

Synopsis
 AGO-OVAR OP.7 TRUST/AGO-OVAR 19
 nationaler Part / Deutschland



Synopsis

Protokolltitel	Studie zur primären radikalen Operation bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom Erweiterung für Deutschland mit Evaluation von Fragilität und Langzeit-Lebensqualität
Protokollnummer	AGO Studiengruppe ID: AGO-OVAR OP.7/AGO-OVAR 19 nationaler Part/D
Protokollversion	V02F vom 28.04.2016
Verantwortliche Prüfer	Prof. Dr. S. Mahner
Studienkoordinator	Prof. Dr. A. du Bois, Prof. Dr. F. Hilpert und Dr. P. Harter für die AGO Studiengruppe
Studiensekretariat	Gabriele Elser/Daniela Höhl AGO Research GmbH AGO- Studiengruppe Kaiser-Friedrich-Ring 71 65185 Wiesbaden Tel: +49(0)611-8804670 Fax: +49(0)611-88046767 e-mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de
Indikation	Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom
Besonderheit:	Das Gesamtprojekt besteht aus drei Studienabschnitten, die ineinander greifen. Part 1 und Part 2 werden ausschließlich in Deutschland, Part 3 wird als multinationale Studie durchgeführt.
Studienziele	<p><u>Erster Teil – Fragilitäts-Studie:</u></p> <p>Primärer Endpunkt: Evaluierung von Faktoren zur Beschreibung der Kohorte von Patienten, die nicht von einer Operation und Chemotherapie (≠ Heilung oder mindestens Platin-sensitives Rezidiv, definiert als keine Progression innerhalb von 10 Monaten nach Registrierung / Randomisierung) profitieren können. Weitere Erläuterungen hierzu siehe im Protokoll unter Abschnitt 11.1. Statistische Überlegungen und Abschnitt 11.1.2 Fallzahlkalkulation.</p> <p><u>Zweiter Teil - Lebensqualitätsstudie:</u></p> <p>Primärer Endpunkt: Langzeitlebensqualität (QoL) bewertet mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28 Fragebögen (einschließlich der funktionalen und symptomalen Skalen) um den Einfluss der Behandlung und den Verlauf der Krankheit auf die Lebensqualität zu beschreiben</p> <p><u>Dritter Teil – TRUST-Studie</u></p> <p>Primärer Endpunkt: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) nach primärer debulking Operation (PDS) versus Intervall debulking Operation (IDS) nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) bei Patientinnen mit FIGO (2014) Stadium IIIB-IVB bei Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom.</p>

Synopse
AGO-OVAR OP.7 TRUST/AGO-OVAR 19
nationaler Part / Deutschland



	<p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Rate der operativen Komplikationen • Bewertung der Lebensqualität (QoL) mittels Fragebögen EORTC QLQ-C30 Version 3, QLQ-OV28, EQ-5D-3L • Bewertung der perioperativen Komplikationen durch die Clavien-Dindo-Klassifikation • Nur für die in Deutschland randomisierten Patienten: Vergleich des globalen Gesundheitszustandes mittels EORTC QLQ-C30 24 Monate nach Randomisierung zwischen primärer debulking Operation mit der Intervall debulking Operation im Anschluss an eine neoadjuvante systemische Therapie (NACT) in Patienten mit FIGO (2014) Stufe IIIB - IVB Eierstock-, Eileiter und Peritoneal-Karzinom. <p><u>Sicherheitsbewertung:</u> Dokumentation der Operationskomplikationen 28 Tage postoperativ sowie 1 Jahr postoperativ..</p>
<p>Behandlungsstrategie</p>	<p><u>Alle Patienten in der TRUST / AGO-OVAR 19 Studie werden registriert. Diejenigen, die für den dritten Teil (TRUST) geeignet sind, werden zusätzlich randomisiert.</u></p> <p><u>Erster Teil – Fragilitäts-Studie:</u> Es gibt keine spezifischen Studieninterventionen. Operation und / oder systemische Therapie liegen im Ermessen des Prüfarztes und werden nach den nationalen deutschen Richtlinien und dem allgemeinen Versorgungsstandard durchgeführt. Klinische Untersuchung und Fragilitäts-Beurteilung zu Beginn der Studie</p> <p><u>Zweiter Teil - Lebensqualitätsstudie:</u> Es gibt keine spezifischen Studie Interventionen. Erhebung der Lebensqualitätsdaten mittels Fragebögen für bis zu 36 Monate.</p> <p><u>Dritter Teil - TRUST-Studie</u></p> <p><u>Arm I:</u> PDS mit dem Ziel der vollständigen Tumorresektion, gefolgt von 6 Zyklen Taxan/Platin-basierter Chemotherapie</p> <p><u>Arm II:</u> 3 Zyklen Taxan/Platin-basierte neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von IDS mit dem Ziel der vollständigen Tumorresektion, gefolgt von 3 weiteren Zyklen (insgesamt 6) Taxan/Platin-basierter Chemotherapie</p> <p>Nach den aktuell geltenden GCIG Konsensus Statements sind beide Therapieansätze als Standardtherapie zu werten.</p> <p>Die Patientinnen werden für das Gesamtüberleben für ein Minimum von 5 Jahren oder bis zum Tod nachverfolgt, was auch immer zuerst eintritt.</p>

