

- 吐き気や嘔吐
- 下痢
- 口内や喉の痛み（飲み込みづらくなり、脱水につながる可能性があります）
- 疲労感
- 涙の増加
- 悪寒、発熱
- 立ちくらみやふらふら感
- その他（徐脈、不整脈、水分の貯留、心臓発作、頭痛、腎機能や肝機能の障害、肝不全、血液中の中性脂肪の値の上昇、精神的な混乱、気分変動、皮膚障害（薬剤が投与中に血管から漏れた場合）、以前に放射線療法を受けた部位の皮膚刺激症状、味覚の変化、皮膚の発疹、大腸・すい臓・肺などの炎症、視覚変化（ぼやける、点滅光や暗点が見えるなど）、脳のむくみ、けいれん、肝不全）

ペバシズマブを使用することにより、次のような副作用が起こる可能性があります。

- 鼻づまり、くしゃみ、鼻漏れ
- 咳、口の中や喉の痛み、声変わり、しゃがれ声、咽頭炎
- 息切れ
- 目の機能障害
- 手足のしびれや痛み、めまい、失神
- 体重減少、食欲減退、胸やけ、吐き気や嘔吐、便秘や下痢、脱水
- 寒気、発熱、悪寒
- 疲労感
- 全身の痛み、頭痛、胸痛、腹痛、筋肉痛、関節痛
- かゆみ、発疹、紅斑、皮膚がむける、脱毛、色素沈着、みみず腫れ、皮膚の潰瘍
- 赤血球数（ヘモグロビン値）の減少：貧血

- 白血球数・血小板数の減少：これにより、感染症や出血、生命に危険を及ぼすほどの発熱を引き起こすことがあります。
- 感染症
- 傷の治りが悪くなる（術後の傷の縫合部が開いてしまう、手術でつないだ吻合部の破損など）
- 出血：鼻・歯茎・便・尿・腫瘍・消化管・膣・肺・脳など
- 血圧上昇
- 静脈または動脈の血栓
- アレルギー反応（血圧低下、じんましん、皮膚のむくみ、発汗、喘鳴（呼吸をすると音が鳴る状態）、喉の腫れ、呼吸困難など）
- 肝機能障害
- 大腸の炎症（腫れや赤くなる）
- 小腸や大腸などの臓器や、消化管の閉塞、腸穿孔（腸に穴があくこと）
- 胎児や乳児への影響の可能性（妊娠や授乳はしてはいけません）
- 幼児期の長骨の成長に影響を与える成長板の異変
- 卵巣機能が無くなる事による更年期障害の症状
- 顎の骨の壊死

頻度はたいへん稀だが重い副作用として、次のような副作用が報告されています。

- 壊死性筋膜炎（筋肉を覆っている筋膜に細菌が入り、細胞を壊死させます）
- 血栓性血小板減少性紫斑病（血小板数が減少することにより、紫斑（あおあざ）、出血、けいれん、意識障害、黄疸などの症状が現れます）
- 急性の心疾患、心臓の機能障害（心拍リズム異常、心筋障害、心室細動）、うっ血性心不全
- 心臓や肺や脳その他の臓器に血液を供給する血管をふさぐ血栓、脳卒中

- 気管など管状の器官や、大腸とその他の器官（膀胱や子宮、膣など）の間、尿路（膀胱や腎臓、尿管など）と消化管・膣・皮膚の間、鼻の中に穴があくこと
- 消化管潰瘍
- 生命に関わるような緊急治療を要すアレルギー反応
- ネフローゼ症候群等の腎機能障害や急性の腎不全、腎臓病の兆候として見られる尿中への蛋白質の流出、腎臓の微小血管の損傷または血栓の生成
- 頭痛、混乱、発作および失明などの症状を引き起こす脳の異常変化（可逆性後白質脳症症候群：RPLS）
- ショック、アナフィラキシー様症状
- 間質性肺炎

多くの副作用は、通常その薬を止めると間もなく消えますが、個人差が大きく、ほとんど問題にならないかもしれませんが、生命を脅かすほどの重症になる可能性もあります。また、まだ知られていない副作用が起こる可能性もありますので、臨床試験中は十分に注意して診察を行い、常に検査結果などからあなたの状態を把握するように努め、副作用が起こった場合には速やかに対応いたします。

もし何らかの異常を感じる事があれば、いつでも担当医師、看護師、または臨床試験コーディネーター（CRC）にご相談ください。

8. 臨床試験に参加することの利益と不利益

この臨床試験に参加されることで、あなたに直接的な利益があるかどうかはわかりません。担当医師はこの臨床試験の治療法によって、あなたに強い副作用が起こらずに、がんの進行が抑えられることを期待しているのですが、それはお約束できるものではありません。

この臨床試験のいずれの投与方法にも利点と欠点が考えられます。現在の標準療法であるカルボプラチン、パクリタキセルを使用する投与方法Ⅰ、Ⅲは、他の投与方法と比較すると、

使用経験が多いのでどのような副作用が出現するか予測が立てやすく、副作用の程度も軽い可能性があります。一方で、ベバシズマブを使用する投与方法Ⅱ、Ⅳの方が薬剤を追加することにより更なる効果が期待できるかもしれません。

また、あなたの治療法として、手術が選択肢のひとつであると担当医師が判断していますが、GOG 統計・データセンターが「無作為割付の方法」で、手術を行わない投与方法Ⅰまたは投与方法Ⅱのグループにあなたを割りあてた場合は、腫瘍減量手術を受けられないこととなります。それによって、がんが消えるまでの期間が長くなるのかもしれませんが。あるいは、手術の合併症（手術が原因となって起こる他の病気）の可能性が無くなることによってあなたの生活の質を低下させることなく過ごせるという利点があるのかもしれませんが。しかし、これらはいくまでも小規模な臨床試験の結果や経験から考えられる「もしかしたら」という推測の範囲のものであり、各投与方法の利点と欠点のバランスをはっきりさせるために、この臨床試験を行います。

現時点ではあなたにとって明らかな利益を保証することはできませんが、この臨床試験で明らかになる効果や副作用の情報は、将来あなたと同じ病気に苦しむ多くの患者さまの治療へと役立てられます。

9. その他の治療法

この臨床試験に参加されない場合には、以下のいずれかの方法で治療を行います。治療法を選択するにあたっては、担当医師やご家族と十分に話し合った上で、あなたにとって最も良いと思われる治療法を決めてください。ご質問などがありましたら、いつでも担当医師または CRC にご相談ください。

