

AGO-ZX 3/BEATcc
Deutschsprachige SYNOPSE

| | |
|-------------------------------------|--|
| TITEL | <p>Eine randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich einer Chemotherapie mit Platin und Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab und Atezolizumab versus Chemotherapie mit Platin und Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab allein bei Patientinnen mit einem metastasiertem (FIGO IVB), persistenten oder rezidivierenden Zervixkarzinom</p> <p>Protocol ID: AGO-ZX 3/ ENGOT-Cx10/ GEICO 68-C/ BEAT cc</p> |
| SPONSOR | GEICO (Grupo Español Investigación Cáncer de Ovario) |
| INTERNATIONALER STUDIENLEITER | Ana Oaknin, MD PhD, Barcelona, Spanien |
| LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG (LKP) | Prof. Dr. med. Linn Wölber, Hamburg, Deutschland |
| CRO | APICES |
| BIOSTATISTIKER(IN) | Susana Vara, Madrid, Spanien |
| INDIKATION | <p>Patientinnen mit einem metastasiertem (FIGO IVB), persistenten oder rezidivierenden Zervixkarzinom ohne vorausgehende Systemtherapie außer im Rahmen einer Radiochemotherapie bei Erstdiagnose.</p> |
| STUDIENDESIGN | <p>Dies ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase III Studie, die die Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit Platin und Paclitaxel sowie Bevacizumab bei Patientinnen mit einem unbehandelten metastasiertem (FIGO IVB), persistenten oder rezidivierenden Zervixkarzinom untersucht. Das Ziel der Studie ist es, zu zeigen, dass die Hinzunahme von Atezolizumab zur Standardtherapie effektiver als die Standardtherapie alleine bei der Behandlung des Zervixkarzinoms ist und mit einem akzeptablen Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil einhergeht.</p> <p>Etwa 404 Patientinnen werden über ein interaktives Voice Response System / interaktives Web System (IVR/IWR-System) in einem Verhältnis von 1:1 in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <p><u>Arm A (Kontrollarm)</u></p> <p>Cisplatin 50mg/m², Paclitaxel 175mg/m² und Bevacizumab 15mg/kg i.v d1 alle 3 Wochen (q3w) bis zum Progress, nicht tolerabler Toxizität, Tod, Widerruf des Einverständnisses oder Beendigung der Studie durch den Sponsor. Patientinnen mit kompletter Remission nach ≥ 6 Zyklen können nach Entscheidung des Prüfers die Therapie mit Bevacizumab alleine fortsetzen. Ebenso ist dies möglich bei Abbruch der</p> |

Chemotherapie wegen Toxizität. Bei intolerabler Toxizität verursacht durch Bevacizumab wird die Therapie mit Bevacizumab beendet und die übrigen Medikamente werden wie geplant verabreicht.

Arm B (Experimenteller Arm)

Cisplatin 50mg/m², Paclitaxel 175mg/m², Bevacizumab 15mg/kg und Atezolizumab 1200 mg i.v d1 q3w bis zum Progress, nicht tolerabler Toxizität, Tod, Widerruf des Einverständnisses oder Beendigung der Studie durch den Sponsor. Patientinnen mit kompletter Remission nach ≥ 6 Zyklen können nach Entscheidung des Prüfers die Therapie mit nur Bevacizumab und Atezolizumab fortsetzen. Ebenso ist dies möglich bei Abbruch der Chemotherapie wegen Toxizität. Bei intolerabler Toxizität verursacht durch Bevacizumab und/oder Atezolizumab erfolgt ein Abbruch der Therapie mit Bevacizumab und/oder Atezolizumab und die übrigen Medikamente werden wie geplant verabreicht.

Die Randomisierung wird durch drei Faktoren stratifiziert:

- Vorausgehende Radiochemotherapie (j/n)
- Histologie (Adenokarzinom [inkl. Adenosquamöse Histologie] vs. Plattenepithelkarzinom)
- Chemotherapie Backbone (Cisplatin vs. Carboplatin, in der Annahme, dass Carboplatin als Therapieoption zu einem späterem Zeitpunkt als Kombinationspartner in der Studie erlaubt sein wird).

Ein IDMC wird eingerichtet für die Evaluierung und das Monitoring der Sicherheit der Studienpopulation. Das IDMC wird die ersten 12 Patientinnen, die in den experimentellen Arm randomisiert wurden und 2 Zyklen der Chemotherapie erhalten haben, begutachten. Die zu evaluierenden Daten werden zu Beginn der Studie im IDMC Charter in Einklang mit den Investigator Brochures (IBs) von Atezolizumab und Bevacizumab definiert. Entsprechend dem Ergebnis der Sicherheitsanalyse der ersten 12 Patientinnen ist es möglich, dass die Reduktion der Dosis von Paclitaxel auf 135 mg/m² in Betracht gezogen wird.

Darüber hinaus ist noch eine Zwischenanalyse zur Wirksamkeit nach Auftreten von 200 Todesfällen geplant. Das Erreichen dieser wird ca. 36 bis 38 Monate nach Rekrutierungsbeginn erwartet. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Rekrutierung zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse bereits beendet ist. Das Ziel der Zwischenanalyse ist die Schlie-

ßung der Studie zur vorzeitigen Berichterstattung der Überlegenheit der Wirksamkeitsdaten des experimentellen Arms. Eine Analyse der Futilität ist nicht geplant.

RATIONALE

Das Zervixkarzinom ist das zweithäufigste Malignom der Frau weltweit (Siegel 2014). Obwohl die meisten Patientinnen in frühen Tumorstadien diagnostiziert werden, entwickeln 15-20% von ihnen ein Rezidiv. Darüber hinaus erleiden bis zu 70% der Frauen mit fortgeschrittenem Primärtumor nach erfolgter Radiochemotherapie in der Primärsituation im weiteren Verlauf ein Rezidiv. Die Prognose in dieser Situation ist bei fehlender operativer und radiotherapeutischer Option sehr eingeschränkt mit einem 5-Jahres Überleben von unter 20%. Die Standardtherapie in dieser Situation war Jahrzehnte lang eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie. Dies hat sich nach der Publikation der Daten der GOG-240 Studie, einer prospektiv randomisierten Phase III Studie im geändert (Tewari 2014). Hier hatte sich die Kombination von Chemotherapie mit Bevacizumab hinsichtlich des Gesamt- (17 vs. 13,3 Monate) und Rezidivfreien Überlebens (8,2 vs. 5,9 Monate) als überlegen erwiesen. Als Konsequenz erfolgte die Zulassung von Bevacizumab durch FDA (2014) und EMA (2015) für die Therapie des metastastasierten, rezidivierenden oder persistenten Zervixkarzinoms. Die Standardtherapie in dieser Therapiesituation ist damit derzeit die Kombination von Cisplatin 50mg/m² + Paclitaxel 175mg/m² und Bevacizumab 15mg/kg i.v d1 q3w. Nichtsdestotrotz besteht angesichts der o.g. Überlebenszahlen weiterhin dringender Verbesserungsbedarf.

