Phase III randomised clinical trial for stage III ovarian carcinoma randomising between secondary debulking surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (OVHIPEC-I)

PROTOCOL TITLE: Phase III randomised clinical trial for stage III ovarian carcinoma randomising between secondary debulking surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (OVHIPEC-I)

Protocol ID	M06OVH
Short title	OVHIPEC-I
Version	3.1
Date	January 26, 2010
Coordinating investigator/project leader	Willemien J. van Driel, gynaecological oncologist Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam Phone: 00 31 (0) 20 5122975 e-mail: w.v.driel@nki.nl
Principal investigator(s) (in Dutch: hoofdonderzoeker/uitvoerder) ***Multicenter research: per site***	Netherlands Cancer Institute (NKI/Avl) Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam Netherlands: Willemien J. van Driel Dept of gynaecology Phone: 00 31 (0) 20 512 2975 Fax: 00 31 (0) 20 512 2554 e-mail: w.v.driel@nki.nl Victor Verwaal Dept of surgical oncology Phone: 00 31 (0) 20 512 2968 Fax: 00 31 (0) 20 512 2977 e-mail: v.verwaal@nki.nl Wim ten Bokkel Huinink Dept of medical oncology Phone: 00 31 (0) 20 512 2957 Fax: 00 31 (0) 20 512 2572 e-mail: w.t.bokkel@nki.nl J. Schellens (NKI/AvL) Dept of medical oncology Phone: 00 31 (0)20 512 2961 Fax: 00 31 (0)20 512 2572 e-mail: j.schellens@nki.nl Amsterdam Medical Center (AMC): Meibergdreef 9 1105 AZ Amsterdam Dept of gynaecology Dr. J. van der Velden Phone: 00 31 (0)20 5669111 #58288 Fax: 00 31 (0) 20 6963489 e-mail: j.vandervelden@amc.nl Universital Medical Center Groningen Afdeling verloskunde en gynaecologie Hanzeplein 1 9713 GZ Groningen

Dept of gynaecology
Dr. H.J.G. Arts
Phone: 00 31 (0)50 3616161
Fax: 0031 (0)50 3611694
e-mail: h.j.g.arts@og.azg.nl

Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein
Koekoekslaan 1
3435 CM Nieuwegein
Dept of Gynaecology
Dr. J.H. Schagen van Leeuwen, MD
Phone: 00 31 30 609 2086 #151
Fax: 00 31 30 605 1270
e-mail: j.schagen@antonius.net

Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
Michelangelolaan 2
5623 EJ Eindhoven
Dept. Of Gynaecology
Dr. R.H.M. Hermans, MD
Phone: 00 31 (0)40 239 7100
Fax: 00 31 (0) 40 239 7110
e-mail: gynrhs@vze.nl

Sint Lucas Hospital, Gent, Belgium
Dept of surgery
Groenebriel 1
9000 Gent
Dr. O. Kerschavers
Phone: 00 32 92246418
Fax: 0032 9 224 64 11
e-mail: Olivier.Vankerschaver@AZSTLUCAS.BE

Akademiska Sjukhuset
751 85 Uppsala, Sweden
Surgical department
Dr. Haile Mahteme
Phone: 00 46 (0) 18 611 46 13
Fax: 00 31 018 50 44 14
e-mail: haile.mahteme@surgsci.uu.se

Centre Alexis Vautrin, Nancy, France
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy
Département de Chirurgie
Dr. Frédéric Marchal
Phone :00 33 (0)3 83 59 84 00
Fax: 00 33 (0) 3 83 44 76 31
e-mail : f.marchal@nancy.fnclcc.fr

Centre René Gauducheau Nantes, France
44 805 Saint Herblain
Service de chirurgie oncologique
Dr Jean-Marc Classe
Phone : 00 33 (0) 02 40 67 99 59
Fax : 00 33 (0) 2 40 67 97 59
e-mail : jm-classe@nantes.fnclcc.fr

