome der Cervix, nicht melanöser, Hautkrebs, duktales in situ Karzinome, oder Stadium I Gebärmutterkrebs).
- 6.
- 7.
8. Vorherige und derzeitige Behandlung

9. Mehr als drei vorangegangene systemische Krebstherapien; Erhaltungstherapien (z.B.: Bevacizumab, Olaparib oder Niraparib) werden nicht als separate Therapielinien mit einberechnet.
10. Andere vorherige systemische Krebstherapien innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung (Ausnahme: Bevacizumab: 20 Tage).
11. Vorherige Radiotherapie des Beckens und des Abdomens.
12. Gleichzeitige Verabreichung von anderen Chemotherapeutika, jegliche andere Krebstherapie oder antineoplastische Hormontherapie oder gleichzeitige Radiotherapie während der Studienbehandlung (Hormonersatztherapie und steroidhaltige Antiemetika sind erlaubt).
13. Vorhergehende Behandlung mit anti-CD137 oder Immuncheckpoint-Inhibitoren, anti-PD1 oder anti-PD-L1 therapeutischen Antikörpern oder anti-CTLA 4
14. Vorherige Teilnahme an der AGO-OVAR 2.29
15. Therapie mit systemischen immunstimulierenden Wirkstoffen (wie beispielsweise Interferon-alpha (IFN- α), Interleukin-2 (IL-2) und weitere) innerhalb von vier Wochen oder fünffacher Plasmahalbwertszeit (je nachdem was eher eintritt) vor Zyklus 1, Tag 1.
16. Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder anderen systemischen immunsupprimierende Medikation (wie beispielsweise Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid, und Tumornekrosefaktor-Blocker und weitere) innerhalb von zwei Wochen vor Zyklus 1, Tag 1, oder voraussichtliche Notwendigkeit einer systemischen Therapie mit immunsupprimierenden Medikamenten während der Studie.
17. Die Verwendung von inhalativen Kortikosteroiden für die Behandlung von chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Mineralkortikosteroide (z.B.: Fludrokortison) für Patientinnen mit orthostatischer Hypotonie, und gering dosierter Ergänzung von Kortikosteroiden zur Behandlung einer Nebennierenrindeninsuffizienz sind erlaubt. Die prophylaktische Verwendung von antiemetischen Kortikosteroiden sollte bei Patientinnen, die mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin behandelt werden, vermieden werden. Die Verwendung von Kortikosteroiden ist als Medikation vor der Verabreichung des Paclitaxel-Regimens und/oder als Medikation zur vorbeugenden Behandlung bei Vorliegen einer Hypersensitivität erlaubt.
18. Bei Patientinnen mit Allergien gegen intravenös verabreichte Kontrastmitteln, die eine Vorbehandlung mit Steroiden benötigen, sollten zu Screening und

-
- den nachfolgenden Tumor-Assessments eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden.
19. Verabreichung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen innerhalb von vier Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 oder voraussichtliche Notwendigkeit für die mögliche Verabreichung solcher Vakzine während der Studienbehandlung oder innerhalb von 5 Monaten nach der letzten Dosis Atezolizumab/Placebo. Influenza-Impfungen sollten nur in der Grippejahreszeit durchgeführt werden. Es dürfen keine Lebendimpfstoffe verwendet werden.
 20. Große Operationen innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung und Patientinnen, die sich von jeglichen Folgen einer großen Operation erholen müssen. Stanzbiopsien oder kleinere chirurgische Eingriffe innerhalb von sieben Tagen vor Zyklus 1, Tag 1 sind erlaubt.
 21. Vorhergehende allogene Knochenmarkstransplantation oder Organtransplantation.
 22. Derzeitige Behandlung mit einer anti-viralen Therapie gegen HBV.
 - 23.
 24. Medical History
 25. Patientinnen mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (einschließlich Pneumonitis) in der medizinischen Vorgeschichte, organisierender Pneumonie (z.B.: Bronchiolitis obliterans, kryptogene organisierende Pneumonie), oder Nachweis einer aktiven Pneumonitis im CT-Scan des Brustkorbs. Patientinnen mit der Anamnese einer Strahlenpneumonitis im Bereich der Bestrahlung (Fibrose) nachgewiesen im CT-Scan der Brust sind geeignet.
 26. Apoplexie (CVA), transiente ischämische Attacke (TIA) oder Subarachnoidalblutung (SAH) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.
 27. Anamnese oder Nachweis von thrombotischen oder hämorrhagischen Störungen innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung.
 28. Anamnese oder klinischer Verdacht auf 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 eine Rückenmarkskompression (innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung).
 29. Patientinnen mit Autoimmunerkrankungen, wie Dermatomyositis, Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer lupus erythematoses,
-

rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, vaskulären Thrombosen in Zusammenhang mit einem Antiphospholipid-Syndrom, Wegener's Granulomatose, Sjögren's Syndrome, Guillain-Barré Syndrome, Multiple Sklerose, Vaskulitis, Glomerulonephritis oder weitere.