Eine Immuncheckpointinhibition mit PD-1 Blockade (z.B. durch Pembrolizumab/Nivolumab) hat bereits klinische Aktivität beim rezidivierenden und metastasierten Zervixkarzinom gezeigt. In der „multikohorten“ Phase Ib Studie KEYNOTE-028 zeigte Pembrolizumab eine vielversprechende antitumoröse Aktivität und ein gut beherrschbares Risikoprofil bei Patientinnen mit PD-L1 positiven, vorbehandeltem fortgeschrittenen Zervixkarzinom (n=24). Die objektive Ansprechrates (ORR) betrug 17% nach Prüferbeurteilung gemäß RECIST 1.1 mit einer medianen Dauer des Ansprechens (DOR) von 28 Wochen (Frenel 2016). Diese Ergebnisse wurden bestätigt durch die Phase 2 Studie KEYNOTE-158: 82 Patientinnen mit stark vorbehandeltem fortgeschrittenen Zervixkarzinom mit Nachweis einer PD-L1 Überexpression in 87% der Fälle zeigten eine ORR von 12% (Schellens 2017). Die Ergebnisse dieser Studie haben zu einer FDA Zulassung von Pembrolizumab 200mg als Monotherapie q3w ab der Secondline Therapie des Zervixkarzinoms bei einer nachgewiesenen Expression von PD-L1 (CPS ≥1) geführt.

Ähnliche Daten liegen für weitere Medikamente aus der gleichen Substanzklasse vor. In der CheckMate 358 Studie, einer Phase 1/2 Studie wurde die Aktivität von Nivolumab bei rezidivierendem oder metastasierten Zervixkarzinom untersucht. 19 Patientinnen mit bis zu 2 vorausgehenden Therapielinien erhielten hier Nivolumab 240mg q2w. Die ORR war 26,3% mit einer Disease Control Rate (DCR) von 68,4%. Interessanter Weise waren die ORR und die DCR bei chemo-naiven Patientinnen mit 28,6% und 71,4% etwas höher. Darüberhinaus wurde ein Ansprechen unabhängig vom PD-L1 oder HPV Status beobachtet. Die 6-monatige Gesamtüberlebensrate lag bei 87,1%, welches im Vergleich zu den o.g. historischen Daten sehr gut ist (Hollebecque 2017).

Auf Basis dieser Daten soll die aktuelle Studie die Hinzunahme eines Immuncheckpointinhibitors zur Standard Erstlinientherapie des metastasierten, persistierenden oder rezidivierenden Zervixkarzinoms untersuchen. Eine Selektion auf Basis der PD-L1 Expression soll nicht stattfinden auf Basis der o.g. Ergebnisse zum Nivolumab und Daten von anderen Entitäten (z.B. Melanom).

Die aktuelle Studie soll damit die Hypothese überprüfen, ob das Umgehen der Immuntoleranz mittels einer PD-1/-L1 Blockade die Effektivität der antiangiogenetischen Therapie beim Zervixkarzinom erhöhen kann.

| | |
|------------------------------------|--|
| STUDIENDESIGN | Multizentrische, internationale, randomisierte, zwei-armige, offene Phase III Studie |
| ANZAHL DER PATIENTEN/ZENTREN | Insgesamt werden 404 Patientinnen in die Studie randomisiert. Die Studie wird international in etwa 73 Zentren innerhalb ENGOT durchgeführt. |
| STUDIENENDPUNKTE/ ZIELKRITERIEN | <p>Primäres Studienziel:</p> <p>Es wird evaluiert, ob die zusätzliche Verabreichung von Atezolizumab zu einer Therapie mit Platin und Paclitaxel (CP) in Kombination mit Bevacizumab das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu der Standardtherapie mit CP in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit einem metastasiertem (FIGO IVB), persistenten oder rezidivierenden Zervixkarzinom verbessert.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation des progressionsfreien Überlebens (PFS) basierend auf der Beurteilung des Prüfers gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST Version 1.1) • Evaluation der objektiven Ansprechrates (ORR) gemäß RECIST Version 1.1 |

- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Bevacizumab
- Evaluation der Dauer des Ansprechens (DOR)
- Zeit von der Randomisierung bis zur ersten anschließenden Therapie oder Tod (TFST)
- Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder Tod (PFS2)
- Evaluation der „patient-reported outcomes“ (PROs) hinsichtlich funktioneller und gesundheitsbezogener Lebensqualität (HR-QoL), gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 (funktionelle und GHS/ HRQoL Skala) in Abhängigkeit von der Therapie
- Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Atezolizumab und Bestimmung der Häufigkeit von anti-therapeutischen Antikörpern (ATAs)

Explorative Ziele:

- Beurteilung von PROs der Erkrankung und/oder behandlungsbezogener Symptome, gemessen mit EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 in Abhängigkeit von der Therapie
- Evaluation jeglicher Belastung der Behandlung, die die Patientinnen durch die Hinzunahme von Atezolizumab zur Standardtherapie mit CP und Bevacizumab erfahren, gemessen mit dem Unterpunkt GP5 („Stört mich die Nebenwirkung der Behandlung?“) von der körperlichen Wohlfühlskala des FACT-G Quality of Life Instruments
- Evaluierung des gesundheitlichen Nutzens für die Patientinnen, ermittelt anhand dem EQ-5D-5L Fragebogen, um den Score des Nutzens für ökonomisch entwickelnde Modelle hinsichtlich Rückerstattung/Vergütung zu bestimmen
- Bestimmung der PD-L1 Expression in tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) und Karzinomzellen sowie Untersuchung des Zusammenhangs von PD-L1 Expression und klinischen Ergebnissen (z.B. ORR, PFS, OS). Diese Analyse wird durchgeführt an frischen Tumorbiopsien (Entnahme vor Randomisierung) oder an archivierten Biopsien, wenn eine frische Biopsie nicht möglich ist. Bei Patientinnen mit frischer Biopsie ist eine Re-Biopsie bei Progress wünschenswert.
- Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Phänotyp der TILs in archivierten und /oder frischen Biopsien und klinischen Ergebnissen.
- Untersuchung der Korrelation zwischen onkogenen HPV Typen und histologischen Subtypen mit der Expression von tumoralen und stromalen Biomarkern sowie mit den klinischen Ergebnissen.
- Untersuchung von Biomarkern, die möglicherweise prädiktiv für das Ansprechen auf Atezolizumab, prognostisch für den Krankheitsverlauf oder assoziiert mit dem

antitumorösen Effekt der Behandlung sein könnten (pharmakodynamisch)

- Untersuchung des Effektes von Antibiotika (ATBs) auf die Wirksamkeit von Atezolizumab. Die Verwendung von ATBs könnte die Zusammensetzung des Darmmikrobioms verändern und eine Dysbiose verursachen, die sich auf die Aktivität von Atezolizumab auswirken könnte.