- ① 現時点での標準的治療法と考えられている、カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法をこの臨床試験に参加しないで受けることもできます。
- ② カルボプラチンとパクリタキセルとベバシズマブの併用療法をこの臨床試験に参加せずに保険診療として受けることも可能です。

- ③ 他の抗がん剤を使用する治療方法もあります。
- ④ その他の臨床試験に参加して、別の化学療法を受けることもできます。
- ⑤ 化学療法による積極的な治療は行なわないという選択もあります。

10. 臨床試験への参加に同意しなくても不利益を受けないこと

この臨床試験への参加は、あなたの自由な意思によって決めることができます。たとえ同意されなくても、治療を受ける上で不利益を受けることは一切ありません。同意しないと、担当医師の機嫌を損ねてしまうのではないかと、これから十分な治療をしてもらえないのではないかと心配されるかもしれませんが、決してそのようなことはありません。

本臨床試験に参加されない場合においても、本臨床試験で実施する同様の治療法か、その他の治療法について担当医師より説明いたします。

11. いつでも同意撤回ができること

この臨床試験への参加はいつでもやめることができます。臨床試験を開始していても、副作用に耐えられないなど、どのような理由でもかまいませんので、遠慮なく担当医師にお話ください。臨床試験の中止の申し出をされた場合でも、その後の診療については責任を持って対応いたします。

ただし、途中で治療や定期的な診察を続けられなくなった場合でも、この臨床試験に関連して臨床試験を中止するまでに集められたあなたの診療と検査の記録については、資料として使用させていただくことをご了承ください。また、途中で臨床試験としての試験治療を中止した場合であっても、その後再発がおこっていないかどうかを定期的に調査させていただくことをご了承ください。

12. 臨床試験に関する情報提供

使用されるお薬（カルボプラチン・パクリタキセルまたはドセタキセル）および治療薬ベ

バシズマブはすでに日本で市販されているお薬です。この臨床試験にご協力いただいている間に、これらの薬に関する新たな重要な情報が得られた場合には、その都度その内容をあなたにご説明し、臨床試験への参加継続の意思を確認させていただきます。

この臨床試験の結果が最終的にわかるのは数年先になります。その際は、担当医師より最終的な臨床試験結果についてご説明させていただきます。

1 3. 臨床試験に関する情報の公開について

この臨床試験について、より詳細な研究計画および研究方法について知りたい場合は、他の参加者の個人情報保護やこの試験の独創性の確保に支障がない範囲内で資料を入手または閲覧することができます。ご希望の場合は、担当医師にご相談ください。

また、この試験は、国立大学附属病院会議が設置している大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN）に臨床試験登録をしています。下記の URL からアクセスし、この試験の経過と結果について調べる事ができます。この臨床試験の UMIN 登録番号は「UMIN000003682」です。

UMIN 臨床試験登録システム：<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

さらに、この臨床試験の実施責任組織である GOG は、米国における臨床試験登録システム（Clinical Trials.gov）にこの臨床試験を登録しています。この臨床試験の ClinicalTrials.gov 番号は「NCT00565851」です。

ClinicalTrials.gov：<http://clinicaltrials.gov/>（英語のサイトです）

なお、場合によってはこの試験の成果により特許権等が生み出される可能性があります、その場合の権利は GOG または研究者に属します。

1 4. プライバシーの保護

_____ 病院は、ヘルシンキ宣言に則り、患者さまの人権を守ることに配慮して臨床試験を行います。臨床試験で得られたデータと診療記録の一部（病理診断報告書と手術経過報告書）は、GOG 本部（米国ペンシルベニア州フィラデルフィア）と GOG 統計データ

センター（米国ニューヨーク州バッファロー）へ報告しますが、氏名などの個人を容易に特定できる情報は含まれていません。（ただし、イニシャル、カルテ番号、生年月日は管理上必要な項目として報告されます。）

この臨床試験が適正に行なわれていることを確認する目的で、GOG-Japan コーディネーティングセンター（北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部：東京都港区白金 5-9-1）のこの臨床試験の担当者が報告書の内容を確認する場合、GOG 本部や NCI（米国国立がん研究所）などの米国政府機関や日本の厚生労働省が臨床試験の実施状況に関する調査を行う場合、またはベバシズマブの製造会社であるジェネンテック社（Genentech）や日本での製造販売会社である中外製薬株式会社から指名された担当者が承認申請資料として使用する目的で施設調査を行う場合、あるいは GOG-Japan として指名された担当者が監査を実施する場合には、これらの担当者があなたの診療記録の一部を見ることがあります。いずれの場合においても、患者さまのプライバシーの保護については十分に配慮いたします。

この臨床試験の最終的な結果は米国の学会や医学会誌で公表される予定ですが、結果は患者さま約 900 人の情報をまとめた形で報告されます。したがって、あなたのお名前など個人を特定する情報が公開されることは決してありません。日本からこの臨床試験に参加していただく約 50 人の患者さまに関する結果が発表される時も同様に、あなたの個人情報も公開されることはありません。

しかしながら、あなたがこの同意書に署名することで、担当医師以外にも上記の人々があなたの診療記録等を見ることを許可することになります。この点についてはご了承ください。

15. 臨床試験参加にかかる費用と補償について

この臨床試験に参加していただくことで、あなたに参加協力費として金銭的なお支払いをすることは原則ありません。

化学療法（パクリタキセルまたはドセタキセルとカルボプラチン、ベバシズマブ）の薬代、検査料金と CT や MRI などの画像診断や副作用に対する薬剤費、診察料や入院費は通常の保

険診療と同じ扱いになります。したがって、この臨床試験に参加している期間の医療費・入院費の一部（通常 30%）は、通常の医療費の支払いと同様に自己負担となります。また、通院のための交通費などもご自身に負担していただくことになります。

この臨床試験によって身体や精神に障害がおきた場合、それに対する金銭的な補償は、原則として行われません。ただし、何らかの障害が起きた場合には、速やかに適切な処置と治療により対応させていただきます。その際の医療処置にかかる費用は、健康保険の適応となります。