30. Ausnahmen:

31. Patientinnen mit einer Autoimmun-Hypothyreose, die auf eine stabile Dosierung Schilddrüsenersatzhormon eingestellt sind.

32. Patientinnen mit kontrolliertem Typ 1 Diabetes mellitus stabil eingestellt mit Insulin

33. Patientinnen mit Ekzemen, Psoriasis, Lichen simplex chronicus, oder Vitiligo mit nur dermatologischer Beteiligung (z.B. Patientinnen mit psoriatischen Arthritis sind ausgeschlossen) sind geeignet, wenn alle der folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

34. Der Ausschlag muss < 10 % der Körperoberfläche betreffen

35. Die Erkrankung ist gut kontrolliert zu Baseline und es ist nur eine Behandlung mit niedrigpotenten topischen Kortikosteroiden nötig.

36. Kein Auftreten von akuten Schüben der vorliegenden Erkrankung, die eine Behandlung mit Psoralen gemeinsam mit UVA-Licht, Methotrexat, Retinoiden, biologische Mitteln, oralen Calcineurin-Inhibitoren, oder hochpotenten sowie oralen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 12 Monaten erforderten.

37.

38. Hypertensive Krise (CTCAE Grad 4) oder hypertensive Enzephalopathie in der Anamnese.

39. Immungeschwächte Patientinnen, z.B. mit einer bekannten serologisch nachgewiesener HIV-Infektion. Patientinnen mit aktiver Hepatitis B (definiert als Patientinnen mit einem positiven Test auf Hepatitis B spezifisches Oberflächen-Antigen (HBsAg) zum Screening) oder Hepatitis C.

40. Ausnahme:

41. Patientinnen nach Infektion mit Hepatitis B oder überwundener Infektion (definiert als Patientinnen mit negativem HBsAg-Test und positivem Test auf Antikörper gegen das Hepatitis B Core-Antigen (anti-HBc))

42. Patientinnen mit Nachweis von Hepatitis C Antikörpern, bei denen die Polymerasekettenreaktion (PCR) negativ für HCV-RNA ist.

43. Persistierende Toxizitäten (\geq CTCAE Grad 2) der vorherigen Krebstherapien (Ausnahme: Alopezie). Neurotoxizität CTCAE Grad 2 ist nicht erlaubt für Patientinnen mit geplanter PLD-Behandlung.

44. Schwere Infektionen, die die Gabe von oralen oder intravenösen Antibiotika innerhalb von 4 Wochen vor

- Randomisierung erfordern, einschließlich aktiver Tuberkulose oder Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen der Infektion, Bakteriämie, oder schwere Pneumonie und weitere. Patientinnen, die eine prophylaktische Antibiotikabehandlung erhalten (z.B. zur vorbeugenden Behandlung von Harninfektionen oder zur Vorbeugung der Verschlechterung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung), sind geeignet für die Studie.
45. Regelmäßige Einnahme von Aspirin (innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung) > 325 mg/Tag
 46. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich:
 47. Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris ≤ 6 Monate vor Randomisierung,
 48. Kongestive Herzinsuffizienz (CHF) New York Heart Association (NYHA) ≥ Klasse II,
 49. schlecht kontrollierte Arrhythmie trotz Medikation (Patientinnen mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern können eingeschlossen werden)
 50. Periphere Gefäßerkrankungen Grad ≥ 3 (symptomatisch und die Aktivität des täglichen Lebens [ADL] beeinträchtigend, die eine Intervention oder Revision notwendig macht).
 51. Ruhe-EKG mit QTc > 470 ms oder familiärer Anamnese eines Long-QT-Syndrome
 - 52.
 53. Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) < Lower Level of Normal der Institution bestimmt durch ECHO
 54. Anzeichen einer hämorrhagischen Diathese oder signifikanten Gerinnungsstörung (ohne Koagulation).
 55. Wundheilungsstörungen, bestehende Ulzerationen oder Knochenfrakturen.
 56. Anamnese oder Nachweis eines klinisch relevanter Darmverschluss, einschließlich einer subokklusiven Erkrankung, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen ist, Anamnese von abdominalen Fisteln, gastrointestinalen Perforationen, oder intra-abdominalen Abszessen, oder Nachweis einer tiefen Infiltration des Darms durch Untersuchung des Beckens oder Computertomographie, oder klinischen Symptome eines Darmverschlusses..
 57. Patientin mit nachgewiesener freier abdominaler Luft
 58. Hinweis auf andere Erkrankungen, metabolische Dysfunktion, pathologische Befunde nach körperlicher Untersuchung oder Laboruntersuchungen, die den Verdacht einer Krankheit oder eines Zustandes nahelegen, welche eine Kontraindikation für den Gebrauch der Prüfmedikation darstellen oder die Patientin behandlungsbedingten Risiken aussetzt.

59. Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Arzneistoffen, die in Chinesischen Hamster-Eizellen produziert wurden oder Anamnese schwerer allergischer, anaphylaktischer oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber chimären oder humanisierten Antikörpern oder Fusionsproteinen.
60. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktion oder Allergie gegenüber Medikamenten, die chemisch ähnlich zu Bevacizumab, Paclitaxel, pegylierten liposomalen Doxorubicin, oder deren Hilfsstoffen sind, die für die Teilnahme an der Studie kontraindiziert sind.
61. Patientinnen, für die Studienteilnahme aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten medizinischen Störung, nicht-malignen systemischen Erkrankungen oder aktiven, unkontrollierten Infektionen ein Risiko darstellt. Dies beinhaltet auch psychiatrische Erkrankungen, die die Einholung der Einwilligung der Patientinnen untersagen.
62. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die eine Schwangerschaft während der Studie oder innerhalb von 5 Monaten nach der letzten Dosis von Atezolizumab/Placebo planen.
- 63.

Prüfprodukt, Dosierung und Darreichungsform

Prüfprodukt (Investigational Medicinal Product, IMP):

Atezolizumab und Placebo werden als 1200 mg Vials zur Verfügung stehen. Die Patientinnen erhalten die Studientherapie als i.v. Infusion mit einer stabilen Dosis von 840 mg alle zwei Wochen entsprechend des begleitenden Chemotherapie-Regime. Die Verabreichung vom Atezolizumab und Placebo erfolgt in medizinischen Einrichtungen mit Möglichkeit zur Notfallversorgung und mit Personal, das auf Notfälle geschult ist und entsprechend darauf reagieren kann.

Atezolizumab wird als 20-cc USP/Ph. Eur. Typ 1 Glasvial als farblose bis leicht gelbliche, sterile, Konservierungsmittel-freie, klare flüssige Lösung für die i.v. Infusion zum Einzelgebrauch vom Hersteller zur Verfügung gestellt. Das Vial enthält 20 mL (1200 mg) der Atezolizumab-Lösung.

Informationen über die Darreichungsform und die Handhabung von Atezolizumab befinden sich in der Investigator's Brochure.

Das Placebo wird vom Hersteller von Atezolizumab zur Verfügung gestellt und wird ein identisches Aussehen wie Atezolizumab haben und aus den gleichen Hilfsstoffen wie Atezolizumab bestehen bis auf den Arzneistoff selbst. Das Placebo soll genauso wie Atezolizumab gehandhabt, gelagert und verabreicht werden.

Bevacizumab wird im Rahmen der klinischen Prüfung vom Hersteller zur Verfügung gestellt. Bevacizumab wird als klare bis leicht opalisierende, sterile Flüssigkeit für die

parenterale Verabreichung geliefert. Jedes 400 mg Glasvial enthält 16 mL Bevacizumab. Die Vials enthalten keine Konservierungsmittel und sind für den Einmalgebrauch ausschließlich innerhalb der klinischen Prüfung bestimmt.

Non-Investigational Medicinal Product (NIMP):

Paclitaxel und pegyliertes liposomales Doxorubicin werden als Handelsware aus der Apotheke des Zentrums verwendet.

Für Informationen über die Darreichungsform, Verpackung und Handhabung dieser Substanzen, bitte die jeweiligen lokalen Summary of Product Characteristics (SmPC) verwenden.

NIMPs, die in der Studie verwendet werden, beinhalten Vormedikation, Medikationen, die aufgrund von AEs verabreicht wird, und andere zugelassene Begleitmedikation. Jegliche Begleitmedikation wird dokumentiert.

DAUER DER STUDIE

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Ereignis-gesteuerte klinische Prüfung. Die klinische Prüfung soll über die Dauer von etwa drei Jahren ab Einschluss der ersten Patientin (first patient in, FPI) durchgeführt werden, bis die erwartete geplanten Anzahl von Overall Survival Events (Todesfällen) in der intent-to-treat (ITT) Population beobachtet und die Datenbank geschlossen wurde.

Die Rekrutierung wird voraussichtlich über die Dauer von 24 Monate erfolgen, hinzu kommen ca. 13,2 Monate Follow-Up nach dem Einschluss der letzten Patientin.

Die tatsächliche Dauer der Studie und der Zeitpunkt der finalen Analyse hängen von der Rekrutierungsrate und der Anzahl der beobachteten Ereignisse ab. Die Ereignisse werden während der Dauer der ganzen Studie überwacht und die Timelines der Studie gegeben falls aktualisiert.

STUDIENKOMMITEES

Ein Trial Steering Committee wird eingerichtet.

Die Teilnehmer sind internationaler sowie nationaler Studienleiter, der verantwortliche Biometriker, die Vertreter der teilnehmenden Gruppen, Vertreter von Hoffmann La-Roche Ltm. als Beobachter und weitere Experten auf Nachfrage.

Es ist geplant, ein Board für die Lebensqualität und ein Board für die translationale Forschung aus Vertretern der teilnehmenden akademischen Gruppe einzusetzen. Ebenso wird ein IDMC (Independent Data Monitoring Committee) wird etabliert.