Primäre Endpunkte:

- OS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder letztem Kontakt

Sekundäre Endpunkte:

- PFS, basierend auf der Beurteilung des Prüfers nach RECIST Version 1.1. PFS ist dabei definiert als Intervall von der Randomisierung bis zum Progress, Tod oder letztem Kontakt.
- ORR gemäß RECIST Version 1.1
- DOR gemäß RECIST Version 1.1
- Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen (Adverse Events, AEs) bestimmt durch CTCAE v5.0 für die in der Studie verwendeten Therapieregime.
- TFST
- PFS2 basierend auf radiologischer Untersuchung, Start einer neuen Therapielinie, symptomatischer Verschlechterung oder Tod
- Mittelwerte und Mittlere Veränderungen vom Baseline Score der von den Patientinnen berichteten Funktion (physisch, Rolle) und der GHS/HRQoL zwischen den Erhebungszeitpunkten und den Behandlungsarmen. erhoben durch die funktionellen und allg. Gesundheitszustand/HRQoL-Skalen des EORTC QLQ-C30.
- Serumkonzentration (c_{\min} und c_{\max}) von Atezolizumab an bestimmten Zeitpunkten; Inzidenz von ATAs während des Studienverlaufs relativ zum Auftreten der ATAs bei Baseline.

Explorative Endpunkte:

- Mittelwert und mittlere Veränderungen des Baseline-Wertes bei der Erkrankungs- und/oder behandlungsbezogenen Symptomen zwischen den erhebungszeitpunkten und den Behandlungsarmen, beurteilt anhand aller Symptome und/oder Skalen von EORTC QLQ-C30 und QLQ-CX24.
- Anteil an Patienten, die zu jedem Beurteilungszeitpunkt über jede Beantwortungsoption nach Behandlungsarm für Punkt GP5 des FACT-G Instruments berichten.
- Health utility score des EuroQoL Dimension, 5 Level Fragebogen (EQ-5D-5L).

- Zusammenhang zwischen Tumor immun-abhängigen oder krankheitsbedingten Biomarkern (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Mutationslast, PD-L1, HPV-Infektion, TILs und Differenzierungscluster (CD8)) in Tumorgeweben und klinischen Ergebnissen (Outcomes).
- Verhältnis zwischen bestimmten explorativen Biomarkern (z.B. zirkulierende zell-freie DNA, Proteine und Zytokinen) bestimmt aus dem Plasma vor und während/nach Behandlung und klinischen Ergebnissen
- Zusammenhang zwischen ATB Verwendung innerhalb von zwei Monaten vor und einem Monat nach der ersten Studienverabreichung mit der Wirksamkeit von Atezolizumab gemessen mit PFS und OS.

EINSCHLUSSKRITERIEN

1. Patientinnen \geq 18 Jahren
2. Unterschriebene Einwilligungserklärung vor jeglicher studienspezifischer Prozedur.
3. Fähigkeit, die Behandlung und das Follow-Up im Rahmen des Studienprotokolls einhalten zu können.
4. ECOG Status 0 oder 1
5. Lebenserwartung \geq 3 Monaten
6. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines metastasierten (Stadium IVB), persistenten oder rezidivierenden Zervixkarzinoms (platteneithelial, adenosquamös oder Adenokarzinom) nicht geeignet für eine kurative Therapie mit Operation und/oder Radiotherapie. Der Einschluss von Patientinnen mit Adenokarzinomen wird auf 20% der gesamten Studienpopulation begrenzt.
7. Keine vorausgehende Systemtherapie für die metastasierte, persistente oder rezidierte Erkrankung.
 - a. Eine Radiochemotherapie mit kurativer Intention oder eine adjuvante Radiochemotherapie muss \geq 3 Monate (90 Tage) vor Studieneinschluss abgeschlossen worden sein.
 - b. Eine palliative Radiotherapie (z.B. wegen Blutung oder Schmerzen) \geq 6 Wochen vor dem Einschluss ist erlaubt, solange diese nicht die messbare Läsion beeinflusst und die Patientin sich von den Nebenwirkungen erholt hat.
8. Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1 Kriterien, d.h. mindestens eine messbare Läsion zur Beurteilung des Ansprechens anhand der RECIST v1.1 Kriterien. Wenn die einzige messbare Läsion in einem zuvor bestrahlten Areal liegt, ist eine Biopsie erforderlich, um die Malignität zu bestätigen.
9. Eine Tumorprobe muss bei Studieneinschluss vorhanden sein. Dies kann eine archivierte Tumorprobe sein. Ist keine archivierte Tumorprobe vorhanden, so muss eine Tumorbiopsie innerhalb von 3 Monaten vor Rand-

omisierung aus einer nicht vorbestrahlten Läsion entnommen werden. Serielle Biopsien von Baseline und bei Progress sind nicht zwingend, aber wünschenswert.

10. Adäquate Organ- und Knochenmarksfunktion:

- a. Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dL (Transfusion und/oder Erythropoetin sind erlaubt)
- b. Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- c. Lymphozyten $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- d. Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$

11. Adäquate Leberfunktion:

- a. Serum Albumin $\geq 2,5$ g/dL
- b. Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5 \times$ oberer Normwert (ULN);
- c. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN; wenn Lebermetastasen vorhanden sind: AST und ALT $\leq 5 \times$ ULN

12. Adäquate Nierenfunktion:

- a. Serum-Kreatinin $< 1,5 \times$ ULN
- b. Urinteststreifen auf Proteinurie $< 2+$. Zeigt der Teststreifen $2+$ an, muss durch 24-Stunden-Sammelurin < 1 g Protein innerhalb von 24 Stunden oder eine Urin Protein/Kreatinin Ratio von ≤ 1 nachgewiesen werden.

13. Adäquate Gerinnung: INR $\leq 1,5$ und eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) $< 1,5 \times$ ULN. Wenn die Patientin eine stabile Dosis Warfarin zum Management einer venösen Thrombembolie einschließlich pulmonaler Thromboembolien einnimmt, muss INR innerhalb der therapeutischen Grenzen (gemäß medizinischem Standard, normalerweise zwischen 2 und 3 für INR) liegen.

14. Negatives Testergebnis für Hepatitis

- a. Negatives Testergebnis für Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) beim Screening
- b. Negatives Testergebnis für den gesamt Hepatitis B Core Antikörper (HBcAb) beim Screening, oder positive Gesamt-HBcAb Test, gefolgt von einem negativen Hepatitis B-Virus (HBV)-DNA Test beim Screening. Der HBV DNA Test wird nur bei Patientinnen durchgeführt, bei denen ein positiver HBcAb Test vorliegt.
- c. Negative Hepatitis C Virus (HCV) Antikörpertest beim Screening oder positiver HCV-Antikörpertest gefolgt von einem negativen HCV RNA Test beim Screening. Der HCV RNA Test wird nur bei Patientinnen mit einem positiven HCV Antikörpertest durchgeführt.

