

Beobachtungsplan

Identifikation von Faktoren zur Ermittlung eines Scores für die Vorhersage der Non-Compliance in der Routinetherapie des rezidivierenden Ovarialkarzinoms mit Ovastat®:

Eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (NIS)

SCORE-STUDIE

**Version 1.0 final
11.12.2015**



Mit Unterstützung der NOGGO

Auftraggeber	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Ansprechpartner medac	Dr. Tim Krüger Tel.-Nr.: +49 (0)4103 8006 8793 Fax: +49 (0) 4103 8006 398 E-Mail: t.krueger@medac.de
Wissenschaftliche Studienleitung	Prof. Dr. med. Jalid Sehouli Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin
Steering Komitee (NOGGO):	Frau Prof. Dr. med. Pauline Wimberger, Dresden (Leitung) Herr Prof. Dr. med. Ingo Runnebaum, Jena Herr Dr. Matthias Rengsberger, Jena Herr Dr. Ahmed Al-Balat, Frankfurt Herr Dr. med. Ralf Lorenz, Braunschweig
Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen	Per Fax mit dem Formblatt „Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ an die Faxnummer +49 (0)4103 8006-9130 <i>(geschieht durch Eingabe und Abspeichern in das Online-Dokumentationssystem automatisiert)</i>
Postanschrift:	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Bereich Onkologie z.Hd. Dr. Tim Krüger Theaterstraße 6 22880 Wedel
Projektmanagement und Auswertung:	Alcedis GmbH Winchesterstraße 3 35394 Gießen E-Mail: info@alcedis.de

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
EINLEITUNG	4
RATIONALE UND ZIELE DES PROJEKTS	9
ART DER UNTERSUCHUNG	11
ERHEBUNGSZEITRAUM UND ABLAUF	11
ZIELE DER NIS	11
PATIENTENPOPULATION	12
PATIENTENZAHL UND ANZAHL DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE	13
GEEIGNETE PATIENTINNEN	13
NICHT GEEIGNETE PATIENTINNEN	13
DOSIERUNG/ANWENDUNG	13
THERAPIEDAUER	13
NEBENWIRKUNGEN (UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELREAKTIONEN, UAW)	14
SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELREAKTIONEN (SUAW)	14
FALLZAHLBERECHNUNG	15
BIOMETRIE	15
DOKUMENTATION	16
DATENMANAGEMENT UND QUALITÄTSÜBERPRÜFUNG	17
REPRÄSENTATIVITÄT	18
DATENSCHUTZ	18
ANZEIGEPFLICHT	18
RECHTLICHE BESTIMMUNGEN	18
ARCHIVIERUNG	18
VERÖFFENTLICHUNG	18
REFERENZEN	199

Abkürzungsverzeichnis

BfArM	Bundesinstitut für Arznei- und Medizinprodukte
CR	Komplette Remission
d	day(s)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eCRF	elektronische Case report form
ECS	Essener Compliance Score
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GCP	Good Clinical Practise
i.v.	intravenös
ITT	intent to treat
LDH	Laktatdehydrogenase
MOST	Measure of Ovarian Cancer Symptoms & Treatment Concerns
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria of Adverse Events
NIS	Nicht-interventionelle Studie
ORR	Objektive Responserate
p.o.	per os (oral)
PFS	progression-free survival / progressionsfreies Überleben
PR	Partielle Remission
SD	Stable Disease
SGOT/AST	Aspartat-Aminotransferase
SGPT/ALT	Alanin-Aminotransferase
SUAW	Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung
TTF	Time to treatment failure
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organisation

Einleitung

Das Ovarialkarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Eierstöcke. Es gehört zu den aggressivsten Tumoren und ist die zweithäufigste maligne Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane. Auf Krebserkrankungen der Eierstöcke entfallen 3,5 % aller bösartigen Neubildungen bei Frauen und 5,6 % aller Krebssterbefälle. Die Erkrankungsraten steigen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich an, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren (1). Da das Anfangsstadium der Erkrankung oft ohne Krankheitsanzeichen verläuft und es auch keine geeigneten Verfahren zur Früherkennung gibt, erfolgt die Diagnose meist erst in einem späten Stadium. Bedingt durch die späte Diagnose sind die Überlebensaussichten von Patientinnen mit Eierstockkrebs eher schlecht. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt derzeit bei etwa 42% (1). Je später das Tumorstadium bei der Diagnose ist, desto geringer ist die 5-Jahres Überlebensrate: im Stadium FIGO III liegt sie bei etwa 25%, im Stadium FIGO IV bei nur ca. 10%.

Der erste Schritt der Behandlung ist im Allgemeinen eine Operation mit dem Ziel der möglichst vollständigen Entfernung des Tumors, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie. Üblicherweise ist dies eine Kombinationstherapie mit Carboplatin/Paclitaxel. Viele Patientinnen erleiden allerdings auch bei bestem Ergebnis der Primärtherapie in der Folge ein Rezidiv. In Abhängigkeit von der Zeit, die zwischen dem Ende Erstlinientherapie und dem Progress liegt, schließt sich entweder eine weitere Carboplatin-haltige Kombinationstherapie an (platin-sensitive Tumore = Rezidiv nach ≥ 6 Monaten) oder es kommen Therapieoptionen ohne Platin zur Anwendung, wie z. B. PEG-liposomales Doxorubicin, Paclitaxel, Gemcitabin oder Topotecan (platinresistente/-refraktäre Tumoren = Rezidiv nach < 6 Monate). Seit einiger Zeit können diese Therapieoptionen sowohl in der Erstlinien- als auch in der Rezidivtherapie durch den Einsatz des Angiogeneseinhibitors Bevacizumab ergänzt werden. Eine große Anzahl zielgerichteter

Therapieansätze befindet sich momentan in der klinischen Entwicklung und Erprobung: z.B. Inhibition der Signaltransduktion, der Angiogenese sowie immunologische und gentherapeutische Therapiekonzepte (2, 3, 4). Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die Abfolge der Therapieoptionen.

