

AGO-GYN 9 / GINECO-OV2222**SYNOPSIS**

TITEL	<p>Eine randomisierte, offene klinische Prüfung der Phase II mit Bevacizumab und wöchentlich verabreichtem Paclitaxel gefolgt von einer Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie im Vergleich zu wöchentlich verabreichten Paclitaxel gefolgt von einer Nachbeobachtung bei Patientinnen mit rezidiviertem Keimstrangstroma-Tumor der Ovarien.</p> <p>ALIENOR: Avastin und wöchentlich verabreichtes Paclitaxel beim Keimstrangstroma-Tumor der Ovarien.</p>
SPONSOR	ARCAGY, Paris, Frankreich
INTERNATIONALE STUDIENLEITER	<p>Dr. Isabelle Ray-Coquard, Lyon, Frankreich</p> <p>Dr. Pierre-Etienne Heudel, Lyon, Frankreich</p>
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG (LKP)	Dr. med. Philipp Harter, Essen, Deutschland
KLINISCHE PHASE	II
INDIKATION	Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines rezidivierenden Keimstrangstroma-Tumors der Ovarien nach einer platinhaltigen Chemotherapie.
RATIONALE	<p>Keimstrangstroma-Tumoren (SCSTs; sex-cord stromal tumours) der Ovarien sind seltene Neoplasien. Sie machen einen Anteil von 7% der Ovarmalignitäten aus. Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (BEP), und immer häufiger die Kombination von Paclitaxel und Carboplatin, zeigen Effekte (Gesamtüberleben: 69% im 5. Jahr) und werden zur Standardtherapie für die adjuvante, post-operative und metastasierte Erkrankungssituation. Trotz Fortschritte in der Therapie tendieren diese Tumore zum Wiederauftreten nach langer Zeit und erfordern häufig verschiedene Therapien wie Operation, Bestrahlung, Chemotherapie oder eine antihormonelle Behandlung. Jedoch haben all diese Versuche nur eine begrenzte Wirksamkeit und neue Ansätze müssen das klinische Ergebnis der Patientinnen mit SCSTs steigern.</p> <p>Keimstrangstroma-Tumore der Ovarien sind häufig groß und gut durchblutet, was darauf hindeutet, dass die Angiogenese für die Entwicklung des Tumors und die Progression wichtig ist. Einige Einzelfallberichte stützen sich auf die alleinige Verwendung von anti-angiogenetischen Substanzen oder in Kombination mit Chemotherapie bei rezidivierenden Keimstrangstroma-Tumoren. Besonders Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den angiogenese-fördernden Gefäßwachstumsfaktor (VEGF), zeigt ein therapeutisches Potential. Tao et al. (Tao et al.,</p>

Gynecol Oncol 114: 431-436, 2009) haben eine Ansprechrate von 38% und ein klinisches Benefit von 63% bei 8 Patientinnen mit rezidivierenden ovariellen Granulosazelltumoren berichtet, die mit Bevacizumab behandelt wurden.

Beim epithelialen Ovarialkarzinom sind unterstützende Daten zur Kombination von Bevacizumab und Chemotherapie verfügbar. Zwei klinische Prüfungen der GOG (Gynaecologic Oncology Group) finden derzeit zu rezidivierenden Keimstrangstroma-Tumoren der Ovarien statt: 1) eine klinische Prüfung der Phase II untersucht die antitumorale Aktivität einer Monotherapie mit Bevacizumab (GOG-0251, NTC00748657) und 2) eine klinische Prüfung der Phase II zur Bestimmung der Wirksamkeit einer alleinigen Therapie mit Paclitaxel (GOG-0187, NTC00006227).

Unser Vorschlag ist die Untersuchung des klinischen Interesses einer Behandlung mit Bevacizumab und einer wöchentlichen Gabe von Paclitaxel beim rezidivierenden Keimstrangstroma-Tumor, welches bereits mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt worden ist.