15. Toxizitäten im Zusammenhang mit vorherigen Therapien müssen bis <Grad 2 (mit Ausnahme von Alopezie) auskuriert sein.
16. Frauen müssen postmenopausal sein (≥ 12 Monate nicht-Therapiebedingte bedingte Amenorrhoe) oder chirurgisch steril (Abwesenheit der Eierstöcke und/oder Uterus, oder Z.n. therapeutischer Bestrahlung des Beckens) oder andernfalls einen negativen Serumschwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Studienbehandlung haben und zustimmen, von heterosexuellem Geschlechtsverkehr Abstand zu nehmen oder einzelne oder kombinierte Verhütungsmethoden mit einer Versagensrate von <1% pro Jahr während der gesamten Behandlungsdauer der Studie und für mindestens 5 Monate (wenn die letzte Gabe Atezolizumab beinhaltete) bzw. 6 Monate (wenn die letzte Gabe Bevacizumab beinhaltete) nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu verwenden.
 - Abstinenz ist nur akzeptabel, wenn sie dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin entspricht. Periodische Abstinenz (z.B. Kalender, Ovulation, sympto-thermische oder post-ovulatorische Methoden) und Entzug sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden.
 - Beispiele für Verhütungsmethoden mit einer Versagensrate von <1 % pro Jahr sind Tubenligatur, männliche Sterilisation, hormonelle Implantate, etablierte ordnungsgemäße Verwendung von kombinierten oralen oder injizierten hormonellen Kontrazeptiva und bestimmte intrauterine Methoden. Alternativ können zwei Verfahren (z. B. zwei Barriereverfahren wie ein Kondom und eine Zervixkappe) kombiniert werden, um eine Versagensrate von <1% pro Jahr zu erreichen. Barriereverfahren (z.B. Kondom) müssen immer durch den Einsatz eines Spermizids ergänzt werden.

AUSCHLUSSKRITERIEN

1. Möglichkeit einer lokalen Therapie in kurativer Intention
2. Vorausgehende Radiotherapie mit Verwendung von Cobalt (statt Linearbeschleuniger)
3. Patientinnen mit Erkrankung im Stadium IVA, die nicht geeignet für eine primäre Radiochemotherapie sind.
4. Aktuelle Erkrankung mit Blasen- oder Rektumbeteiligung
 - Bei Patientinnen mit Erkrankung im Becken muss ein MRT mit Ausschluss einer Mukosabeteiligung von Blase und Rektum innerhalb von 28 Tagen vor Einschluss erfolgen (alternativ Ausschluss durch Endoskopie/Zystoskopie, wenn kein MRT zugänglich ist).
5. Hinweise für freie Luft im Abdomen

6. Bilaterale Hydronephrose, es sei denn diese können mittels Ureterstent(s) oder perkutaner Drainage entlastet werden.
7. Patientinnen mit vorausgehender Chemotherapie außer diese wurde im Rahmen einer Radiochemotherapie appliziert. Patientinnen, die Paclitaxel im Rahmen einer Radiochemotherapie oder Carboplatin / Paclitaxel adjuvant erhalten haben, sind nicht geeignet.
8. Vorausgehende Behandlung mit jeglicher anti-VEGF gerichteten Therapie (einschließlich Bevacizumab), CD137 Agonisten oder Immuncheckpointinhibitoren (anti-PD1, anti-PDL-1, therapeutische Antikörper oder anti-CTLA-4)
9. Gleichzeitig andere maligne Tumore mit Ausnahme von nicht-melanösem Hautkrebs. Patientinnen mit vorausgehender invasiver Krebserkrankung (außer nicht-melanösem Hautkrebs) mit Zeichen der Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre oder deren vorherige Behandlung eine Kontraindikation für die Studientherapie darstellt.
10. Bekannte Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Bei einem Verdacht auf Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression ist ein CT/MRT des Gehirns bzw. ein MRT des Rückenmarks zwingend erforderlich.
11. Vorgeschichte oder Hinweise in einer neurologischen Untersuchung für Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), es sei denn diese werden adäquat mit Standardmedikation behandelt (z.B. unkontrollierbare epileptische Anfälle). Apoplexie (CVA, Schlaganfall), transiente ischämische Attacken (TIA) oder Subarachnoidalblutung innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn im Rahmen der Studie.
12. Patientinnen mit schweren, nicht heilenden Wunden, Ulzerationen oder Knochenfrakturen. Das schließt eine abdominale Fistelbildung, eine gastrointestinale Perforation oder eine intraabdominale Abszedierung in der Anamnese mit ein. Auch hier müssen 6 Monate bis zum Studieneintritt vergangen sein. Außerdem muss die Patientin einer Sanierung (oder spontanes Abheilen) der Perforation/Fistel und dem zugrundeliegenden Prozess unterzogen worden sein.
13. Akute intestinale Obstruktion oder Subileus Beschwerden in den letzten 6 Monaten
14. Aktive gastrointestinale Blutung oder gastrointestinaler Ulkus
15. Morbus Crohn oder chronisch entzündliche Darmerkrankung in der Anamnese
16. Vorausgehende Darmresektion \leq 6 Wochen vor Behandlungsbeginn im Rahmen der Studie

17. Divertikulitis mit medizinischer Intervention in der Vorgeschichte
18. Enteritis Grad ≥ 2 gemäß NCI CTCAE Version 5.0
19. Große operative Eingriffe, offene Biopsien oder signifikante Trauma innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 Zyklus 1 der Studienbehandlung
20. Stanzbiopsie oder kleinerer chirurgischer Eingriff mit Ausnahme des Legens eines Gefäßzugangs innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1 Zyklus 1
21. Aktive Blutung oder Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für Blutung wie bekannte Blutungsneigung, Koagulopathie, oder Tumoreinbruch in große Gefäße.
22. Aktuelle oder kürzliche (innerhalb von 10 Tagen vor Tag 1 Zyklus 1) dauerhafte tägliche Einnahme von Aspirin (>325 mg/Tag), Clopidrogel (>75 mg/Tag), oder aktuelle oder kürzliche Einnahme (innerhalb von 10 Tagen vor der ersten Bevacizumab Gabe) von oralen oder parenteralen Antikoagulantien oder Thrombolytika für therapeutische Zwecke.
 - Achtung: Die Anwendung einer voll-dosis oralen oder parenteralen Antikoagulation ist nur dann zugelassen, wenn INR oder aPTT in den therapeutischen Bereichen liegen (gemäß medizinischen Standards der Institution) und die Patientin bei Studieneinschluss seit mindestens 2 Wochen auf eine stabile Dosis eingestellt ist. Prophylaktische Gabe von Antikoagulation ist erlaubt.
23. Vorbestehende periphere Neuropathie \geq Grad 2.
24. Thromboembolisches Ereignis \geq Grad 3 in der Vorgeschichte
25. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich:
 - a. Unkontrollierte Hypertension (definiert als systolischer Blutdruck ≥ 150 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg persistent und trotz blutdrucksenkenden Medikationen)
 - b. Myokardinfarkt oder instabile Angina Pectoris innerhalb von 6 Monaten vor erster Studienmedikation
 - c. Kongestive Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA) \geq Grad 2
 - d. Schwere Herzrhythmusstörungen, die eine Medikation erfordern. Patientinnen mit asymptomatischen Vorhofflimmern mit kontrollierter ventrikulärer Frequenz können eingeschlossen werden.
 - e. Periphere vaskuläre Erkrankung Grad ≥ 3 (d.h. symptomatisch und die Aktivitäten des täglichen

Lebens (ADL) beeinträchtigt, die eine Intervention oder Kontrolle erfordern)

- f. Vorherige Apoplexie (CVA) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung

26. Unkontrollierte Tumor-bedingte Schmerzen

- a. Patientinnen mit Schmerzmittelbedarf müssen bei Studieneinschluss ein festes Therapieregime erhalten. Symptomatische Läsionen, die einer palliativen Radiotherapie zugänglich sind (z.B. Knochenmetastasen oder Metastasen mit Nervenbeteiligung), sollten vor Studieneinschluss bestrahlt werden. Patientinnen sollten sich vor Studieneinschluss von den Effekten der Strahlentherapie erholt haben. 6 Wochen sollten nach der letzten Dosis der Strahlentherapie bis zum Studieneinschluss vergangen sein.
- b. Bei asymptomatischen Metastasen mit wahrscheinlichen Problemen durch weiteres Wachstum im Sinne eines funktionalen Defizits oder starken Schmerzen (z.B. epidurale Metastase, die aktuell noch keine spinale Kompression hervorruft), sollte eine lokoregionale Therapie vor Studieneinschluss erwogen werden.