STUDIENGRUPPEN	<p>ENGOT leading group: AGO Studiengruppe (Deutschland)</p> <p>Sechs weitere ENGOT/GCIG Studiengruppen</p> <p>200 Zentren sind international geplant</p>
RANDOMISIERUNG	<p>Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsgruppen stratifiziert nach den folgenden Stratifizierungskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der vorangegangenen Behandlungslinien (1 bis 2 gegen 3) • Geplante Chemotherapie (PLD versus Paclitaxel) • Vorangegangene Behandlung mit Bevacizumab (ja versus nein)
STATISTISCHE ANALYSE	<p><u>Simultane primäre Hauptzielkriterien Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Simultane primäre Hauptzielkriterien sind das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Das Gesamtüberleben OS als unterstützender primärer Endpunkt ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben als unterstützender primärer Endpunkt ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod, je nachdem was eher eintritt. Das Fortschreiten der Erkrankung basiert auf der Bewertung des Prüfarztes nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1).</p> <p>Behandlungsarm A (Chemotherapie + Bevacizumab + Placebo) dient als Kontrollarm. Behandlungsarm B (Chemotherapie + Bevacizumab + Atezolizumab) wird in Hinblick auf die Überlegenheit gegenüber Arm A untersucht. Die simultanen primären Hypothesen der Studie sind folgende:</p> <p>$H_0_{AB}: HR_{AB} = 1$ vs. $H_1_{AB}: HR_{AB} \neq 1$ für OS und PFS,</p> <p>wobei HR_{AB} die Hazard Ratio der time-to-event Verteilung in Arm B verglichen mit Arm A bezeichnet. Dies trifft für OS sowie PFS zu. Die Nullhypothesen werden anhand eines zweiseitigen Signifikanzlevels von 0,045 für OS und 0,005 für PFS überprüft.</p> <p>Die finale Analyse der simultanen primären Hauptzielkriterien, d.h. der konfirmatorische Test für die Bestätigung der Nullhypothese für OS und PFS wird nach der Beobachtung von 391 Todesfällen durchgeführt, unabhängig von der Anzahl der PFS-Ereignisse, die bis zu diesem Zeitpunkt eingetreten sind.</p>

Die Tests basieren auf einem multiplen Cox-Regressions-Modell, basierend auf den Daten aller randomisierten Patientinnen mit den Behandlungsarmen und allen Stratifizierungsfaktoren (vorangegangene Linien, vorangegangene Behandlung mit Bevacizumab, geplante Chemotherapie) als Kovariablen verwendet werden.

Der Test von H_0_{AB} basiert auf dem p-Wert des zweiseitigen Score-Tests. Dies ist äquivalent zu einem zweiseitigen stratifizierten Log Rank-Test.

Die Analyse von OS und PFS wird in der ITT-Population durchgeführt. Die Analyse wird in einer PP-Population als Sensitivitätsanalyse wiederholt.

Berechnung des Stichprobenumfangs und der Power

Annahmen für die Fallzahlplanung:

- Rekrutierung über 24 Monate, 13,2 Monate Follow-Up nach Einschluss der letzten Patientin, d.h. die Analyse des OS wird ca. 37,2 Monaten nach Randomisierung der ersten Patientin erwartet
- Medianes Gesamtüberleben von 15 Monaten in Arm A und 20 Monate in Arm B, d.h. Hazard Ratio von 0.75
- Medianes PFS von 6,5 Monaten in Arm A und 9,3 in Arm B, d.h. Hazard Ratio von 0,70
- Konstante Hazards, d.h. exponentialverteilte Ereigniszeiten
- 5 % Drop-Out-Rate

Unter diesen Annahmen führen 391 beobachtete Todesfälle in Arm A und B zusammen zu einer Power von 80 % in einem zweiseitigen Test des OS mit einem Signifikanzlevel von 0,045. Bei der Rekrutierung von insgesamt 630 Patientinnen in Arm A und B über 24 Monate ist mit der Anzahl von 391 Todesfällen nach etwa 13,2 Monaten zu rechnen. Zum gleichen Zeitpunkt werden beobachtete 547 PFS-Ereignisse in Arm A und B zusammen erwartet, was zu einer ungefähren Power von 92 % in einem zweiseitigen Test des PFS mit einem Signifikanzlevel von 0,005 führt.

Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1, also jeweils 315 Patientinnen in Arm A und B (Chemotherapie + Bevacizumab + Atezolizumab/Placebo oder Chemotherapie). Die Gesamtzahl beträgt daher 630 Patientinnen. Unter der Annahme einer 5 %-igen Drop-Out Rate sollen 664 Patientinnen randomisiert werden.

Um 664 Patientinnen in 24 Monaten zu rekrutieren, müssten im Mittel etwa 27,7 Patientinnen pro Monat randomisiert werden.

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens soll nach der Beobachtung von insgesamt 391 Todesfällen in Arm A und B erfolgen.

Eine zusätzliche Analyse des Langzeitüberlebens soll nach der Beobachtung von 504 (80 % von 630) Todesfällen kombiniert in Arm A und B erfolgen.