STUDIENDESIGN	Eine randomisierte, offene, multizentrische klinische Prüfung der Phase II mit Bayesschem Design.
ANZAHL DER PATIENTINNEN	60 Patientinnen (30 pro Arm) insgesamt. In Deutschland sollen etwa 20 Patientinnen eingeschlossen werden.
STUDIENENDPUNKTE	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Evaluierung des klinischen Nutzens der Kombination von Bevacizumab mit einer wöchentlichen Gabe von Paclitaxel, gemessen an einer progressionsfreien Quote nach 6-monatiger Behandlung.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Evaluierung in beiden Armen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS) • objektive Ansprechrate (ORR) gemessen an der Anzahl radiologischer Ereignisse, die als PR (partial response = partielles Ansprechen) oder CR (complete response = vollständiges Ansprechen) definiert sind • Die Dauer des Ansprechens zum Beschreiben des Sicherheitsprofils der Kombination Paclitaxel und Bevacizumab und der längeren Bevacizumab-Monotherapie in der Erhaltung. Die Sicherheitsprofile sind definiert über die Anzahl der Patientinnen mit Nebenwirkungen (AE) jeden Typs und jeden Schweregrads bei der Anwendung der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03. • Arm A: Evaluierung des progressionsfreien Überlebens nach Beginn der Behandlung mit Bevacizumab bis zur Progression während der Beobachtungszeit.

EINSCHLUSSKRITERIEN

1. Patientinnen ≥ 18 Jahre bei Einschluss.
2. Histologisch gesicherte Diagnose eines Keimstrangstroma-Tumors einschließlich der folgenden Zelltypen:
 - Granulosazelltumoren (adulte und juvenile Form)
 - Granulosa-Stroma Tumoren: Thekome
 - Sertoli-Leydigzell-Tumoren
 - maligne Steroidzelltumoren
 - Gynandroblastome
 - unklassifizierte Keimstrangstroma-Tumoren und
 - Mischtumoren.
3. Dokumentiertes Wiederauftreten des Keimstrangstroma-Tumors definiert durch die Progression der Erkrankung (radiologische, klinische oder biologische Progression).
4. Patientinnen mit mindestens einer messbaren Läsion der Erkrankung (nach RECIST v1.1)
 - Tumore, die in einem im Vorfeld bestrahlten Areal liegen, werden als nicht-messbare Läsionen bezeichnet, es sei denn eine Progression ist dokumentiert oder eine Biopsie zur Sicherung des Fortbestehens > 90 Tage nach Abschluss der Radiotherapie wird durchgeführt.
5. Patientinnen müssen mindestens mit einer platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt sein.
6. Adäquate Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion
 - Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - Thrombozyten (PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Hämoglobin (Hb) ≥ 9 g/dL (Der Hämoglobininwert kann durch Transfusion unterstützt werden.)
 - AST/ALT $\leq 3 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN bei Vorhandensein von Lebermetastasen) und Gesamt-Bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN
 - Serum-Kreatinin $\leq 1.5 \times$ ULN oder Kreatinin-Clearance ≥ 50 mL/min nach Cockcroft-Formel (oder nach MDRD-Formel bei Patientinnen, die älter als 65 Jahre sind)

7. Adäquate Gerinnungswerte

- $PT \leq 1.2 \times ULN$
- $aPTT \leq 1.5 \times ULN$
- $INR \leq 1.5 \times ULN$

8. Adäquate neurologische Funktion: nur Neuropathien (sensorische oder motorische) Grad ≤ 1 (CTCAE v4.03) sind erlaubt.

9. Allgemeinzustand (ECOG) 0, 1 oder 2

10. Lebenserwartung ≥ 4 Monate

11. ausreichende Herzfunktion, definiert als keine Herzinsuffizienz in der Anamnese

12. Fähigkeit zum Verständnis und Unterschreiben der Patienteninformation und Einwilligungserklärung sowie Bereitschaft vor Start der klinischen Prüfung die Studienprozeduren einzuhalten

13. Gebärfähige* Frauen müssen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studientherapie (Zyklus 1, Tag 1) nachweisen und bereit sein, adäquate Verhütungsmethoden während der gesamten klinischen Prüfung und bis 6 Monate nach Verabreichung der letzten Studienmedikation zu verwenden.