なお、2013年11月に日本において卵巣がんに対するベバシズマブの適応が承認され、保険収載されるまで、この試験は「先進医療」として実施していました。現在は保険診療としてベバシズマブを含むこの試験の治療を受けることができるようになったため、「先進医療」ではなくなりました。これにより、ベバシズマブ治療に関する医療費の計算方法が変わりました。これまでベバシズマブは米国国立がん研究所（NCI）からの無償提供を受け、ベバシズマブ治療の際に必要な点滴注射の処置代金等のみ、一部自費診療でご負担いただいていた。201●年●月以降はベバシズマブの薬代を含め、すべて通常の医療費の支払いと同様に[一部（通常 30%）自己負担]に変更となります。

【2013年11月以前にこの試験の治療を開始した患者さま】

保険診療へ変更になることに伴い、自己負担が増額する分を補てんする目的で1ヶ月あたり40,000円（ベバシズマブ投与が行われた月のみ）を「負担軽減費」としてお支払いいたします。これ以外には「参加協力費」等の金銭的なお支払いをすることはありません。「負担軽減費」はこれまでの自己負担額から増額する分を賄うためにお渡しするものですが、税法上の雑所得にあたります。雑所得が年間で総額20万円を超えた場合は、確定申告が必要となります。負担軽減費は、あなたの指定する金融機関の口座に振り込みますので、受け取りを希望される場合は、金融機関の情報をお知らせください。

16. この臨床試験の倫理的な審査について

この臨床試験の内容は、国内外の多くの医学専門家によって十分に検討されています。

病院内の臨床試験審査委員会において、患者さまの権利と健康を守ることへの配慮がなされていることが確認され、この臨床試験実施について承認を得ています。臨床試験に関わるすべての担当者は、患者さまの人権保護に十分に配慮して対応いたします。

なお、2009年4月1日以降開催される臨床試験審査委員会の手順書、委員名簿、委員会の議事録要旨等の情報はすべて公開されることになりましたので、お知りになりたい場合は、臨床試験管理室までお問い合わせください。なお、これらの情報については当院ホームページ上でも掲載しておりますのでご参照ください。

- ・名称 : _____ 病院 臨床試験審査委員会
- ・設置者 : 病院長 _____
- ・所在地 : _____
- ・ホームページアドレス : <http://> _____

17. この臨床試験の資金源と利益相反について

この臨床試験は、米国 GOG より研究資金の提供を受けています。その研究費は GOG-Japan として第三者的な管理がなされ、会議や監査など GOG-Japan 運営のために使用されており、担当医師や病院に対して個別に配分されるものではありません。2012年4月以降、日本国内では、厚生労働省より、厚生労働省科学研究費補助金として研究費の提供を受けています。この研究費は各病院に配分され、この臨床試験で必要な経費の一部に使用されます。2013年11月以前にこの試験に参加された患者さまにお渡しする「負担軽減費」もこの研究費から支払います。

利益相反とは、公の立場での責務と、個人的な利益が対立する状況を言います。例えば、この臨床試験の担当医師はその責務として、ベバシズマブの有効性と安全性を公平な目で評価しなければなりません。担当医師がベバシズマブを製造・販売する製薬企業の株を大量に保有したり、多額の寄付金を受けていたりする場合には、製薬会社の利益が医師自身の利

益にもつながることになり、薬剤の評価に影響を与えるのではないかと疑われるおそれがあります。

病院の医師や GOG-Japan コーディネーティングセンターの担当者など、この臨床試験に関わるすべてのスタッフは、所属機関の規定に則り、利益相反審査委員会または倫理審査委員会などの審査を受け、上記のような問題となる利益相反の状態ではないことを確認されています。さらに、この臨床試験の結果を公表する際には、発表者となるすべての研究者の利益相反について、「この試験の結果が研究者の個人的な利益に結びつく状況にないか」という観点から、再度確認が行われます。

18. 試験責任医師と患者さま対応窓口の連絡先

この説明書の中に、わからない言葉や、もう一度詳しく聞きたいと思うことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師あるいは臨床試験コーディネーター（CRC）に質問してください。なお、GOG が作成した患者さま用の説明文書（英語）を翻訳した「対訳版」にも目を通していただき、わかりにくい点がありましたら、何でもお尋ねください。

この臨床試験の責任医師の連絡先は、次のとおりです。

試験責任医師

氏名 _____

連絡先（所属） _____ 科 _____ (職名) _____

電話番号 _____

患者さまの人権に関してご質問がある場合やこの臨床試験に関する不満がある場合、あるいはこの臨床試験による健康被害が発生した場合は、当院の患者さま対応窓口へご相談ください。

患者対応窓口

氏名 _____

連絡先（所属） _____

電話番号 _____

十分に考えた上で、この臨床試験に参加していただける場合には、GOG用と日本用の二種類の同意書に署名と日付を書いて担当医師にお渡してください。担当医師が署名した後に、あなたの控え用として同意書のコピーをお渡しいたします。

この説明書をよく読んでいただき、臨床試験に参加していただけるかどうか、ご検討いただければ幸いです。

同意書

病院
病院長 殿

私は、

プラチナ感受性の再発卵巣がん、原発性腹膜がんおよび卵管がんに対する二次的腫瘍減量手術の有効性、およびカルボプラチンとパクリタキセル（またはゲムシタビン）の併用療法にベバシズマブを併用維持療法として使用した場合の有効性を検討するランダム化第Ⅲ相比較臨床試験

に参加することに同意します。

以下の項目について口頭と文書により説明を受け、自らの意思でこの臨床試験に参加します。

1. この説明文書の目的
2. 臨床試験の説明
3. 臨床試験への参加は自由意思であること
4. 同意について
5. この臨床試験の目的
6. この臨床試験に参加する期間と予定の患者数
7. この臨床試験の内容（病気とその治療法について、ベバシズマブについて、投与方法の決め方について、臨床試験の内容について、臨床試験中の検査について、プレパラートの提出について、予期される副作用と対応）
8. 臨床試験に参加することの利益と不利益
9. その他の治療法
10. 臨床試験への参加に同意しなくても不利益を受けないこと
11. いつでも同意撤回ができること
12. 臨床試験に関する情報提供
13. 臨床試験に関する情報の公開について
14. プライバシーの保護
15. 臨床試験参加にかかる費用と補償

16. この臨床試験の倫理的な審査、臨床試験審査委員会に関する情報の公開
17. この臨床試験の資金源と利益相反について
18. 試験責任医師と患者さま対応窓口の連絡先
19. GOG が作成した説明文書 (英語) の翻訳版にも目を通すこと
20. 説明書ならびに同意書の写しをもらうこと
21. その他
22. 負担軽減費の支払いについて (2013 年 11 月以前にこの試験に参加された患者さまが対象です)

