

Studientitel:	MATAO: MA intenance Therapie/ Erhaltungstherapie mit A romatasehemmer für Patientinnen mit epitheliale M Ovarialkarzinom: eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte multizentrische Phase III Studie einschließlich der LOGOS (LOW-Grade Ovarialkarzinom Substudie)
Kurztitel/Studien ID:	AGO-OVAR 26 / ENGOT-ov54 / Swiss-GO-2 / AGO 65 / MATAO / LOGOS
Protokollversion/Datum:	V 4.0, 29.02.2024
Studienregistrierung:	clinicaltrials.gov NCT04111978 & EudraCT-Nr. 2019-002264-27
Sponsor:	Swiss GO Trial Group, Basel, Schweiz
Internationale Studienleitung	Prof. Dr. med. Viola Heinzlmann-Schwarz, Basel, Schweiz
Vertreter Internationale Studienleitung	PD Dr. med. Florian Heitz, Essen, Deutschland
Leiter der klinischen Prüfung (LKP) in Deutschland	Prof. Dr. med. Maximilian Klar, Freiburg, Deutschland
Kategorisierung und Rationale der Studie:	Klinische Studie der Kategorie B . Das Prüfpräparat wurde in der Schweiz zugelassen, die Indikation stimmt jedoch nicht mit den Verschreibungsinformationen überein. Diese Studie untersucht die Funktion von Letrozol als Erhaltungstherapie bei epitheliale M Ovarialkarzinom.
Klinische Phase:	Phase III, Therapeutische Anwendung (Basierend auf ICH E8 § 3.1.3 Humane Pharmakologie)
Hintergrund und Fragestellung:	Die Prognose von Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale M Ovarial-/ Eileiter- / Peritonealkarzinom ist schlecht. Bei über 70% der Patientinnen wird innerhalb von 3 Jahren nach der Erstdiagnose eine Tumorprogression diagnostiziert. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate wird mit 30% bis zu 50% angegeben. Dies hebt den offensichtlich ungedeckten medizinischen Behandlungsbedarf hervor. Ein hoher Prozentsatz der epithelialen Ovarialkarzinome exprimiert den Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor = ER), der ein ideales Ziel für die endokrine Therapie darstellt. Letrozol ist ein erwiesener wirkungsvoller Aromatasehemmer, der eingehend geprüft und bei Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs eingesetzt wird. Darüber hinaus scheint Letrozol ein wirksames Medikament für Patienten mit stark vorbehandeltem Eierstockkrebs zu sein, wie zuvor in mehreren unterschiedlichen Situationen getestet wurde. Es wurde jedoch nie prospektiv in einer Erhaltungstherapie bei Eierstockkrebs nach Pflegestandard evaluiert. In dieser Studie wird Letrozol im Vergleich zu Placebo in der adjuvanten Erhaltungstherapie bei Patienten mit Low-grade und High-grade serösem und endometrioidem Ovarialkarzinom beurteilt.

Studienziele:	<p>Primäres Ziel: Das primäre Ziel dieser Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit einer Letrozol-Erhaltungstherapie nach einer standardgemässigen chirurgischen und chemotherapeutischen Behandlung, gemessen anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu keiner Erhaltungstherapie (Placebo) bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem ER-positivem epitheliale Ovarialkarzinom (histologischer Subtyp: seröses oder endometrioides Karzinom (niedrig- oder hochgradig), einschließlich Eileiter- und primärer Peritonealkrebs), im Stadium FIGO II-IV mit oder ohne Resterkrankung, ohne Progression des Krebs nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie, sowie mit oder ohne begleitende anti-VEGF- und / oder PARPi-Medikation.</p> <p>Sekundäre Ziele: Ermittlung des Einflusses einer Letrozol-Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo nach der Primärbehandlung bei ER-positiven Patientinnen mit Ovarial-/ Eileiter-/ Peritonealkarzinom im fortgeschrittenen Stadium auf das Gesamtüberleben (OS), das das qualitätsangepasste progressionsfreie Überleben (QAPFS), die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), Lebensqualität-adaptierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL), anhand spezifischer Fragebogen.</p> <p>Zusätzliche explorative und translationale Ziele wie in Kapitel 4 beschrieben.</p>
Endpunkte	<p>Der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Krankheit (Rezidiv) oder Tod jedweder Ursache in Abwesenheit einer Progression.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt ist das Gesamtüberleben (OS), definiert für jeden Patienten als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Todes aus beliebiger Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis haben, werden an dem Datum zensiert, an dem sie zuletzt als lebend bekannt waren.</p> <p>Qualitätsangepasstes progressionsfreies Überleben (QAPFS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der Progression (Rezidiv) oder Tod jeglicher Ursache bei fehlender Progression unter Berücksichtigung der Lebensqualität während dieses Zeitraums.</p> <p>Qualitätsangepasste Zeit ohne das Auftreten von Symptomen und Toxizität (Q-TWiST), bezogen entweder auf das Fortschreiten der Krebserkrankung oder auf Nebenwirkungen der Studienmedikation, ab Randomisierung bis zum Tod.</p> <p>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST), definiert für jede Patientin als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Datum, an dem die Patientin die nächste Folgebehandlung (Zweitlinientherapie) gegen den Krebs begonnen hat. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Analyse keine nachfolgende Krebstherapie erhalten, werden an dem Datum zensiert, an dem sie bekanntermaßen zuletzt am Leben waren.</p> <p>Zusätzliche explorative und translationale Endpunkte wie in Kapitel 5 beschrieben.</p>
Studiendesign:	Internationale, randomisierte (1:1 Verhältnis), zweiarmige, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III Überlegenheitsstudie.