27. Unkontrollierter Pleuraerguss, Perikarderguss, oder Aszites, die eine wiederholte Drainage erfordern (einmal monatlich oder häufiger); Patientinnen mit Dauerkathetern (z.B. PleurX) sind erlaubt.

28. Unkontrollierte Hyperkalzämie ($> 1.5\text{mmol/L}$ ionisiertes Kalzium oder Kalzium $>12\text{ mg/dL}$ oder korrigiertes Serumkalzium $> \text{ULN}$) oder symptomatische Hyperkalzämie, die eine weitere Anwendung einer Bisphosphonattherapie oder Denosumab erfordert

- Patientinnen, die eine Bisphosphonattherapie oder Denosumab speziell zur Vorbeugung von Erkrankungen des Skelets erhalten, und die keine signifikante Hyperkalzämie in der Anamnese aufweisen, können eingeschlossen werden.

29. Anamnese von Autoimmunerkrankungen, einschließlich aber nicht nur auf Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemische Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, vaskuläre Thrombosen verbunden mit Antiphospholipid-Syndrom, Wegener'sche Granulomatose, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose, Vaskulitis oder Glomerulonephritis beschränkt.

Patientin kann eingeschlossen werden bei:

- Anamnese von Autoimmun-Hypothyreoidismus stabil eingestellt mit Schilddrüsen-Ersatzhormon.
 - Kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 stabil mit Insulin.
 - Patientinnen mit Ekzem, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit alleinigen kutanen Manifestationen (d.h. Patientin mit Psoriasis Arthritis müssen ausgeschlossen werden), wenn sie folgende Kriterien erfüllen:
 - Ausschlag betrifft weniger als 10% der Körperoberfläche
 - Erkrankung ist gut kontrolliert bei Baseline und zur Therapie werden nur topische Steroide mit niedriger Potenz verwendet.
 - Keine akute Exazerbation der zugrundeliegenden Erkrankung in den vorausgehenden 12 Monaten (d.h. keine Therapie mit Psoralen plus UVA, MTX, Retinoiden, biologischen Agentien, oralen Calcineuininhibitoren oder hochpotenten oder orale Corticoiden benötigt)
30. Anamnese von idiopathischer pulmonaler Fibrose, organisierende Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans), Therapie-induzierter Pneumonitis, idiopathischer Pneumonitis, oder Nachweis einer aktiven Pneumonitis im CT-Thorax bei Baseline. Vorgeschichte einer Strahlentherapie-bedingter Pneumonitis im Strahlenfeld (Fibrose) ist erlaubt.
31. Aktive Tuberkulose
32. Schwere Infektion innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1, Zyklus 1, einschließlich aber nicht beschränkt auf Hospitalisierung wegen Komplikationen einer Infektion, Bakteriämie oder schwere Pneumonie.
33. Zeichen oder Symptome einer Infektion innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 Zyklus 1
34. Therapeutische orale oder i.v. Antibiose innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 Zyklus 1
- Patientinnen unter prophylaktischer Antibiose sind geeignet (z.B. für Prävention einer Harnwegsinfektion oder Prävention einer Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung).
35. Bekannte HIV Infektion (Human Immunodeficiency virus).
36. Verabreichung von abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 Zyklus 1 oder Erwartung, dass solch ein abgeschwächter Lebendimpfstoff während der Studie benötigt wird. Die Grippeimpfung

während der Grippejahreszeit (Bsp. ca. Oktober bis März auf der Nordhalbkugel) kann durchgeführt werden. Patientinnen sollten nicht den abgeschwächten Grippe-Lebendimpfstoff (z.B. FluMist) innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 Zyklus 1 erhalten haben bzw. während der Studiendauer erhalten.

37. Hinweis auf andere Erkrankungen, metabolische Dysfunktion, Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung oder im Laborbefund, die einen begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder einen Zustand ergeben, welche eine Kontraindikation für den Gebrauch der Prüfmedikation darstellen oder die Patientin behandlungsbedingten Risiken aussetzt.
 38. Therapie mit systemischen immunstimulierenden Wirkstoffen (einschließlich jedoch nicht auf Interferon-alpha (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2) beschränkt) innerhalb von 6 Wochen oder der fünffachen Halbwertszeit des Medikaments (welches auch immer kürzer ist) vor Zyklus 1, Tag 1
 39. Therapie mit systemischen immunsupprimierenden Substanzen (einschließlich aber nicht auf Prednison, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid, und Anti-Tumornekrosefaktor-Mitteln (anti-TNF) limitiert) innerhalb von zwei Wochen vor Zyklus 1, Tag 1.
 - Patientinnen, die eine akute, niedrig-dosierte systemische immunsuppressive Therapie (z.B. Einzeldosis Dexamethason wegen Übelkeit) erhalten haben, dürfen nach Diskussion und Genehmigung des Studienleiters eingeschlossen werden.
 - Die Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, Mineralkortikoiden (z.B. Fludrokortison) bei Patientinnen mit orthostatischer Hypotonie und niedrig-dosierten ergänzenden Kortikosteroiden bei Nebennierenrindeninsuffizienz ist erlaubt.
 - Die Anwendung von Kortikosteroiden ist als Prämedikation für Paclitaxel-basierte Regime erlaubt. Alle Patientinnen sollten vor Erhalt der Chemotherapie gemäß der Fachinformation von Paclitaxel und Cisplatin und dem Behandlungsstandard am Prüfzentrum eine Prämedikation erhalten (einschließlich Kortikosteroiden). Da die Wirkung von Kortikosteroiden auf die T-Zell Proliferation potentiell die frühe Atezolizumab-vermittelte Anti-Tumorimmunaktivität abschwächen könnten, wird empfohlen, die Dosis der Kortikosteroide im Rahmen der Studie so gering wie klinisch möglich zu halten, d.h.:
 - Wenn die Chemotherapie während der ersten beiden Behandlungszyklen ohne offensichtliche Überempfindlichkeitsreaktionen
-

gut vertragen wurde, sollte eine Reduktion der Kortikosteroide für nachfolgende Zyklen erwogen werden, sofern der institutionelle Behandlungsstandard dies zulässt.

- Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden wird nicht empfohlen, wenn die Chemotherapie in der Studie beendet wurde, z.B. aufgrund von Toxizität.
- Für Atezolizumab und Bevacizumab wird keine Prämedikation empfohlen. Sollte es jedoch während irgendeiner Infusionen von Atezolizumab oder Bevacizumab zu infusionsbedingten Reaktionen kommen, kann nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika für nachfolgende Infusionen erfolgen.

