

**SYNOPSIS AGO-OVAR 28**

STUDIEN-TITEL	Niraparib versus Niraparib in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit Carboplatin-Taxan haltiger Chemotherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (eine multizentrische randomisierte Phase III Studie)  (Protokoll-Code: AGO-OVAR 28 / ENGOT-ov57)
SPONSOR	AGO Research GmbH
INTERNATIONALER STUDIENLEITER	Philipp Harter, Essen, Deutschland
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG (LKP)	Florian Heitz, Essen, Deutschland
INDIKATION	Primäres fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
RATIONALE	<p>Die Standardtherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom basiert auf der Kombination von Carboplatin und Paclitaxel (1). Daten der PRIMA Studie konnten bei Patientinnen mit high-grade Ovarialkarzinom einen signifikanten Vorteil einer zusätzlichen Erhaltungstherapie mit Niraparib zeigen - ungeachtet vom BRCA- und / oder HRD-Status (2). Der Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Niraparib war signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,62. In anschließenden Subgruppen-Analysen in Abhängigkeit vom BRCA- und HRD-Status war der Vorteil signifikant beständig zwischen 0,43 und 0,68. Die PAOLA-1 Studie evaluierte die Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unter Hinzunahme von Olaparib zu Bevacizumab und konnte ebenfalls einen signifikanten Vorteil in der Gesamtpopulation mit einer Hazard Ratio von 0,59 im Vergleich zu Bevacizumab alleine zeigen. In den Subgruppen-Analysen, abhängig vom BRCA- und HRD-Status, zeigte sich eine Hazard Ratio zwischen 0,31 und 0,92 im Vergleich zu Bevacizumab alleine (3).</p> <p>Schlussendlich ist unklar, ob eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor alleine als Standardoption genügt, oder ob die Hinzunahme von Bevacizumab erforderlich ist.</p> <p>Daher untersuchen wir, ob die Behandlungsstrategie mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab / PARP-Inhibitor einer Behandlung mit Carboplatin / Paclitaxel / PARP-Inhibitor in einer „all-comer“ Population überlegen ist.</p>
STUDIENDESIGN	Internationale, multizentrische, randomisierte, prospektive Phase III Studie
ANZAHL DER PATIENTINNEN	970 Patientinnen

---

ZIELPOPULATION	Volljährige Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom mit FIGO Stadium III/IV (ausgenommen FIGO IIIA2 ohne Lymphknotenbeteiligung) nach der aktuellen FIGO Klassifizierung (= FIGO IIIB-IV laut der FIGO Klassifizierung von 2009)
----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

---

STUDIENZIELE	<p><b>Primäres Studienziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li></ul> <p><b>Sekundäre Studienziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Progressionsfreies Überleben gemäß tBRCA Status</li><li>• Gesamtüberleben (OS)</li><li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (TFST)</li><li>• Zeit bis zur zweiten Progression (PFS 2)</li><li>• Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Therapie (TSST)</li><li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li><li>• Lebensqualität</li></ul> <p><b>Exploratorische Studienziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rolle des medianen korpuskulären Volumens von Erythrozyten (MCV) als prognostischer Faktor und Risikofaktor</li><li>• Rolle der Dosis von Bevacizumab (15 mg/kg versus 7.5 mg/kg)</li><li>• Progressionsfreies Überleben gemäß HRD-Status</li></ul> <p><b>Translationalen Studienziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Blutprobe:<ul style="list-style-type: none"><li>• Beurteilung und Überwachung der klonalen Hämatopoese zur Identifikation des AML/MDS Risikos</li><li>• Anteil von BRCA-Reversionsmutationen unter platinbasierter Therapie oder PARP-Inhibitoren</li><li>• Korrelation tBRCA versus "liquid" Tumor BRCA</li></ul></li><li>• Tumorprobe:<ul style="list-style-type: none"><li>• Optimierung der HRD-Testung (Es wird ein spezifischer zentraler Test genutzt. Dieser HRD Test wird zu einem späteren Zeitpunkt definiert, da sich derzeit mehrere verschiedene HRD Tests parallel in Entwicklung befinden.)</li></ul></li></ul> <p>Weitere explorative Studienziele in einer ergänzenden Substudie (Durchführung nur in Deutschland):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluation der Auswirkung von Single-Nukleotid Varianten (ermittelt durch eine genomweite</li></ul>
--------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

---

---

Assoziationsstudie [GWAS]) auf Überleben und Neurotoxizität.