Abbildung 1: Chemotherapieoptionen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom unter Berücksichtigung von Ovastat®

Therapieleitfaden fortgeschrittenes Ovarialkarzinom 2016/2017


- Chemotherapie -

Primärtherapie
Carboplatin + Paclitaxel (evtl. + Bevacizumab)

1. Rezidivtherapie

Platin-sensible Patientinnen	Platin-refraktäre/resistente Patientinnen
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin + PEG-liposom. Doxorubicin ▶ Carboplatin + Paclitaxel ▶ Carboplatin + Gemcitabin (+ Bevacizumab**) ▶ (Trabectedin + PEG-liposom. Doxorubicin)* 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ PEG-liposomales Doxorubicin ▶ Topotecan ▶ Paclitaxel wöchentlich ▶ Gemcitabin*** ▶ ovastat® <small>Treosulfan</small>

} (+ Bevacizumab**)



ab 2. Rezidivtherapie

oder

noch nicht eingesetzte Substanz (-kombination)
aus der 1. Rezidivtherapie

AGO-Leitlinien 2013¹

„Dem Therapieziel *Optimierung der Lebensqualität* kommt in der Platin-resistenten Situation besondere Bedeutung zu.“

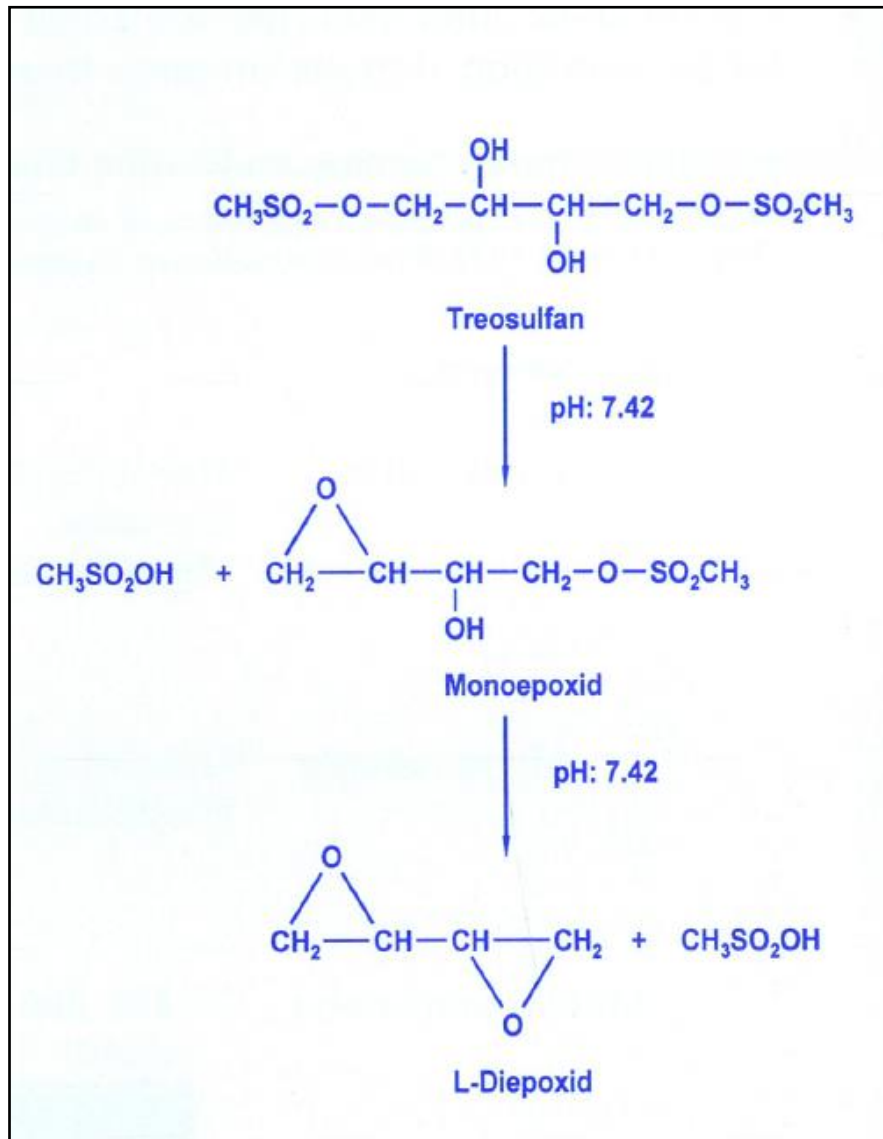
* Ein Vorteil wurde nur in der Subgruppe der partiell Platin-sensitiven Rezidive (rezidivfreiem Intervall zwischen 6 und 12 Monaten) beobachtet! - ** bei Patientinnen im ersten Rezidiv oder zweiten Rezidiv (nur Platinrefraktäre/resistente Patientinnen) und ohne vorherige, gegen VEGF gerichtete Therapie *** nur in der Kombination mit Carboplatin zugelassen - ¹ S3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“, Version 1.0 - Juni 2013 - www.ago-online.de

Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung und der verbesserten Therapieoptionen steigt die Anzahl an älteren Patientinnen – auch mit Ovarialkarzinom. Da mit dem Alter vielfach Grunderkrankungen und Co-Morbiditäten zunehmen und es auch persistierende Toxizitäten aus Vortherapien geben kann, kommt den Nebenwirkungen einer Therapie eine steigende Bedeutung zu. Vor allem in der palliativen Behandlungssituation spielt die Lebensqualität eine Hauptrolle bei der Therapieauswahl. Wichtig ist es hier, dass Medikamente zur Verfügung stehen, die bei einer möglichst langen Stabilisierung des Krankheitsgeschehens nicht durch zu starke Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patientinnen beeinträchtigen. Eine Monotherapie erfüllt diese Voraussetzungen eher als eine Kombinationstherapie.

Zu den in Frage kommenden Medikamenten für die Rezidivtherapie bei Ovarialkarzinomen gehört das Arzneimittel Ovastat® mit dem Wirkstoff Treosulfan. Treosulfan ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien, welches 1961 erstmalig synthetisiert wurde (5).

Treosulfan hemmt die Teilung von Zellen, indem Alkylgruppen in die DNA eingebaut werden. Treosulfan ist ein Prodrug, es wird nicht-enzymatisch über ein Monoepoxid zu einem Diepoxid umgebaut (Abbildung 2); beide elektrophilen Epoxide reagieren mit nukleophilen Gruppen (u. a. Amino-, Carboxyl-, Hydroxyl-, Phosphat- und Sulfhydrylgruppen). Eine besonders hohe Reaktivität besteht gegenüber den nukleophilen Gruppen der DNA, z. B. den Stickstoffatomen der Nukleinbasen.

Abbildung 2: Mechanismus der *in vivo* Aktivierung von Ovastat®



Durch die Alkylierung werden Erbinformationen verändert und es kommt zu Strangbrüchen und Vernetzungen von DNA-Strängen, so dass eine Replikation der DNA nicht mehr möglich ist. Das führt letztendlich zum Absterben der Zelle.