Die Berechnung des Stichprobenumfangs und der Power erfolgte mit ADDPLAN (v. 6.1.0)

Die sekundären Endpunkte werden mit adäquaten statistischen Methoden analysiert, die im Statistischen Analyseplan aufgeführt werden.

Tabelle 1: ÜBERSICHT: Zeitplan der Untersuchungen in Arm A und B

	Screening	Baseline	Zyklus 1				Zyklus 2 & folgende Zyklen	Ende der Studienbehandlung
	Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung ¹	Innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung ¹	D1 ²	D8 ³ ±1d	D15 ³ ±1d	D22 ³ ±1d	Tag 1 und Tag 15 (alle 28 d) ±3d	±7d
Patienteneinwilligung	X							
Demographie	X							
Anamnese	X							
Körperliche Untersuchung inklusive Größe (nur bei Baseline)		X	X ⁴				X (nur an Tag 1 jedes Zyklus)	X
Gewicht		x	X ⁴				X (nur an Tag 1 jedes Zyklus)	
Einschluss-/Ausschlusskriterien	X							
ECOG Status		X	X ⁴				X	X
Vitalzeichen / Blutdruck ⁵		X	X		X		X	X
Ruhe EKG (12-Kanal)	X		wenn klinisch indiziert					
LVEF ⁶	X		wenn klinisch indiziert					
Hämatologie/Biochemie ⁷		X	X ⁴				X (nur an Tag 1 jedes Zyklus)	X
Koagulation ⁸		X	wenn klinisch indiziert					
TSH, freies Trijodthyronin (fT ₃), freies Thyroxin (fT ₄) ⁹		X					X	
Serologie für HBV, HCV, und EBV	X							
HIV-Test	X							
Urinanalyse ¹⁰		X	X ⁴		X		X	
Schwangerschaftstest (wenn zutreffend) ¹¹		X	X ⁴				X (nur an Tag 1 jedes Zyklus)	X
Tumorbeurteilung (CT-Scan oder MRT, Abdomen und Becken), zusätzlich CT-Scan des Brustkorbs nur bei Screening ¹²	X		Alle 9 Wochen ±7d im ersten Jahr, danach alle 12 Wochen ±7d bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Studienbehandlung (PD#1)					
CA-125 ¹³		X	Alle 9 Wochen ±7d im ersten Jahr, danach alle 12 Wochen ±7d bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Studienbehandlung (PD#1)					
QoL und PRO Fragebögen ¹⁴ (EORTC QLQ-C30, QLQ-OV28)		X	Alle 4 Wochen während der ersten 3 Monate, dann alle 12 Wochen bis zu PD#1					X
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events und AEs von speziellem Interesse (AESI)	X	X	X	X	X	X	X	X

Archivierte Tumorprobe (erforderlich) ¹⁵	X						
Frische Tumorbiopsie (erforderlich, nicht älter als 3 Monate)	X						
Blutprobe für Biomarker-Analyse und translationale Forschung vor Behandlungsbeginn (erforderlich) ¹⁶			X				
Stuhlprobe (nur Prüfstellen in Deutschland) ¹⁹		X				X (nur an Tag 1 von Zyklus 2)	
PBMC-Probe (ausgewählte Zentren in Deutschland) ¹⁷						Vor Behandlungsbeginn, C2D1, C3D1 und bei PD#1	
Plasmaproben für ctDNA Analysen (nur Prüfstellen in Deutschland)						Vor Behandlungsbeginn, C2D1, C3D1 und bei PD#1	
Arm A oder B: PLD oder Paclitaxel + Bevacizumab + Placebo oder Atezolizumab ¹⁸			X				X