*Patientinnen, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen werden als nicht-gebärfähige Frauen definiert:

- ≥ 50 Jahre alt und natürliche Amenorrhöe seit ≥ 1 Jahr
- Permanentes frühzeitiges Versagen der Ovarien, welches durch einen spezialisierten Gynäkologen nachgewiesen sein muss
 - Vorangegangene bilaterale Adnexektomie oder Hysterektomie
 - XY-Genotyp, Turner-Syndrom oder uterine Agenesie
 - Patientinnen, auf die keines der vorangegangenen Kriterien zutrifft, werden als gebärfähige Frauen definiert

AUSSCHLUSSKRITERIEN

1. Vorherige systemische Therapie mit Bevacizumab.
 2. Aktive periphere Neuropathie \geq Grad 3 (NCI-CTCAE v4.03).
 3. Andere maligne Tumore in den letzten 3 Jahren außer
 - basaler Hautkrebs
 - Plattenepithelkarzinom der Haut
 - carcinoma in situ der Zervix uteri
-

-
- und kein Brustkrebs in den letzten 5 Jahren.
4. Keine Rückbildung spezifischer Toxizitäten in Zusammenhang mit einer vorangegangenen Antikrebs-Therapie \leq Grad 1, außer Alopezie, gemäß NCI-CTCAE v4.03.
 5. Anamnese oder Nachweis von thrombotischen oder hämorrhagischen Störungen, einschließlich Apoplexie oder transiente ischämische Attacke oder Subarachnoidalblutungen innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Gabe der Studienmedikation.
 6. Unkontrollierte arterielle Hypertonie (systolisch \geq 150 mmHg oder diastolisch \geq 100 mmHg) trotz optimaler Behandlung oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich:
 - Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris \leq 6 Monate vor der ersten Gabe der Studienmedikation
 - Kongestive Herzinsuffizienz (CHF) New York Heart Association (NYHA) \geq Klasse II
 - schlecht kontrollierte Arrhythmie trotz Medikation
 - Periphere Gefäßerkrankung Grad \geq 3.
 7. Anamnestischer Darmverschluss, einschließlich eines beginnenden Verschlusses oder anamnestische abdominale Fisteln, gastrointestinale Perforationen oder intra-abdominelle Abszesse innerhalb eines Jahres vor Einschluss in die klinische Prüfung.
 8. Vorherige Behandlung:
 - große chirurgische Eingriffe, offene Biopsien oder signifikante traumatische Verletzungen innerhalb von 28 Tagen vor Einschluss in die klinische Prüfung
 - vorangegangene oder bisherige Behandlung mit einem anderen Prüfmedikament innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Gabe der Studienmedikation oder innerhalb von 6 Wochen im Falle einer Behandlung mit Harnstoff-Stickstoff und/oder Mitomycin C. Im Falle einer Hormontherapie kann die Patientin eingeschlossen werden, wenn die Hormontherapie innerhalb von einer Woche vor Gabe der ersten Studienmedikation abgesetzt wird
 - vorangegangene oder bisherige (innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung) regelmäßige Einnahme von Aspirin $>$ 325 mg/Tag oder Behandlung mit anderen Antikoagulanzen
 - chronische Einnahme (z. B. $>$ 15 Tage) mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern soweit keine Auswaschphase von 15 Tagen vor Einschluss in die klinische Prüfung stattfand
-

- Einnahme von G-CSF innerhalb von 3 Wochen vor Beginn der klinischen Prüfung.
9. Behandlung während der klinischen Prüfung:
- Operationen vor der Krankheitsprogression sind nicht vorgesehen
 - Begleitende Radiotherapie während der Studienbehandlung
10. Nachweis einer Hämaturie oder Proteinurie $\geq 2+$ (Urinteststreifen); Patientinnen, mit einer $\geq 2+$ -Proteinurie beim Screening sollten sich einem 24 Stunden-Sammelurin unterziehen und können eingeschlossen werden, wenn im 24 Stunden-Sammelurin ≤ 1 g Protein nachgewiesen werden kann.
11. Unbehandelte Hirnmetastasen.
12. Aktive Infektion mit Bakterien oder Pilzen (Grad ≥ 2 , CTCAE v4.03).
13. Bekannte HIV1- oder HIV2-Infektion oder chronische Hepatitis B oder C.
14. Bekannte Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper.
15. Kontraindikationen bei der Behandlung mit Paclitaxel: zum Beispiel starke Überempfindlichkeit gegen Paclitaxel, Macroglyglycerolricinoleat oder anderen Bestandteilen (wasserfreies Ethanol) (siehe Fachinformation Taxol® für weitere Details)