年 月 日

患者さま氏名 (自署) 日付 (同意年月日)

年 月 日

代諾者 (又は法的代理人) 氏名 日付 (同意年月日) 患者との関係
 [必要時のみ記載] (自署)

上記の試験について私が十分に説明を行ない、同意が得られたことを確認し、説明書ならびに同意書の写しをお渡ししました。

年 月 日

担当医師名 (自署) 日付 (説明年月日) 日付 (同意書受領年月日)

年 月 日

協力者名 日付 (説明年月日)
 [補足説明時のみ記載] (自署)

IV. 文献

7.0 STUDY PARAMETERS7.1 Observations and Tests(08/04/08) (06/22/09)(03/15/10)(10/01/12)

The following observations and tests are to be performed and recorded on the appropriate form(s). See Section 7.2 for the stained pathology slide requirements to confirm eligibility for GOG-0213 and Section 7.31 for the specimen requirements for translational research.

Observations and Tests	Pre-Treatment		During Chemotherapy Phase			During Maintenance/Surveillance Phase (Patients on Arm II, IV, VI, and VIII only)		
	Prior to Surgery	Prior to chemotherapy	Weekly	Prior to Each Course (q 3 wks)	Prior to Every Other Course (q 6 weeks)	Prior to Every Course (q 3 wks)	Prior to Every Other Course (q 6 weeks)	Q 3 Months x 8 then q 6 Months All Patients
History & Physical	1	1		X			X	
Blood pressure*	1	1	2	X		X	X	
Toxicity Assessment				X			X	
CBC/Differential/ Platelets	3	3	X	4		4		
Urine pregnancy test in women of child-bearing potential	3							
Urine Protein-Creatinine Ratio (UPCR)*	3,5	3, 5			6		6	
Serum Creatinine	3	3		4			4	
Bilirubin, SGOT/AST, Alkaline Phosphatase	3	3		4			4	
Ca/PO4/Mg		3		7			7	
Serum CA-125 Level	1	1		4,13			4,13	13
PT/PT INR/PTT*	3	3		8			8	
Audiogram		9						
EKG	1	1						
Radiographic Tumor Measurement	1,10	1, 10			See footnote 11c,d)			11
Chest X-Ray	1,12	1, 12						
QOL Survey	X,14	X, 14			14		14	14
Incision Check*		X	15					

* Required only for patients who were enrolled prior to August 29, 2011 as well as those enrolled after this date electing to receive bevacizumab.

1. Must be obtained within 28 days of first treatment. For those patients randomized to cytoreductive surgery, these observations are repeated prior to initiating chemotherapy.



Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial

Bradley J Monk, Andrés Poveda, Ignace Vergote, Francesco Raspagliesi, Keiichi Fujiwara, Duk-Soo Bae, Ana Oaknin, Isabelle Ray-Coquard, Diane M Provencher, Beth Y Karlan, Catherine Lhommé, Gary Richardson, Dolores Gallardo Rincón, Robert L Coleman, Thomas J Herzog, Christian Marth, Arijia Brize, Michel Fabbro, Andrés Redondo, Aristotelis Bamias, Marjan Tassoudji, Lynn Navale, Douglas J Warner, Amit M Oza

Summary

Background Angiogenesis is a valid target in the treatment of epithelial ovarian cancer. Trebananib inhibits the binding of angiopoietins 1 and 2 to the Tie2 receptor, and thereby inhibits angiogenesis. We aimed to assess whether the addition of trebananib to single-agent weekly paclitaxel in patients with recurrent epithelial ovarian cancer improved progression-free survival.

Methods For this randomised, double-blind phase 3 study undertaken between Nov 10, 2010, and Nov 19, 2012, we enrolled women with recurrent epithelial ovarian cancer from 32 countries. Patient eligibility criteria included having been treated with three or fewer previous regimens, and a platinum-free interval of less than 12 months. We enrolled patients with a computerised interactive voice response system, and patients were randomly assigned using a permuted block method (block size of four) in a 1:1 ratio to receive weekly intravenous paclitaxel (80 mg/m²) plus either weekly masked intravenous placebo or trebananib (15 mg/kg). Patients were stratified on the basis of platinum-free interval (≥ 0 and ≤ 6 months *vs* > 6 and ≤ 12 months), presence or absence of measurable disease, and region (North America, western Europe and Australia, or rest of world). The sponsor, investigators, site staff, and patients were masked to the treatment assignment. The primary endpoint was progression-free survival assessed in the intention-to-treat population. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT01204749, and is no longer accruing patients.

Findings 919 patients were enrolled, of whom 461 were randomly assigned to the trebananib group and 458 to the placebo group. Median progression-free survival was significantly longer in the trebananib group than in the placebo group (7.2 months [5.8–7.4] *vs* 5.4 months [95% CI 4.3–5.5], respectively, hazard ratio 0.66, 95% CI 0.57–0.77, $p < 0.0001$). Incidence of grade 3 or higher adverse events was similar between treatment groups (244 [54%] of 452 patients in the placebo group *vs* 258 [56%] of 461 patients in the trebananib group). Trebananib was associated with more adverse event-related treatment discontinuations than was placebo (77 [17%] patients *vs* 27 [6%], respectively) and higher incidences of oedema (294 [64%] patients had any-grade oedema in the trebananib group *vs* 127 [28%] patients in the placebo group). Grade 3 or higher adverse events included ascites (34 [8%] in the placebo group *vs* 52 [11%] in the trebananib group), neutropenia (40 [9%] *vs* 26 [6%]), and abdominal pain (21 [5%] *vs* 22 [5%]). We recorded serious adverse events in 125 (28%) patients in the placebo group and 159 (34%) patients in the trebananib group. There was a difference of 2% or less in class-specific adverse events associated with anti-VEGF therapy (hypertension, proteinuria, wound-healing complications, thrombotic events, gastrointestinal perforations), except bleeding, which was more common in the placebo group than in the trebananib group (75 [17%] *vs* 46 [10%]).

Interpretation Inhibition of angiopoietins 1 and 2 with trebananib provided a clinically meaningful prolongation in progression-free survival. This non-VEGF anti-angiogenesis option for women with recurrent epithelial ovarian cancer should be investigated in other settings and in combination with additional agents. Although oedema was increased, typical anti-VEGF associated adverse events were not prominent.

