

臨床試験審査委員会の審査は不要だが、報告を要する。カバーページへの記載は不要。施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

### 3) メモランダム/覚え書き(Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起する等の目的で、Study Chair から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。臨床試験審査委員会の審査は不要。

## 14.10 本試験の利益相反(Conflict of Interest :COI)について

本試験の研究代表者、各施設の試験責任医師および試験担当医師の「本試験に係る利益相反」に関しては、原則として研究者の自己申告書に基づき、所属施設が規定する利益相反審査委員会または倫理審査委員会等において、審査・承認を受ける。データセンター担当者および統計解析担当者についても同様に、所属機関の規定に則り、利益相反に関する審査・承認を受ける。さらに、本試験の結果公表の際には、学会発表者および論文著者として記載される全ての研究者の「本試験に係る利益相反」の自己申告書を GOTIC / JGOG の COI 委員会に提出して、審査を受けなければならない。GOTIC / JGOG の COI 委員会において、すべての発表者/著者について利益相反に関する承認を得た後でなければ、国内・国外の学会発表または論文紙上発表として結果を公表することはできない。

## 14.11 本試験の経済的支援

本試験は、厚生労働省科学研究補助金をもとに行なわれる。CRC 支援やミーティング開催等の一部研究費に関しては、一般社団法人北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム(GOTIC)より支援を受ける。また、オンサイトモニタリング費用等については、婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)より資金提供を受けて実施する。

本試験で用いる治療の一部は健康保険適応外の用法用量を用いるため、その部分に相当する薬剤は、製薬企業から無償提供を受ける。そのため、厚生労働省の定める高度医療評価制度のもとに、健康保険診療と無償診療の混合診療が行なわれる。

## 15 モニタリングと監査

### 15.1 モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを  
確認する目的で、iPocc Trial コーディネーティングセンターは、中央モニタリングを行う。また、別  
途定めるモニタリング計画書に従い、施設訪問モニタリングを実施する。

また、原則として年2回、iPocc Trial コーディネーティングセンターに収集されるeCRFのデータ  
に基づいて定期モニタリングレポートが作成される。iPocc Trial コーディネーティングセンターが  
作成する定期モニタリングレポートは、JGOG/GOTIC モニタリング委員会および効果・安全性評価  
委員会とIIDMCへ提出される。

#### 15.1.1 定期モニタリング

##### 15.1.1.1 モニタリングの手順

上記に記載したJGOGおよびGOTIC委員会は、定期モニタリングレポートをレビューする。

##### 15.1.1.2 モニタリングの項目

- 1) 症例集積達成状況
- 2) 適格性
- 3) 治療前背景因子
- 4) プロトコル実施状況、中止理由
- 5) 有害事象、とくに重篤な有害事象とその報告状況
- 6) プロトコル逸脱(逸脱の可能性のある症例を含む)
- 7) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

##### 15.1.1.3 プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものを  
プロトコル逸脱とする。

原則として予めiPocc Trial コーディネーティングセンターと主任研究者間で試験毎に取り決め  
た一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記さ  
れ、モニタリング委員会の検討を経て以下のいずれかに分類される。

##### 1) 違反 violation

原則として以下の項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ・ 試験の主要 endpoint の評価に影響を及ぼす
- ・ 研究代表者への事前相談がなく、施設担当医師/施設に原因がある

- ・ 故意もしくは系統的
  - ・ 危険もしくは逸脱の程度が著しい
- 試験結果公表の際には、プロトコル違反について記載する。
- (違反の例)      ・プロトコル治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用  
                           ・大幅な過量投与

## 2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は試験結果公表の際に記載する。

## 3) 許容範囲 acceptable deviation

Study Chair と iPocc Trial コーディネーティングセンター間で、事前にもしくは事後的に試験ごとに設定した許容範囲のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

### 15.1.1.4 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は試験を継続、変更もしくは中止するべきか否かの勧告を目的として、試験中何回かにわたって試験の進行状況、安全性データ(および中間解析においては有効性データ)を評価する。Phase A の結果がまとまった時点で効果・安全性評価委員会は試験継続の可否を検討する。試験継続の可否の判断は Feasibility のみならず有効性も含め総合的に行い、その結果を基に主任研究者に対して試験の継続あるいは試験の中止を勧告する。試験の継続が決定した際には Phase A の有効性のデータは公表しない。試験の中止を決定した際にはすべてのデータを公表する。