	Hadassah Medical Center - Mt Scopus Hebrew University Jerusalem, Israel POB 24035 Jerusalem 91240 Department of Ob & Gyn Inbar Ben Shachar MD Phone: 00 - 972-2-5844111 (Int 73381) Fax: 00 - 972-2-5814210 e-mail : Inbar@hadassah.org.il Park Leopold hospital Froissartstraat 38, 1040 Brussel Belgium Dept. of Surgery Stefaan Mulier, MD Phone: +32 2 287 51 11 Fax : +32 2 287 52 09 e-mail: stefaan.mulier@skynet.be Hospital Oost-Limburg Schiepse Bos 6, 3600 Genk Belgium Dept.Surgical Oncology Kurt Van der Speeten, MD Phone: 0032-89326524 e-mail: kurt.vanderspeeten@zol.be
Sponsor (in Dutch: verrichter/opdrachtgever)	Netherlands: Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis Belgium: Hospital Oost-Limburg
Independent physician(s)	G. Salverda, radiotherapist (NKI/AvL) Phone: 00 31 (0)20 512 1724 Fax: 00 31 (0)20 669 1101 e-mail: g.salverda@nki.nl
Statistician **Quality of life studies** **Pharmacokinetic studies** **Translational research**	H. van Tinteren (NKI/AvL) Phone: 00 31 (0)20 512 2675 Fax:00 31 (0)20 512 2679 e-mail: h.v.tinteren@nki.nl N. Aaronson (NKI/AvL) Phone: 00 31 (0)20 512 2481 Fax: 00 31 (0)20 512 2322 e-mail: n.aaronson@nki.nl J. Beijnen (NKI/AvL) Phone: 00 31 (0)20 512 4342 Fax: 00 31 (0)20 512 4753 e-mail: j.beijnen@nki.nl J. Bonfrère (NKI.AvL) Phone: 00 31 (0)20 512 2787 Fax: 00 31 (0)20 512 2799 e-mail: j.bonfrer@nki.nl E. Brouwer (NKI/AvL) Phone : 00 31 (0)20 512 1030/5008

	Fax : 00 31 (0)20 512 2799 e-mail : e.brouwer@nki.nl M.C.W. Gast, (NKI/AvL) phone. +31 (0)20 - 512 5008 fax +31 (0)20 - 512 4753 e-mail: apmcg@slz.nl
Anaesthesiological studies	C. Keijzer (NKI/AvL) Phone: 00 31 (0)20 512 Fax: 00 31 (0) – 512 2554 e-mail: c.keijzer@nki.nl
Pathologist	M. van der Vijver (NKI/AvL) Phone: 00 31 (0)20 512 2751 Fax: 00 31 (0)20 512 2759 e-mail: m.vd.vijver@nki.nl
Pharmacy	A Huitema (NKI/AvL) Phone:00 31 (0)20 5124820 Fax : 00 31 (0)20 5124753 e-mail : a.huitema@nki.nl
Radiology	W. Prevoo (NKI/AvL) Phone: 00 31 (0)20 512 1090 Fax: 00 31 (0)20 512 2934 e-mail: w.prevoo@nki.nl

TABLE OF CONTENTS

Summary 8

1. Introduction and rationale 11
2. Objectives 17
3. Study design 18
4. Study population 19
   - 4.1 Population (base) 19
   - 4.2 Inclusion criteria 19
   - 4.3 Exclusion criteria 20
   - 4.4 Sample size calculation 20
   - 4.5 Requirements for participating centers 20
5. Treatment of subjects 21
   - 5.1 Investigational product 21
   - 5.2 Treatment 21
     - 5.2.1 Intravenous chemotherapy 21
     - 5.2.2 Cytoreductive surgery 21
     - 5.2.3 Evaluation of the abdomen at start of surgery and randomisation 21
     - 5.2.4 Evaluation of the abdomen at the end of the surgical procedure 22
     - 5.2.5 Intra-operative hyperthermic perfusion with cisplatin 100 mg/m^2 22
   - 5.3 Post-op recovery 24
   - 5.4 Pathology 24
   - 5.5 Quality of life evaluation 25
     - 5.5.1 Introduction 25
     - 5.5.2 Rationale and hypthesis 25
     - 5.5.3 Instruments 26
     - 5.5.4 Quality of life study design and data collection schedule 27
     - 5.5.5 Compliance 28
     - 5.5.6 Basic scoring of the EORTC QLQ-C30 and the supplement modules 28
     - 5.5.7 Handling of missing item responses 28
     - 5.5.8 Statistical analysis 29
   - 5.6 Translation research 30
     - 5.6.1 Tissue collection 30
     - 5.6.2 Isolation of peripheral-blood mononuclear cells (PBMCs) 30
     - 5.6.3 Proteomics 31
   - 5.7 Cisplatin pharmacokinetics and platinum-DNA adduct formation 32
   - 5.8 Anesthesiological studies 33
6. Investigational medicinal product 34
   - 6.1 Name and description of investigational medicinal product 34
   - 6.2 Summary of findings from non-clinical studies 34
   - 6.3 Summary of findings from clinical studies 34