Funding Amgen.

Introduction

Ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers, collectively known as epithelial ovarian cancer, are the most lethal gynaecological cancers with more than 150 000 deaths worldwide.¹ Despite high response rates to first-line platinum and taxane-based chemotherapy, the risk of recurrence remains high, and most patients die after relapse.² Because most epithelial ovarian cancer is characterised by genomic instability,³ without identifiable

molecular targets, research into improving systemic treatment has recently focused on the tumour microenvironment, with angiogenesis as an important target. Angiogenesis is controlled by growth factors that have key roles in epithelial ovarian cancer, notably VEGF, platelet-derived growth factor, fibroblast growth factor, and the angiopoietin–Tie2 receptor complex. These are central to the complex molecular pathways within the tumour microenvironment and are ideal therapeutic targets.²

Lancet Oncol 2014; 15: 799–808

Published Online

June 18, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70244-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70244-X)

See Comment page 776

Creighton University School of Medicine and University of Arizona Cancer Center at St Joseph's Hospital, Phoenix, AZ, USA (B J Monk MD); Fundacion Instituto Valenciano de Oncologia, Valencia, Spain (A Poveda MD); University Hospital Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgium (I Vergote MD); Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy (F Raspagliesi MD); Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka-Shi, Japan (K Fujiwara MD); Samsung Medical Center, Seoul, South Korea (D-S Bae MD); Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain (A Oaknin MD); Université Lyon-I, Centre Léon Bérard, Lyon, France (I Ray-Coquard MD); Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada (D M Provencher MD); Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA (B Y Karlan MD); Gustave Roussy, Villejuif, France (C Lhommé MD); Cabrini Hospital, Malvern, VIC, Australia (G Richardson MD); Instituto Nacional de Cancerologia, Mexico City, Mexico (D Gallardo Rincón MD); University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA (R L Coleman MD); Columbia University Medical Center, New York, NY, USA (T J Herzog MD); Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria (C Marth PhD); Riga Eastern Clinical University Hospital, Riga, Latvia (A Brize MD);

Regional Cancer Institute
Montpellier, Montpellier,
France (M Fabbro MD);
University Hospital La Paz,
Madrid, Spain (A Redondo MD);
Alexandra Hospital,
Department of Clinical
Therapeutics, National and
Kapodistrian University of
Athens, Athens, Greece
(A Bamias PhD); Amgen,
Uxbridge, UK (M Tassoudji MS);
Amgen, Thousand Oaks, CA,
USA (L Navale MS,
D J Warner MD); and Princess
Margaret Cancer Centre,
Toronto, ON, Canada
(A M Oza MD)

Correspondence to:
Prof Bradley J Monk, Division of
Gynecologic Oncology,
Department of Obstetrics and
Gynecology, Creighton
University School of Medicine at
St Joseph's Hospital and Medical
Center, University of Arizona
Cancer Center, Phoenix,
AZ 85013, USA
bradley.monk@chw.edu

Ovarian cancer is unique compared with other solid tumours because anti-VEGF therapy alone slows tumour progression, shrinks metastatic lesions, and reduces malignant effusions such as ascites.⁴⁻⁶ When added to first-line chemotherapy,⁷⁻⁹ used in maintenance,¹⁰ or added to chemotherapy at recurrence,¹¹⁻¹³ inhibition of the VEGF pathway significantly prolongs progression-free survival (hazard ratio [HR] 0.48–0.84). Angiogenesis is a complex process that includes many pro-angiogenic and anti-angiogenic factors. However, VEGF pathway inhibition has been a major component of several agents approved by the US Food and Drug Administration (FDA; eg, bevacizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, aflibercept, cabozantinib, and regorafenib) to treat various solid tumours including colon, lung, brain, liver, medullary thyroid, soft-tissue carcinoma, gastrointestinal stromal tumours, kidney cancers, and soft-tissue sarcomas. Although clinically active, these drugs are associated with typical side-effects of anti-VEGF treatment, including hypertension, thrombosis, emboli, bleeding, impaired wound healing, proteinuria, bowel perforation, and CNS disorders. In epithelial ovarian cancer, treatment discontinuation because of these adverse events occurs in as many as a third of patients.¹⁰

Ang1 (angiopoietin-1) and Ang2 (angiopoietin-2) interact with the Tie2 receptor, which is expressed on endothelial cells, to mediate vascular remodelling in a signalling pathway that is distinct from the VEGF axis. Trebananib (formerly known as AMG 386; Amgen, Thousand Oaks, CA, USA) is a peptide-Fc fusion protein (or peptibody) that acts by binding both Ang1 and Ang2, thereby preventing their interaction with the Tie2 receptor.¹⁴ Trebananib has shown antiangiogenesis activity in preclinical models of ovarian cancer,¹⁴ single-agent activity in relapsed epithelial ovarian cancer in a phase 1 study,¹⁵ and prolonged progression-free survival in a randomised phase 2 trial in recurrent epithelial ovarian cancer.¹⁶ Trebananib has a toxicity profile that is distinct from that of VEGF pathway inhibitors; oedema is reported as the most significant toxicity.¹⁷ Here we report the results of Trebananib in Ovarian Cancer-1 (TRINOVA-1), a phase 3 trial investigating the addition of trebananib to single-agent weekly paclitaxel. Weekly paclitaxel was chosen as the chemotherapy backbone for this clinical trial because it is an accepted standard-of-care option, and because both drugs are dosed every week. Moreover, it has been shown that weekly paclitaxel is active even after failure of previous taxane treatment.¹⁸

Methods

Study design and participants

This randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial was done between Nov 10, 2010, and Nov 19, 2012. Women 18 years or older with epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian tube cancer who had radiographic evidence of disease progression either on or after their last dose of previous

chemotherapy were eligible; we used a modified version of Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1¹⁹ that allowed patients with non-measurable but evaluable disease (visible tumour) to enter the trial (appendix). Other eligibility criteria included having one previous platinum-based chemotherapeutic regimen for management of primary disease and up to two additional cytotoxic regimens for management of recurrent or persistent disease. Previous anti-angiogenic therapy (eg, bevacizumab) was allowed, but previous maintenance or consolidation treatment with single-agent paclitaxel was not. A performance status score of 0 or 1, normal end-organ function and blood pressure, and life expectancy of 3 months or more were required. Additionally, patients were required to have adequate haematological function (absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9$ cells per L; platelet count greater than 100×10^9 and less than or equal to 850×10^9 cells per L; and haemoglobin ≥ 90 g/L), adequate renal function (creatinine clearance >40 mL/min per 24 h and urinary protein ≤ 300 mg/L or $\leq 1+$ on dipstick), adequate hepatic function (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase $\leq 2.5 \times$ upper limit of normal [ULN], or $\leq 5 \times$ ULN if liver metastases were present, and total bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN), partial thromboplastin time or activated partial thromboplastin time $\leq 1.5 \times$ ULN (with international normalised ratio ≤ 1.5); albumin ≥ 28 g/L; and generally well controlled blood pressure (systolic ≤ 140 mm Hg; diastolic ≤ 90 mm Hg; use of antihypertensive drugs was allowed).

