

Titel der Studie	Eine multizentrische randomisierte, zweiarmige Phase-III Studie zum Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel und Bevacizumab versus Carboplatin/Paclitaxel in der Primärtherapie von Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom
Kurzbezeichnung	AGO-OVAR 11 / ICON7
Fragestellung	Der derzeitige Standard in der Therapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel und Carboplatin. Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der VEGF bindet und so dessen Wirkung an den Zielzellen blockiert. Bevacizumab ist für die Primärtherapie bei metastasiertem Kolon- und Rektumkarzinom zugelassen, und hat auch beim Ovarialkarzinom in zwei Phase-II Studien zu verbesserten Ansprechraten und Stabilisierung der Erkrankung bei akzeptabler Toxizität geführt. Die Kombination von Bevacizumab mit Paclitaxel und Carboplatin ist bereits bei anderen Krebserkrankungen erprobt worden, beim epithelialen Ovarialkarzinom stellt diese Kombination jedoch einen neuen Therapieansatz dar, der Gegenstand dieser Studie ist
Studienkennung/ -nummer	EudraCT: 2005 – 003929 - 22
Diagnosegruppe	Ovarialkarzinom
Studienart	Therapie
Studientyp	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, multizentrisch, intergroup
Therapieverfahren	Primärtherapie mit rekombinantem, humanisierten monoklonalen Antikörper
Wirkstoffe	Bevacizumab, Paclitaxel, Carboplatin
Flow-Chart	Siehe unten
Aktueller Stand der Studie	
Datum Beginn der Studie	International: Dezember 2006 Deutschland: Februar 2007
Gesamtpatientinnenanzahl	1520 Patientinnen (ca. 500 in Deutschland)
Aktuelle Patientinnenanzahl	254 international
Datum erste Patientin	International: Dezember 2006 Deutschland: Februar 2007
Geplantes Datum letzte Patientin	Dezember 2008
Laufzeit in Monaten	Rekrutierungsphase: 24 Monate Behandlungsdauer: Beobachtungsarm: ca. 5 Monate, experimenteller Arm: ca. 12 Monate Nachbeobachtungszeit: bis 5 Jahre nach Beginn der Studie

Status	Rekrutierungsphase
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Alter \geq 18 Jahre - Schriftliches Patientinneneinverständnis nach erfolgter Aufklärung - Patientinnen mit histologisch gesichertem epitheliale Ovarial-, serös-papillären Peritoneal- oder Tubenkarzinom FIGO I und IIa (nur Grad 3 oder klarzellige Histologie) und FIGO IIb-IV (unabhängig von Grad und Histologie) - Vorherige zytoreduktive Operation gemäß den Richtlinien des GCIG Conference Consensus Statement (siehe Appendix 6, Protokoll Seite 97). Intervall-Operation nicht erlaubt. - Therapiebeginn innerhalb von 6 Wochen nach zytoreduktiver OP. Falls Therapiebeginn innerhalb von 4 Wochen muss im experimentellen Arm die erste Dosis Bevacizumab weggelassen werden - ECOG \leq 2 - Lebenserwartung mindestens 12 Wochen - innerhalb 2 Wochen vor Randomisierung <p>Adäquate Knochenmarksfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophilenzahl (ANC) \geq $1,5 \times 10^9/l$ • Thrombozyten \geq $100 \times 10^9/l$ • Hämoglobin \geq 9 g/dl <p>Adäquate Gerinnungsparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • INR-Wert \leq 1,5 • Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) \leq 1,5 x oberer Normwert <p>Adäquate Leberfunktionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin (Serum) \leq 1.5 x oberer Normwert • Serumtransaminasen \leq 2.5 x oberer Normwert <p>Urinuntersuchung zur Erfassung von Proteinurie < 2+. Zeigt der Teststreifen \geq 2+ an, muss durch 24-Stunden-Urin \leq 1 g Protein innerhalb von 24 Stunden nachgewiesen werden.</p> <p>Adäquate Nierenfunktionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum Kreatinin \leq 2.0 mg/dl oder \leq 177 μmol/l
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht-epitheliale Ovarialtumoren einschließlich Müller'scher Misch tumor - Ovarialtumoren mit niedrigem malignen Potential (Borderline Tumore)