Ovastat® liegt in zwei Applikationsformen vor:

- 1. i.v.: Verabreichung als intravenöse Kurzinfusion über einen Zeitraum von 15 - 30 Minuten, in der Regel 7 g/m² an Tag 1 eines 3- oder 4-wöchigen Zyklus**
- 2. oral (p.o.): Kapseln, täglich 400-600 mg/m² über 28 Tage, danach 28 Tage Therapiepause, nächster Zyklus ab Tag 57**

Die Kapseln zeigen eine hohe (97 %) und relativ konstante Bioverfügbarkeit im direkten Vergleich zu Ovastat® i.v. (6), so dass die Möglichkeit einer ambulanten, nicht-invasiven Therapie mit Ovastat® Kapseln besteht.

Ovastat® i.v. ist in Deutschland zugelassen zur palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II – IV alleine oder in der Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen.

Ovastat® p.o. ist in Deutschland zugelassen zur palliativen Monotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Versagen platinhaltiger Standardtherapie.

Die Antitumor-Wirkung von Ovastat® beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wurde in zahlreichen Studien gezeigt.

Ovastat® wurde als Rezidivtherapie von Gropp et al. in einer Studie untersucht (7). Insgesamt wurden 88 Frauen mit einem rezidivierenden oder fortgeschrittenen Ovarialkarzinom in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen hatten zuvor mindestens eine platinhaltige Chemotherapie erhalten, 15 Patientinnen waren mit 3 und mehr Chemotherapien vorbehandelt. Ovastat® wurde i.v. mit einer Dosis von 5000 oder 7000 mg/m² an Tag 1 eines 4 Wochen-Zyklus appliziert. Die reduzierte Dosis wurde bei denjenigen Patientinnen eingesetzt, die mehr als eine Chemotherapie als Vortherapie erhalten hatten oder während einer Vortherapie eine schwere Myelosuppression erlitten hatten. Die meisten Nebenwirkungen waren WHO Grad 1-2; nur vereinzelt traten Nebenwirkungen Grad 4 auf. Es wurde außerdem kaum Alopezie beobachtet.

In einer randomisierten Phase III-Studie wurde Ovastat® i.v. gegen Topotecan i.v. beim Ovarialkarzinom getestet (8). 274 Patientinnen, die innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv nach einer Platin/Paclitaxel-Therapie hatten, wurden randomisiert. Im Topotecan-Arm traten mehr Nebenwirkungen auf als in dem Ovastat®-Arm, vor allem in Bezug auf hämatologische Toxizitäten erwies sich Ovastat® als signifikant verträglicher. Demgegenüber steht die bessere Effektivität der Topotecan-Behandlung: Topotecan verlängerte signifikant das progressionsfreie Überleben (Topotecan im median 23,1 Wochen, Ovastat® im median 12,7 Wochen) und das Gesamtüberleben (Topotecan im median 55 Wochen, Ovastat® im median 41 Wochen). Hervorzuheben ist allerdings das Ergebnis, dass im Stratum der Drittlinienpatientinnen beide Studienarme in Bezug auf PFS und Gesamtüberleben nicht signifikant unterschiedlich waren (Daten aus Vortrag beim AGO-Studientreffen 2008), bei besserer Verträglichkeit von Ovastat®.

In einer multizentrischen randomisierten Phase III-Studie wurde Ovastat® in Kombination mit Cisplatin mit der Standardtherapie Cisplatin/Cyclophosphamid bei Ovarialkarzinom-Patientinnen verglichen (9). 398 Frauen wurden in die Studie eingebracht. Die Kombination mit Ovastat® zeigte weniger Nebenwirkungen als die Standardtherapie und auch in Bezug auf die Effektivität hatten Patientinnen im Ovastat®-Arm ein längeres progressionsfreies Überleben.

Zusammenfassend unterstreichen die vorliegenden Ergebnisse die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Ovastat®, die insbesondere in der (palliativen) Rezidivtherapie ein wichtiges Kriterium für die Therapieentscheidung im Hinblick auf Lebensqualität und Effektivität darstellt.

Auch in Kombination mit zielgerichteten Substanzen wurde Ovastat® eingesetzt.

Eine Ovarialkarzinompatientin erhielt nach mehreren Vortherapien mit verschiedenen Chemotherapie-Regimen eine Behandlung mit der Kombination aus Bevacizumab und Ovastat® i.v. Auch in dieser Kombination kam es zu keinen schweren Nebenwirkungen und das Fortschreiten der Tumorerkrankung wurde gestoppt (10).

Weitere Untersuchungen wurden mit der Kombination aus Gemcitabin und Ovastat® durchgeführt. Auch hier konnten gute Therapieergebnisse bei moderater Toxizität erzielt werden (11).

Ein weiterer Vorteil, den nur Ovastat® bietet, ist die Möglichkeit, durch die zwei Applikationsformen von Ovastat® (i.v. oder p.o.) die Therapie an die persönliche Vorliebe der Patientinnen anzupassen: selbstverantwortliche tägliche orale Einnahme oder i.v.-Infusion in einer Praxis / Klinik.

Die Einbeziehung der Patientinnen in die Entscheidungsfindung für eine Applikationsform kann die Adhärenz (Compliance) der Patientinnen bei der Therapiedurchführung verbessern. Daten einer zwischen 2004 und 2013 durchgeführten nicht-interventionellen Studie (NIS) wurden hinsichtlich des Auftretens von Toxizitäten und in Bezug auf die Effektivität der Therapie ausgewertet (12).

Von den 248 Ovarialkarzinompatientinnen erhielt die Mehrzahl Ovastat® i.v.:

- 155 Patientinnen Ovastat® i.v. (5000-7000 mg/m² d1, q21 oder 28d)
gegenüber
- 93 Patientinnen Ovastat® p.o. (400-600 mg/m² d1-14, q29d oder d1-28, q56d)

Die Applikationsform hatte keinen Einfluss auf das mediane progressionsfreie Überleben oder auf das mediane Gesamtüberleben. Eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Alters (< 70 bzw. ≥ 70 Jahre) zeigte ebenfalls keinen Einfluss der Applikationsform auf die Effektivität, jedoch zeigten die älteren Patientinnen ≥ 70 Jahre eine geringfügig höhere - allerdings nicht signifikante - Inzidenz an Nebenwirkungen.