We excluded patients with a platinum-free interval greater than 12 months, platinum-refractory patients (recurrence or progression during the first six cycles or less than 6 months after the beginning of the first-line platinum-based chemotherapy), and those with borderline, mucinous, or clear-cell histologies. We also excluded patients if they had history of arterial or venous thromboembolism within the past 12 months; clinically significant bleeding within 12 months; non-healing wound, ulcer, or fracture; CNS metastasis; known active or continuing infection within 14 days (except uncomplicated urinary tract infection); unresolved grade 2 or higher toxicity from previous systemic therapy; peripheral neuropathy grade 1 or higher; history of previous cancer (except adequately treated non-melanomatous skin cancer or lentigo maligna, adequately treated cervical carcinoma, or if treated with curative intent and with no known active disease for ≥ 3 years before randomisation); positive HIV or hepatitis C test; active hepatitis B infection; history of interstitial lung disease; higher than average risk of bowel perforation; or any other uncontrolled concurrent illness or history of a condition that may interfere with interpretation of the study results. The appendix shows additional details about inclusion and exclusion criteria. The protocol was approved by each centre's independent ethics committee, and all patients provided written informed consent.

See Online for appendix

Randomisation and masking

We randomly assigned patients to receive either placebo or trebananib in a 1:1 ratio, using a permuted block method (block size of four). We enrolled patients with a computerised interactive voice response system. The randomisation sequence was generated at Amgen by a statistician who had no access to study data and was not involved in the analysis. Access to the randomisation sequence was restricted throughout the study. Patients were stratified on the basis of platinum-free interval (≥ 0 and ≤ 6 months *vs* > 6 and ≤ 12 months), presence or absence of measurable disease, and region (North America, western Europe and Australia, or rest of world). Platinum-free interval was defined as the time from last dose of the most recent platinum agent until the first date of disease progression. Radiographically documented disease progression, either on or after the last chemotherapy regimen before study entry, was required for study eligibility. Radiographic progression for the purposes of documenting platinum-free interval was not required. Upon enrolling a patient with the interactive voice response system, site staff received a patient identification number that was also used for dose dispensation. Upon a patient's visit to the study site, staff called the interactive voice response system and were informed what masked trebananib or placebo box should be prepared and given. This was a double-blind trial; all site staff, investigators, pharmacists, patients, and study team personnel (including the study statisticians) were masked to the treatment assignments. In view of the level of masking, we did not prespecify or do an assessment of the success of masking.

Procedures

Patients received weekly 80 mg/m² intravenous paclitaxel (3 weeks on and 1 week off) and either weekly intravenous placebo or weekly 15 mg/kg intravenous trebananib. Protocol-directed treatment was continued until progression per modified RECIST 1.1,¹⁹ toxic effects, or withdrawal of consent. If patients discontinued one component of their treatment (either paclitaxel, or placebo and trebananib) for reasons other than disease progression or withdrawal of consent, they could continue treatment with the other component of their treatment.

Dose modifications to paclitaxel were based on attributed toxic effects (appendix). Dose modifications to paclitaxel were based on attributed toxic effects and included a reduction in dose of 15 mg/m² per level (appendix). Dose reductions for trebananib or placebo were not permitted, but either was discontinued for grade 3 or higher oedema and withheld for other grade 3 or higher treatment-related toxic effects until it resolved to grade 1 or lower (appendix). Paclitaxel or trebananib and placebo were discontinued if treatment delay because of toxic effects lasted more than 28 days consecutively.

Disease was assessed with CT or MRI of at least the chest, abdomen, and pelvis before cycle 1, every 8 \pm 1 week for 2 years from the time of randomisation, and then every 6 \pm 1 month thereafter. Imaging was evaluated by the investigator per RECIST 1.1¹⁹ with modifications for radiographic response and radiographic disease progression (ascites and pleural and pericardial effusions were not counted as non-measurable lesions because these are known side-effects of trebananib). Tumour markers (specifically cancer antigen 125 [CA-125]) did not contribute to the assessment of disease response and progression.

We detected binding anti-trebananib antibodies using a Biacore 3000 immunoassay (GE Healthcare Life Sciences, Pittsburgh, PA, USA), and for antibody neutralising activity against trebananib using an electrochemiluminescent receptor-binding assay (appendix). To be deemed positive for neutralising antibodies, a patient had to test positive for binding antibodies that showed neutralising activity at the same timepoint. For patients with neutralising antibodies, attempts were made to assess immunogenicity every 3 months until the antibodies returned to baseline or became negative. Antibody analysis included all patients with a baseline and post-baseline sample.

We assessed patient-reported outcomes with the Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovary (FACT-O) questionnaire and the FACT-O ovarian cancer-specific subscale.²⁰ Health utility states were assessed with the EuroQol EQ-5D and EQ-5D visual analogue scale questionnaires. Questionnaires were completed before study drug (trebananib, placebo, or paclitaxel) infusion and clinical assessments on day 1 of weeks 1, 5, 9, 13, 17, and every 8 weeks thereafter for 2 years; then every 6 months, and at the final safety follow-up visit. Completion rates and summary statistics over time were generated for all instruments.

We monitored toxic effects during the treatment phase and reported them with the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0.²¹ An independent data monitoring committee external to the sponsor (appendix) did regular safety analyses, and reviewed study adverse events and serious adverse events throughout the treatment phase of the study.