6.4 Summary of known and potential risks and benefits 34
6.5 Description and justification of route of administration and dosage 34
7. Methods
7.1 Study parameters/endpoints 35
7.1.1 Main study parameter/endpoint 35
7.1.2 Secondary study parameters/endpoints 35
7.2 Randomisation, blinding and treatment allocation 35
7.2.1 patinet randomisation procedure 36
7.3 Study procedures 37
7.3.1 Before start treatment 37
7.3.2 During treatment 38
7.3.3 Follow-up 39
7.3.4 Withdrawal of individual subjects 39
7.3.5 Specific criteria for withdrawal 39
8. Safety Reporting 40
8.1 Section 10 WMO event 40
8.2 Adverse and serious adverse events 40
8.2.1 Suspected unexpected serous adverse reactions (SUSAR) 41
8.2.2 Annual savety report 41
8.3 Follow-up of adverse events 42
8.4 Data safety monitoring board (DSMB) 42
9. Statistical analysis 43
9.1 Descriptive statistics 43
9.1.1 Treatment related morbidity, toxicity 43
9.2 Interim analysis 43
10. Ethical considerations 45
10.1 Regulation statement
10.2 Recruitment and consent
10.3 Compensation for injury
11. Administrative aspects and publication 47
11.1 handling and storage of data and documents
11.2 Amendments
11.3 Annual progress report
11.4 End of study report
11.5 Public disclosure and publication policy
12. References 49
Appendix 1: RECIST response criteria for solid tumours 53
Appendix 2: QLQ-C30 questionnaire (Dutch, English and Swedish version) 54
Appendix 3: QLQ-OV28 questionnaire (Dutch, English and Swedish version) 60
Appendix 4: QLQ-CR38 questionnaire (Dutch, English and Swedish version) 65

Appendix 5a:Investigational brochure cisplatin 72
Appendix 5b: Investigational brochure carboplatin 79
Appendix 5c: Investigational brochure paclitaxel 88
Appendix 6: Template study procedures 107
Appendix 7: Declaration of Helsinki 109
Appendix 8: Patient information sheet 113
Appendix 9: Flow sheet for reporting SUSAR 118
Appendix 10: Criteria for evaluation of progression using GCIG criteria 119
Appendix 11: Blood and tissue sampling form for proteomics studies 120
Appendix 12: Blood and tissue sampling form for platinum analysis in NKI/AvL 122
Appendix 13a: Informed consent study 124
Appendix 13b: Informed consent translational research 125
Appendix 13c Insurance 126
Amendment January 26 2010, Additional list of participating centers 127

SUMMARY

Rationale: Ovarian cancer is the second most common gynaecologic cancer in the Netherlands preceded by endometrial cancer. It is however the leading cause of death among women with gynaecologic malignancies with an annual mortality rate of 9 per 100.000. The majority of the patients are diagnosed with a high stage ovarian carcinoma due to the fact that symptoms occur at a late stage of the disease and screening methods for ovarian cancer are suboptimal. Optimal treatment consists of a combination of chemotherapy and debulking surgery. Despite the appearance of localized disease and the absence of obvious residual tumour following primary treatment, the majority of patients (80%) will have persistent disease or will develop recurrent disease. Additional strategies are warranted to reduce the recurrence rate and increase disease free survival and overall survival in this group of patients.

The concept of administering intraperitoneal chemotherapy is based on the ideas on peritoneal dialysis. Intraperitoneal drug therapy is designed to maximize drug delivery to the tumour with generally acceptable systemic side effects associated with IV administration of the drug. This strategy is especially attractive for treatment of ovarian carcinoma, which remains largely restricted to the abdominal cavity for most of its natural history. So far 3 randomised controlled trials have shown an overall and progression-free survival benefit when cisplatin is administered postoperatively by the IP route in patients with stage III, optimally resected disease. These studies however found that the majority of patients did not complete all planned 6 cycles due to catheter related problems. An alternative way of administering chemotherapy intra abdominally whilst bypassing the use of a catheter intra- abdominally is provided by perfusion of the abdomen during surgery under hyperthermic conditions. This study compares the interval debulking plus or minus the perfusion of the abdomen with chemotherapy under hyperthermic conditions during surgery (OVHIPEC).