また、IIDMC は上記と同内容についてレビューを行う。IIDMC は以下のガイドラインに沿って活動する:

- 1) IIDMC のメンバーには、統計学者が少なくとも 1 名および臨床試験の経験がある臨床医が少なくとも 1 名含まれる。その他のメンバーには試験に関連した専門家を加える。IIDMC のメンバーすべては本試験と無関係でなければならない。
- 2) IIDMC が治療群による有効性データを考慮する際の審議内容は極秘である。これらのデータは IIDMC の承認がなければ委員会メンバー以外のいかなる人物にも公開されることはない。
- 3) IIDMC は顧問の役割を果たし、文書による勧告を主任研究者に行う。
- 4) 中間解析の実施には公認の正式な統計的手法を用い、一般的に試験継続に関する IIDMC の最終勧告は入手可能なすべての証拠に基づいて行われる。本試験における有効性および futility に基づく試験中止についての正式な統計的基準は、13 に記述する。
- 5) IIDMC は、プライマリーエンドポイントに基づいてプロトコルに明記された最終解析結果が発表される前に、何らかの理由で試験データが公開される場合は、それを正式に承認しなければならない。

## 15.2 施設訪問監査

本試験は監査委員会による施設訪問監査の対象となり、監査委員会が指名する監査担当者が本試験参加施設を訪問し、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、eCRF とカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を GOTIC / JGOG の定める手順に従って必要時に行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の試験責任医師および GOTIC / JGOG 監査委員会にのみ報告され、それ以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

## 16 特記事項

### 16.1 腫瘍縮小効果の中央判定

本試験では中央効果判定委員会による腫瘍縮小効果の判定は行わない。

### 16.2 中央病理判定

中央病理判定委員会を一年に一度開催し、1 症例あたり 1～3 枚の代表的なプレパラートを一年に一度レビューする。これにより、病理診断が正しく行われているか否かを確認し、症例の適格性に関するクオリティを確保する。レビューはウェブを用いた画像システムを利用する場合がある。中央病理判定委員会には GOTIC / JGOG 中央病理判定委員会のメンバーの他に GOTIC / JGOG 以外のスタディグループの病理診断担当者も参加可能とする。中央病理判定後のプレパラートは原則として返却しない。

## 17 研究の登録と結果の公表

本臨床試験は、UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR): URL <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> および Clinical.gov: URL <http://clinicaltrials.gov/> に登録し、臨床試験計画・実施・結果公表に関する情報公開を行う。

研究結果は、最終解析終了後に学会発表を行い、結果はしかるべき医学雑誌にて公表するものとする。

### 17.1 Phase A のデータの公表について

Phase A のデータ解析終了時点で有効性を除くデータについて学会発表を行い、結果は医学雑誌で公表する。ただし、試験の継続を中止した場合には有効性を含むすべてのデータを公表する。

### 17.2 論文発表に関する authorship 等に関する取り決め

原則として論文発表に関する authorship は以下の通りとする。試験結果の公表論文の 1st author および 2nd author は、Study Chair もしくは症例登録数が最も多かった施設の担当医師(該当施設内の筆頭者の選択はその施設の判断による。ただし本臨床試験に最も直接的に貢献した者が原則)とする。

症例登録数が最も多かった施設の代表者が 1st author を辞退した場合は、1st author は Study Chair、2nd author は症例登録数が最も多かった施設の代表者となる。

3rd author は統計担当者および症例登録数が多い施設の医師の中から協議の上決定される。その他の author には Co-chair や統計担当者、iPocc コーディネーティング部の代表者などが含まれる。

## 18 研究組織

本試験は Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) の試験である。

### 18.1 研究代表者

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター 婦人科腫瘍科 藤原 恵一

住所 :〒350-0197 埼玉県日高市山根 1397-1

TEL :042-984-4637

FAX :042-984-4741

E-mail :fujiwara@saitama-med.ac.jp

### 18.2 Physician coordinator

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター 婦人科腫瘍科 長尾 昌二

住所 :〒350-0197 埼玉県日高市山根 1397-1

TEL :042-984-4531 または 4115 (時間外 042-984-4473)