Outcomes

The primary endpoint was progression-free survival, defined as time from randomisation to radiographic disease progression per modified RECIST 1.1,¹⁹ or death from any cause. The key secondary endpoint was overall survival (defined as time from randomisation to death); other secondary endpoints included proportion of patients achieving an objective response as per modified RECIST 1.1, proportion of patients showing a CA-125 response as per Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) criteria,²² patient-reported outcomes, and incidence of adverse events. The appendix shows additional secondary endpoints specified by the protocol.

Statistical analysis

We calculated a sample size of 900 patients, followed up until at least 510 patients had disease progression or died, would be needed to provide 90% statistical power to detect a 33% reduction in the hazard of progression or death and 85% power to detect a 28% reduction in the hazard of death, while limiting the overall two-sided type I error to 5%. Patients alive and progression-free at the time of this analysis were censored at the last evaluable radiological assessment before the data cutoff date. Events of radiographic progression per modified RECIST 1.1¹⁹ that arose after initiation of subsequent anticancer therapy were not deemed events. Any patients who began

new treatment were censored at the last assessable tumour assessment, as were any patients who discontinued treatment for reasons other than disease progression. We assessed progression-free survival and overall survival for the intention-to-treat population, and did log-rank tests, stratified by randomisation factors, on all patients assigned to treatment. We estimated HRs

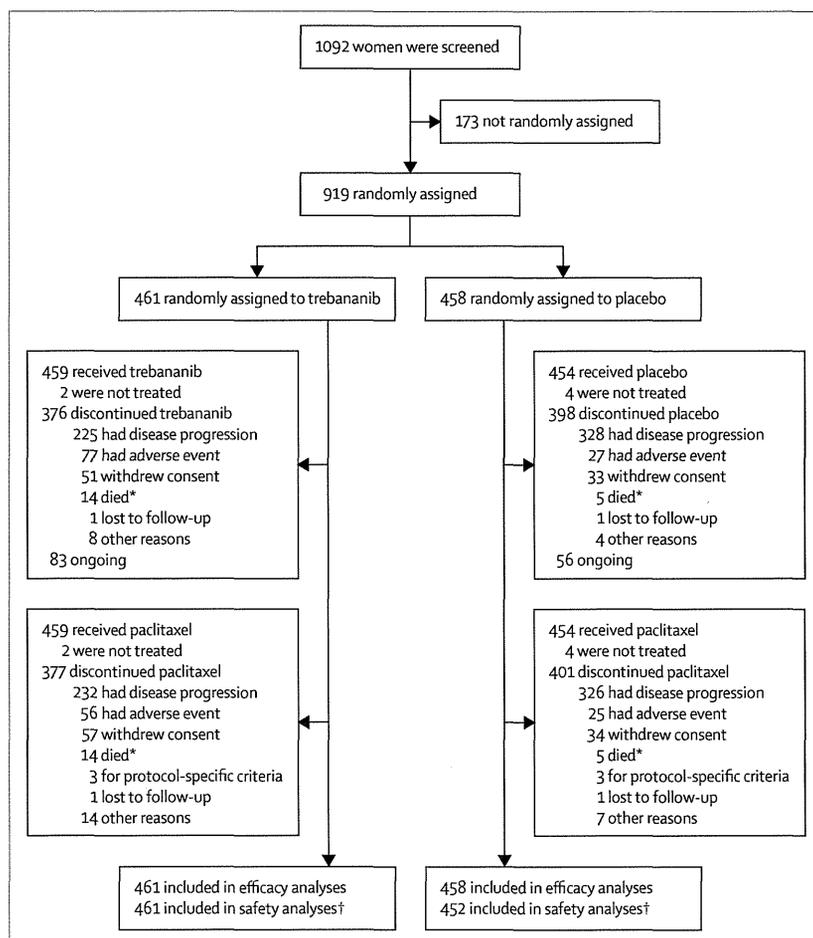


Figure 1: Trial profile

*p=0.06 (χ^2 test; 95% CI -0.1 to 4.2) for the difference in number of deaths between groups. Five (1%) patients in the placebo group died; deaths were due to dyspnoea, cardiac arrest, mesenteric occlusion, ileus, and cardiorespiratory arrest. 14 (3%) patients in the trebananib group died; deaths were due to small intestinal obstruction, cardiac arrest, general physical health deterioration, cardiopulmonary failure, hypotension, generalised oedema, metastases to peritoneum, ovarian cancer (three cases), abdominal pain, septic shock, cardiorespiratory arrest, and subileus. The deaths due to general physical health deterioration, metastases to peritoneum, ovarian cancer, cardiorespiratory arrest, and subileus were attributed by the investigator to disease progression. The case of subileus happened 31 days after the last dose of trebananib; per the protocol and statistical analysis plan, we did not regard this as an on-treatment adverse event. However, the study site marked this event as the reason for cessation of trebananib and hence, we recorded this event as an on-treatment death. †In the placebo group, two patients accidentally received trebananib (one dose in one patient; two doses in the other patient). For the safety analysis, those patients were assigned on an as-treated basis (as per statistical analysis plan) to the trebananib group.

	Placebo group (N=458)	Trebananib group (N=461)
Age (years)	59 (50-65)	60 (51-66)
Race		
White	363 (79%)	387 (84%)
Asian	82 (18%)	58 (13%)
Black	7 (2%)	6 (1%)
Other	6 (1%)	10 (2%)
GOG performance status		
0	252 (55%)	259 (56%)
1	205 (45%)	200 (43%)
2	1 (<1%)	2 (<1%)
Primary tumour type		
Ovarian cancer	419 (91%)	423 (92%)
Primary peritoneal carcinoma	24 (5%)	24 (5%)
Fallopian tube cancer	15 (3%)	14 (3%)
Histological type		
Serous	388 (85%)	385 (84%)
Endometrioid	26 (6%)	29 (6%)
Undifferentiated	10 (2%)	15 (3%)
Transitional	2 (<1%)	4 (1%)
Other	32 (7%)	28 (6%)
Histological grade		
Well differentiated	31 (7%)	24 (5%)
Moderately differentiated	84 (18%)	69 (15%)
Poorly differentiated	256 (56%)	274 (59%)
Unknown	87 (19%)	94 (20%)
Previous lines of treatment		
1	172 (38%)	190 (41%)
2	172 (38%)	174 (38%)
3	114 (25%)	94 (20%)
4*	0 (0%)	2 (<1%)
Not available	0 (0%)	1 (<1%)
Platinum-free interval†		
≤6 months	245 (53%)	235 (51%)
>6 and ≤12 months	212 (46%)	223 (48%)
Primary platinum refractory	1 (<1%)	3 (1%)
Previous anti-angiogenic treatment	37 (8%)	35 (8%)
Measurable disease at baseline	433 (95%)	435 (94%)
Region		
North America	91 (20%)	93 (20%)
Western Europe and Australia	189 (41%)	193 (42%)
Rest of the world	178 (39%)	175 (38%)

Data are n (%) or median (IQR). GOG=Gynecologic Oncology Group. *Protocol deviations. †According to most recent platinum-based treatment.