Objective: The primary objectives of this study are comparing the duration of recurrence free survival following completion of treatment between the 2 study arms.

Secondary objectives of this study involve toxicity and morbidity, quality of life, tumour response following treatment and overall survival of the study arm compared to the standard arm.

Study design: Phase III randomised trial

Study population: Patients diagnosed with stage III ovarian carcinoma, peritoneal cell carcinoma or tuba carcinoma who are eligible for interval debulking surgery either following primary chemotherapy or following incomplete primary debulking and chemotherapy. Age between 18 – 76 yr old.

Intervention: One group undergoes interval debulking with hyperthermic perfusion of the abdominal cavity with cisplatin 100 mg/m^2 at the end of surgery. The other group is treated by interval debulking only.

Main study parameters/endpoints: Recurrence free survival

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness: Participants of the study will be asked to fill in quality of life questionnaires (12 times in 2 year). Blood samples will be taken following written informed consent before treatment, during surgery and during follow-up visits for marker studies and proteomics studies (10 times during 2 year). For

patients participating in the pharmacokinetic studies (20) 2 tissue samples will be taken from the abdominal cavity during surgery and blood samples will be taken 6 times during and after surgery.
During follow-up 3 monthly visits will be scheduled in the first 2 years and 6-monthly visits during year 3-5. During these follow-up visits routine physical exam including pelvic exam and vaginal ultrasound (optional) is performed. CT-scans will be performed in the first 2 years before randomisation and 4 times at follow-up.
Risks of participating in this trial are related to the abdominal perfusion of cisplatin. This can cause systemic effects such as: nephrotoxicity, bone marrow toxicity, neurotoxicity, and longer hospital stay. It can also increase the chance on bowel perforation of a bowel anastomoses resulting in a longer hospital stay and possibly surgical intervention. To prevent systemic side effects of intra-abdominally administered cisplatin, sodium thiosulphate is administered intravenously during surgery.

1. INTRODUCTION AND RATIONALE

Ovarian cancer is the fourth most common gynaecologic cancer in Europe with an incidence varying from 6 (southern European countries) to 14 (northern European countries) per 100.000 person years. It is however the leading cause of death among women with gynaecologic malignancies with a mortality of 3.3 – 9.4 per 100.000 women (1;2). The majority of the patients are diagnosed with a high stage ovarian carcinoma due to the fact that symptoms occur at a late stage of the disease and screening methods for ovarian cancer are suboptimal, even for high-risk patients (3;4).

Treatment is dependent on stage at time of diagnosis. Early ovarian cancer is treated by staging surgery alone. When the disease is limited to the ovary no further treatment is given. When a full staging procedure is not performed, surgery is followed by chemotherapy (5).

For high stage disease the current standard treatment involves primary debulking followed by adjuvant chemotherapy (taxol and platinum-containing chemotherapy). For those patients for whom primary surgery is not feasible primary chemotherapy is given, which is followed by interval debulking after 3 courses of chemotherapy (6).

Currently two randomized trials are in progress in Europe (EORTC 55971 and CHORUS in United Kingdom) addressing the issue which treatment regimen, i.e. primary debulking surgery followed by chemotherapy or primary chemotherapy with interval debulking surgery, results in the most optimal disease free and overall survival. The principal goal of debulking or cytoreductive surgery is to remove all of the primary disease and, if possible, all metastatic disease since the size of the remaining disease is related to survival (7;8).

Despite the appearance of localized disease and the absence of obvious residual tumour following primary treatment, the majority of patients (80%) will have persistent disease or will develop recurrent disease (9-11). Additional strategies are warranted to reduce the recurrence rate and increase disease free survival in this group of patients.

The high percentage of recurrent disease in spite of optimal treatment can be explained as follows. When tumour nodules remain in situ following debulking surgery the larger the tumour nodule the more difficult it is for systemic chemotherapy to obtain adequate tumour penetration. As a result chemotherapy resistant cell clones can develop. On the other hand larger tumour nodules can harvest a larger variety of cell clones increasing the chance of the presence of a chemotherapy resistant cell clone.

It seems that apart from a maximum effort to remove as much of the tumour as possible during surgery, alternative ways of delivering chemotherapy are warranted to optimise treatment for this group of patients.