Einschlusskriterien:	<p>Um für die Teilnahme an der Studie in Frage zu kommen, <u>muss</u> die Patientin <u>alle</u> Einschlusskriterien erfüllen, die in Kapitel 7.1 beschrieben sind.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patientinnen müssen ≥ 18 Jahre alt sein • Bereit und in der Lage sein, an den Visiten teilzunehmen und alle studienbezogenen Abläufe zu verstehen • Primärer, neu diagnostizierter (FIGO-Stadium II bis IV) und histologisch bestätigter niedrig- oder hochgradiger seröser oder endometrioider epithelialer Eierstock-/Eileiter-/Peritonealkrebs • (Intervall-) Debulking durchgeführt • ECOG-Leistungsstatus 0-2 • Unterschriebene Einwilligungserklärungen (ICF-1; ICF-2) • Paraffin-eingebettetes Gewebe oder paraffin-eingebetteter Zellblock (aus Aszites) vorhanden • Positivität ($\geq 1\%$) für ER-Expression (Bestimmung nur durch die zentralisierte histopathologische Serviceeinrichtung (Histopathology core facility = HCF) der MATAO-Studie zulässig) • Mindestens 4 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant erlaubt) • Negativer Serum-Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter und die sich einer chirurgischen Sterilisation oder Strahlensterilisation unterzogen haben.
Ausschlusskriterien:	<p>Um für die Teilnahme an der Studie in Frage zu kommen, <u>darf</u> der Patient <u>keines</u> der folgenden Ausschlusskriterien, wie in Kapitel 7.2 beschrieben, erfüllen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progrediente Erkrankung am Ende der adjuvanten Behandlung • Frauen im gebärfähigen Alter (die sich keiner chirurgischen Sterilisation oder Strahlensterilisation unterzogen haben vor der Intervention) • Schwangere oder stillende Frauen • Jede andere bösartige Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, die Einfluss auf die Prognose des Patienten hat • < 4 Zyklen der Chemotherapie insgesamt • Kontraindikationen für eine endokrine Therapie • Unfähigkeit oder Unwilligkeit, Tabletten zu schlucken • Patienten mit bekannter Unverträglichkeit von Galaktose, Laktase Mangel und Glukose-Galaktose-Malabsorption

Verfahren und Messungen:	<p>Patientinnen, denen randomisiert 1:1 Letrozol oder Placebo zugewiesen wird, erhalten eine verblindete Studienbehandlung (Letrozol- oder Placebo-Tabletten) bei der Erstuntersuchung und dann alle 3 Monate während der ersten 2 Jahre, gefolgt von alle 6 Monaten während der letzten 3 Jahre der Studie oder bis die Patientin die Studienbehandlung aus irgendeinem Grund abbricht.</p> <p>Die Dosis entspricht der aktuellen Fachinformation (Summary of Product Characteristics, SmPC) und Packungsbeilage (Patient Information Leaflet, PIL), eine Tablette von 2,5 mg, die einmal täglich oral verabreicht wird. Die Behandlungsdauer beträgt max. 5 Jahre oder bis zum Auftreten von Toxizitätssymptomen oder Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Abbruch der Studie aus irgendeinem Grund.</p> <p><u>Nachbeobachtungsdaten</u> werden für die gesamte Kohorte bis zu 10 Jahre und für den niedrig-gradigen Krebs bis zu 12 Jahre lang gesammelt.</p> <p>Die Studie untersucht die Wirksamkeit der Letrozol-Erhaltungstherapie nach chirurgischer und chemotherapeutischer Standardbehandlung, definiert durch das PFS im Vergleich zu keiner Erhaltungstherapie (Placebo) bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem ER-positivem epithelialen Ovarialkarzinom.</p> <p>Vor der Randomisierung und der Verabreichung des Studienprodukts werden zwei Einwilligungen eingeholt. Mit der einen Einwilligung werden die potenziellen Studienkandidatinnen gebeten, ihr Einverständnis für die Untersuchung eines Paraffinblocks ihres Krebsgewebes zu geben.</p> <p>Die zweite Einwilligung ist erforderlich, nachdem sich der Tumor als ER-positiv erwiesen hat und nach Abschluss von mindestens 4 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie.</p> <p>Beide unterschriebenen Einverständniserklärungen der Teilnehmerin sind, sofern nach Abschluss der Chemotherapie keine Progression aufgetreten ist, Voraussetzung für die Einschreibung und die anschließende mögliche Exposition gegenüber dem Prüfpräparat (IMP) und studienbezogenen Verfahren.</p> <p>Blutproben, CA-125, Vitalparameter, körperliche und gynäkologische Untersuchung sowie der ECOG-Leistungs-Status werden bei den Routinebesuchen bestimmt, β-hCG (nur bei Frauen im gebärfähigen Alter) wird einmalig beim Screening-Besuch bestimmt.</p> <p>Klinische Besuche nach Studieneinschluss erfolgen alle 3 Monate für 2 Jahre und danach alle 6 Monate für 3 Jahre bis zur Progression oder zum Abbruch der Studie aus irgendeinem Grund.</p>
---------------------------------	---