FAX :042-984-4741

E-mail :s\_nagao@saitama-med.ac.jp

### 18.3 統計担当者

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部

濱野 鉄太郎

住所 :〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL :03-5791-6400 / FAX:03-5791-6407

E-mail :hamano@insti.kitasato-u.ac.jp

北里大学薬学部 臨床薬学研究・教育センター 臨床医学(臨床統計学)

竹内 正弘

住所 :〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL :03-5791-6322 / FAX:03-3444-2546

E-mail :takeuchi@pharm.kitasato-u.ac.jp

#### 18.4 iPocc Trial コーディネーティングセンター

(プロジェクトマネージメント、データマネージメント)

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部

青谷 恵利子

住所 :〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL :03-5791-6419 または 6398

FAX :03-5791-6399

E-mail :iPocc@insti.kitasato-u.ac.jp

#### 18.6 事務管理統括

JGOG 事務局

高橋 幸男

住所 :〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル 4F

TEL :03-5206-1982

FAX :03-5206-1983

E-mail :info@jgog.gr.jp

GOTIC 事務局

森 麻子

住所 :〒350-0451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 5 番地 グランビ II 401

TEL :049-292-9043

FAX :049-292-9048

E-mail :gotic@gotic.jp

#### 18.7 研究支援組織 (別紙 1 参照)

## 19. 参考文献

1. 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん治療ガイドライン 2007年版, 金原出版, 東京 2007
2. 富永祐民、大島明、黒石哲生、青木國雄編. がん統計白書、罹患/死亡/予後, 篠原出版, 東京 1999
3. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974-9.
4. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-59.
5. McGuire WP, et al ; Cyclophosphamide and Cisplatin compared with Paclitaxel and Cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer.; *New Eng. J. Med.* 1996; 334: 1-6.
6. Piccart MJ, et al ; Randomized intergroup trial of Cisplatin Paclitaxel versus Cisplatin Cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results.; *J. Natl. Cancer Inst* 2000; 92: 699-708.
7. Neijt JP, et al ; Exploratory phase III study of Paclitaxel and Cisplatin versus Paclitaxel and Carboplatin in advanced ovarian cancer.: *J. Clin. Oncol* 2000; 18: 3084-92.
8. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-200.
9. Sparano JA. Et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 2008; 358:1663-71
10. Katsumata N et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase III, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ;374:1331-8
11. Dedrick R, Myers C, Bungay P et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1-11.
12. Markman M. Intraperitoneal antineoplastic agents for tumors principally confined to the peritoneal cavity. *Cancer Treat Reviews* 1986; 13: 219-43.
13. McClay EF, Howell SB. A review: intraperitoneal cisplatin in the management of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 36: 1-6.
14. Markman M, Francis P, Rowinsky E, Hoskins W. Intraperitoneal paclitaxel: a possible role in the management of ovarian cancer? *Semin Oncol* 1995; 22: 84-7.
15. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; 97: 845-51.
16. Alberts DS. et al ; Intraperitoneal Cisplatin plus intravenous Cyclophosphamide versus intravenous Cisplatin plus intravenous Cyclophosphamide for stage III ovarian cancer.; *N Eng. J Med* 1996; 335: 1950-5.
17. Markman M. et al ; Phase III Trial of Standard-Dose Intravenous Cisplatin Plus Paclitaxel Versus Moderately High-Dose Carboplatin Followed by Intravenous Paclitaxel and Intraperitoneal Cisplatin in Small-Volume Stage III Ovarian Carcinoma: An Intergroup Study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:1001-7.
18. Armstrong D, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
19. National Cancer Institute. NCI Issues clinical announcement for preferred method of treatment for advanced ovarian cancer. Available at: <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/IPchemotherapyrelease>. Accessed November 6, 2006.
20. Fujiwara K. et al ; First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 637-643