40. Derzeitige oder zurückliegende Teilnahme an einer Studie mit Prüfsubstanzen und Behandlung mit Studienmedikation oder Anwendung eines Prüfgerätes / Medizinprodukts im Rahmen einer Studie innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Studienmedikation.
41. Vorausgehende Therapie mit monoklonalen Antikörpern (mAb), Chemotherapie oder zielgerichteten „small molecules“ als Erstlinienbehandlung für das metastasierte oder rezidierte Zervixkarzinom.
42. Schwangere oder stillende Frauen
43. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Bevacizumab, Atezolizumab oder deren Hilfsstoffen (einschließlich Cremophor®)
44. Jegliche andere neurologische oder metabolische Dysfunktion in der körperlichen Untersuchung oder Laboruntersuchung, die einen begründeten Verdacht auf eine Erkrankung oder Zustand ergeben, welche eine Kontraindikation für den Gebrauch der Prüfmedikation darstellen oder die Patientin behandlungsbedingten Risiken aussetzt.
45. Physische oder psychische Erkrankung, die die Wirksamkeit einer systemischen oder operativen Behandlung beeinträchtigt.

Prüfprodukt, Dosierung und Darreichungsform

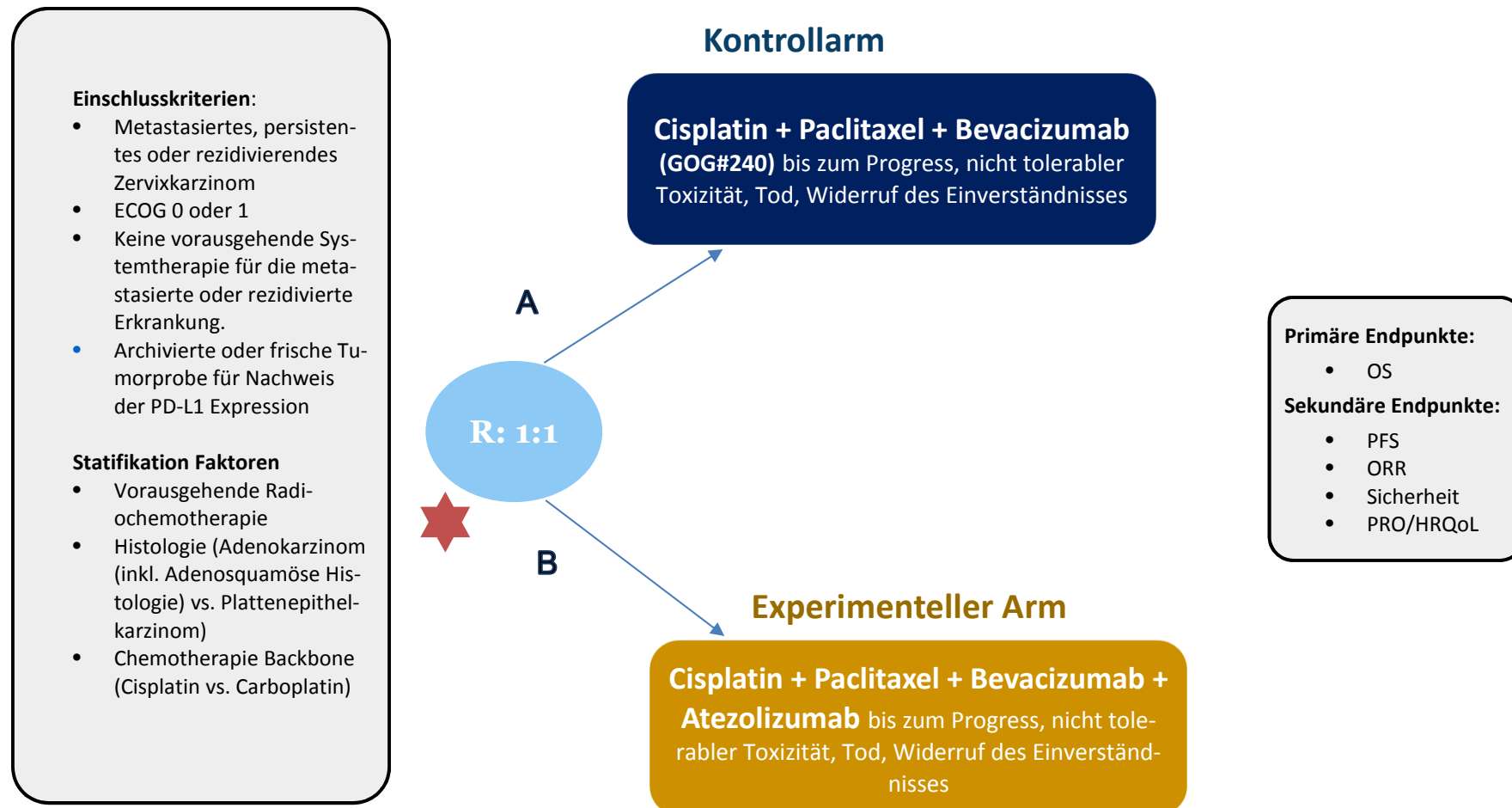
Atezolizumab wird als 1200 mg Glasvial zur Verfügung gestellt. Die Patientinnen erhalten die Studientherapie als i.v. Infusion mit einer stabilen Dosis von 1200 mg alle 3 Wochen.

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 zur Verfügung gestellt.

Bevacizumab wird als Glasvial für die i.v. Infusion zum Einzelgebrauch zur Verfügung gestellt. Jedes 400 mg (25

| | |
|----------------------|--|
| | mg/ml) Glasvial enthält 16mL Bevacizumab. Alle Patientinnen erhalten Bevacizumab alle 3 Wochen mit einer Dosis von 15mg/kg. |
| DAUER DER STUDIE | <p>Die erwartete Gesamtdauer der Studie beträgt 48 Monate. Wenn keine anderen Abbruchkriterien erfüllt sind, sollen die Patientinnen die Studienbehandlung erhalten bis radiologisch eine Progression nach RECIST Version 1.1 durch den Prüfer bestätigt wurde. Nach Abbruch der Studienbehandlung liegen die weiteren Behandlungsoptionen im Ermessen des Prüfers.</p> <p>Patientinnen, die nach Beendigung der Studie weiter von der Therapie profitieren (z.B. stabile Krankheitssituation oder anhaltendes Ansprechen), können die Therapie bis zum Progress, inakzeptabler Toxizität oder Ablehnung durch die Patientin im Rahmen eines Amendments oder eines separaten Folge-Protokolls fortsetzen.</p> |
| STATISTISCHE ANALYSE | <p><u>Statistische Annahmen:</u></p> <p>Die primäre Hypothese, die im Rahmen der Studie getestet wird, lautet, dass die Hinzunahme von Atezolizumab zur Chemotherapie und Bevacizumab zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) bei Patientinnen mit metastasiertem, persistierendem oder rezidiviertem Zervixkarzinom führt. Im Kontrollarm entspricht $S_A(t)$ dem marginalen OS von Patientinnen, die Chemotherapie und Bevacizumab erhalten. Analog wird das marginale OS im experimentellen Arm für Patientinnen mit einer zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab als $S_B(t)$ geschätzt.</p> <p>Um die Nullhypothese $H_0: S_A(t) \geq S_B(t)$ zu untersuchen, wird ein einseitig stratifizierter Log-Rank Test durchgeführt mit einem Gesamtsignifikanzniveau von 2,5% unter Verwendung der Verteilungsfunktion von Lan and DeMets (d.h. $\alpha = 0.025$; in Zwischenanalyse ist z-Wert 2.32 [t = 0.8] und bei der Endanalyse 2.00 [t = 1], entsprechende α-Verteilung von 0.0102 und 0.0148). Der Log-Rank-Test wird nach den prä-definierten Faktoren stratifiziert.</p> <p>Eine Reduktion des Risikos zu Versterben um 30% durch die Hinzunahme von Atezolizumab wird als klinisch relevant definiert. Um einen solchen Unterschied mit 80% Power festzustellen, müssen mindestens 250 Todesfälle auftreten. Die Fallzahl wurde mit der Lachin- und Foulkes-Methode gefolgt von einem gruppensequenziellen Design berechnet. Unter der Annahme einer Dropout-Rate von 10% muss die Studie 404 Patientinnen rekrutieren. Das mediane OS für die Kontrollgruppe wird mit 17,5 Monaten angenommen (basierend auf den Daten der GOG240 Studie) und das mediane OS im experimentellen Arm wurde auf 25 Monate geschätzt (HR 0,7). Eine Zwischenanalyse ist so schnell wie möglich nach dem 200 Todesfall in der gesamten Studie geplant. Ziel ist es, die Studie bei höherer Effektivität des experimentellen Armes vorzeitig zu schließen und die Überlegenheit des experimentellen Armes zu berichten.</p> |