Um zu testen, welche Applikation Patientinnen selber wählen, wenn ihnen die Entscheidung überlassen wird, wurde eine prospektive Phase III-Studie in Deutschland (PRÄFERENZ-Studie) durchgeführt. Ein Ziel war u. a. die Gründe für die Entscheidung für eine der beiden Applikationsformen zu erfassen und zu untersuchen, ob die Therapieadhärenz bei einer aktiven Einbeziehung der Patientin besser ist. Ältere Ovarialkarzinompatientinnen (> 65 Jahre) hatten nach Aufklärung die freie Entscheidung bezüglich der i.v. oder p.o. Applikation von Ovastat®. Wenn die Frauen unschlüssig waren, erfolgte eine Randomisierung in einen der beiden Therapiearme (13, 14). Insgesamt wurden 123 Patientinnen rekrutiert, die im Median 71 Jahre alt waren. 116 Patientinnen entschieden sich aktiv für eine Applikationsform, nur 3 Frauen wurden randomisiert, und zwar jeweils in den i.v.-Arm. Nur 17 Patientinnen wählten die p.o.-Therapie, die Mehrheit (85 %) bevorzugte somit die Infusion von Ovastat®. Die Hauptgründe der Patientinnen für die Entscheidung zugunsten von Ovastat® i.v. waren zum einen eine vermutete bessere Verträglichkeit in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen und zum anderen der Wunsch nach einer durch einen Arzt kontrollierten Verabreichung.

Weitere Gründe für die Wahl der i.v. Applikationsform waren:

- Vorhandensein eines i.v. Ports
- Vermutung, dass eine i.v. Therapie effektiver und sicherer ist

Insgesamt wurde die Behandlung trotz der vielen Vortherapien und der vorhandenen Komorbiditäten von den Patientinnen gut vertragen.

Unterschiede in Bezug auf die Toxizitäten oder Effektivität in Abhängigkeit von der Applikationsform wurden nicht entdeckt (14).

Rationale und Ziele des Projekts

Aufgrund der Auswahlkriterien und engen wissenschaftlichen Rahmenbedingungen klinischer Studien und des damit verbundenen homogenen Patientenkollektivs sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen oft nicht ausreichend repräsentativ und nur teilweise auf den Einsatz im klinischen Alltag zu übertragen.

Für die Wirkung eines Medikamentes ist, gerade auch bei der selbstverantwortlichen oralen Einnahme, die Compliance der Patientinnen zur Therapie entscheidend. Nebenwirkungen der Chemotherapie führen häufig zum vorzeitigen Abbruch einer Behandlung (15). Kann man jedoch Patientinnen, die zu einem vorzeitigen Therapieabbruch neigen, schon vor einer Therapie bestimmen, so können diese Patientinnen gezielt betreut und motiviert werden.

Primäres Ziel dieser NIS ist daher die Bestimmung von Faktoren unter Alltagsbedingungen, die zur Entwicklung eines prädiktiven Scores benutzt werden können, welcher zur Vorhersage der Non-Compliance bei einer Ovastat® Therapie (i.v. oder p.o.) dienen kann.

Im Gegensatz zu einer klinischen Studie können auch Patientinnen eingeschlossen werden, die aufgrund ihrer Begleiterkrankungen von Studien ausgeschlossen sind oder wegen des Aufwands nicht an klinischen Studien teilnehmen wollen oder können.

Weitere Ziele dieser NIS sind die Gewinnung von Daten zur Ovastat®-Behandlung (Mono- oder Kombinationstherapie (bei i.v.), **zur Patientenpräferenz (p.o. oder i.v.)** und zum Therapieverlauf bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom unter Routinebedingungen in der klinischen Praxis.

Insbesondere soll auch erfasst werden, ob die Therapieadhärenz dadurch beeinflusst wird, wer die Entscheidung zur Applikationsform trifft:

- Patientin allein
- Arzt allein
- Patientin und Arzt gemeinsam.

Neben diesen durch den Arzt erfassten Daten werden mittels Fragebögen die Patientinnen selber zur Entwicklung von Tumorsymptomen und, bei Patientinnen mit p.o. Therapie, zur Medikationseinnahme befragt. Ein weiterer Fragebogen soll die bisherigen Erfahrungen der Patientinnen bezüglich des Therapiemanagements und der Arzt-Patientinnen Kommunikation abbilden. Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Erhebungszeitpunkte.

Abbildung 3: Erhebungszeitpunkte Fragebögen



*:

Ovastat[®] i.v. wird alle 3 bis 4 Wochen gegeben. Der zweite Zyklus beginnt somit an Tag 22 oder 29.

Ovastat[®] p.o. wird 28 Tage mit anschließend en 28 Tagen Therapiepause gegeben. Der zweite Zyklus beginnt somit an Tag 57.

Art der Untersuchung

Es handelt sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Studie (NIS) zur Evaluierung der Therapie mit Ovostat® und des Therapieverlaufs bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms. Die Entscheidung, eine Patientin mit Ovostat® zu behandeln, erfolgt unabhängig von der Entscheidung über den Einschluss der Patientin in die NIS.

Jede medizinische Entscheidung / Behandlung reflektiert ausschließlich die Entscheidung des behandelnden Arztes im Rahmen der klinischen Routine und orientiert sich ausschließlich an der Fachinformation und den Therapiegewohnheiten des behandelnden Arztes. Es sind keine diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen erforderlich, die über den ohnehin notwendigen Rahmen hinausgehen. Die übliche Behandlungsroutine wird nicht verändert. Die Entscheidung für eine Therapie mit Ovostat® wird alleine durch den behandelnden Arzt festgelegt.

Erhebungszeitraum und Ablauf

Erster Patienteneinschluss:	1. Quartal 2016
Letzter Patienteneinschluss:	2. Quartal 2022
Behandlungsdauer:	bis zur Progression der Erkrankung, Beendigung aufgrund ärztlicher Entscheidung oder Patientenwunsch
Ende der Behandlungsphase:	2. Quartal 2023
Ende der Dokumentation:	2. Quartal 2024
Datenbankschluss:	4. Quartal 2024
Abschlussbericht:	2. Quartal 2025

Die Dokumentation der Ovostat®-Therapie im Rahmen der NIS erfolgt maximal bis ein Jahr nach Einschluss der letzten Patientin.

Der Erhebungszeitraum dieser NIS soll nach Beendigung der Therapie 1 Jahr betragen.

Ziele der NIS

Ziel der Untersuchung ist es, Faktoren zu bestimmen, welche zur Entwicklung eines prädiktiven Score beitragen können, mit dem Vorhersagen zur Non-Compliance von Patientinnen bei einer Ovostat®-Therapie möglich sind. Der innerhalb dieser NIS generierte Score kann dann in klinischen Studien an ausgewählten Patientinnengruppen auf seine Belastbarkeit und Aussagekraft getestet werden.