1. Randomisierung findet an Tag 0 statt.
2. Tag 1 von Zyklus 1 sollte innerhalb von sieben Tagen nach Randomisierung erfolgen.
3. Die Patientinnen haben wöchentliche Kontrollvisiten während der ersten vier Wochen.
4. Untersuchungen müssen wiederholt werden, wenn sie nicht innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn gemacht wurden.
5. Vitalzeichen (inklusive Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur) müssen zur Baseline und vor jedem Zyklus bestimmt werden. Bei Vorliegen einer Hypertonie siehe Kapitel 7.11.2 des Prüfplans für weitere Informationen.
6. LVEF ECHO/MUGA nur bei Patientinnen unter PLD-Behandlung innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung und danach, wenn klinisch indiziert.
7. Hämatologie: komplettes Blutbild inklusive Leukozyten (WBC)
Serum-Biochemie: ALT (Alanin-Aminotransferase), AST (Aspartat-Aminotransferase), Amylase, Lipase, ALP (alkalische Phosphatase), Gesamtbilirubin, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Harnstoff oder Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Albumin, Gesamtprotein und LDH (Laktatdehydrogenase)
8. Koagulation: International normalized ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) zur Baseline. Während der Behandlung müssen die Tests nur wiederholt werden, wenn diese klinisch indiziert sind oder die Patientinnen Warfarin erhalten. Patientinnen, die Warfarin einnehmen, dürfen an dieser Studie teilnehmen, jedoch wird empfohlen aPTT und INR im ersten Monat einmal wöchentlich zu kontrollieren, danach monatlich, wenn die INR stabil ist.
9. Die Überprüfung der Schilddrüsenfunktion sollte zur Baseline und mindestens alle 8 Wochen innerhalb der ersten 16 Wochen erfolgen und danach, wenn klinisch indiziert. Ist freies T₃ nicht messbar in der Prüfstelle, ist auch die Angabe des gesamten T₃ möglich.
10. Urinteststreifen zur Bestimmung von Proteinurie < 2+. Wenn der Urinteststreifen einen Wert ≥ 2+ anzeigt, muss durch einen 24 Stunden-Sammelurin ≤ 1 g Protein in 24 Stunden nach-gewiesen werden
11. Ein Schwangerschaftstest ist nur bei Frauen im gebärfähigen Alter notwendig (WOCB; women of childbearing potential)
12. Eine Bildgebung und Beurteilung des Ansprechens müssen zum Screening und dann ab Datum der Randomisierung alle 9 Wochen ±7d im ersten Jahr, und danach alle ±12d bis zum ersten Progress mit dem gleichen bildgebenden Verfahren durchgeführt werden, welche beim Screening verwendet wurde. Die Bildgebung beinhaltet CT- oder MRT-Scans (im Fall einer Kontrastmittelallergie) des Beckens und Abdomens, sowie ein CT-Scan des Brustkorbs nur bei Baseline und alle 9 Wochen, wenn Läsionen zur Baseline dokumentiert wurden. In den ersten 8 Wochen nach Randomisierung muss eine erneute Bildgebung ≥ 4 Wochen nach der ersten Bildgebung erfolgen gem. der immun-bezogenen iRECIST, um den Progress zu bestätigen. Dementsprechend ist ein bestätigendes CT gem. RECIST mindestens 4 Wochen nach der ersten Bildgebung für die Bestätigung des Progresses erforderlich.
13. CA-125 wird zur Baseline und dann alle 9 Wochen (±7d) im ersten Jahr, danach alle 12 Wochen (±7d) bestimmt bis zum ersten Progress. Zusätzliche Messungen liegen im Ermessen des Prüfarztes.
14. Fragebögen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28,) und PRO-CTCAE (wenn in der Sprache der jeweiligen Gruppe vorliegend) sollten zur Baseline und dann alle 4 Wochen während der ersten 3 Monate und darauf alle 12 Wochen bis zum ersten Progress ausgefüllt werden. QoL/PRO sollten

am Tag der Tumorbeurteilung vor der Untersuchung oder jeglicher anderen Untersuchung im Rahmen der Studie vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden.

15. Paraffin-gebettete Tumorproben müssen vor Studieneinschluss vorliegen. Tumorblock aus der Primäroperation ist vorzuziehen, jedoch ist es ebenfalls möglich Gewebe aus der Operation des Rezidivs zu verwenden. Tumorblöcke werden an das Büro der AGO-Studiengruppe in Essen, Deutschland gesendet.
16. Erforderliche EDTA-Blutproben für die HRD-Testung in der Keimbahn (BRCA1/2 und anderen Gene für die Prädisposition des Ovarialkarzinoms) und Blutproben für eine potentielle Biomarker Analyse und translationale Forschung werden von allen Patientinnen vor Zyklus 1, Tag 1 eingesammelt. Die Proben werden anschließend bei -80 °C lokal gelagert und nach Ende der Rekrutierung zentral eingesammelt.
17. Nur für Deutschland zutreffend: PBMC-Proben werden in einer Subgruppe von Deutschen Patientinnen in ausgewählten Zentren in Deutschland gesammelt. Die Abnahme der Probe erfolgt vor Behandlungsbeginn, C2D1, C3D1 und bei PD#1.
18. Arm A oder B, PLD oder Paclitaxel + Bevacizumab + Placebo ODER Atezolizumab:
PLD-Kohorte: pegyliertes liposomales Doxorubicin 40 mg/m² d1 q28d; Bevacizumab: 10 mg/kg d1, q14; Atezolizumab ODER Placebo: 840 mg d1, q14
Paclitaxel-Kohorte: Paclitaxel: 80 mg/m² d1, 8, 15, 22, q28; Bevacizumab: 10 mg/kg d1, q14; Atezolizumab ODER Placebo: 840 mg d1, q14.
19. Eine Stuhlprobe wird zu Baseline und an Tag 1 von Zyklus 2 genommen. Die Proben werden bei -80 °C lokal gelagert und nach Ende der Rekrutierung zentral eingesammelt.