PRÜFPRODUKT
DOSIERUNG/ ROUTINE/
REGIME

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, werden die Patientinnen in einen von zwei Studienarmen randomisiert (Randomisierungsverhältnis 1:1):

Arm A:

Die Patientinnen erhalten nur Paclitaxel in einer Dosis von 80 mg/m² intravenös an den Tagen D1, D8 und D15 alle 4 Wochen für 6 Zyklen. Anschließend werden die Patientinnen nachbeobachtet und alle 12 Wochen finden bildgebenden Untersuchungen statt. Zu dem Zeitpunkt der Feststellung eines Progresses können die Patientinnen nach der Entscheidung des Prüfers Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen für 12 Monate erhalten. In einigen Fällen kann eine Verlängerung der Therapie erfolgen, wenn diese mit dem Prüfer/Sponsor besprochen worden ist.

Arm B:

Die Patientinnen erhalten Paclitaxel in der Dosis von 80 mg/m² als intravenöse Injektion an den Tagen D1, D8 und D15 alle 4 Wochen und Bevacizumab mit einer Dosis von 10 mg/kg intravenös alle 2 Wochen (D1 und D15) für 6 Zyklen. Anschließend erhalten die Patientinnen Bevacizumab 15 mg/kg intravenös alle 3 Wochen bis zu einem Jahr lang.

Nach der Erhaltungstherapie müssen Follow up-Besuche bis zu 36 Monate eingeplant werden.

Bevacizumab

Beschreibung – Bevacizumab (Avastin[®], Roche) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler anti-VEGF Antikörper, der aus einer humanen IgG1 Grundstruktur und einer ergänzenden Antigenbindung eines murinen monoklonalen Antikörpers (muMab VEGF A.4.6.1) zusammengesetzt ist.

Formulierung – Bevacizumab wird als Lösungskonzentrat für Infusionen in 100 mg und 400 mg konservierungsfreien Durchstechflaschen zum einmaligen Gebrauch zur Herstellung von 4 oder 16 mL Bevacizumab bei einer Konzentration von 25 mg/mL hergestellt. Eine Durchstechflasche enthält Bevacizumab mit Phosphat, Trehalose, Polysorbat 20 und steriles Wasser für Injektionszwecke.

Aussehen – klare bis leicht schimmernde, farblose bis schwach braune Flüssigkeit.

Stabilität und Lagerung – Bevacizumab-Durchstechflaschen sollten in einem Kühlschrank bei 2-8°C gelagert werden.

Paclitaxel

Beschreibung – Die chemische Formel des Paclitaxel lautet C₄₇H₅₁NO₁₄. Es wird partialsynthetisch aus 10-Deacetylbaccatin III gewonnen, das ein biosynthetisches Vorprodukt ist und aus der Europäischen Eibe (Taxus Baccata) gewonnen wird.

Formulierung – Paclitaxel wird als 6mg/mL-Konzentration zur Verfügung gestellt und muss in eine Lösung aus NaCl 0.9 % und Glukose 5 % für eine Endkonzentration von 0.3 bis 1.2 mg/mL gelöst werden.

Haltbarkeit und Stabilität – Die Haltbarkeit von ungeöffneten Ampullen beträgt 2 Jahre. Diese sollten nicht über 25°C gelagert werden. Die Durchstechflaschen sollten in der Umverpackung aufbewahrt werden, um sie vor Licht zu schützen. Um die Stabilität nicht zu schwächen oder eine Kontamination zu vermeiden, sollte Paclitaxel nach der Rekonstitution für maximal 24 Stunden bei 2-8°C gelagert werden.

Supportive Therapie und Prophylaxe

Die Patientinnen sollten alle notwendigen supportiven Therapien oder Prophylaxe erhalten, wenn dies klinisch notwendig ist. Wenn Reaktionen wie Fieber, Hautausschlag oder Übelkeit/Erbrechen nach Verabreichung auftreten, sollten die Patientinnen weitere Prophylaxe nach Standard in der Einrichtung erhalten.