<p>Messungen und Verfahren (Fortsetzung):</p>	<p>Während der Studienteilnahme soll der behandelnde Arzt die Patientin gemäß der nationalen Standardprotokolle behandeln. Dies schließt eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und/oder PARP-Inhibitoren gemäß der zugelassenen Indikation ein, durch verschiedene vorherige Studien ist die Kombination dieser Substanzen mit der Studienmedikation als sicher erwiesen. Die Verwendung von Begleitmedikamenten während der Erhaltungsphase wird im eCRF dokumentiert.</p> <p>Die Progression wird von den behandelnden Ärzten bestimmt, vorzugsweise anhand erhöhter CA-125-Werte und der Bildgebung nach RECIST-Richtlinien, deren Einsatz aber keine Studienvoraussetzung ist.</p> <p>Sobald eine Progression während der Studie festgestellt wird, müssen Informationen über die nachfolgende Behandlung (systemisch, Operation, Bestrahlung) dokumentiert werden, da diese Informationen und Daten in Bezug auf das Gesamtüberleben wichtig sind.</p> <p>Paraffin-eingebettetes Krebsgewebe (Gewebebiopsie oder Aszites-Zellpellet) wird gemäß den lokalen klinischen Verfahren gewonnen. Eine verschlüsselte/verblindete repräsentative Probe wird vom Studienzentrum für eine sekundäre pathologische Überprüfung und ER-Expressionsmessung an die zentralisierte histopathologische Serviceeinrichtung (Histopathology core facility = HCF) geschickt. Der Referenzpathologe wird die Diagnose überprüfen und bestätigen. Der in der Core Facility ermittelte und gefundene ER-Expressionswert ist die Grundlage für den Eintritt in die zweite Screening-Phase und die anschließende Aufnahme in die Studie.</p> <p>Paraffin-eingebettetes Gewebe des Primärtumors und, falls vorhanden, zusätzlich bei Progression gewonnenes Gewebe, wird in der Biobank der Histopathology Core Facility unter den allgemeinen Biobank-Richtlinien für eine mögliche zukünftige Verwendung in der translationalen Forschung aufbewahrt.</p> <p>Patient Reported Outcomes (PROs), die über die Fragebögen (EQ-5D-5L, FACT-ES und FACT-O) erfasst werden, werden während der Studie vor und nach der Intervention erhoben. Die klinischen Vitalparameter werden vor Ort gemessen und mit den Messungen der Vitalparameter und der Aktivität verglichen, die zu Hause mit Hilfe CE-gekennzeichneten Wearables (Scanwatch®) ermittelt werden.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse (AEs) werden gesammelt und im elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) für jeden Patienten vom ersten Besuch (M0) bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung aufgezeichnet.</p> <p>Alle SAEs (mit Ausnahme von den ins Protokoll aufgeführten Ausnahmen) müssen sofort und innerhalb von maximal 24 Stunden nach Kenntnisnahme des Ereignisses durch den Prüfarzt an das Koordinationsbüro des Sponsors und an die Pharmakovigilanz Firma gemeldet werden.</p>
<p>Prüfpräparat:</p>	<p>Letrozol (Femara®) ist ein nicht-steroidaler oraler Aromatasehemmer, der vom Hersteller geliefert wurde und von der Clinical Manufacturing Organization (CMO) verschickt wird. Letrozol sollte wie in der Fachinformation und der Gebrauchsinformation angegeben gehandhabt, gelagert und angewendet werden.</p>
<p>Kontrollintervention:</p>	<p>Das Placebo wurde vom Hersteller von Letrozol geliefert und wird von der CMO identisch zu Letrozol verschickt. Es besteht aus den gleichen Hilfsstoffen, jedoch ohne den Wirkstoff des Letrozol-Präparates. Das Placebo sollte in der gleichen Weise wie das Prüfpräparat behandelt, gelagert und verwendet werden.</p>