Tabelle 1B: Übersicht: Zeitplan der Untersuchungen nach der Behandlung und im Follow-Up

Visiten	Untere Studienbehandlung	Safety Follow-Up Visit ⁷	Follow-Up für PD#1 ⁸ (wenn man vor RECIST PD aus der Studie scheidet)	PD RECIST V 1.1 bestätigt nach ≥ 4 Wochen	Follow-Up nach Progress
			+30 d nach letzter Studienmedikation	Visite alle 12 Wochen bis zur Progression der Erkrankung	
Zeitfenster		± 7d	± 7d		
Körperliche Untersuchung		X	X		
ECOG Status		X	X		
Vitalzeichen / Blutdruck		X	X		
Adverse Events Follow-Up der andauernden AEs, Angabe aller neu aufgetretenen AESIs		X	X		X
Begleitmedikation		X	X		
EKG (LVEF in PLD-Kohorte)		X			
Hämatologie und Biochemie ²		X			
Koagulation ¹		X			
Urinanalyse ¹		X			
TSH, freies Trijodthyronin (fT ₃) oder gesamtes T ₃ , freies Thyroxin (fT ₄) ⁹		X			
HBV-, HCV-, und EBV-Serologie ¹		X			
CA-125			Alle 9 Wochen ±7d während des ersten Jahres, danach alle 12 Wochen ±7d bis Progress der Erkrankung unter Studienbehandlung (PD)		gemäß lokalem Standard
Tumorbeurteilung ³			Alle 9 Wochen ±7d während des ersten Jahres, danach alle 12 Wochen ±7d bis Progress der Erkrankung unter Studienbehandlung (PD)	X	gemäß lokalem Standard
QoL/PRO (EORTC QLQ-C30, QLQ-OV28) ⁴		X	Alle 4 Wochen während der ersten 3 Monaten, danach alle 12 Wochen bis Progress (PD)		Alle 12 Wochen für 12 Monate
Tumorprobe 2: bei Progress wenn möglich (optional)				X	
nachfolgende Krebstherapien ⁵		X	X		X
Gesamt Überleben ⁶					X

1. wenn klinisch indiziert.
2. Serum-Biochemie: ALT (Alanin-Transaminase), AST (Aspartat-Transaminase), Amylase, Lipase, ALP (Alkalische Phosphatase), Gesamt-Bilirubin, Kreatinin.
3. Bildgebung und Beurteilung des Ansprechens bis zu PD#1 unter Verwendung der gleichen bildgebenden Verfahren wie bei Screening. CT- oder MRT-Scans (im Fall einer Kontrastmittelallergie) von Becken und Abdomen. In den ersten 8 Wochen nach Randomisierung muss eine erneute Bildgebung nach ≥ 4 Wochen nach der ersten Bildgebung gem. irRECIST erfolgen, um den Progress zu bestätigen. Dementsprechend ist eine bestätigende Bildgebung gem. RECIST von mind. 4 Wochen nach der ersten Bildgebung zur Bestätigung des Progresses erforderlich.
4. Fragebögen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, FACT-G Item GP5 und EQ-5D-5L) und PRO-CTCAE (wenn in der Sprache der jeweiligen Gruppe vorliegend) sollten zu allen Follow-Ups ausgefüllt werden.
5. Informationen über nachfolgende Krebsbehandlungen werden bis zum Tod oder Studienende gesammelt.
6. Informationen zum Gesamtüberleben beinhaltet Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung, des Datums und der Todesursache (wenn zutreffend), weitere Krebstherapien und Informationen über Lost-to-Follow-Up.
7. Bei allen Patientinnen sollte beim Ende der Studienbehandlung etwa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie (je nachdem was eher zutrifft) unabhängig vom Grund der Beendigung ein Follow-Up erfolgen.
8. Follow-Up Visiten sollen alle 12 Wochen bis zum ersten Progress (PD#1) erfolgen.
9. Ist freies T₃ nicht messbar in der Prüfstelle, ist auch die Angabe des gesamten T₃ möglich.