Unzulässige Begleitmedikation / Behandlungen

Die folgende Begleitmedikation oder Behandlung ist im Rahmen der klinischen Prüfung unzulässig:

- gleichzeitige Antikrebs-Therapie: Chemotherapie, Immuntherapie oder Hormontherapie
- andere Prüfsubstanzen
- andere Antikrebs-Therapien
- Medikamente, deren Gebrauch zusammen mit Paclitaxel und Bevacizumab gemäß jeweiliger Fachinformation zu Kontraindikationen führen.
- Operationen innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Gabe von Bevacizumab
- Begleitende Verabreichung von Substanzen, die entweder CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen oder induzieren, sollten mit Vorsicht eingesetzt werden.

DAUER DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Start der klinischen Prüfung: Dezember 2012
 Rekrutierungszeitraum: 36 Monate
 Nachbeobachtung: bis zu 54 Monate nach Beginn der Therapie pro Patientin

UNTERSUCHUNGEN IN DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Der Zeitplan für die Untersuchungen ist in der Übersicht (Tabelle 1A) dargestellt.

Die klinischen Untersuchungen umfassen:

- vollständige Erhebung der medizinischen Vorgeschichte
 - vollständige körperliche Untersuchung: Vitalzeichen (Herzfrequenz (HR), Blutdruck (BP), Puls, Körpertemperatur), Körpergewicht, ECOG PS. Die Körpergröße wird nur in der Baseline dokumentiert.
 - EKG
 - Erhebung der AEs nach NCI-CTCAE v4.03. Das Sicherheitsprofil wird kontinuierlich über die gesamte klinische Prüfung erhoben.
 - Besprechung und Dokumentation der Begleitmedi-
-

kation

- Tumorbeurteilung (Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)). Antitumorale Aktivitäten werden gemäß RECIST v1.1 beurteilt.

Die biologischen Untersuchungen umfassen:

- Hämatologie: Anzahl Leukozyten (WBC), Anzahl Erythrozyten (RBC), Hämoglobin, Hämatokrit, Anzahl Thrombozyten
- Koagulation: INR, PT und aPTT
- Biochemie: Kreatinin, berechnete Kreatinin-Clearance, Lebertest-Funktionen (ASAT, ALAT, alkalische Phosphatase, Gesamt- und konjugiertes Bilirubin, Albumin, Inhibin B, CA 125. Inhibin B wird während der klinischen Prüfung nur analysiert, wenn es in der Baseline erhöht ist. Die Bestimmung des AMH (Anti-Müller-Hormon) ist nicht zwingend erforderlich, aber wäre für die Evaluierung der weiteren Tumorprogression hilfreich.
- Urinanalyse: Protein und Erythrozyten
- Schwangerschaftstest: Serum- oder Urintests werden für gebärfähige Frauen durchgeführt.

**TRANSLATIONALE
FORSCHUNG**

Explorative Ziele

verbindlich:

- Durchführung der pathologischen Begutachtung und des Mutationsstatus des Forkhead Transkriptionsfaktor-Gens (FOX2)

optional:

- Identifikation prädiktiver Biomarker für das Ansprechen der Therapie (nur Frankreich):
 - Analyse der zirkulierenden VEGF-Spiegel, lösliches VEGFR1, sFLT-1, PlGF, PDGF- β , b-FGF, HGF, sVCAM-1, sICAM1, IL-6, IL-8 mittels ELISA bei Einschluss, nach 2, 4, 6, 8, 12 und 16 Wochen Behandlung (z.B. Z1T1, Z1T15, Z2T15, Z3T1, Z4T1, Z5T1) und zum Zeitpunkt der Progression
- Analyse des Expressionsprofils von AKT, mTORS6rp, 4EBP1, PTEN und ihrer zugehörigen Phosphoproteinen (p-AKT Ser⁴⁷⁶ und Thr³⁰⁸, p-mTOR Ser²⁴⁴⁸, p-S6rp Ser^{235/236}, 4EBP1Thr^{37/46}, PTEN Ser³⁸⁰) mittels Immunohistochemie bei den eingegangenen Tumorproben
- Erfassung des Mutationsstatus von PI3K, AKT, mTOR und PTEN bei Eingang der Tumorproben

**STATISTISCHE
ÜBERLEGUNGEN****Fallzahlkalkulation**

Maximal 60 Patientinnen (pro Arm 30 Patientinnen) sollen in die klinische Prüfung eingeschlossen werden.