- Geplante intraperitoneale zytotoxische Chemotherapie
- Vorherige systemische Therapie des Ovarialkarzinoms (z.B. Chemotherapie, Therapien mit monoklonalen Antikörpern, Tyrosinkinase-Hemmern oder Hormontherapien)
- OP (einschließlich offener Biopsie) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten geplanten Dosis Bevacizumab (unter Berücksichtigung der Möglichkeit, Bevacizumab im ersten Zyklus der Chemotherapie wegzulassen)
- Geplante OP's innerhalb von 58 Wochen nach Beginn der Therapie (54 Wochen Behandlung + 4 zusätzliche Wochen für Bevacizumab Auswaschphase)
- Unkontrollierte Hypertonie (dauerhafte Erhöhung > 150/100mmHG trotz antihypertensiver Therapie)
- Vorhergehende Radiotherapie des Abdomens oder Beckens
- Signifikante traumatische Verletzung innerhalb von 4 Wochen vor geplanter erster Dosis Bevacizumab
- Nachweis von- oder Verdacht auf Gehirnmastasen oder Rückenmarkskompression. Im Fall von Verdacht auf Gehirnmastasen oder Rückenmarkskompression ist ein CT oder MRT des Gehirns bzw. des Rückenmarks innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung obligatorisch.
- anamnestisch bekannte Erkrankung des zentralen Nervensystems, außer, wenn diese mit der entsprechenden Standardtherapie behandelt wird (z.B. unkontrollierte Anfälle)
- Apoplexie, transiente ischämische Attacke (TIA) oder Subarachnoidalblutung (SAH) innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung
- Gebärfähige Frauen, die während der Studie und mindestens 6 Monate danach nicht zu adäquater Verhütung bereit sind (orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar, Barrieremethoden in Verbindung mit Spermiziden oder operative Sterilisation)
- Schwangere oder stillende Frauen
- Vorhergehende Exposition gegenüber Maus CA 125 Antikörpern
- Behandlung mit anderen Prüfpräparaten oder Teilnahme an anderen Studien innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in diese Studie
- Patientinnen mit einer weniger als 5 Jahre zurückliegenden malignen Diagnose außer