Table 1: Demographic and baseline characteristics

with stratified Cox models,²³ assuming proportionality. We assessed non-proportionality by comparing, at the 5% level, the standardised Martingale residuals over time to a normal distribution (comparison result $p=0.167$).²⁴ The primary analysis was planned after 510 or more patients had progressed or died. Analysis of overall survival was conditional on seeing a significant difference in progression-free survival between groups; thereafter interim overall survival was planned at the time of 300 deaths or more, and primary survival analysis planned at the time of 600 deaths. All reported p values were two-sided. Analyses of all other efficacy and patient-reported outcomes endpoints are descriptive.

We assessed proportion of patients achieving an objective response for randomly assigned patients who had one or more measurable lesion per RECIST 1.1 at baseline; CA-125 response per GCIG was assessed for randomly assigned patients who had CA-125 concentration twice the ULN or greater at baseline. We calculated the incidence of adverse events for patients who received one or more doses of trebananib or paclitaxel and summarised incidence by actual treatment received.

The patient-reported outcomes analysis included all randomly assigned patients with a patient-reported outcome baseline assessment. For quality-of-life analyses, a pattern-mixture model was used to provide an estimate (and 95% CIs) of whether the change in the FACT-O or FACT-O OCS over time differed between treatment groups, adjusting for the drop-out patterns observed. The pattern-mixture model (with patients grouped into patterns according to their last completed patient-reported outcome assessment) incorporates patient treatment discontinuation. By stratifying data into groups based on the drop-out patterns, pattern-mixture models account for the missing not-at-random patient-reported outcomes data.

Statistical analyses were done with SAS (version 9.2). This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01204749.

Role of the funding source

The funder developed the protocol in collaboration with the study's steering committee chairperson, BJM. The funder collected and collated the data. Employees of the funder and coauthors LN and MT did the statistical analysis. The funder employees and coauthors LN, MT, and DJW contributed to the interpretation of the data. The first draft of the manuscript was written by BJM and funder, employee, and coauthor LN. The funder provided formatting assistance, project management, editing and graphics support during manuscript development. LN, MT, and DJW had access to the raw data; all authors had access to data outputs from the statistical analysis. The corresponding author had full access to all of the data and the final responsibility to submit for publication.

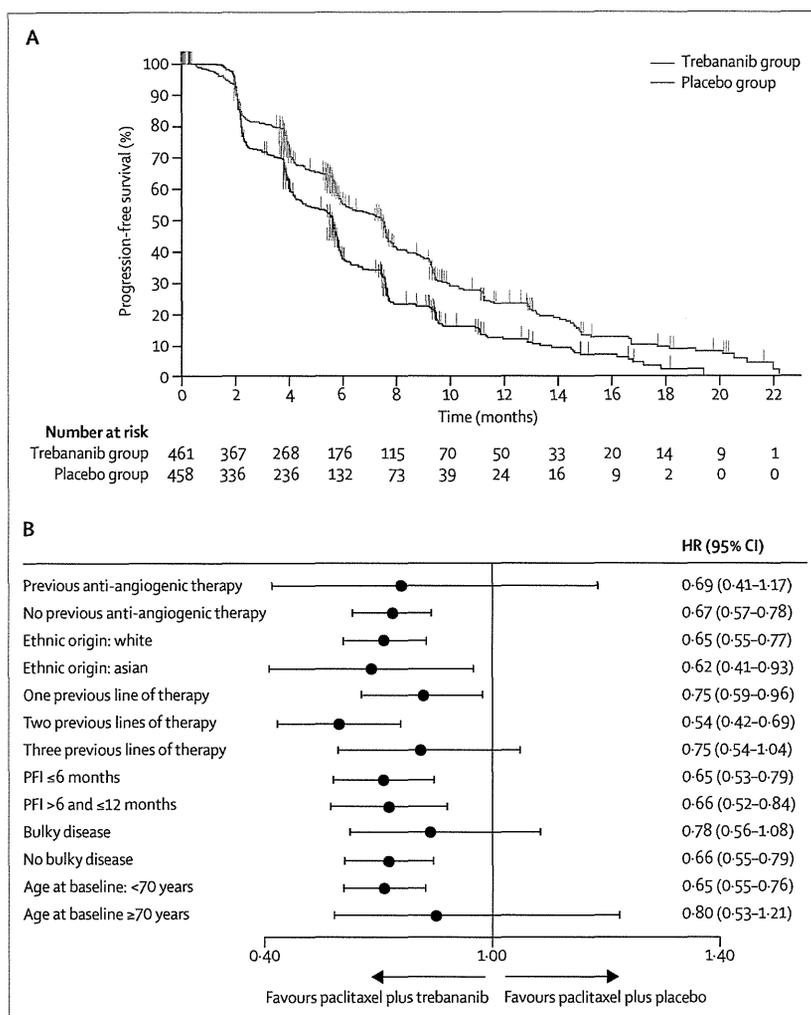


Figure 2: Progression-free survival (A) Kaplan-Meier curves for progression-free survival. (B) A forest plot of progression-free survival for prespecified covariates. PFI=platinum-free interval.

	Placebo group (N=433)	Trebananib group (N=435)
Objective response rate (%; 95% CI)*	29.8 (25.5-34.3)	38.4 (33.8-43.1)
Complete response	20 (5%)	17 (4%)
Partial response	109 (25%)	150 (35%)
Stable disease	170 (39%)	159 (35%)
Progressive disease	113 (26%)	64 (15%)
Unevaluable†	2 (<1%)	5 (1%)
Not done‡	19 (4%)	40 (9%)

Data are n (%) unless otherwise stated. RECIST=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors. * $p=0.0071$. †Patients for whom imaging was not done at the scheduled assessment of response. ‡Patients with a response assessment of complete response, partial response, or stable disease before the scheduled first assessment of response without an additional assessment of response.

Table 2: Best response per RECIST