Stratifizierung

Die Stratifizierung basiert auf dem letzten platin-freien Intervall (mehr oder weniger als 12 Monate) und der Anzahl der vorangegangenen Chemotherapielinien (2 oder mehr).

Studienpopulation für die Analyse

Alle Wirksamkeitsanalysen werden mit der Intent-to-treat (ITT)-Population durchgeführt. Die ITT-Population wird definiert als diejenige, in der alle Patientinnen, die randomisiert wurden, enthalten sind.

Sicherheitsanalysen werden mit allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis Bevacizumab und/oder Paclitaxel erhalten haben und es mindestens eine Sicherheitsbeurteilung nach der Baseline gibt, durchgeführt.

Zwischenanalysen – Stoppkriterien

Der Bayessche Ansatz wird für das adaptive Design der klinischen Prüfung benutzt.

Die Analysen werden sequentiell durchgeführt, zwei Interimsanalysen nach dem Einschluss von 10 und 20 Patientinnen pro Arm sind geplant.

Bei jeder Aktualisierung der Verteilung (Interimsanalysen) wird das Kriterium zum Stopp der klinischen Prüfung empfohlen, wenn die Wahrscheinlichkeitsobergrenze zu hoch ist (≥ 0.95), was bedeutet, dass die erwartete Nichtprogressionsrate nach 6 Monaten in Arm B (Paclitaxel + Bevacizumab, gefolgt von Bevacizumab allein) höher ist als die erwartete Nichtprogressionsrate nach 6 Monaten in Arm A (Paclitaxel allein, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase).

Praktisch bedeutet dies:

Wenn die ersten 20 Patientinnen (1. Interimsanalyse) beurteilt sind, kann die klinische Prüfung hinsichtlich der Wirksamkeit gestoppt werden, wenn einer der folgenden Fälle eintritt:

- 3 Progressionen in Arm A, aber keine Progression in Arm B
- mindestens 4 Progressionen in Arm A und eine Differenz der Anzahl von Progressionen in Arm A und B von mindestens 4
- 10 Progressionen in Arm A, aber höchstens 7 Progressionen in Arm B

Wenn die klinische Prüfung nach der ersten Interimsana-

lyse nicht gestoppt wird, werden weitere 20 Patientinnen randomisiert. Wenn dann alle 40 Patientinnen ausgewertet wurden (2. Interimsanalyse) kann die klinische Prüfung für die Wirksamkeit gestoppt werden, wenn (folgende Auflistung nicht vollständig):

- Unterschied zwischen der Anzahl der Progressionen in Arm A und Arm B von mindestens 6
- 20 festgestellte Progressionen in Arm A (z. B. Progress bei allen Patientinnen und 16 Progressionen in Arm B)

Wenn die klinische Prüfung nach der 2. Interimsanalyse nicht gestoppt wird, werden weitere 20 Patientinnen randomisiert, um die maximale Fallzahl von 60 Patientinnen zu erreichen.

Analyse des primären Endpunktes

Die progressionsfreie Rate nach 6 Monaten wird aus der Summe beider Behandlungsarme bei gleichmäßiger Verteilung und dem Konfidenzintervall von 95% gebildet. Der Vergleich beider Arme wird mittels Exaktem Test von Fisher durchgeführt.

GREMIEN FÜR DIE KLINISCHE PRÜFUNG

Steering Committee

Das Steering Committee setzt sich aus dem Hauptprüfer, den wichtigsten Prüfern, die in die klinische Prüfung einbezogen sind, und den Projektmanagern sowie den Statistikerinnen zusammen. Das Steering Committee hat die Hauptverantwortung für die generelle Organisation der klinischen Prüfung und fällt finale Entscheidungen hinsichtlich der Vorschläge des iDSMB (Beendigung der klinischen Prüfung...). Treffen finden alle 3 Monate ab Beginn der klinischen Prüfung statt. Zusätzliche Treffen können auf Nachfrage durch einen oder mehrere Mitglieder stattfinden.