---

## EINSCHLUSSKRITERIEN

1. Unterschriebene Einwilligungserklärung vor Beginn jedweder studienspezifischer Verfahren und Behandlung als Bestätigung, dass sich die Patientin den Anforderungen des Studienprotokolls bewusst ist und bereit ist, diese einzuhalten.
2. Patientinnen  $\geq 18$  Jahre mit histologisch gesichertem primärem fortgeschrittenem invasiven high-grade epithelialen Ovarial-, Peritoneal- oder Tubenkarzinom mit FIGO Stadium III/IV (ausgenommen FIGO IIIA2 ohne Lymphknotenbeteiligung) nach der aktuellen FIGO Klassifizierung (= FIGO IIIB-IV laut der FIGO Klassifizierung von 2009).
3. Alle Patientinnen müssen entweder einer primären Debulking-Operation unterzogen worden sein ODER es muss eine Chemotherapie mit einer Intervalloperation geplant sein.
4. Für jede Patientin muss eine Formalin-fixierte in Paraffin eingebettete (FFPE) Tumorprobe verfügbar sein, die an das Zentrallabor geschickt wird - zur Bestimmung des BRCA-Mutationsstatus vor der Randomisierung (zur Stratifizierung).
5. Patientinnen müssen in der Lage sein, innerhalb von 8 Wochen nach der zytoreduktiven Operation mit der systemischen Therapie zu beginnen.
6. ECOG-Leistungsstatus 0-1 (Protokollappendix 1).
7. Geschätzte Lebenserwartung  $> 3$  Monate.
8. Adäquate Knochenmarksfunktion (innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1, Zyklus 1)
  - Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$
  - Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/L$
  - Hämoglobin  $\geq 9$  g/dL (Patientinnen können transfundiert werden, um Hämoglobinwerte von 9 g/dL aufrecht zu erhalten)
9. Adäquate Gerinnungsparameter (innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1, Zyklus 1)
  - Bei Patientinnen, die keine Gerinnungshemmer einnehmen, müssen International Normalised Ratio (INR)  $\leq 1.5$  und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)  $\leq 1.5 \times$  institutionelle obere Grenze des Normbereiches (ULN) sein.
  - Die Einnahme von oralen oder parenteralen Volldosis-Antikoagulantien ist erlaubt, solange der INR oder aPTT Wert im therapeutischen Grenzbereich (gemäß medizinischen Standard der Institution) liegt und die Patientin mindestens zwei Wochen

- 
- vor Tag 1, Zyklus 1 auf eine stabile Dosis Antikoagulantien eingestellt wurde.
10. Adäquate Leber- und Nierenfunktion (innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1, Zyklus 1)
- Gesamt-Bilirubin  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  ( $\leq 2.0 \times \text{ULN}$  bei Patientinnen mit bekanntem Gilbert-Syndrom) ODER direktes Bilirubin  $\leq 1.0 \times \text{ULN}$
  - Aspartat-Aminotransferase/ Serum Glutamat-Oxaloacetat-Transaminase (ASAT / SGOT) und Alanin-Aminotransferase/ Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALAT / SGPT)  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$  sofern keine Lebermetastasen vorliegen. Wenn Lebermetastasen vorhanden sind:  $\leq 5 \times \text{ULN}$ .
  - Urinteststreifen zur Bestimmung von Proteinurie  $< 2+$ . Zeigt der Urinteststreifen  $\geq 2+$ , muss durch ein 24-Stunden-Sammelurin  $\leq 1 \text{ g}$  Protein innerhalb von 24 Stunden nachgewiesen werden.
  - Serum-Kreatinin  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  oder berechnete Kreatinin-Clearance  $\geq 30 \text{ mL/min}$  nach Cockcroft-Gault-Formel (siehe Protokollappendix 2)
11. Normaler Blutdruck (BP) oder adäquat behandelter und kontrollierter BP (systolisch  $\leq 140 \text{ mmHg}$  und diastolisch  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ). Der Blutdruck  $\leq 140/90 \text{ mmHg}$  muss in einer klinischen Einrichtung durch eine medizinische Fachkraft innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1, Zyklus 1 gemessen werden.
12. Negativer hochsensitiver Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen (WOCBP) innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1, Zyklus 1; mit Bestätigung vor der Behandlung an Tag 1.
13. Für gebärfähige Frauen: Einverständnis enthaltsam zu bleiben (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder Anwendung einer hocheffektiven Verhütungsmethode mit einer Fehlerrate  $< 1 \%$  pro Jahr während der Studienbehandlung und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Eine Frau wird als gebärfähig gesehen, wenn sie postmenarchal ist, noch nicht die Menopause erreicht hat ( $\geq 12$  zusammenhängende Monate Amenorrhöe mit keiner anderen identifizierbaren Ursache als die Menopause) und sich keiner Sterilisation unterzogen hat (Entfernung Ovarien, Eileiter und/oder Uterus). Beispiele für Verhütungsmethoden mit einer Fehlerrate  $< 1 \%$  pro Jahr beinhalten unter anderem bilaterale Sterilisation und/oder Okklusion der Tuben, männliche Sterilisation und Intrauterinpeessar. Die Verlässlichkeit der sexuellen Abstinenz sollte in Hinblick auf die Studiendauer und der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Patientin bewertet werden. Periodische Enthaltensamkeit (z.B. nach
-

	<p>Kalender, Eisprung, symptothermale Methode oder post-Ovulationsmethode) und Coitus interruptus sind keine akzeptablen Methoden.</p> <p>14. Bereitschaft und Fähigkeit an den geplanten Visiten, an dem Behandlungsplan, an Laboruntersuchungen, sowie an anderen Studienprozeduren, die ebenfalls PRO-Fragebögen beinhalten, teilzunehmen.</p>
AUSSCHLUSSKRITERIEN	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nicht-epitheliale Karzinome des Ovars.</li> <li>2. Ovarialtumore mit niedrigmalignem Potenzial (z.B. Borderlinetumore) und low-grade Tumore.</li> <li>3. Geplante intraperitoneale zytotoxische Chemotherapie.</li> <li>4. Andere maligne Tumore neben dem Ovarialkarzinom in den letzten 5 Jahren vor Randomisierung mit der Ausnahme solcher, die ein nur vernachlässigbares Risiko für die Metastasierung oder den Tod darstellen (z.B. 5-Jahres Gesamtüberlebensrate &gt; 90 %) und die mit einer zu erwartenden Heilung verbunden sind (z.B. adäquat behandelte in situ Karzinome der Zervix, nicht melanöser Hautkrebs, duktales in situ Karzinom der Brust oder Stadium I p53 Wildtyp Endometriumkarzinom).</li> <li>5. Vorherige systemische Therapie des Ovarialkarzinoms.</li> <li>6. Vorherige Therapie mit PARP-Inhibitoren.</li> <li>7. Gleichzeitige Verabreichung von anderen Chemotherapeutika, jegliche andere Krebstherapie oder antineoplastische Hormontherapie oder gleichzeitige Radiotherapie während der Studienbehandlung (Hormonersatztherapie ist erlaubt).</li> <li>8. Vorherige Randomisierung in die AGO-OVAR 28.</li> <li>9. Große Operation innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1, Zyklus 1 oder Patientinnen, die sich noch nicht vollständig von den Folgen größerer Operationen erholt haben. Stanzbiopsie oder kleinere chirurgische Eingriffe innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1, Zyklus 1 sind erlaubt.</li> <li>10. Anamnese oder klinischer Verdacht auf Gehirnetastasen oder Rückenmarkskompression. Bei einem Verdacht auf Gehirnetastasen ist ein CT/MRT des Gehirns erforderlich (innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1, Zyklus 1). Ein spinales MRT ist erforderlich bei Verdacht auf eine Rückenmarkskompression (innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1, Zyklus 1).</li> <li>11. Signifikante traumatische Verletzung wie eine größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor der potentiell ersten Dosis Bevacizumab.</li> <li>12. Vorherige Apoplexie (CVA), transitorische ischämische Attacke (TIA) oder</li> </ol>