Rationale for intraperitoneal administration of chemotherapy

The concept of administering intraperitoneal chemotherapy is based on the ideas on peritoneal dialysis and its mathematical outline is based on the findings of Dedrick et al. (12). Intraperitoneal drug therapy is designed to maximize drug delivery to the tumour with generally acceptable systemic side effects associated with IV administration of the drug. This strategy is especially attractive for treatment of

ovarian carcinoma, which remains largely restricted to the abdominal cavity for most of its natural history. Selection of drugs, which are suitable for IP delivery, is based on intrinsic activity of the drug against ovarian carcinoma, molecular weight, and high peritoneal-to-plasma concentrations,
Both cisplatin and taxol are 2 agents, which would fit these criteria, and after IP administration peritoneal-to-plasma concentration ratios of 20 to 1000 respectively can be reached (13;14).
Another important issue in IP drug delivery consists of the penetration depth of the drug. For cisplatin it is found that the penetration depth lies between 1 and 2 mm (15). As a consequence patients with a minimum of disease who underwent optimal debulking surgery are likely to benefit most from this mode of drug delivery.
Catheter related problems remains the highest obstacle for IP administration of chemotherapy as is shown by Walker et al. who report on the intraperitoneal catheter outcomes during the phase III randomised trial by Armstrong et al (16;17). Fifty-eight percent of the patients did not complete six cycles of IP therapy. Thirty-four percent of these patients discontinued IP treatment due to catheter related complications. More than half of the patients assigned to the intraperitoneal therapy group received 4 or less cycles of intraperitoneal therapy. And this already resulted in a survival benefit for the study group. In addition incomplete coverage of the peritoneum could also be a problem related to administration of chemotherapy via intra abdominal catheters as shown by Sugerbaker et al (18).
To overcome these catheter related problems, but use the beneficial effects of intraperitoneal delivery of cytotoxic drugs, alternative ways of administering drugs are needed such as intraoperative intraperitoneal chemotherapy under hyperthermic conditions.

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)

Rationale for using hyperthermic conditions when delivering intraperitoneal chemotherapy is multifactorial. Clinical hyperthermia is defined as the use of temperatures of 41^{o}C and higher. Hyperthermia itself has a direct cytotoxic effects on cells caused by impaired DNA repair, denaturation of proteins, inductions of heat-shock proteins which may serve as receptors for natural killer-cells, induction of apoptosis and inhibition of angiogenesis. In addition to its intrinsic cytotoxic effect, hyperthermia acts in synergy with some chemotherapeutics agents and increase peritoneal and tumour drug penetration (19-21).
Spratt et al first successfully applied intraperitoneal chemotherapy plus hyperthermia in the treatment of peritoneal pseudomyxoma by intraperitoneal perfusion of chemotherapy (22). Most experience with hyperthermic intraoperative chemotherapy is obtained by treating patients with peritoneal carcinomatosis as a manifestation of colon or gastric carcinoma. Treatment consists of both cytoreductive surgery as advocated by Sugarbaker (23) followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.
To examine whether treatment by HIPEC gives a survival benefit for those patients with a peritoneal carcinomatosis of colorectal origin a randomized trial was performed in the Netherlands Cancer Institute, Amsterdam. Hundred and five patients were randomly assigned to receive either standard treatment consisting of systemic chemotherapy (fluorouracil-leucovorin) with or without palliative surgery, or experimental therapy consisting of aggressive cytoreduction with HIPEC with mitomycin C,

followed by the same systemic chemotherapy regime. After a median follow-up of 21.6 months 20 patients were still alive in the standard treatment group, compared with 30 patients in the HIPEC group. Median survival in the standard arm was 12.6 months, compared with 22.4 months in the HIPEC arm (P=0.032). With respect to complications 4 patients (8%) died in the HIPEC group due to abdominal sepsis or a complicated postoperative course. Analysis of the HIPEC group revealed that patients with disease involvement in six to seven regions had a very poor survival (median 5.4 months) compared to those with zero to five regions involved (median > 29 months). In addition the success of the surgical procedure also had prognostic value. In this group of patients parts of small bowel was resected in 83% and resection of the rectum was performed in 46%. After complete resection only one of 18 patients died (6%), whereas 14 of the 21 patients (67%) with limited residual disease died and 7 of the 10 patients (70%) with extensive residual disease died (24).