LITERATURVERZEICHNIS

1. **Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al.** Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361:2099-106.
2. **Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al.** Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3323-9.
3. **Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al.** Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006; 24(29):4699-70.
4. **Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al.** Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1302-08.
5. **Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al.** Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348(3):203-13.
6. **Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, et al.** Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012; 124(2):192-8.
7. **Curjel TJ, Coukos G, Zou L, et al.** Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med.* 2004; 10(9):942-9.
8. **Zhang QW, Liu L, Gong CY, et al.** Prognostic Significance of Tumor-Associated Macrophages in Solid Tumor: A Meta-Analysis of the Literature. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0050946>. Accessed September 12, 2017.
9. **Hamanashi J, Mandai M, Iwasaki M, et al.** Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8 + T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104:3360-5.
10. **Hamanashi J, Mandai M, Ikeda T, et al.** Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *JCO.* 2015; 33(34):4015-22.
11. **Varga A, Piha-Paul SA, Ott PA, et al.** Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with PD-L1 positive advanced ovarian cancer: Interim results from a phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15)suppl:abstr #5510.
12. **Disis ML, Patel MR, Pant S, et al.** Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with previously treated, recurrent or refractory ovarian cancer: A phase Ib, open-label expansion trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15)suppl:abstr#5509.
13. **Infante J, Braiteh F, Emens L, et al.** Clinical Activity and Biomarkers of Atezolizumab (atezo) in Advanced Ovarian Cancer (OC). Presented at ESMO 2016, Abstract # 871P.
14. **Ohm JE, Carbone DP.** VEGF as a Mediator of Tumor-Associated Immunodeficiency. *Immunology Research.* 2001; 23-2/3:263-72.
15. **Bouzin C, Brouet A, de Vriese J, et al.** Effects of Vascular Endothelial Growth Factor on the Lymphocyte-Endothelium Interactions: Identification of Caveolin-1 and Nitric Oxide as Control Points of Endothelial Cell Anergy. *J Immunol.* 2007; 78(3):1505-11.
16. **Hodi FS, Lawrence D, Lezcano C, et al.** Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2(7):632-42.
17. **K., Garber.** Immunology: A tolerant approach. *Nature.* 2014; 507(7493):418-20.
18. **Atkins MB, McDermott DF, Powles T, et al.** IMmotion150: A phase II trial in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and following atezo or sunitinib (sun). *Journal of Clinical Oncology* 35, suppl. no. 15 Abstract # 4505.
19. **Charoentong P, Finotello F, Angelova M, et al.** Pan-Cancer immunogenomic analyses reveal genotype-immunophenotype relationship and predictors of response to checkpoint blockade. *Cell reports* 2017, 18: 248-262.

20. **Cancer., International Agency for Research on.** Globocan 2012. <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed September 13, 2017.
21. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1):7-30.
22. **Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krebs in Deutschland 2011/2012.** 10. Ausgabe, 2015, Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
23. **Fleming GF, et al.** Principles and Practice of Gynecological Oncology. 2009; 763-836.
24. **Jemal A, Siegel R, Xu J, et al.** Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5):277-300.
25. **Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al.** Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:521-8.
26. **Engel J, Eckel R, Schubert-Fritschle G, et al.** Moderate progress for ovarian cancer in the last 20 years: prolongation of survival, but no improvement in the cure rate. *Eur J Cancer.* 2002; 38: 2327-45.
27. **S., Tate.** Ovarian Cancer: be alert to the symptoms and give women a fighting chance. *J Fam Health Care.* 2009; 19:169-72.
28. **MA., Bookman.** Developmental chemotherapy and management of recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21:149s-167s.
29. **Harries M, Gore M.** Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 529-36.
30. **Group., International Collaborative Ovarian Neoplasm.** Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomized trial. *Lancet* 2002; 360:505-15.
31. **Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al.** Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 34-43.
32. **McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al.** Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996; 334:1-6.
33. **Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al.** Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2000; 18:106-15.
34. **Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al.** Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:699-708.
35. **Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al.** Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003; 21:3194-200.
36. **du Bois A, Lück H-J, Meier W, et al.** A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:1320-9.
37. **Spannuth WA, Sood AK, Coleman RL.** Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5:194-204.
38. **Friedlander M, Trimble T, Tinker A, et al.** Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; (4):771-5.
39. **Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, et al.** Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol.* 1990; 36:207-211.
40. **Luvero D, Milani A, Ledermann JA.** Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2014; 6(5):229-39.
41. **Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al.** Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006; (5):1324-30.
42. **Harter P, Hilpert F, Mahner S, et al.** Systemic therapy in recurrent ovarian cancer: current treatment options and new drugs. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; 10(1):81-8.

43. **Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al.** OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30:2039-45.
44. **Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al.** NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213: a multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6):779-91.
45. **Wagner U, Harter P, Hilpert F, et al.** S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours. *Short version 1.0 – AWMF registration number: 032/035OL, June 2013. Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013; (7389):874-89.
46. **Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al.** Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(13):1309-16.
47. **Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al.** 5th Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recurrent Disease. *Ann Oncol* 2017;28(4):727-732.
48. **McGee J, Bookman M, Harter P, et al.** 5th Ovarian Cancer Consensus Conference: Individualized Therapy and Patient Factors. *Ann Oncol* 2017;28(4):702-710.
49. **Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB.** Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B71a costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity.* 2007; 27:111-22.
50. **Yang J, Riella LV, Chock S.** The novel costimulatory programmed death ligand 1/B7.1 pathway is functional in inhibiting alloimmune responses in vivo. *J Immunol.* 2011; 187:1113-9.
51. **Herbst RS, Soria JC, Ballinger M, et al.** Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014; 515:563-7.
52. **Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al.** Atezolizumab vs docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPULAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387:1837-46.
53. **Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al.** Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, Phase II trial. *Lancet.* 2016; 387:1909-20.
54. **Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al.** A Phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26):2484-96.
55. **Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al.** Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26):2473-83.
56. **Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al.** Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25(33): 5165-71.
57. **Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al.** Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2 multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol.* 2011; 12(9):852-61.
58. **Disis ML, Patel MR, Pant S, et al.** Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with recurrent/refractory ovarian cancer from the JAVELIN Solid Tumor phase Ib trial: Safety and clinical activity. *J Clin Oncol.* 2016; suppl; abstr#5533.