- 
- Subarachnoidalblutung (SAH) innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1, Zyklus 1.
13. Anamnese oder Nachweis von großen thrombotischen (z.B. symptomatische Lungenembolie) oder hämorrhagischen Störungen innerhalb von 3 Monaten vor Tag 1, Zyklus 1.
  14. Anamnese oder Nachweis einer Erkrankung des zentralen Nervensystems nach einer neurologischen Untersuchung, außer wenn diese adäquat mit der entsprechenden Standardtherapie behandelt wird (z.B. unkontrollierte Anfälle).
  15. Schwangere oder stillende Frauen.
  16. Behandlung mit anderen Prüfpräparaten oder Teilnahme an anderen Arzneimittel-Studien innerhalb von 4 Wochen oder der 5-fachen Halbwertszeit des Arzneimittels (je nachdem welcher Zeitraum länger ist) vor Tag 1, Zyklus 1 oder gleichzeitig zu dieser Studie.
  17. Bekannte Hypersensitivität gegenüber Bevacizumab und dessen Hilfsstoffe, Chinese Hamster Ovary (CHO)-Zellprodukten oder anderen rekombinanten humanen oder humanisierten Antikörpern. Bekannte Hypersensitivität gegenüber Niraparib, Paclitaxel und Carboplatin und deren Komponenten oder Hilfsstoffen.
  18. Wundheilungsstörungen, bestehende Ulzerationen oder Knochenfrakturen. Patientinnen mit granulierenden Inzisionen via sekundärer Wundheilung ohne Zeichen auf Dehizensenz der Faszie oder Infektion können eingeschlossen werden; eine Wundkontrolle ist alle 3 Wochen erforderlich.
  19. Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich
    - Myokardinfarkt oder instabile Angina Pectoris innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1, Zyklus 1,
    - Kongestive Herzinsuffizienz (CHF) New York Heart Association (NYHA, siehe Protokollappendix 3)  $\geq$  Klasse 2,
    - Schlecht kontrollierte Arrhythmie trotz Medikation (Patientinnen mit frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern können eingeschlossen werden)
    - Periphere Gefäßerkrankung Grad  $\geq$  3 (z.B. symptomatisch und die Aktivität des täglichen Lebens [ADL] beeinträchtigend, die eine Intervention oder Revision notwendig macht).
    - Signifikante vaskuläre Erkrankung, einschließlich Aortenaneurysma, welches eine chirurgische Reparatur erfordert
  20. Bestehende sensorische oder motorische Neuropathie  $\geq$  Grad 2.
-

- 
21. Hypertensive Krise (CTCAE Grad 4) oder hypertensive Enzephalopathie in der Anamnese.
  22. Nephrotisches Syndrom in der Anamnese oder gegenwärtig.
  23. Darmverschluss (einschließlich Subileus).
  24. Anamnese von abdominalen Fisteln oder Tracheo-ösophagealen Fisteln, gastrointestinalen Perforationen oder aktiven gastrointestinalen Blutungen oder Anastomoseninsuffizienz oder intraabdominalen Abszess innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1, Zyklus 1.
  25. Patientinnen, die nicht in der Lage sind oral verabreichte Medikamente einzunehmen und Patientinnen mit gastrointestinalen Erkrankungen, welche die Resorption von Niraparib beeinträchtigen könnten.
  26. Hinweise auf andere Krankheiten, metabolische Dysfunktion, Befunde nach körperlicher Untersuchung oder Laboruntersuchungen, die einen Verdacht einer Krankheit oder eines Zustandes nahelegen, welche eine Kontraindikation für den Gebrauch der Prüfmedikation darstellen oder die Patientin behandlungsbedingten Risiken aussetzt
  27. Anamnese oder aktuelle Diagnose des myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder akuter myeloischer Leukämie (AML)
  28. Vorherige allogene Knochenmarkstransplantation oder vorherige Transplantation von soliden Organen
  29. Aktuelle oder kürzlich (innerhalb von 10 Tagen vor Tag 1, Zyklus 1) chronische Einnahme von Aspirin > 325 mg/Tag. Patientinnen, die mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern wie Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin, Tirofiban oder Dipyridamol behandelt werden, sollten nicht in die Studie eingeschlossen werden.
  30. Patientinnen, für die eine Studienteilnahme aufgrund einer schwerwiegenden, unkontrollierten medizinischen Störung, nicht-malignen systemischer Erkrankung oder aktiven, unkontrollierten Infektion ein Risiko darstellt. Dies beinhaltet auch psychiatrische Erkrankungen, die die Einholung der Einwilligung der Patientinnen untersagen.
  31. Patientinnen mit einer bekannten aktiven Hepatitis B oder Hepatitis C
  32. Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) in der Anamnese
-