Synopsis
AGO-OVAR OP.7 TRUST/AGO-OVAR 19
nationaler Part / Deutschland



Einschlusskriterien	<p>Erster und Zweiter Teil der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Verdacht auf ein invasives oder histologisch gesichertes primäres epitheliales Ovarialkarzinom, Karzinom der Eileiter oder primäres Peritonealkarzinom. Zytologisches Diagnose und/oder Biopsie vor Studienteilnahme ist erlaubt.• Patientinnen, die nach Aufklärung vor der Registrierung ihr schriftliches Einverständnis gegeben haben• Frauen im Alter ≥ 18 Jahre• Verdacht auf FIGO Stadium IIB - IVB (alle Grade, alle histologischen Typen) <p>Dritter Teil (TRUST-Studie)</p> <ul style="list-style-type: none">• Verdacht auf, oder histologisch gesichertes, neu diagnostiziertes invasives epitheliales Ovarialkarzinom FIGO-Stadium IIIB-IV (IV nur, wenn Metastasen potenziell resektabel)• Frauen im Alter ≥ 18 Jahre• Patientinnen, die nach Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis gegeben haben• Guter Allgemeinzustand (ECOG 0/1)• Adäquate ASA Klassifikation (1/2)• Präoperatives CA 125 / CEA-Verhältnis ≥ 25 (wenn CA-125 2x über oberer Normgrenze (ULN)). Eine Ösophagus-Gastro-Duodenoskopie und Koloskopie sind zwingend notwendig, um ein primäres Magen-Darm Karzinom auszuschließen, wenn das Verhältnis <25 und / oder eine Biopsie eine nicht-seröse, nicht-endometriotische Histologie gezeigt hat. Beurteilung eines erfahrenen Chirurgen, dass auf der Grundlage aller verfügbaren Informationen, die Patientin das notwendige Verfahren um die kompletten Tumorentfernung zu erzielen, toleriert.
----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Synopse
 AGO-OVAR OP.7 TRUST/AGO-OVAR 19
 nationaler Part / Deutschland



<p>Ausschlusskriterien</p>	<p>Erster und Zweiter Teil der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht-epitheliale Ovarialkarzinome, Karzinome des Eileiters oder Peritonealkarzinom. • Borderline-Tumore (Tumore mit niedrigem Malignitätspotential) und FIGO IA - IIA Tumore • rezidivierendes Ovarialkarzinom. • definitive Tumordebulking Operation vor unterzeichneter Einverständniserklärung • Vorangegangene systemische antineoplastische Therapie von Eierstockkrebs (z.B. Chemotherapie, Therapie mit monoklonalen Antikörpern, Tyrosin-Kinase-Inhibitor-Therapie und / oder hormonelle Therapie). • Demenz oder wesentlich veränderter Geisteszustand, der das Verständnis und die Einwilligung und Aufklärung verbieten würde. • Schwangerschaft • Jegliche Gründe die dazu führen, dass die Patientin nicht an der vorgegebenen Nachbeobachtung teilnehmen kann. <p>Dritter Teil (TRUST-Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht epitheliale Ovarialkarzinome und BorderlineTumoren • Sekundär invasive Tumore in den letzten 5 Jahren (mit Ausnahme synchrones Endometriumkarzinom, nicht-melanösem Hautkrebs, Mammakarzinom N0 M0 ohne Anzeichen für ein Rezidiv oder eine Aktivität in den letzten 5 Jahren). • rezidivierendes Ovarialkarzinom • vorangegangene Strahlentherapie im Bereich des Abdomens und des Beckens • Jegliche signifikanten medizinischen Gründe, wie Alter oder Leistungsfähigkeit, die nicht zulassen, dass die Studienbehandlung durchgeführt werden kann (Einschätzung des Prüfers) • Schwangerschaft • Demenz oder wesentlich veränderter Geisteszustand, der das Verständnis und die Einwilligung und Aufklärung verbieten würde. • Jegliche Gründe die dazu führen, dass die Patientin nicht an der vorgegebenen Nachbeobachtung teilnehmen kann.
<p>Studiendesign</p>	<p>Erster Teil Fragilitäts- Studie Registrierung (nur für Deutschland) Zweiter Teil Lebensqualitätsstudie Registrierung (nur für Deutschland) Dritter Teil TRUST-Studie: Prospektive randomisierte offene multizentrische Studie</p>
<p>Statistische Analyse</p>	<p>Erster Teil: Die Zielsetzung der Fragilitäts-Studie ist ein multiples logistisches Regressionsmodell zu entwickeln, welches mittels der zum Zeitpunkt der Diagnose eines primären Ovarialkarzinoms zur Verfügung stehenden Kovariaten zur Prädiktion des ungünstigen Fall des Todes oder der Progression innerhalb von 10 Monaten nach der Diagnose eingesetzt werden kann. Es wird eine rückwärts gerichtete Kovariablen Selektion (backward covariate selection) angewendet.</p> <p>Zweiter Teil: Die Langzeitlebensqualität (QoL) wird deskriptiv analysiert. Darüber hinaus wird ein Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 verwendet werden, um den globalen Gesundheitsscore des EORTC QLQ-C30 zum Zeitpunkt 24</p>