21. Miyagi Y. et al. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin--a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 591-6
22. Fujiwara K. et al. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1-20
23. Nagao S. et al. Combination chemotherapy of intraperitoneal carboplatin and intravenous paclitaxel in suboptimally debulked epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1210-4
24. Fujiwara K. et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer. A Sankai Gynecologic Cancer Study Group study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19;384-7
25. Fujiwara K, et al; Preliminary toxicity analysis of intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous paclitaxel chemotherapy for patients with carcinoma of the ovary, peritoneum, or fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15,426-431
26. Calvert A.H. et al ; Carboplatin dosage : Prospective evaluation of a simple formula based on renal function.; *J.Clin.Oncol* 1989; 7: 1748-56.
27. Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973; 79: 604-5.
28. Nagao S. et al; Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula.*Gynecol Oncol* 2005; 99, 327-33.
29. Bookman M.A; Short-course intravenous prophylaxis for Paclitaxel related hypersensitivity reactions.: *Annals of Oncology* 1997; 8: 611-4.
30. DeMets D.L.. Futility approaches to interim monitoring by data monitoring committees, *Clinical Trials* 2006, 3: 522-529.
31. Fujiwara K, Suzuki S, Ishikawa H, et al. preliminary toxicity analysis of intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous paclitaxel chemotherapy for patients with carcinoma of the ovary, peritoneum, or fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:426-31
32. Huang HQ, Brady MF, Cella D, & Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 387-393.

# プロトコル文書例

## 英語版

iPocc Trial

Intraperitoneal Therapy for Ovarian Cancer with Carboplatin



GOTIC-001 / JGOG-3019

**A RANDOMIZED PHASE II/ III TRIAL OF  
INTRAVENOUS (IV) PACLITAXEL WEEKLY PLUS  
IV CARBOPLATIN ONCE EVERY 3 WEEKS VERSUS  
IV PACLITAXEL WEEKLY PLUS INTRAPERITONEAL  
(IP) CARBOPLATIN ONCE EVERY 3 WEEKS  
IN WOMEN WITH EPITHELIAL OVARIAN, FALLOPIAN  
TUBE OR PRIMARY PERITONEAL CANCER**

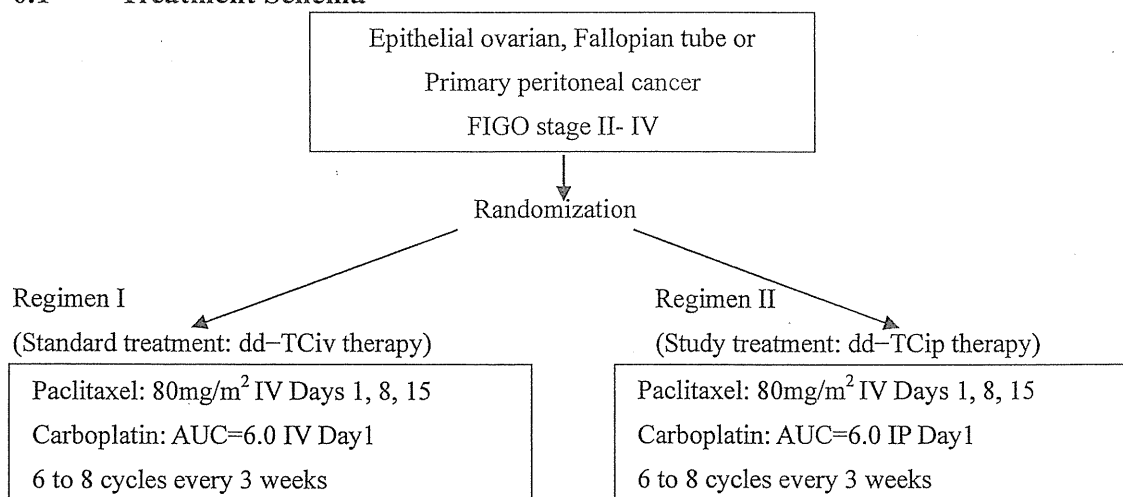
UMIN UMIN000003670

English version 1.0 (2011/08/25)

English version 1.1 (2011/09/12)

## 0 STUDY OVERVIEW

### 0.1 Treatment Schema



### 0.2 Objectives

Phase A: To confirm the feasibility of paclitaxel administered by intravenous (IV) infusion weekly plus concurrent carboplatin administered by intraperitoneal (IP) injection once every 3 weeks (dd-TCip therapy).