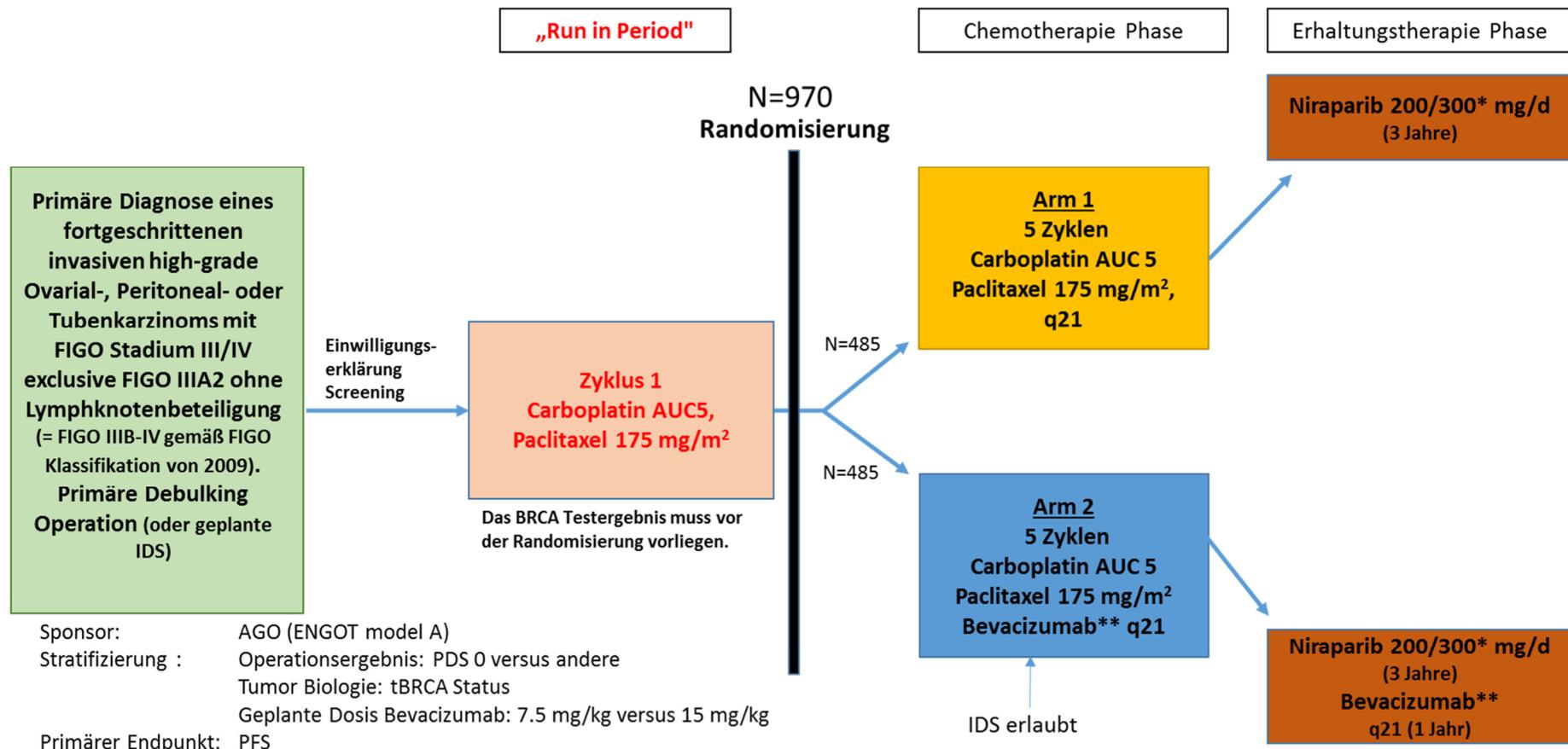
INTERVENTION	<p>Alle Patientinnen sollten den ersten Zyklus der Chemotherapie (Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>) als Teil der "Run-In-Phase" beendet haben. Das Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Vor Tag 1 von Zyklus 2 werden Patientinnen mit einem validen tBRCA Testergebnis in einem Verhältnis von 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert.</p> <p><b>Arm 1:</b> Patientinnen in Arm 1 erhalten 5 weitere Zyklen Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> q21d, gefolgt von Niraparib 200* mg/d für bis zu 3 Jahre.</p> <p>ODER</p> <p><b>Arm 2:</b> Patientinnen in Arm 2 erhalten 5 weitere Zyklen Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> plus Bevacizumab** q21d gefolgt von Bevacizumab** q21d (für bis zu 1 Jahr) und Niraparib 200* mg/d für bis zu 3 Jahre.</p> <p>* Wenn <u>alle</u> folgenden Kriterien zutreffen, kann die Erhaltungstherapie mit Niraparib mit einer Anfangsdosis von 300 mg/d starten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewicht: ≥ 77 kg</li> <li>- Thrombozyten ≥ 150 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul> <p>** Bevacizumab schließt die Verwendung des Originalprodukts (Avastin®) oder zugelassene Biosimilars ein. Die Dosis von Bevacizumab orientiert sich nach dem nationalen Standard (entweder 7.5 mg/kg oder 15 mg/kg). Achtung: In Deutschland muss Bevacizumab an allen teilnehmenden Prüfzentren mit einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden.</p> <p>Sobald Patientinnen die Studientherapie komplett beendet haben, liegen weitere Behandlungsmöglichkeiten im Ermessen des Prüfers.</p>
PRÜFPRODUKTE (INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT; IMP)	Niraparib, Bevacizumab, Carboplatin, Paclitaxel
DAUER DER STUDIE	<p>Start: Q3 2021</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 24 Monate</p> <p>Follow up LPI für PFS: 30 Monate</p> <p>Follow up LPI für OS: 66 Monate</p> <p>FPI: Q1 2022</p> <p>LPI: Q1 2024</p> <p>LPLT: Q3 2027</p> <p>LPO: Q3 2029</p>