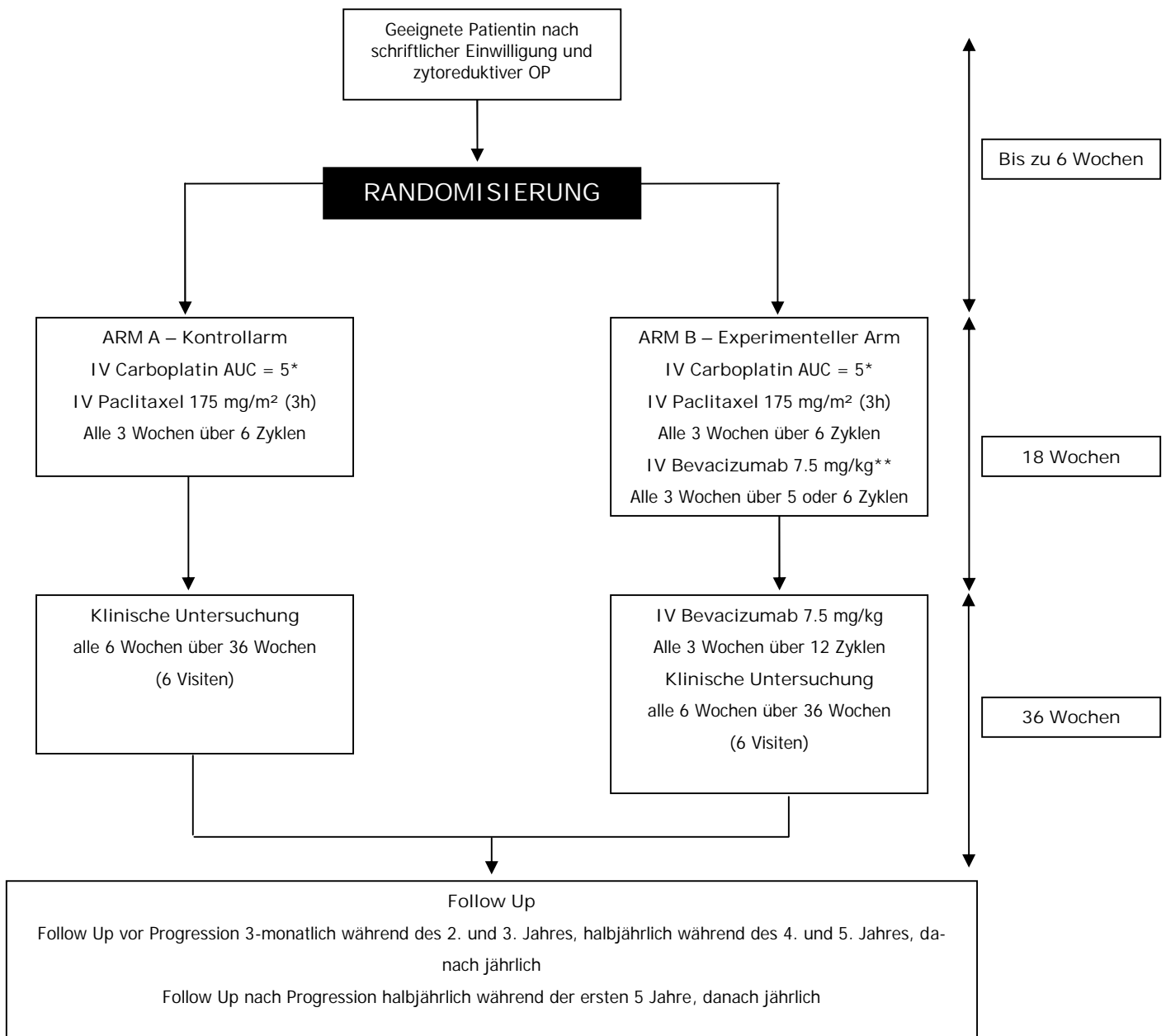
Carcinoma in situ der Zervix und/oder adäquat behandeltes Basalzellkarzinom der Haut und/oder frühes Endometriumkarzinom (siehe unten). Vorhergehende adjuvante Chemotherapie ist für andere maligne Diagnosen (z.B. bei Brustkrebs oder kolorektalem Karzinom) nur zulässig, wenn diese vor mehr als 5 Jahren diagnostiziert wurden, und es keinen Hinweis auf ein Rezidiv gibt.

- Patientinnen mit simultanem primärem Endometriumkarzinom werden ausgeschlossen, es sein denn, ALLE der folgenden Kriterien treffen für das Endometriumkarzinom zu:
 - Stadium \leq Ib
 - nur oberflächliche myometriale Invasion
 - Keine lympho-vaskuläre Invasion
 - nicht niedrig differenziert (d.h. nicht Grad 3 oder serös-papillär oder klarzellig)
- Bekannte Überempfindlichkeit auf Bevacizumab und dessen chemische Bestandteile oder Chemotherapie (einschließlich Cremophor)
- Störungen der Wundheilung, Ulzerationen oder Knochenfrakturen. Patientinnen mit per secundam intentionem zugranulierenden Inzisionen ohne Zeichen auf Dehizensz der Faszie oder Infektionen können eingeschlossen werden (Wundkontrolle alle drei Wochen muss durchgeführt werden)
- Anamnese oder Nachweis von thrombotischen oder hämorrhagischen Störungen
- Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich
 - Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung
 - Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA \geq 2)
 - Schlecht eingestellte Arrhythmie trotz Medikation (Patientinnen mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern können teilnehmen)
 - periphere Gefäßerkrankung Grad \geq 3 (d.h. symptomatisch und die Aktivitäten des täglichen Lebens – ADL beeinträchtigend, Intervention oder Revision notwendig)
- Einnahme von Aspirin $>$ 325 mg/Tag innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung
- Orale oder parenterale Antikoagulantien oder