Anzahl der Teilnehmer mit Begründung:	Unter der Annahme einer HR von 0,7, einem medianen PFS von 18 Monaten im Kontrollarm und einem medianen PFS von 25,7 Monaten im Behandlungsarm, einem Signifikanzniveau α von 5% (zweiseitigen Signifikanztest), 3,5 Jahren Rekrutierungs- und 1,5 Jahren Beobachtungszeit, erwarten wir, dass nach 5 Jahren 330 Ereignisse in der Gesamtkohorte aufgetreten sind, was eine Power von 90% ergibt.
Studiendauer:	Eine gleichmäßige Rekrutierung von 540 Patienten über dreieinhalb Jahre wird voraussichtlich die Zielgröße von 330 Ereignissen nach 1,5 Jahren Beobachtungszeit ergeben. Da durch die COVID-19 Pandemie der Studienstart insbesondere in Deutschland verzögert war, ist die Rekrutierungsdauer um 1 Jahr verlängert worden. Die Nachbeobachtung wird bis zu 12 Jahre lang durchgeführt. Die tatsächliche Dauer der Studie und die Zeit bis zur endgültigen Analyse hängt jedoch von der tatsächlichen Rekrutierungsrate und der Anzahl der auftretenden Ereignisse ab (ereignisgesteuert). Ereignisse (Progression oder Tod) werden während des gesamten Studienverlaufs überwacht, und die Zeitpläne der Studie können aktualisiert werden.
Studienablauf:	Erster Teilnehmerin (geplant): Q4/2020 Letzter rekrutierte Patientin (geplant): Q2/2025 Letzte Nachuntersuchung (niedrig-gradig seröse Karzinome): 12 Jahre nach Beginn der Rekrutierung.
Prüfer:	Alle Prüfer werden in einer unterzeichneten Mitarbeiterliste aufgeführt. Darüber hinaus werden alle Prüfer auf der MATAO-Website aufgeführt: www.matao.ch , wenn sie dem schriftlich zugestimmt haben.
Prüfzentren:	Internationale, multizentrische Studie innerhalb ENGOT: Anzahl der voraussichtlich teilnehmenden Standorte: 57; CH = 23, DE = 26, AU = 8.

Statistische Überlegungen:	<p>Alle Analysen werden nach dem Intention-to-Treat-Prinzip (ITT) durchgeführt. Die primäre Hypothese wird in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell getestet, in dem die Progressionsgefährdung unter Placebo und Letrozol verglichen wird. Die proportionale Hazard-Annahme wird durch Anwendung des Grambsch und Therneau Test und durch visuelle Inspektion der Schönfeld-Residuen Schoenfeld-Residuen geprüft. Wenn die proportionale Hazard-Annahme erfüllt ist, wird die Hazard Ratio (HR) mit einem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Wenn die proportionale Hazard-Annahme nicht erfüllt ist, hat dieser Test eine geringe Aussagekraft, wird aber dennoch berichtet. Bei nicht-proportionaler Hazard-Annahme wird dagegen die eingeschränkte mittlere Überlebenszeit (und ihre Differenz zwischen den Armen) bei $t^* = 5$ Jahren und ihrem Konfidenzintervall berichtet, da sie in solchen Fällen eine aufschlussreichere Statistik liefern. Außerdem wird die Kaplan-Meier-Kurve für jeden Behandlungsarm geschätzt und dargestellt. Sowohl die Randomisierung als auch die Analyse werden nach dem Grad der Zelldifferenzierung (niedrig-gradig/hoch-gradig) stratifiziert.</p> <p>Die Sekundärhypothese, der Effekt der Letrozol-Behandlung auf die sekundären Endpunkte OS und TFST, wird nach dem gleichen statistischen Analyseprinzip geprüft wie für die Primärhypothese beschrieben. Der Effekt der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL), QAPFS und Q-TWiST wird in einer linearen Regression analysiert, wobei die QoL zu Studienbeginn als Kovariante einbezogen wird.</p> <p>Subgruppenanalysen sind vorgesehen für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Restliche Erkrankung - Grad (LGOC/HGOC) - Schwache und starke ER-Expression - Resilienz-Kategorien/ Scores - Die ältere Bevölkerung (≥ 65 Jahre)
GCP-Erklärung:	<p>Diese Studie wird in Übereinstimmung mit dem Protokoll, der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki, der ICH-GCP Leitlinie sowie allen nationalen gesetzlichen und regulatorischen Anforderungen durchgeführt.</p>