---

STUDIENKOMITEES	<p>Ein Trial Steering Committee (TSC) wird eingerichtet. Teilnehmer sind der internationale Studienleiter, der verantwortliche Statistiker, Vertreter der teilnehmenden Gruppen, Vertreter von GSK als Beobachter und weitere Experten auf Anfrage.</p> <p>Ein IDMC (Independent Data Monitoring Committee) wird eingerichtet.</p>
TEILNEHMENDE STUDIENGRUPPEN	<p>ENGOT leading group: AGO Studiengruppe (Deutschland)</p> <p>Geplant sind 6 weitere ENGOT Studiengruppen mit international insgesamt ca. 200 Prüfzentren.</p>
RANDOMISIERUNG	<p>Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme nach den folgenden Stratifizierungskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Operationsergebnis: vollständige makroskopische Resektion bei der primären Debulking-Operation (PDS 0) versus andere</li><li>• Tumor Biologie: tBRCA Status (BRCA Mutationsstatus im Tumorgewebe)</li><li>• Geplante Dosierung Bevacizumab: 7.5 mg/kg versus 15 mg/kg Körpergewicht</li></ul> <p>Achtung: In Deutschland muss Bevacizumab an allen teilnehmenden Prüfzentren mit einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden.</p>
STATISTISCHE ANALYSE	<p>Wir nehmen ein medianes PFS von 23 Monaten in Arm 1 an. Eine Verlängerung um 6 Monate auf 29 Monate für Arm 2 wird als die minimale klinisch relevante Differenz gesehen, was einer Hazard Ratio von 0.793 zwischen den Armen entspricht. 586 PFS Ereignisse werden benötigt, um eine Power von 80 % in einem zweiseitigen Log-Rank Test zum Signifikanzniveau 0.05 zu erreichen.</p> <p>Unter der Annahme eines exponentialverteilten PFS, einer Rekrutierungsdauer von 24 Monaten und einer Drop-out Rate von 10 % müssen 970 Patienten rekrutiert werden, damit die anvisierte Anzahl an Ereignissen nach 30 weiteren Monaten Follow-up beobachtet werden kann.</p> <p>Der confirmatorische Test von H0: „Equal PFS between randomized treatment arms“ basiert auf einem zweiseitigen stratifizierten Log-Rank Test stratifiziert nach den obengenannten Stratifizierungskriterien zum Signifikanzniveau 0.05.</p>

---

Abbildung 1 - Studiendesign



\* Die empfohlene Anfangsdosis von Niraparib beträgt einmal täglich 200 mg. Für Patientinnen, die ≥ 77 kg wiegen und deren Baseline Thrombozyten ≥ 150,000/μL betragen, wird eine Anfangsdosis von Niraparib von einmal täglich 300 mg empfohlen.

\*\* Bevacizumab Dosis gemäß nationalem Standard (entweder 7.5 mg/kg oder 15 mg/kg). **In Deutschland muss Bevacizumab an allen teilnehmenden Prüfzentren mit einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden.**

Bei Patientinnen mit geplanter IDS kann Bevacizumab gemäß lokaler Leitlinien vor der IDS verabreicht werden, muss aber im letzten Zyklus vor der IDS UND im ersten Zyklus nach der IDS ausgesetzt werden. Unabhängig von der Gabe von Bevacizumab vor der IDS, sollte Bevacizumab erst 2 Zyklen nach der IDS verabreicht werden. Wenn z.B. die IDS nach 3 Zyklen geplant ist, sollte Bevacizumab in Zyklus 3 und 4 ausgesetzt und erst ab Zyklus 5 verabreicht werden.

**Table 2A – Ablaufplan der Untersuchungen**

	Screening/ Baseline	Run in Period	<b>RANDOMISIERUNG</b>	Chemotherapie Phase (Besuche alle 21 +/- 3 Tage)	Erhaltungstherapie Phase (Besuche alle 21 +/- 3 Tage für bis zu 1 Jahr, danach alle 12 Wochen +/- 7 Tage)				Follow-up Phase	
	Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1	Zyklus 1		Zyklus 2 bis Zyklus 6	Zyklus 7			Folgende Zyklen bis EOT <sup>12</sup>	Safety Follow- Up Besuch	Efficacy Follow-Up 3-monatliche (± 14 Tage) Besuche
Zeitfenster		+/-1 Tag		+/-3 Tage	+/-1 Tag	+/-1 Tag	+/-1 Tag	+/-3 Tage <sup>12</sup>	+/-3 Tage	(nach dem Safety Follow- Up Besuch für bis zu 66 Monate nach LPI)
Tag		1		1	1	8	15	1	30 Tage nach der letzten Dosis	
Einwilligungserklärung	X									
Demographie	X									
Anamnese	X									
FIGO Stadium	X									
Einsammlung Tumorprobe(n) für BRCA-Mutations- status <sup>1</sup> und HRD- Mutationsstatus <sup>2</sup>	X									
Einschluss-/ Ausschlusskriterien	X									
Körperliche Untersuchung, inklusive Größe (nur beim Screening) und Gewicht	X			X	X		X	X		