Independent Data Safety Monitoring Board

Das iDSMB wird vom Sponsor zusammengestellt und besteht aus Wissenschaftlern, Statistikerinnen und Medizinerinnen. Dieses Komitee bewertet jedes Ereignis, welches Einfluss auf die Nutzen-Risiko-Analyse hat. Das erste Treffen ist nach Einschluss der 10. und vor der 20. Patientin angesetzt. Zusätzliche Treffen können zu jeder Zeit anberaumt werden, wenn ein Ereignis eintritt oder ein Mitglied anfragt.

Tabelle 1A: ÜBERSICHT: Zeitplan der Untersuchungen

	Screening	Behandlungszeitraum (q4w)			Erhaltungstherapie	Nachbeobachtung		
		Zyklus n (Z1 bis Z6)				Besuche alle 21 Tage	Sicherheits-Follow-Up ⁹	Wirksamkeits-Follow-up 6-monatlich ¹⁰
		Tag 1	Tag 8	Tag 15				
Paclitaxel		X	X	X				
Bevacizumab		X		X	X ⁷			
Aufklärung / Einholung der Einwilligungserklärung	X ¹							
Ein- und Ausschlusskriterien	X ¹							
Anamnese	X ¹							
Körperliche Untersuchung	X ¹	X ³		X	X ⁸	X	X	
ECOG	X ¹	X ³			X ⁸	X		
Hämatologie ^a	X ¹	X ³	X	X	X ⁸	X		
Koagulation ^b	X ¹				X ⁸			
Biochemie ^c	X ¹	X ^{3,4}			X ⁸	X		
Urinanalyse (Teststreifen)	X ¹	X ³		X	X ⁸	X		
Schwangerschaftstest	X ¹							
EKG	X ¹	X ⁵			X ⁵	X ⁵		
Tumorbeurteilung ^d	X ²	X ⁶			X ⁶	X ⁵	X ¹¹	
unerwünschte Ereignisse	X ¹	X ³	X	X	X ⁸	X	X ¹²	
Tumorproben	X							

a) Anzahl Leukozyten (WBC), Anzahl Erythrozyten (RBC), Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten

b) INR, PT und aPTT

c) Kreatinin, errechnete Kreatinin-Clearance, Lebertestfunktionen (ASAT, ALAT, alkalische Phosphatase), Gesamt- und konjugiertes Bilirubin und Albumin, CA 125 und Inhibin B. AMH ist nicht verpflichtend, wird aber für die Beobachtung der Tumoraktivität empfohlen.

d) Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), Antitumorale Aktivitäten werden mittels RECIST 1.1 ermittelt.

1) innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung

2) innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 des 1. Zyklus

- 3) im 1. Zyklus nicht verpflichtend, wenn die Untersuchung bis zu 8 Tagen zuvor im Screening stattfindet
- 4) CA 125 wird alle 2 Zyklen untersucht. Inhibin B wird alle 2 Zyklen untersucht, wenn der Wert bei Baseline über dem Normalwert liegt. Die Untersuchung des AMH ist nicht verpflichtend, kann jedoch zur Nachverfolgung der Tumorprogression herangezogen werden.
- 5) wenn klinisch indiziert
- 6) alle 3 Monate und am Ende des letzten Zyklus mit Chemotherapie (z. B. spätestens Z6T29)
- 7) Bevacizumab wird nur in Arm 2 gegeben. Während der Erhaltungstherapie wird Bevacizumab am 1. Tag eines jeden Zyklus alle 3 Wochen gegeben.
- 8) alle 3 Monate in Arm A und alle 3 Wochen in Arm B
- 9) 28 Tage (\pm 5 Tage) nach Ende der Erhaltungstherapie
- 10) bis zu 36 Monate
- 11) bis zur festgestellten Progression
- 12) Nachbeobachtung der schwerwiegenden und substanz-bezogenen unerwünschten Nebenwirkungen