Synopse
AGO-OVAR OP.7 TRUST/AGO-OVAR 19
nationaler Part / Deutschland



	<p>Monate nach Randomisierung zwischen den Patientengruppen zu vergleichen, die im zweiten (QoL) und dritten Teil (TRUST) der Studie teilnehmen.</p> <p>Dritter Teil (TRUST – Studie) Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wird durch einen zweiseitig stratifizierten Log-Rank Test mit Signifikanzniveau 0,05 zwischen den Behandlungsgruppen verglichen werden. Die Stratifizierung wird eingesetzt, um den Effekt des Allgemeinzustandes und des Alters (kombiniert ECOG 0 und Alter bis zu 65 Jahren versus ECOG> 0 oder Alter 66 Jahre und älter) und Zentrum zu adjustieren. Die primäre Analyse wird in der Intent-to-treat-Population durchgeführt. Alle Lost to Follow-up's werden als zensierte Beobachtungen gewertet.</p> <p>Alle Analysen der sekundären Endpunkte sind lediglich beschreibend oder explorativ.</p> <p>Chirurgische Komplikationen werden nach Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt und zusammenfassende Beobachtungen werden beschrieben.</p>
Fallzahl	<p>Fragilitäts- und Lebensqualitätsstudie: 264 Patientinnen (nationaler Part) + 176 Patientinnen (Deutschland), die in allen drei Teilstudien aufgenommen werden._ TRUST-Studie international N=686 gesamt</p>
Studiendauer	<p><u>Erster Teil: Fragilitäts-Studie</u> First-Patient-In bis zum Last-Patient-Out: Q2 2016 – Q2 2019</p> <p><u>Zweiter Teil: Lebensqualitätsstudie</u> First-Patient-In bis zum Last-Patient-Out: Q2 2016 – Q3 2021</p> <p><u>Dritter Teil: TRUST Studie:</u> <u>First-Patient-In bis zum Last-Patient-Out: Q2 2016 – Q2 2023</u> First Patient-In bis zum Last Patient out: Rekrutierungszeit 2 Jahre Follow-up von ca. 5 Jahren nach Einschluss der letzten Patientin</p>

Synopse
 AGO-OVAR OP.7 TRUST/AGO-OVAR 19
 nationaler Part / Deutschland



Einschluss-und Randomisierungs-Ablauf

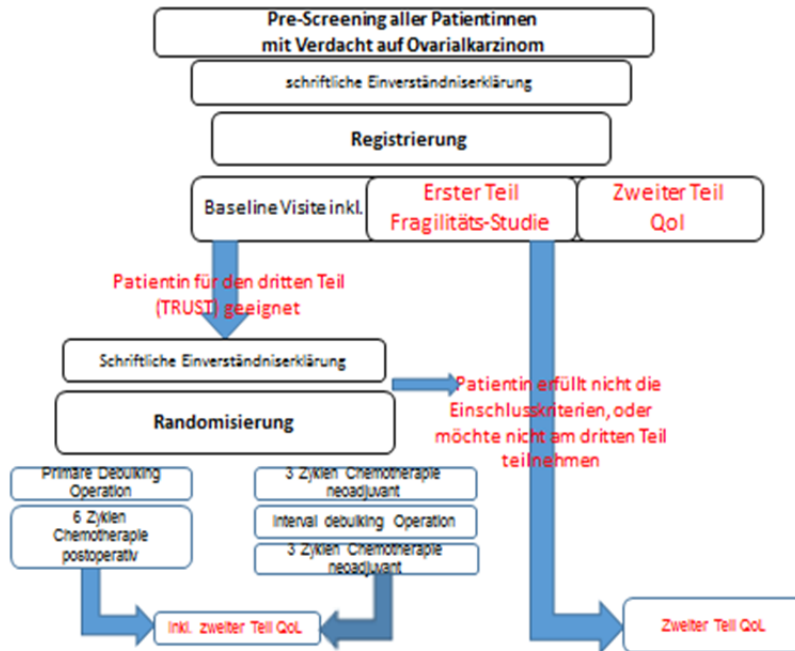


Abbildung 1: Flow chart der AGO-OVAR OP.7 (TRUST)/AGO-OVAR 19 Studie.