	Screening/ Baseline	Run in Period	<b>RANDOMISIERUNG</b>	Chemotherapie Phase (Besuche alle 21 +/- 3 Tage)	Erhaltungstherapie Phase (Besuche alle 21 +/- 3 Tage für bis zu 1 Jahr, danach alle 12 Wochen +/- 7 Tage)				Follow-up Phase	
	Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1	Zyklus 1		Zyklus 2 bis Zyklus 6	Zyklus 7			Folgende Zyklen bis EOT <sup>12</sup>	Safety Follow- Up Besuch	Efficacy Follow-Up 3-monatliche (± 14 Tage) Besuche
Zeitfenster		+/-1 Tag		+/-3 Tage	+/-1 Tag	+/-1 Tag	+/-1 Tag	+/-3 Tage <sup>12</sup>	+/-3 Tage	(nach dem Safety Follow- Up Besuch für bis zu 66 Monate nach LPI)
Tag		1		1	1	8	15	1	30 Tage nach der letzten Dosis	
Vitalzeichen (Blutdruck, Puls und Temperatur)	X	X <sup>3</sup>		X <sup>14</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>14</sup>	X	
ECOG- Leistungsstatus	X			X	X			X	X	
Serumchemie	X	X <sup>3</sup>		X	X			X	X	
Hämatologie	X	X <sup>3</sup>		X	X	X	X	X <sup>10,11</sup>	X	
EKG (12-Kanal)	X			Nur wenn klinisch indiziert				X		
Schwangerschaftstest <sup>4</sup>	X	X		Nur bei WOCBP: Negativer Urin-Schwangerschaftstest bei jedem Besuch benötigt						
Koagulation	X	X <sup>3</sup>		Nur wenn klinisch indiziert				X		
Urinanalyse <sup>5</sup>	X	X <sup>3</sup>		X	X			X	X	
CA-125 <sup>6</sup>	X			X <sup>6</sup>	X			Alle 12 Wochen nach der letzten Bestimmung bis zum Studienende oder bis zur Progression		
Blutprobe für TR <sup>7</sup>	X				X				X	

	Screening/ Baseline	Run in Period	<b>RANDOMISIERUNG</b>	Chemotherapie Phase (Besuche alle 21 +/- 3 Tage)	Erhaltungstherapie Phase (Besuche alle 21 +/- 3 Tage für bis zu 1 Jahr, danach alle 12 Wochen +/- 7 Tage)				Follow-up Phase	
	Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1	Zyklus 1		Zyklus 2 bis Zyklus 6	Zyklus 7			Folgende Zyklen bis EOT <sup>12</sup>	Safety Follow- Up Besuch	Efficacy Follow-Up 3-monatliche (± 14 Tage) Besuche
Zeitfenster		+/-1 Tag		+/-3 Tage	+/-1 Tag	+/-1 Tag	+/-1 Tag	+/-3 Tage <sup>12</sup>	+/-3 Tage	(nach dem Safety Follow- Up Besuch für bis zu 66 Monate nach LPI)
Tag		1		1	1	8	15	1	30 Tage nach der letzten Dosis	
Paclitaxel/Carboplatin <sup>8</sup>		X		X						
Niraparib <sup>8</sup>					200* mg einmal täglich bis zur Progression, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 3 Jahre					
Bevacizumab <sup>8</sup>				X	X			X Bis zur Progression, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 1 Jahr		
CT/MRT <sup>9</sup>	X				Nach dem Ende der Chemotherapie, danach alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre, alle 6 Monate während Jahr 3 und 4, gefolgt von alle 12 Monate bis zum Studienende oder bis zur Progression					
Begleitmedikation	X	X		X	X			X	X	X
Unerwünschte Ereignisse	X	X		X	X			X	X	X <sup>16</sup>
QoL/PRO (EORTC QLQ-C30, QLQ-OV- 28 und PRO-CTCAE Fragebögen)	X				Nach dem Ende der Chemotherapie, danach alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre, alle 6 Monate während Jahr 3 und 4, gefolgt von alle 12 Monate bis zum Studienende oder bis zur Progression. Nach der Progression, Bestimmung nach 6 Monaten und nach 12 Monaten.					

	Screening/ Baseline	Run in Period	<b>RANDOMISIERUNG</b>	Chemotherapie Phase (Besuche alle 21 +/- 3 Tage)	Erhaltungstherapie Phase (Besuche alle 21 +/- 3 Tage für bis zu 1 Jahr, danach alle 12 Wochen +/- 7 Tage)				Follow-up Phase	
	Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1	Zyklus 1		Zyklus 2 bis Zyklus 6	Zyklus 7			Folgende Zyklen bis EOT <sup>12</sup>	Safety Follow- Up Besuch	Efficacy Follow-Up 3-monatliche (± 14 Tage) Besuche
Zeitfenster		+/-1 Tag		+/-3 Tage	+/-1 Tag	+/-1 Tag	+/-1 Tag	+/-3 Tage <sup>12</sup>	+/-3 Tage	(nach dem Safety Follow- Up Besuch für bis zu 66 Monate nach LPI)
Tag		1		1	1	8	15	1	30 Tage nach der letzten Dosis	
Gesamtüberleben									X	
Erfassung Antikrebstherapien <sup>13</sup>									X	
MDS/AML Beurteilung <sup>15</sup>				X	X	X	X	X	X	

<sup>1</sup> FFPE Tumorprobe(n) von der primären zytoreduktiven Operation des Ovarialkarzinoms oder, wenn nicht verfügbar, einer kürzlich durchgeführten Biopsie, müssen für die zentrale tBRCA Testung zur Verfügung gestellt werden. Ein FFPE Tumorblock ist erforderlich. Die Proben müssen an das Zentrum familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universität Köln für die zentrale tBRCA Testung mit dem TruRisk Panel des Zentrums familiärer Brust- und Eierstockkrebs versendet werden.