Als Parameter zur Erstellung des Scores sollen sowohl Anamnesedaten der Patientinnen (z. B. Alter, Vorerkrankungen) als auch Angaben zur Tumorerkrankung (z.B. FIGO, Vortherapien), der aktuellen Ovostat®-Therapie und Patientenfragebögen herangezogen werden. Die verwendeten Patientenfragebögen sind zum einen der MOST-Fragebogen (Measure of Ovarian Cancer Symptoms & Treatment Concerns) nach M. Friedlander (16) und, für die Patienten, die die p.o. Therapie erhalten, ein Fragebogen zur Einnahme der Ovostat®-Kapseln. Dieser Fragebogen ist in Analogie zum Essener Compliance Score (ECS) aufgebaut und wird entsprechend der Vorgaben des ECS ausgewertet (17). Zur Erfassung der bisherigen Erfahrungen mit der Behandlung der Tumorerkrankung wird ein modifizierter Fragebogen aus der EXPRESSION III-Umfrage, einer internationalen Umfrage bei Patientinnen mit primärem und rezidivierendem Ovarialkarzinom in Bezug auf Therapiemanagement und Arzt-Patientinnen-Kommunikation, benutzt (18).

Als Non-Compliance gilt ein vorzeitiger Therapieabbruch auf Wunsch der Patientin oder aufgrund von Kontaktverlust.

Ein Therapieabbruch wegen Progress oder Toxizität Grad 3/4 wird nicht als „Non-Compliance“ gewertet.

Zusätzlich sollen Daten zur Patientenpräferenz bzgl. einer intravenösen oder oralen Ovastat®-Applikation gesammelt und die Gründe für die jeweilige Therapieentscheidung ermittelt werden.

Primäres Ziel

- Bestimmung von Faktoren zur Entwicklung eines prädiktiven Scores für die Vorhersage der Non-Compliance mit einer Ovastat®-Chemotherapie

Sekundäre Ziele

- Bestimmung der Patientenpräferenz für intravenöse bzw. orale Ovastat®-Therapie sowie der Gründe für die jeweilige Entscheidung
- Bestimmung der in der klinischen Routine eingesetzten Therapieschemata (Häufigkeit und Art der verwendeten Ovastat®-Schemata und Kombinationen) und Applikationsformen (p.o., i.v.)
- Dauer der Behandlung und Dosisintensität
- Gründe für Therapieabbrüche und Dosismodifikationen
- Verträglichkeit von Ovastat® (NCI CTCAE Version 4.03, Grad 2,3,4,5)
- Begleitmedikationen
- Einfluss der Komorbiditäten (Charlson Score / Begleiterkrankungen) und des Alters auf die Intensität und Wirksamkeit der Therapie
- Bestimmung der objektiven Remissionsrate (PR + CR) sowie des Clinical Benefits (CR + PR + SD)
- Medianes progressionsfreies Überleben (PFS)
- PFS-Rate nach 1 Jahr
- Bestimmung der Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure, TTF)
- 1-Jahres-Überlebensrate
- Subgruppenanalysen: ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre (analog zur PRÄFERENZ-Studie)
- Vor- und Folgetherapien
- Zusammenhang zwischen Therapiecompliance und Wirksamkeit
- Entwicklung der tumorbedingten Symptome unter Therapie
- Erfassung von pharmakoökonomischen Daten zur onkologischen Begleitmedikation

Patientenpopulation

Im Rahmen dieser NIS sollen 500 Frauen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom beobachtet werden, bei denen eine Therapie mit Ovastat® indiziert ist. Die NIS ist für alle Patientinnen vorgesehen, die nicht im Rahmen von interventionellen klinischen Studien behandelt werden können oder wollen.

Schwangere Frauen oder stillende Mütter dürfen nicht eingeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und in den ersten drei Monaten nach der Behandlung mit Ovastat® auf eine zuverlässige Empfängnisverhütung achten.

Patientenzahl und Anzahl der teilnehmenden Ärzte

Insgesamt sollen n = 500 Patientinnen in n = 50 onkologischen Zentren (Praxen und Kliniken) innerhalb Deutschlands eingeschlossen werden.

Geeignete Patientinnen

Patientinnen können eingeschlossen werden, wenn alle folgenden Kriterien vorliegen:

- Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, für die in Rezidivsituation eine Therapie mit Ovastat® indiziert ist.
- Patientinnen ≥ 18 Jahre
- Patientinnen beherrschen ausreichend die deutsche Sprache, um die Fragebögen selbständig auszufüllen
- Bereitschaft zum Ausfüllen der Fragebögen
- Vor Einschluss in die NIS müssen die unterschriebene Patienten-Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung vorliegen.

Nicht geeignete Patientinnen

Patientinnen können nicht eingeschlossen werden, wenn eines der folgenden Kriterien vorliegt:

- Zeitgleiche Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie während der Behandlungsphase oder innerhalb der letzten 30 Tage
- Überempfindlichkeit gegen Ovastat®
- Patientinnen mit fehlender oder eingeschränkter Geschäftsfähigkeit.
- Patientinnen, die auf gerichtlicher und behördlicher Anweisung in einer Anstalt untergebracht sind.
- Schwangere und stillende Frauen
- Nicht ausgefüllter Anamnesebogen (enthält nur Daten, die bei der Routineanamnese erhoben werden)

Vor Beginn einer Kombinationschemotherapie mit Ovastat® sind die in den jeweiligen Fachinformationen aufgeführten Gegenanzeigen für die verwendeten Chemotherapeutika zu beachten.

Dosierung/Anwendung

Ovastat® wird i.v. oder p.o. als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen gemäß der aktuellen Fachinformation verabreicht.

Ovastat®-Hartkapseln werden täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen in einer Dosis von 400-600 mg/m² eingenommen, nach 28 Tagen Pause wird die Therapie wiederholt, so dass ein Zyklus 56 Tage dauert.

Als i.v. Therapie wird Ovastat® in der empfohlenen Dosis von 7 g/m² an Tag 1 eines drei- oder vier-wöchentlichen Zykluses gegeben. Im Rahmen der Zulassung kann Ovastat® i.v. auch mit anderen zytotoxischen Substanzen kombiniert werden.

Therapiedauer

Die Dauer der Behandlung liegt allein im ärztlichen Ermessen. Kommt es während der Chemotherapie zum Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen, so ist es die Entscheidung des Arztes, bei nicht akzeptabler Toxizität die Therapie abubrechen. Weiterhin kann die Therapie auf Wunsch der Patientin zu jedem Zeitpunkt beendet werden.

Nebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelreaktionen, UAW)

Bedingt durch die Wirkung von Ovastat® auf sich teilende Zellen treten häufig hämatologische Toxizitäten (Myelosuppression) und gastrointestinale Toxizitäten (Übelkeit, Erbrechen) auf, die aber im Allgemeinen reversibel sind.