Studiendesign



Eine frische Tumorbiopsie ist zwingend erforderlich, wenn keine archivierte Tumorprobe vorliegt. Die frische Tumorbiopsie muss innerhalb von 3 Monaten vor Einschluss in die Studie entnommen sein. Die Feinnadelaspiration, Bürsten, Zellpellets von Pleuraerguss und Spülproben sind nicht akzeptabel. Bei der Kernnadelbiopsie sollte mehr als ein Kern (falls klinisch machbar) zur Bewertung entnommen werden. Die Abfrage bereits verfügbarer, aktueller Tumorproben (innerhalb 3 Monate vor Einschluss in die Studie) kann außerhalb des 28-tägigen Screening-Zeitfenster erfolgen. Serielle Biopsien von Baseline (Läsion nicht zuvor bestrahlt; innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung) und bei Progress sind nicht zwingend, aber wünschenswert, wenn dies möglich ist.

Tabelle 1 Zeitplan der Studienprozeduren

| Studienphase | Screening Phase | | Behandlungsphase Zyklusnummer (q3w) bis zum Progress (PD) | | | | | | Ende der Studienbehandlung ^a | Nachbeobachtung | | |
|---|--------------------|---------------------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|--------------------------------|--|----------------------|
| | Screening Visite 1 | Screening Visite 2 ⁿ | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6+ | Discontinuation | Safety Follow-Up | Follow-Up Visite | Survival Follow-Up |
| Therapiezyklus / Bezeichnung | | | | | | | | | | | | |
| Zeitfenster (Tage) | -28 bis - 1 | - 7 bis - 1 | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | Zum Zeitpunkt des Therapieendes | 30 Tage nach Therapieende (±7) | Alle 12 Wochen nach Therapieende (±14) | Alle 12 Wochen (±14) |
| Patienteneinwilligung | X | | | | | | | | | | | |
| | | | Alle Untersuchungen müssen vor der Infusion der Studientherapie stattfinden, es sei denn es ist anderweitig definiert. | | | | | | | | | |
| Einschluss-/Ausschlusskriterien | X | X | | | | | | | | | | |
| Anamnese (inkl. Demographie) | X | | | | | | | | | | | |
| Vor- und Begleitmedikation | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Details zur vorherigen Tumorthherapie | X | | | | | | | | | | | |
| Zuweisung der Screeningnummer | X | | | | | | | | | | | |
| Zuteilung Behandlungsarm / Zuweisung Nummer der Studienmedikation | | | X | | | | | | | | | |
| Verabreichung Atezolizumab, wenn zutreffend | | | X | X | X | X | X | X | | | | |
| Verabreichung Bevacizumab | | | X | X | X | X | X | X | | | | |
| Verabreichung Cisplatin/Paclitaxel ^f | | | X | X | X | X | X | X | | | | |
| Tumorthherapie nach der Studie | | | | | | | | | | | X | X |
| Überlebensstatus | | | | | | | | | | | | X ^e |

| Studienphase | Screening Phase | | Behandlungsphase Zyklusnummer (q3w) bis zum Progress (PD) | | | | | | Ende der Studienbehandlung ^a | Nachbeobachtung | | | |
|---|------------------------------|--------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|---------------------------------|--------------------------------|--|----------------------|
| | Therapiezyklus / Bezeichnung | Screening Visite 1 | Screening Visite 2 ⁿ | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | 6+ | Discontinuation | Safety Follow-Up | Follow-Up Visite |
| Zeitfenster (Tage) | -28 bis - 1 | - 7 bis - 1 | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | Zum Zeitpunkt des Therapieendes | 30 Tage nach Therapieende (±7) | Alle 12 Wochen nach Therapieende (±14) | Alle 12 Wochen (±14) |
| AE ^d | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Körperliche Untersuchung | X | | | | | | | | | X | | | |
| Symptom-gesteuerte körperliche Untersuchung | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | |
| Vitalzeichen ^e (inkl. Gewicht und Größe) | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| EKG | X | X | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | | | |
| MUGA / ECHO | X | | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | | | |
| ECOG | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Schwangerschaftstest - Urin oder Serum β-HCG | X | X | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X | | | |
| PT(Thromboplastinzeit (TPZ))/INR und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Hämatologie | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Umfassende Serum-Biochemie ^g | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Urinanalyse | X | X | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X ^f | X | | | |
| Freies oder gesamtes T3 (Trijodthyronin), freies T4 (Thyroxin) und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) | X | | X ^m | | X | | | X | | X | | | |
| HBV, HCV | X | | | | | | | | | | | | |
| PRO Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, FACT-G, EQ-5D-5L) ^h | | | X | | | | X | | | X | | X | |
| Vollblutprobe für DNA Analyse | | | X | | | | | | | | | | |

| Studienphase | Screening Phase | | Behandlungsphase Zyklusnummer (q3w) bis zum Progress (PD) | | | | | | Ende der Studienbehandlung ^a | Nachbeobachtung | | | |
|--|--------------------|---------------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|---------------------------------|--------------------------------|--|----------------------|
| | Screening Visite 1 | Screening Visite 2 ⁿ | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6+ | | Discontinuation | Safety Follow-Up | Follow-Up Visite | Survival Follow-Up |
| Therapiezyklus / Bezeichnung | | | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | ±3 ^b | | Zum Zeitpunkt des Therapieendes | 30 Tage nach Therapieende (±7) | Alle 12 Wochen nach Therapieende (±14) | Alle 12 Wochen (±14) |
| Zeitfenster (Tage) | -28 bis - 1 | - 7 bis - 1 | | | | | | | | | | | |
| Blutproben für exploratorische Biomarker-Analysen (Plasma und Vollblut) | | | X | X | X | | | X ⁱ | X | | | | |
| Serumproben für PK und ATA ^p | | | X ^q | X | | X | | | X | | | | |
| Tumorbildung und RECIST Beurteilung | X | | Zyklus 3, 6 und dann alle 3 Zyklen (alle 9 Wochen) ^j | | | | | | X ^k | | X ^k | | |
| Bildgebung Gehirn/Wirbelsäule (für Patienten mit Verdacht auf Gehirnmastasen oder Rückenmarkskompression bei Baseline) | X | | | | | | | | | | | | |
| Becken-MRT (für Patientinnen mit Verdacht auf Blasen- oder Rektumbeteiligung) | X | | | | | | | | | | | | |
| Archivierte oder frische Tumorprobe ^l | X | | | | | | | | X | | | | |