<sup>2</sup> Bestimmung durch einen verfügbaren HRD-Test am Ende der Studie.

<sup>3</sup> Wiederholung der Untersuchung nicht nötig, falls diese schon in den letzten 7 Tagen im Rahmen des Screenings durchgeführt wurde.

<sup>4</sup> Ein Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) wird nur für gebärfähige Frauen (WOCB – „Women of childbearing potential“) benötigt: innerhalb von 7 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 mit Bestätigung an Tag 1 vor Behandlungsbeginn; anschließend zusätzlich ein negativer Urin-Schwangerschaftstest bei jedem Besuch.

<sup>5</sup> Ergebnis Urinteststreifen (und/oder Ergebnis der 24-h Urinsammlung) muss vor jeder Gabe von Bevacizumab vorliegen.

<sup>6</sup> Bestimmung CA-125 zur Baseline Visite, an Zyklus 3 Tag 1, an Zyklus 7 und anschließend alle 12 Wochen bis zur Progression.

<sup>7</sup> Die Blutproben für TR werden zu folgenden Zeitpunkten abgenommen: (1) vor Zyklus 1, (2) nach der letzten Gabe der Chemotherapie und vor dem Start der Erhaltungstherapie sowie (3) nach dem Ende der Erhaltungstherapie oder bei Progression (was früher auftritt). Der Versand der EDTA Blutproben für TR erfolgt an das Zentrum familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universität Köln, welches für die Lagerung und die Bearbeitung zuständig ist. Die Baseline EDTA Blutprobe muss direkt nach der Abnahme an das Zentrum familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universität Köln versendet werden. Die anderen EDTA Blutproben werden bei -20°C in den Prüfzentren gelagert und regelmäßig an das Zentrum für familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universität Köln versendet. Wenn eine Lagerung

im Prüfzentrum nicht möglich ist, müssen diese EDTA Blutproben ebenfalls direkt nach der Abnahme an das Zentrum familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universität Köln versendet werden.

<sup>8</sup> **Arm 1:** 6 Zyklen Carboplatin AUC5 + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> q21d gefolgt von Niraparib 200\* mg/d für 3 Jahre. **Arm 2:** 6 Zyklen Carboplatin AUC5 + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + Bevacizumab\*\* q21d gefolgt von Bevacizumab\*\* q21d (für 1 Jahr) + Niraparib 200\* mg/d für 3 Jahre.

\*Baseline-Kriterien: Die empfohlene Anfangsdosis von Niraparib beträgt einmal täglich 200 mg (zwei Niraparib Tabletten á 100 mg). Für Patientinnen, die  $\geq 77$  kg wiegen und deren Baseline Thrombozyten  $\geq 150,000/\mu\text{L}$  betragen, wird eine Anfangsdosis von Niraparib von einmal täglich 300 mg (drei Niraparib Tabletten á 100 mg) empfohlen.

\*\* Bevacizumab Dosis gemäß nationalem Standard: entweder 7.5 mg/kg oder 15 mg/kg. Achtung: In Deutschland muss Bevacizumab an allen teilnehmenden Prüfzentren mit einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden..

<sup>9</sup> Gemäß modifiziertem RECIST v1.1; CT/MRT müssen nach der letzten Gabe der Chemotherapie und vor dem Start der Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Im Anschluss erfolgen die Untersuchungen alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre, alle 6 Monate während Jahr 3 und 4, gefolgt von alle 12 Monate bis zum Studienende oder bis zur Progression.

<sup>10</sup> Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Studienbehandlung eine Dosisunterbrechung oder eine Dosismodifikation aufgrund einer hämatologischen Toxizität notwendig ist, wird bis zum Abklingen des AEs wöchentlich das große Blutbild (CBC) monitoriert. Um die Sicherheit der neuen Dosierung zu gewährleisten, wird ein wöchentliches CBC Monitoring für weitere 4 Wochen nach Abklingen des AEs durchgeführt; danach wird das Monitoring alle 4 Wochen fortgesetzt. Das CBC Monitoring wird weiterhin alle 4 Wochen (z.B. monatlich) für die nächsten 11 Monate der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Zeitabständen durchgeführt.

<sup>11</sup> Hämatologische Untersuchungen können häufiger als in dieser Tabelle aufgeführt durchgeführt werden, wenn zusätzliche Untersuchungen im Ermessen des Prüfers medizinisch indiziert sind. Zusätzliche Untersuchungen können in einem Labor außerhalb des Prüfzentrums durchgeführt werden, die Ergebnisse müssen dem Prüfzentrum jedoch mitgeteilt werden. Das Prüfzentrum muss eine Kopie der Laborergebnisse in der Patientenakte ablegen und die Ergebnisse in das elektronische data capture system (EDC) eintragen.

<sup>12</sup> Nach dem 1. Jahr der Erhaltungstherapie erfolgen die Besuche am Prüfzentrum alle 12 Wochen +/- 7 Tage. Hämatologische Untersuchungen (z.B. CBC Monitoring) können im Ermessen des Prüfers häufiger durchgeführt werden. Zusätzliche Untersuchungen können in einem Labor außerhalb des Prüfzentrums durchgeführt werden, die Ergebnisse müssen dem Prüfzentrum jedoch mitgeteilt werden. Das Prüfzentrum muss eine Kopie der Laborergebnisse in der Patientenakte ablegen und die Ergebnisse in das elektronische data capture system (EDC) eintragen.