Im Rahmen dieser NIS werden alle auftretende UAWs erfasst. Eine UAW ist jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt, und bei dem ein Kausalzusammenhang mit dieser Behandlung nicht ausgeschlossen werden kann (s.u.).

Die Meldung aller UAWs soll unverzüglich vom Tag der ersten Therapiegabe bis zum Ende des 1-Jahr-Follow-ups erfolgen.

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktionen (SUAW)

Schwerwiegend ist eine unerwünschte Arzneimittelreaktion, wenn sie

- zum Tode führt
- akut lebensbedrohlich ist
- einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert (definiert als 24-stündige Hospitalisierung oder Übernachtung im Krankenhaus; ausgenommen vom SUAW-Reporting sind Hospitalisierungen, die im Rahmen der Chemotherapie oder zum Tumorstaging geplant sind bzw. vor Therapiebeginn bereits eingeplante Krankenhausaufenthalte)
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler darstellt

Medikamentenmissbrauch und Medikamentenüberdosierung sind als schwerwiegend zu betrachten, auch wenn sie nicht o.g. Kriterien erfüllen.

(S)UAWs müssen innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme an Alcedis gemeldet werden. Eine automatische Weiterleitung der Information erfolgt unmittelbar nach dem Abspeichern des (S)UAW-Formulars im web-basierten Dokumentationssystem. Sollte zum Zeitpunkt der Meldung kein Zugang zum Internet bestehen, kann alternativ ein Fax an folgende Adresse verschickt werden:

Alcedis GmbH
Winchesterstraße 3
35394 Gießen
Tel.: +49 641944360
Fax: +49 6419443670
E-Mail: info@alcedis.de

Alle (S)UAWs werden innerhalb von 4 Kalendertagen durch Alcedis im xml-Format an die Pharmakovigilanz der medac GmbH gemeldet.

Der kausale Zusammenhang zu Ovastat® soll durch den behandelnden Arzt beurteilt werden. Der bestimmende Faktor ist der zeitliche Zusammenhang zwischen der Arzneimittelwirkung und der Medikation.

Dabei sollen nachfolgende Definitionen berücksichtigt werden:

Kein Zusammenhang: Es besteht kein zeitlicher Zusammenhang zur Verabreichung der Medikation (zu früh, zu spät, oder Präparat gar nicht verabreicht) oder es besteht ein plausiblerer Kausalzusammenhang mit einem anderen Präparat, einer Begleiterkrankung, einer Begebenheit oder einem UE.

Zusammenhang = ja: Es besteht ein plausibler Kausalzusammenhang zwischen der Medikation und dem UE, bzw. der Zusammenhang ist nicht auszuschließen. Das Ereignis

spricht auf den Auslassversuch an und tritt bei Reexposition, falls klinisch machbar, erneut auf.

Fallzahlberechnung

Für die NIS wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Die NIS wurde geplant, um anhand eines "real-world-settings" Faktoren zur Entwicklung eines prädiktiven Scores für die Vorhersage der Non-Compliance bei der Ovostat®-Chemotherapie zu bestimmen.

Eine Fallzahl von 500 einzuschließenden Patientinnen wird als ausreichend angesehen, um genügend Patientinnen mit vollständigen Angaben zur Berechnung eines Scores zu erhalten.

Biometrie

Es erfolgt eine deskriptive statistische Auswertung der Gesamtgruppe mit dem Programmpaket SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute, North Carolina, USA) durch die Firma:

Alcedis GmbH, Winchesterstraße 3, 35394 Gießen

Populationen:

ITT-Set = Safety-Set: Alle eingeschlossenen Patientinnen, die mindestens eine Gabe Ovostat® erhalten haben.

Die statistische Analyse wird am Ende der Studie nach Datenbankschluss (Lock) durchgeführt. Die Sicherheitsanalyse beruht auf dem Safety-Set, die Wirksamkeitsanalyse auf dem ITT-Set.

Vor Beginn der Auswertung werden Details der Methoden und Analysen in einem Statistischen Analyseplan geregelt.

Alle Parameter werden explorativ ausgewertet. Für kontinuierliche Parameter werden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum tabelliert. Für kategoriale Variable erfolgt eine Häufigkeitsauszählung mit Angabe der Prozent. Für wichtige ausgewählte Parameter werden zusätzlich 95% Konfidenzintervalle bestimmt. Falls nicht anders gesagt, handelt es sich um zweiseitige Tests, Häufigkeiten werden mittels Fishers exaktem Test oder dem χ^2 -Test verglichen, kontinuierliche Variablen mit dem Wilcoxon-Test.

Es wird keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen. Fehlende Werte werden nicht ersetzt, ihre jeweilige Anzahl wird bei den einzelnen Auswertungen angegeben.

Für das primäre Ziel, die Entwicklung eines prädiktiven Scores zur Vorhersage der Non-Compliance mit der Ovostat®-Therapie werden zunächst mittels logistischer Regression die Faktoren bestimmt, die Einfluss auf einen vorzeitigen Therapieabbruch, d.h. einen Therapieabbruch aus anderen Gründen als Progression oder Toxizität Grad 3/4, haben. Auf Grundlage dieser Faktoren wird anschließend ein Nomogramm erstellt.

Für die Analyse der Präferenz werden die Anzahl der Patientinnen pro Applikationsform, die Gründe für die jeweilige Entscheidung und wer die Entscheidung getroffen hat, in Form von Häufigkeitstabellen dargestellt.

Für die Sicherheitsanalyse werden die Anzahl der Toxizitäten (alle Schweregrade / höchster Grad pro Patient und höchster Grad pro Zyklus) sowie die Anzahl der SUAWs ermittelt.

Alle UEs werden nach der NCI-CTCAE-Klassifikation (Version 4.03), Schweregrad und kausalem Zusammenhang aufgelistet. Ferner werden Beschreibungen der Patienten mit SUE erstellt.

Sicherheitsparameter für die Behandlung sind:

- Häufigkeit der schwerwiegenden UE (SUE)
- Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse (UE)
- Häufigkeit der UE nach der Einstufung des kausalen Zusammenhangs gegliedert
- Häufigkeit der UE nach dem Schweregrad gegliedert

Für die Wirksamkeit werden die Anzahl der Patientinnen mit dokumentierter CR und PR als „Bestes Ansprechen der Therapie“ ermittelt.

Für das „Clinical Benefit“ werden die Anzahl der Patientinnen mit CR, PR und SD als „Bestes Ansprechen der Therapie“ ermittelt.