Phase B: To compare the efficacy and safety of the following two treatment regimens as first-line chemotherapy in women with epithelial ovarian, Fallopian tube or primary peritoneal cancer.

#### Regimen I (Standard treatment: dd-TCiv therapy)

Paclitaxel administered by IV infusion weekly plus concurrent carboplatin administered by IV infusion once every 3 weeks

#### Regimen II (Study treatment: dd-TCip therapy)

Paclitaxel administered by IV infusion weekly plus concurrent carboplatin administered by IP injection once every 3 weeks

### 0.3 Phase, Target Sample Size, and Endpoint

#### 0.3.1 Phase A (Phase II Trial) Sample size: 120 (phase A)

A decision to move from phase A to phase B will be made independently and comprehensively by the Independent Data Monitoring Committee (IDMC), based on a review of feasibility, including treatment completion rate, hematologic toxicity, non-hematologic toxicity and response rate (in patients who have measurable disease) in both regimens.

When collection of eCRFs is complete for all patients in phase A, the IDMC will meet to review all data, including feasibility and safety data, and will make recommendations to the study chair regarding whether continuation of the study is acceptable. If a decision is made to continue the study, the efficacy data will be evaluated by, and accessible to, the IDMC, and the results will not be made

public. If a decision is made to discontinue the study, all data including efficacy and safety data will be immediately made public. In the transition from phase A to phase B, patient enrollment should be continued without interruption during the evaluation period.

**0.3.2 Phase B (Phase III Trial)** Sample size: 626 (Phase B)  
 Total sample size: 746 (Phase A + Phase B)

Primary Endpoint: Progression-free survival (PFS)

Secondary Endpoints: Overall survival (OS)  
 Tumor response (only in patients with evaluable disease)  
 Incidence of adverse events  
 Treatment completion rate  
 Quality of Life (QOL) assessments  
 Cost-utility analysis

\*Data from the 120 patients in phase A will be included in the final analysis.

\*510 events are necessary for the final analysis.

## 0.4 Patient Selection Criteria

### 0.4.1 Eligibility criteria

- 1) Patients assumed to have a stage II–IV epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer as a pre-surgery diagnosis
- 2) Patients scheduled to undergo laparotomy  
 \*Both optimal and suboptimal patients will be eligible for the study. (Suboptimal patients, as well as those who undergo only exploratory laparotomy, are eligible.)
- 3) ECOG Performance Status: 0-2
- 4) Patients who provide consent for placement of the IP port system, if randomized to Regimen II (Study treatment: dd-TCip therapy)
- 5) Patients expected to receive the first protocol treatment within 8 weeks after the comprehensive staging surgery
- 6) Lab data and clinical examination  
 Data within 28 days before the scheduled date of surgery
 

Neutrophil count	$\geq 1,500 /\text{mm}^3$
Platelet count	$\geq 100,000 /\text{mm}^3$
AST (GOT)	$\leq 100 \text{ IU/L}$
ALT (GPT)	$\leq 100 \text{ IU/L}$
Total bilirubin	$< 1.5 \text{ mg/dL}$
Serum Creatinine	$< 1.5 \text{ mg/dL}$
Electrocardiogram (ECG)	Patients with normal ECG Asymptomatic patients with abnormal ECGs not requiring medical intervention

Neuropathy

(Both motor and sensory)  $\leq$  Grade1 (CTCAE Version 4.0)

- 7) Patients expected to survive longer than 3 months from the start date of the protocol treatment
- 8) Patients aged 20 years and older at the time of tentative registration (with no upper age limit)
- 9) Patients who provide written informed consent for participation in this trial