<sup>13</sup> Zusätzlich zum Überleben und der Erfassung von Antikrebstherapien, beinhalten diese Untersuchungen die Erfassung des Fortschreitens der Erkrankung, des Todesdatums und der Todesursache (wenn zutreffend), jeglicher anschließender Antikrebstherapien und Informationen zu jeglichen neuen Malignitäten.

<sup>14</sup> Eine vorbestehende Hypertonie muss vor dem Therapiestart mit Bevacizumab in Behandlungsarm 2 und zusätzlich vor dem Therapiestart mit Niraparib in beiden Behandlungsarmen adäquat kontrolliert sein. Während der ersten beiden Monate der Erhaltungstherapie mit Niraparib müssen Blutdruck und Puls mindestens einmal pro Woche gemessen werden. Danach müssen Blutdruck und Puls bis zu 1 Jahr lang bei jedem Besuch gemessen werden. Nach dem 1. Jahr der Erhaltungstherapie muss der Blutdruck in regulären Abständen gemessen werden.

<sup>15</sup> Für jede Patientin, bei der während der Studie MDS/AML diagnostiziert wird, muss ein Knochenmarkaspirat / Knochenmarksbiopsie durch einen lokalen Hämatologen durchgeführt werden. Tests, die im Rahmen der Regelversorgung durchgeführt werden, sind ausreichend, solange die Methoden für GSK akzeptabel sind. Eine Kopie des hämatologischen Berichts mit den Befunden der Knochenmarkaspirat / Knochenmarksbiopsie inklusive der Klassifikation gemäß

der WHO Kriterien und anderen Testergebnissen, die im Zusammenhang mit MDS/AML stehen, werden dem Sponsor und GSK zu Verfügung gestellt. Das Monitoring bzgl. MDS/AML sollte bis zum Studienende fortgeführt werden.

<sup>16</sup> Für jede Patientin müssen alle unerwünschten Ereignisse (AEs), die nach der Unterschrift der Einwilligungserklärung bis zum Safety Follow-Up Besuch (30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) auftreten, erfasst und in den „electronic case report forms“ (eCRFs) dokumentiert werden. Nach dem Safety Follow-Up Besuch müssen nur schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (schwerwiegende Ereignisse, möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation) gemeldet und erfasst werden. Alle AEs, die bei einer Patientin auftreten, ungeachtet von der vermuteten Kausalität, müssen nachverfolgt werden bis zum Ende des AEs, bis eine Verbesserung des AEs nicht zu erwarten ist oder die Datenbank geschlossen ist (je nachdem was zuerst auftritt).

**Table 2B – Ablaufplan Untersuchungen der Substudie (nur für deutsche Zentren)**

	Screening/ Baseline	Run in Period	<b>RANDOMISIERUNG</b>	Chemotherapie Phase (Besuche alle 21 +/- 3 Tage)	Erhaltungstherapie Phase (Besuche alle 21 +/- 3 Tage für bis zu 1 Jahr, danach alle 12 Wochen +/- 7 Tage)				Follow-up Phase	
	Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1	Zyklus 1		Zyklus 2 bis Zyklus 6	Zyklus 7			Folgende Zyklen bis EOT	Safety Follow-Up Besuch	Efficacy Follow-Up 3-monatliche (± 14 Tage) Besuche
Zeitfenster		+/-1 Tag		+/-3 Tage	+/-1 Tag	+/-1 Tag	+/-1 Tag	+/-3 Tage	+/-3 Tage	(nach dem Safety Follow- Up Besuch für bis zu 66 Monate nach LPI)
Tag		1		1	1	8	15	1	30 Tage nach der letzten Dosis	
Keimbahn DNA	X <sup>1</sup>									
Beurteilung von Faktoren, die das CIPN-Risiko beeinflussen <sup>2</sup>	X									
EORTC-CIPN20	X				Nach dem Ende der Chemotherapie, danach alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre, alle 6 Monate während Jahr 3 und 4, gefolgt von alle 12 Monate bis zum Studienende oder bis zur Progression. Nach der Progression, Bestimmung nach 6 Monaten und nach 12 Monaten.					
Freiburger Fragebogen <sup>3</sup>	X				Nach dem Ende der Chemotherapie, danach alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre, alle 6 Monate während Jahr 3 und 4, gefolgt von alle 12 Monate bis zum Studienende oder bis zur Progression. Nach der Progression, Bestimmung nach 6 Monaten und nach 12 Monaten.					

<sup>1</sup> Für diese Substudie wird keine zusätzliche EDTA Blutprobe abgenommen. Ein Aliquot der EDTA Blutprobe, die zum Zeitpunkt der Baseline abgenommen und im Zentrum familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universität Köln gelagert wird, wird an Dr. rer. nat. Thilo Dörk-Bousset, Gynaecology Research Unit (OE 6411), Medizinische Hochschule Hannover, Gebäude K11 (TPFZ), Etage S0, Rm 1120, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover für die GWAS Analyse geschickt.

<sup>2</sup> Für die Beurteilung von Faktoren, die das CIPN-Risiko beeinflussen, werden Alter, Bildungsgrad, Charlson Comorbidity Index, BMI, Diabetes und physische Aktivität zum Zeitpunkt der Baseline bestimmt.

<sup>3</sup> Der "Freiburger Fragebogen" wird verwendet, um die physische Aktivität zu beurteilen.