PFS (Progression Free Survival), OS (Overall survival) und TTF (Time to Treatment Failure) werden mittels Kaplan-Meier Methoden berechnet und für die Subgruppen mittels des log-rank-Tests verglichen. Dazu wird die Differenz zwischen dem Datum des ersten Auftretens von „PD“ oder Tod bzw. des „Treatment Failures“ (Abbrechen der Therapie aus welchem Grund auch immer) oder Tod und dem Datum der ersten Ovastat®-Gabe herangezogen. Patientinnen ohne Ereignis werden mit dem Datum des letzten Kontakts zensuriert.

Ferner werden die PFS- und die OS-Rate nach einem Jahr sowie die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

Die Fragebögen werden entsprechend des jeweiligen Manuals ausgewertet.

Neben der Auswertung über das gesamte Patientenkollektiv erfolgt eine Auswertung innerhalb von Subgruppen:

- Gruppierung nach Alter (≤ 65 Jahre und > 65 Jahre)
- Gruppierung nach Therapieschema (Mono-, Kombinationstherapie)
- Gruppierung nach Applikationsform von Ovastat® (i.v. vs. p.o.)

Mit der Auswertung der Patientenfragebögen wird die Einschätzung und Beurteilung der Therapie und der Symptome durch die Patientinnen selber erfasst.

Der Fragebogen zur Ermittlung der Compliance, der von den Patientinnen mit der oralen Therapie ausgefüllt wird, enthält 17 Fragen mit jeweils 5 Antwortmöglichkeiten. Zur Ermittlung des Compliance-Scores werden die 5 möglichen Antworten mit Punkten von 0-4 versehen. Anhand des berechneten Summenscores wird die Compliance eingeteilt in gut (Score von 0-1 Punkte), mäßig (Score von 2-5 Punkte) und schlecht (Score von ≥ 6 Punkte).

Der MOST-Fragebogen dient zur Bewertung von Eierstockkrebssymptomen und Aspekten der Behandlung während der letzten 3-4 Wochen. Im Rahmen der NIS werden die Änderungen im Verlauf der Therapie dargestellt.

Der AKKOM-Fragebogen fragt nach der Anwendung von naturheilkundlichen und komplementären Mitteln und Verfahren. Es soll ausgewertet werden, ob die Verwendung von alternativen Therapieformen einen Einfluss auf die Compliance mit der Ovastat®-Therapie hat.

Dokumentation

Die folgenden Parameter werden im Rahmen der NIS dokumentiert:

Vor Therapiebeginn:

- Allgemeine pseudonymisierte Patientendaten (Geburtsjahr, Geschlecht, Größe, Gewicht, ECOG) inkl. Krankheitsgeschichte, Begleiterkrankungen, vorbestehende Toxizitäten, Begleitmedikation

- Angaben zu komplementären alternativen Therapien inklusive alternativer Ernährung
- FIGO Stadium, Grading, Histologie
- Operation: Art der Operation, intra-/postoperative Komplikationen, Dauer der Hospitalisierung
- Vortherapien (vorangegangene Radiotherapie, adjuvante Chemotherapie, palliative Chemotherapie) mit Therapieergebnis/(bestehende) Toxizitäten
- Bestimmung der Komorbidität anhand des Charlson Scores
- Therapielinie
- Art der Ovastat®-Therapie:
 - i.v. versus p.o. (Präferenz für die Applikationsform)
(mit Angabe des Grundes für die Entscheidung, wer hat die Entscheidung getroffen)
 - Monotherapie versus Kombinationschemotherapie
- MOST-Fragebogen
- Fragebogen zu bisherigen Therapieerfahrungen
- Fragebogen zur Anwendung von komplementären/naturheilkundlichen Therapien (Akkom-Fragebogen)

Während der Therapie:

- Ovastat®-Therapie (Therapieschema, Dosierung der Medikamente, Zyklusdauer, Dosismodifikationen, Therapiemodifikationen)
- Begleitmedikation und Angaben zu komplementären alternativen Therapien bzw. Ernährungsformen im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung
- Nebenwirkungen der Therapie (Art, Verlauf, Maßnahmen)
- Laborparameter: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, SGOT/AST, SGPT/ALT, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, LDH, Gesamtbilirubin, Albumin, Gesamtprotein, CA-125
- Wirksamkeit (Tumorstaging)
- Alle Patientinnen nach Zyklus 1 (d 58 für p.o) und 2 (d 116 für p.o.): MOST-Fragebogen
- Nur für Ovastat® p.o nach d 58: Fragebogen zur Einnahme der Kapseln

Therapieabschluss:

- Therapieende/Therapieabbruch (mit Angabe des Grundes)
- Zufriedenheit mit Therapie/Applikationsform

Follow-up:

- 1-Jahr –Follow-updaten: Spättoxizitäten, Folgetherapien, Rezidiv/Progress (Datum, Lokalisation), Tod (Datum, Ursache)

Die Dokumentation der Daten erfolgt bis zum Studienende der einzelnen Patientin bzw. bis zum Widerruf der Einverständniserklärung durch die Patientin.

Die mit der Patientenummer versehenen Fragebögen werden den Patientinnen vom Arzt zusammen mit frankierten, adressierten Rückumschlägen ausgehändigt. Nach Ausfüllen der Fragebögen senden die Patientinnen diese an das beauftragte Auftragsforschungsinstitut, die Alcedis GmbH. Deren Mitarbeiter erfassen die Daten im eCRF.

Zur Qualitätssicherung erfolgt eine doppelte Dateneingabe dieser Fragebögen.

Datenmanagement und Qualitätsüberprüfung

Die Daten werden vom Arzt aus den Patientenakten in die das elektronische Dokumentationssystem *Alcedis Med* übertragen.

Die Validität der erhobenen Daten wird gewährleistet durch die im Dokumentationssystem integrierten Validierungen, die den Dokumentar/Arzt auf fehlende oder implausible Einträge hinweisen.

Die Daten der Patientenfragebögen werden von der beauftragten CRO durch doppelte Eingabe in den eCRF aufgenommen.

Zur Qualitätsüberprüfung ist geplant, bei ca. 5% der aktiven Zentren vor Ort eine Überprüfung von einzelnen Daten aus den elektronischen Dokumentationsbögen mit den Eintragungen in den Patiententakten vorzunehmen. Die Auswahl der Zentren erfolgt stichprobenartig. Der Arzt erteilt zu diesem Vorgehen mit der Vertragsunterschrift sein Einverständnis.

Repräsentativität

Die bundesweite Verteilung der teilnehmenden Zentren und die große Anzahl der Patienten gewährleistet eine hohe Repräsentativität der erhobenen Daten.