#### **0.4.2 Exclusion criteria**

- 1) Patients assumed to have a borderline malignancy of the ovary, fallopian tube, or primary peritoneal cancer
- 2) Patients who have received previous chemotherapy or radiation therapy to treat the current disease
- 3) Patients who have a synchronous malignancy or who have been progression-free less than 5 years for a metachronous malignancy (Patients with basal and squamous cell carcinoma of the skin, as well as carcinoma in situ, and intramucosal carcinoma cured by local treatment, are eligible for the study)
- 4) Patients with serious medical complications, such as serious heart disease, cerebrovascular accidents, uncontrolled diabetes mellitus, uncontrolled hypertension, pulmonary fibrosis, interstitial pneumonitis, active bleeding, an active gastrointestinal ulcer, or a serious neurological disorder
- 5) Patients who have had a hypersensitivity reaction to polyoxyethylated or hydrogenated castor oil
- 6) Patients with a pleural effusion requiring continuous drainage
- 7) Patients with an active infection requiring antibiotics
- 8) Patients who are pregnant, nursing or of child-bearing potential
- 9) Patients with clinical symptom(s) of brain metastasis
- 10) Patients for whom completion of this study and/or follow-up is deemed inappropriate for any reason
- 11) Patients with any signs/symptoms of interstitial pneumonia

## 0.5 Registration and Randomization

<Before surgery>

Explanation of the nature of the study to the patient



Obtain written informed consent



Tentative-registration

(Web entry)



<During surgery>

Comprehensive staging surgery (including exploratory laparotomy)



Randomization/Final Registration

(Web entry)



**IP port system placement in patients assigned  
to regimen II (Study treatment: dd-TCip therapy)**



<After surgery>

Patient eligibility confirmation based on a pathological diagnosis



Start of the study treatment

\* If the patient is not proceeding to the final registration or does not receive protocol treatment, please enter the patient data and reasons for not proceeding/not receiving protocol treatment into the Rave system.

## 0.6 Study Duration

Target sample size and Accrual period

Target sample size: Phase A (120 patients)

Phase B (626 patients)

Total sample size: 746 (Phase A + Phase B)

\*Data from the 120 patients in phase A will be included in the final analysis.

Accrual period: May 2010 to April 2013

Follow-up period: Follow-up is until 510 events are observed or until 3 years from the last patient is randomized to the study, whichever comes first.

Consequently, follow-up is estimated to be completed in April 2016.

\*Patients are able to refuse protocol treatment at any time for any reason.

\*Follow-up observation will be continued unless the consent is withdrawn.

## 0.7 Contact Information

### Queries which require a medical opinion

#### Study chair

Keiichi Fujiwara, MD, PhD  
Saitama Medical University International Medical Center Comprehensive Cancer Center,  
Department of Gynecologic Oncology  
Address: 1397-1 Yamane Hidaka-shi, Saitama, 350-1298 Japan  
Tel: +81-42-984-4531 or -4115 (after office hour: +81-42-984-4473)  
Fax: +81-42-984-4741  
E-mail: fujiwara@saitama-med.ac.jp

#### Physician coordinator

Shoji Nagao, MD, PhD  
Saitama Medical University International Medical Center Comprehensive Cancer Center,  
Department of Gynecologic Oncology  
Address: 1397-1 Yamane Hidaka-shi, Saitama, 350-1298 Japan  
Tel: +81-42-984-4531 or -4115 (after office hour: +81-42-984-4473)  
Fax: +81-42-984-4741  
E-mail: s\_nagao@saitama-med.ac.jp

### All other queries

#### iPocc Trial Coordinating Center

Kitasato University Research Center for Clinical Pharmacology,  
Clinical Trials Coordinating Center  
Address: 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642 Japan  
Tel: +81-3-5791-6419 or -6398  
Fax: +81-3-5791-6399  
E-mail: iPocc@insti.kitasato-u.ac.jp