^a Alle Untersuchungen müssen nur für die Parameter wiederholt werden, für die innerhalb von 7 Tagen vor dem EOT-Besuch keine Bestimmung/Messung verfügbar ist oder für die Parameter, deren Werte in der letzten Messung außerhalb des Normbereiches lagen (≥ Grad 2 gemäß NCI-CTCAE v.5) und als behandlungsbezogen betrachtet werden, wenn der Gesundheitszustand der Patientin diese Bestimmung zulässt.

^b Ein ± 3-Tagesfenster ist erlaubt für alle Untersuchungen, davon ausgenommen PRO-CTCAE Fragebögen und CT Scans (hier ± 7 Tage).

^c Überlebensdaten werden etwa alle 3 Monate ± 21 Tage per Telefonanruf, Krankenakten und / oder Klinikbesuchen gesammelt. Öffentliche Informationsquellen (z. B. Bezirksaufzeichnungen) können auch dazu verwendet werden, Informationen über den Überlebensstatus zu erhalten, falls die Patientin die Einwilligung zurückgezogen hat.

^d Nach Unterschrift der Einwilligungserklärung und vor Start der Studienmedikation müssen nur Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs= gemeldet werden, die durch eine im Protokoll vorgeschriebene Intervention verursacht wurden. Nach Beginn der Studienmedikation werden alle AEs bis 30 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer anderen Tumortherapie, je nachdem was zuerst eintritt, dokumentiert. SAEs und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden bis 90 Tage nach der letzten Gabe von Atezolizumab oder bis zum Beginn einer neuen systemischen Tumortherapie, je nachdem was zuerst eintritt, berichtet. Nach diesem Zeitraum sollte der Prüfer die Todesfälle, SAE, oder andere AEs, die von Besorgnis sind, und die mit der Behandlung mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stehen, melden. SAEs im Kontrollarm werden bis 30 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments gemeldet. Der Prüfer sollte jedes SAE und alle AEs Grad ≥ 3 nachverfolgen bis das Ereignis den Wert zur Baseline erreicht hat, vom Prüfer als stabil eingestuft wurde, oder bis die Patientin ihre Einwilligung widerruft, oder die Nachbeobachtung nicht mehr möglich ist.

^e Zu den Vitalzeichen zählen Messungen der Atemfrequenz, Puls, systolischer und diastolischer Blutdruck während die Patientin sitzt und die Temperatur. Die Vitalzeichen sind bei jedem Klinikbesuch zu bestimmen, bei denen die Studienbehandlung verabreicht wird. Die Vitalzeichen sollten innerhalb von 60 Minuten vor Start der ersten Infusion und, falls klinisch angezeigt, auch während und nach der Infusion bestimmt werden. Die Größe wird nur einmal während des Screenings gemessen.

^f Durchzuführen nur, wenn dies klinisch indiziert ist.

^g Die Serumbiochemie soll vor jedem Zyklus der Chemotherapie bestimmt werden. Zu testen sind: Harnstoff oder BUN, Kreatinin, Natrium, Kalium, Chlorid, Bicarbonat oder pCO₂ (sofern das lokaler Standardversorgung entspricht), Calcium, Glukose, Gesamt-Bilirubin, Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), γ -Glutamyltransferase (GGT), Lactatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase, Gesamtprotein, C-reaktives Protein und Albumin. Magnesium und Phosphor sollte beim Screening bestimmt werden und danach nur, wenn dies klinisch indiziert ist.

^h Während des ersten Jahres alle 9 Wochen und danach alle 12 Wochen, auch wenn die Patientin von der Studienbehandlung zur darauffolgenden Behandlung wechselt; bis zu PFS2 oder für maximal 3 Jahre.

ⁱ Alle 3 Zyklen

^j Alle 9 Wochen (± 7 Tage). Während der gesamten Studie müssen die gleichen Verfahren und Techniken der Bildgebung angewendet werden. Der Prüfer muss die Ergebnisse vor der Verabreichung des nächsten Zyklus überprüfen.

^k Nur für Patientinnen, die die Behandlung ohne Progression abbrechen. Die Bildgebung soll im ersten Jahr alle 9 Wochen (± 7 Tage) und danach alle 12 Wochen stattfinden.

^l Eine frische Tumorbiopsie ist zwingend erforderlich, wenn keine archivierte Tumorprobe vorliegt. Die frische Tumorbiopsie muss innerhalb von 3 Monaten vor Einschluss in die Studie entnommen sein. Die Proben können durch Kernnadel oder Exzisionsbiopsie/Stanzbiopsie, nach Ermessen des Prüfers, entnommen werden. Das Tumorgewebe sollte von guter Qualität sein, bezogen auf den gesamt- und lebensfähigen Tumorzellzahlgehalt. Die Feinnadelaspiration, Bürsten, Zellpellets aus Pleuraerguss und Spülproben sind nicht akzeptabel. Während der Kernnadelbiopsie sollte mehr als ein Kern (falls klinisch machbar ist) zur Bewertung entnommen werden. Die Abfrage bereits verfügbarer, aktuelle Tumorprobe (innerhalb 3 Monate vor Einschluss in die Studie) kann außerhalb des 28-tägigen Screening-Zeitfenster erfolgen. Serielle Biopsien von Baseline (Läsion nicht zuvor bestrahlt; innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung) und bei Progress sind nicht zwingen, aber wünschenswert, wenn dies möglich ist.

^m Am Tag 1, Zyklus 1 und danach jeden anderen Zyklus.

ⁿ Bestimmungen, die im Rahmen des Screenings / Visite 1 innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt wurden, müssen nicht wiederholt werden.

^p Proben für Pharmakokinetik (PK)- und ATA-Bestimmung müssen vor der Infusion zu den Zyklen 1, 2, 4, 8, 16 und am Ende der Studienbehandlung (End of Treatment (EOT)) entnommen werden. ATA werden bei allen Patientinnen in der Studie bestimmt, PK nur bei den Patientinnen im experimentellen Arm.

^q Im Zyklus 1 muss 30 (± 10) Minuten nach der Atezolizumab Infusion eine zusätzlich PK-Probe entnommen werden.

^r Die Chemotherapie kann am Tag nach der Verabreichung von Atezolizumab und Bevacizumab bzw. Bevacizumab erfolgen, sofern die komplette Therapie nicht an einem Tag aufgrund von zeitlichen Einschränkungen gegeben werden kann.