Datenschutz

Bevor eine Patientin in diese NIS eingeschlossen werden kann, wird sie über den Umgang mit den personenbezogenen Daten aufgeklärt und über die Weitergabe ihrer Daten an beteiligte Dritte umfassend informiert. Sie wird gebeten, dazu ihr schriftliches Einverständnis zu erteilen. Die Patientendaten werden pseudonymisiert erfasst. Die Zuordnung erfolgt anhand des Geburtsjahres und der vergebenen Patientennummer.

Sämtliche während der NIS gesammelten Informationen werden vertraulich behandelt.

Im Verlauf dieser NIS werden von der Patientin anamnestiche Daten, Daten zu therapeutischen Maßnahmen, auftretenden Nebenwirkungen und dem Krankheitsverlauf erfasst. Alle erfassten Daten dienen der Beantwortung oben genannter Fragestellungen und werden GCP-gemäß mittels des elektronischen Dokumentationssystems (elektronische Case report forms, eCRFs) Alcedis Med im Prüfzentrum erfasst.

Anzeigepflicht

Im Rahmen der NIS kommen handelsübliche Präparate zum Einsatz, die vom Arzt in der Klinik/Praxis eingesetzt oder verschrieben und in der Apotheke beschafft werden. Diese NIS wird nach § 67 Absatz 6 AMG von medac oder dem entsprechend beauftragten Institut dem Bundesinstitut für Arznei- und Medizinprodukte (BfArM) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung angezeigt. Weiterhin werden nach § 67 Absatz 6 AMG die beteiligten Ärzte an die Kassenärztliche Bundesvereinigung und den Spitzenverband Bund der Krankenkassen gemeldet.

Entsprechend den Vorgaben nach § 42b Absatz 3 Sätze 1 und 4 AMG wird innerhalb von 12 Monaten nach Ende der Datenerfassung ein Abschlussbericht beim BfArM eingereicht.

Rechtliche Bestimmungen

Die im Rahmen dieser NIS verwendeten Arzneimittel sind in der Bundesrepublik Deutschland zugelassen.

Ihr Einsatz in der NIS erfolgt im Rahmen der routinemäßigen ärztlichen Therapie. Die Patientin wird umfassend aufgeklärt und willigt schriftlich zur Teilnahme und Weitergabe ihrer Daten ein. Die NIS wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Hamburg vor Beginn begutachtet.

Archivierung

Der Sponsor wird alle studienspezifischen Dokumente über einen Zeitraum von 10 Jahren nach Beendigung dieser NIS archivieren. In den Zentren erfolgt die Archivierung der studienspezifischen Unterlagen entsprechend der lokalen Vorgaben, jedoch für mindestens 10 Jahre.

Veröffentlichung

Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden publiziert.

Referenzen

1. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013. www.rki.de/krebs
2. Serpe L, Gallicchio M, Canaparo R, Dosio F. Targeted treatment of folate receptor-positive platinum-resistant ovarian cancer and companion diagnostics, with specific focus on vintafolide and etarfolatide. *Pharmgenomics Pers Med*. 2014 Jan 29;7: 31-42. eCollection 2014.
3. Gavalas NG1, Lontos M, Trachana SP et al. Angiogenesis-related pathways in the pathogenesis of ovarian cancer. *Int J Mol Sci*. 2013 Jul 30;14(8): 15885-15909.
4. Han Z, Feng J, Hong Z et al. Silencing of the STAT3 signaling pathway reverses the inherent and induced chemoresistance of human ovarian cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 May 31;435(2):188-194.
5. Feit PW. Stereoisomere 1,4-di-o methanesulfonyl-butan-1,2,3,4,-tetrole. *Tetrahedron Lett* 1961, 20: 716-718.
6. Hilger RA, Jacek G, Oberhoff C et al. Investigation of bioavailability and pharmacokinetics of treosulfan capsules in patients with relapsed ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45(6):483-8.
7. Gropp M, Meier W, Hepp H. Treosulfan as an effective second-line therapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1998 Oct;71(1):94-98.
8. Breitbach GP, Meden H, Schmid H et al. Treosulfan in the treatment of advanced ovarian cancer: a randomised co-operative multicentre phase III-study. *Anticancer Res*. 2002 Sep-Oct;22(5):2923-2932.
9. Meier W, du Bois A, Reuss A et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2):199-205.
10. Wolfram G, Schaffer B, Dirschlmaxer W et al. Case report: partial remission using the combination of bevacizumab and treosulfan in advanced ovarian cancer. 17th International Meeting ESGO 2011; Abstract No: A-373-0006-00606.
11. Kurbacher CM, Grecu OM, Stier U et al. ATP chemosensitivity testing in ovarian and breast cancer: early clinical trials. *Recent Results Cancer Res*. 2003;161:221-30.
12. Chekerov R, Ulmer HU, Reichert D et al. Intravenous and oral treosulfan in the routine treatment of ovarian cancer: first results of a German non-interventional study. 18th International Meeting ESGO 2013; Abstract
13. Mahner S, Oskay-Özcelik G, Heidrich-Lorsbach E et al. A prospective multicenter study of treosulfan in elderly patients with recurrent ovarian cancer: results of a planned safety analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Aug;138(8):1413-1419.
14. Chekerov R, Braicu I, Mahner S et al. Preference of elderly patients to oral or intravenous chemotherapy in highly pre-treated recurrent ovarian cancer: results of a multicenter phase III trial. *Ann Oncol* 2014, submitted
15. Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2007;(37):16-21.
16. Friedlander ML, King MT. Patient-reported outcomes in ovarian cancer clinical trials. *Ann Oncol* 2013, 24 (Supplement 10): x64-x68
17. Franke GH, Jagla M, Reimer J et al. Erfassung von Medikamentencompliance bei erfolgreich Nierentransplantierten mit einer erweiterten Version des Morisky-Scores – dem Essener Compliance Score (ECS), 20.03.2009. Verfügbar unter : <http://www.franke-stendal.de/WS0809/Vortraege/GHF-Compliance-Vortrag-20-03-2009.pdf>
18. G. Oskay-Özcelik, M. Keller, D. Lorusso, S. Pignata, F. Joly, D. Berton-Rigaud, M. Maciejewski, M. Jedryka, I. Vergote, S. Lambrechts, A. Casado, C. Mendiola, P.

Achimas, D. Reimer, A. G. Zeimet, H.-J. Hindenburg, R. Richter, J. Sehouli; Expression III: Final results of an international survey in 8 European countries with 1830 patients: “What are the differences in expectations from their doctors and therapy management of patients with primary and recurrent ovarian cancer?” (NOGGO/ENGOT-ov4 study) Journal of Clinical Oncology, 2014 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 32, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2014: 5579