## TABLE OF CONTENTS

<b>0 STUDY OVERVIEW .....</b>	<b>2</b>
<b>1 OBJECTIVES AND ENDPOINTS .....</b>	<b>10</b>
1.1 Objectives .....	10
1.2 Endpoints .....	10
<b>2 BACKGROUND AND RATIONALE .....</b>	<b>11</b>
2.1 Background and rationale for this study .....	11
2.2 Study design.....	15
<b>3 CRITERIA/DEFINITIONS USED IN THIS STUDY .....</b>	<b>16</b>
3.1 Staging .....	16
3.2 Adverse events assessment .....	16
3.3 Tumor response (Only patients with evaluable disease).....	16
<b>4 PATIENT SELECTION CRITERIA.....</b>	<b>16</b>
4.1 Eligibility criteria.....	16
4.2 Exclusion criteria .....	17
<b>5 DRUG INFORMATION .....</b>	<b>18</b>
5.1 Paclitaxel.....	18
5.2 Carboplatin.....	22
5.3 Major adverse reactions associated with IV administration of paclitaxel plus concurrent IP administration of carboplatin .....	25
<b>6 PREPARATION PRIOR TO STUDY START.....</b>	<b>27</b>
6.1 Preparation for surgical procedures .....	27
6.2 Study entry procedures.....	27
6.3 Patient registration .....	28
<b>7 TREATMENT PLAN AND TREATMENT MODIFICATION CRITERIA .....</b>	<b>33</b>
7.1 Protocol treatment.....	33
7.2 Dose calculation.....	33
7.3 Regimen I (Standard treatment: dd-TCiv therapy).....	34
7.4 Regimen II (Study treatment: dd-TCip therapy).....	35
7.5 Criteria for starting protocol treatment [For both Regimen I and II] .....	37
7.6 Dose reduction criteria [For both Regimen I and II].....	38
7.7 Criteria for protocol treatment completion/discontinuation [For both Regimen I and II] .....	39
7.8 Concurrent/supportive therapy [For both Regimen I and II] .....	40
<b>8 OBSERVATIONS AND TEST SCHEDULE.....</b>	<b>43</b>
8.1 The following surveys and examinations must be conducted in accordance with the specified schedule, and the evaluation forms must be filled out.....	43
<b>9 EVALUATION CRITERIA.....</b>	<b>45</b>
9.1 Adverse events.....	45
9.2 Tumor response evaluation .....	47
9.3 Progression-free survival (PFS).....	54
9.4 Survival.....	54
9.5 Performance status (PS).....	54
9.6 Quality of life (QOL) assessment .....	54
9.7 Cost-utility evaluation.....	55

<b>10</b>	<b>DATA REPORTING SYSTEM.....</b>	<b>59</b>
10.1	Informed consent form.....	59
10.2	eCRF (electronic case report form).....	59
<b>11</b>	<b>ADVERSE EVENT REPORTING.....</b>	<b>61</b>
11.1	Adverse events to be reported.....	61
11.2	Reporting time frames.....	61
11.3	SAE reporting duration.....	62
11.4	SAE reporting procedure.....	62
11.5	SAE reports to regulatory authorities.....	64
11.6	Distribution of SAE information using the STUDY WEB-PAGE.....	67
11.7	Compensation for trial-related injury.....	67
11.8	Clinical trials liability insurance.....	67
<b>12</b>	<b>STUDY DURATION.....</b>	<b>68</b>
<b>13</b>	<b>STATISTICAL ANALYSIS.....</b>	<b>68</b>
13.1	Sample size.....	68
13.2	Randomization and stratification factors.....	69
13.3	Statistical analysis.....	69
<b>14</b>	<b>ETHICS.....</b>	<b>72</b>
14.1	Ethical conduct of the clinical trial.....	72
14.2	Patient information and informed consent.....	72
14.3	Patient’s consent.....	73
14.4	Privacy protection and patient identification.....	73
14.5	Compliance with the protocol.....	73
14.6	Approval by the Institutional Review Board (IRB)/Institutional Ethics Committee (IEC).....	74
14.7	Annual renewal of IRB/IEC Approval.....	74
14.8	Changing the content of the protocol.....	74
14.9	Conflicts of interest (COI).....	75
14.10	Financial support.....	75
<b>15</b>	<b>MONITORING AND AUDITING.....</b>	<b>76</b>
15.1	Monitoring of the study.....	76
15.2	Audit.....	78
<b>16</b>	<b>SPECIAL INSTRUCTIONS.....</b>	<b>79</b>
16.1	Central evaluation of tumor response.....	79
16.2	Central pathology review.....	79
<b>17</b>	<b>STUDY REGISTRATION AND PUBLICATION OF FINDINGS.....</b>	<b>79</b>
17.1	Publication of the results of the phase A trial.....	79
17.2	Guidelines on authorship of research papers.....	79
<b>18</b>	<b>RESEARCH ORGANIZATION.....</b>	<b>80</b>
<b>19</b>	<b>BIBLIOGRAPHY.....</b>	<b>82</b>