	<p>thrombolytische Substanzen zur therapeutischen Anwendung (Ausnahme: zur Erhaltung der Durchgängigkeit von venösen Zugängen. In diesem Fall muss der INR-Wert unter 1,5 gehalten werden)</p> <ul style="list-style-type: none"> - vorbestehende sensorische und motorische Neuropathie \geq Grad 2 - Hinweis auf andere Erkrankungen, metabolische Dysfunktion, Befunde körperlicher Untersuchungen oder Laborbefunde, die den Verdacht einer Krankheit oder eines Zustandes nahe legen, die eine Kontraindikation zur Prüfmedikation darstellen oder die Patientin behandlungsbedingten Risiken aussetzt
Studienziel(e)	
Primär(e)	Vergleich der progressionsfreien Überlebenszeit
Sekundär(e)	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens • Vergleich der Ansprechraten und -dauer • Biologisches progressionsfreies Intervall (CA 125 Ansprechen) • Vergleich der Sicherheit • Vergleich der Lebensqualität (EORTC C-30, OV 28, EQ-5D) • Vergleich der Kosteneffizienz • Translationale Forschung (Biomarker) - optional

Wissenschaftliche Subprotokolle	
Wissenschaftliche Subprotokolle vorhanden?	ja
Titel der wissenschaftlichen Subprotokolle	AGO-OVAR 11t - HISTO
Art der wissenschaftlichen Subprotokolle	Prospektive Spezialisierte Histopathologische Zweitbegutachtung („Referenzpathologie“) zur Diagnosesicherung in einem Studienkollektiv fortgeschrittener Ovarialkarzinome
Publikationen	
Auszeichnungen	Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft
Kontaktadressen	
Studienleiter	Studienleiter (nach AMG) für Deutschland: Prof. Dr. med. J. Pfisterer Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel Klinik für Gynäkologie u. Geburtshilfe Michaelisstr. 16 D-24105 Kiel
Alternative Kontaktadresse	AGO-OVAR Studiensekretariat Wiesbaden G. Elser, A. Krüger HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik Postadresse: Kaiser-Friedrich-Ring 71 65185 Wiesbaden Tel.: +49 (0) 611 880467-30 Fax: +49 (0) 611 880467-67 E-Mail: office-wiesbaden@ago-ovar.de
Monitor	Schantl Pharma Service GmbH Herderstr. 16 D-65185 Wiesbaden Tel. 0611-16 66 14 85 Fax 0611-16 66 14 86 E-Mail: peter.schantl@schantlpharmaservice.de
weiterführender Link	http://www.icon7trial.org/
Notizen/ Anmerkungen	

Flowchart



* empfohlene Carboplatin Dosis für ICON7 ist AUC 6 (es sei denn, die einzelnen GCIG Gruppen legen vorher definitiv fest, welche Dosierung verwendet werden soll).

➔ Für die Zentren der AGO-OVAR Studiengruppe gilt: Carboplatin AUC 5
GFR nach der Jelliffe oder Cockcroft-Gault Formel

**Bevacizumab kann im ersten Zyklus weggelassen werden, wenn mit der zytotoxischen Therapie innerhalb von 4 Wochen nach OP begonnen werden muss.

Die Randomisierung erfolgt in einem 1:1 Verhältnis