## Appendix

### Attachment 1: Research Organization

#### **1. Study-specific manuals**

- A. Manuals for IPS insertion procedures and intraperitoneal injection
- B. Flow of serious adverse event reporting
- C-①. STUDY WEB-PAGE Procedure Manual
- C-②. EDC System Procedure Manual
- C-③. iPocc Trial Patient Registration Procedure Manual
- D. Drug ordering, distribution and management system
- E. Request for cooperation for QOL survey

#### **2. Form (as samples)**

- ①. Informed consent documents
- ②. Form A / Form C (REQUEST FORM for Rave USER ADMINISTRATION)
- ③. Patient Registration Form: Emergency Use Only
- ④. eCRFs, iPocc Trial eCRF Completion Manual
- ⑤. SAE REPORT, iPocc SAE REPORT completion Manual
- ⑥. QOL questionnaire
- ⑦. Survey form for costs associated with treatment for patients

#### **3. Guidelines**

- I. Declaration of Helsinki
- II. ECOG PS
- III. CTCAE version 4.0
- IV. RECIST Guidelines version 1.1
- V. Drug Package Insert
- VI. Procedures for hypersensitivity reactions
- VII. ASCO guidelines for the use of G-CSF

# 1 OBJECTIVES AND ENDPOINTS

## 1.1 Objectives

Phase A: To confirm the feasibility of paclitaxel administered by intravenous (IV) infusion weekly plus concurrent carboplatin administered by intraperitoneal (IP) injection once every 3 weeks (dd-TCip therapy).

Phase B: To compare the efficacy and safety of the following two treatment regimens as first-line chemotherapy in women with epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer.

### Regimen I (Standard treatment: dd-TCiv therapy)

Paclitaxel:	80 mg/m <sup>2</sup>	1 hour IV infusion	Days 1, 8, and 15
Carboplatin:	AUC = 6.0	1 hour IV infusion	Day 1

The 3-week period (21 days) is 1 cycle. A total of 6 to 8 cycles will be repeated.

### Regimen II (Study treatment: dd-TCip therapy)

Paclitaxel:	80 mg/m <sup>2</sup>	1 hour IV infusion	Days 1, 8, and 15
Carboplatin:	AUC = 6.0	IP injection	Day 1

The 3-week period (21 days) is 1 cycle. A total of 6 to 8 cycles will be repeated.

## 1.2 Endpoints

### 1.2.1 Phase A (Phase II trial)

In phase A, feasibility, including treatment completion rate (in patients who have measurable disease), hematologic toxicity, non-hematologic toxicity and response rate in the two arms, will be determined independently by an Independent Data Monitoring Committee (IDMC).

When the collection of eCRFs is complete for all patients in phase A, the IDMC will meet to review all data including feasibility and safety data, and will make recommendations to the study chair regarding whether continuation of the study is acceptable.

For transition from the phase A trial to the phase B trial, the committee will make a decision based on the following criteria.

- 1) An unexpectedly high incidence of grade 3 or greater hematologic and/or non-hematologic toxicities observed in dd-TCip therapy compared to dd-TCiv therapy.
- 2) An unexpectedly low response rate observed in dd-TCip therapy compared to dd-TCiv therapy.
- 3) An unexpectedly low treatment completion rate observed in dd-TCip therapy compared to dd-TCiv therapy.

Each criterion is evaluated on the basis of both statistical considerations, based on the odds ratio with a 95% confidence interval, and clinical considerations on whether or not to move to phase B. If all of the criteria (1), (2), and (3) are met, the transition to phase B will be abandoned after review by the IDMC. If any of the criteria are met, the IDMC will have a comprehensive discussion, and may refer to additional criteria, to determine whether or not to move to phase B. If none of the criteria is met, the transition to phase B will be decided after a review by the IDMC.

If a decision is made to continue the study, the efficacy data will be evaluated by and accessible to the IDMC, and the results will not be made public. If a decision is made to discontinue the study, all