Postoperative intraperitoneal chemotherapy (IP) and ovarian carcinoma

For ovarian carcinoma one of the alternative administration of chemotherapy currently applied is administering intraperitoneal chemotherapy by intraperitoneal catheters. So far 3 randomised controlled trials have shown an overall and progression-free survival benefit when cisplatin is administered by the IP route in patients with stage III, optimally resected disease (17;25;26). During these studies a catheter was placed intraperitoneal by which cisplatin (100 mg/m^2) was administered every three weeks in combination with intravenous (IV) chemotherapy. In the study by Alberts et al (25) optimally debulked patients (n=546) with stage III ovarian carcinoma were randomised between IV cyclofosphamide and cisplatin versus IV cyclofosphamide and IP cisplatin (100 mg/m^2). An estimated median survival of 41 vs. 49 months was achieved in favour of the IP treated group. In the study by Markman et al (26) patients (n=462), who underwent optimally primary debulking surgery, were randomised between either IV paclitaxel 135 mg/m2 followed by IV cisplatin 75 mg/m2 every 3 weeks for six courses, or IV carboplatin (AUC 9) every 28 days for two courses, then IV paclitaxel 135 mg/m2 followed by IP cisplatin 100 mg/m2 every 3 weeks for 6 courses. A progression free survival of 22.2 vs. 27.9 months was seen in favour of the IP treated group (p=0.01); overall survival showed a borderline statistical significance of 52 vs. 63 months in favour of the IP treated group (p=0.05). Recently Armstrong et al published results of a phase III trial (GOG 172) randomising patients (n=429) who are optimally debulked between 6 times IV cisplatin/paclitaxel (control arm) versus paclitaxel IV on day 1, cisplatin IP on day 2 and paclitaxel IP on day 8 (17). This study demonstrated a benefit for the IP treated group with respect to progression free survival (18.3 vs. 23.8 months) and median duration of overall survival (49.7 vs. 65.6 months). Due to catheter related complications only 42% of the patients received all 6 cycles of IP chemotherapy. Quality of life (QOL) was significantly worse in the IP treated group during treatment until 3 to 6 weeks after treatment. No differences in QOL were found one year after treatment between the two groups.
These studies show that a combination of optimal debulking surgery and intraperitoneal chemotherapy is capable of prolonging survival although this coincides with treatment limiting side effects.

Safety aspects of intraperitoneal administration of chemotherapy

All 3 randomised studies mentioned above used a dose of 100 mg/m^2 cisplatin for intraperitoneal administration. In the study reported by Alberts et al significantly more patients in the intravenous group than in the intraperitoneal group had grade 3 or higher granulocytopenia, leukopenia, tinnitus, hearing loss and neuromuscular effects at end of treatment. The group of patients treated with intraperitoneal chemotherapy experienced significantly more often intraabdominal pain and transient dyspnoea. Cisplatin administration was discontinued because of toxic effects in 40 (14%) patients in the intravenous group and 22 (8%) in the intraperitoneal group. Two treatment related deaths (0.7%) occurred in the intraperitoneal group. One patient died of respiratory failure of unknown cause 41 days after the second cycle of chemotherapy, the second patient died of bronchopneumonia during a period of chemotherapy –associated leukopenia 13 days after the third cycle (25).

The study reported by Markman et al showed significantly more grade 4 neutropenia, grade 3-4 thrombocytopenia and grade 3-4 gastrointestinal and metabolic toxicity in the intraperitoneal treated patients. In each treatment arm 2 treatment related deaths occurred. In the IV treated group both patients had a grade 4 gastrointestinal toxicity; in the experimental arm, both deaths were associated with grade 4 haematological toxicity. In the intravenous treated group 86% of the patients received 6 cycles of chemotherapy, in the intraperitoneal treated group 71% of the patients received all 6 cycles. The majority of the patients in this group who received 2 cycles or less did so because of excessive bone marrow toxicity encountered during the initial cycles of IV carboplatin (26).

Walker et al (16) describes in a separate paper the adverse side effects of the randomised trial performed by Armstrong et al. Of the 205 patients allocated to IP treatment 58% did not complete six cycles of chemotherapy. Reasons for discontinuing IP chemotherapy was in 29% related to nausea, vomiting, dehydration, and renal/metabolic disturbances. In 34% therapy was discontinued primarily for IP catheter complications such as infection, blocked catheter, leaking catheter and port access problems. When relating catheter related complication with the extend of the surgical procedure there seems to be a relationship with recto sigmoid colon resection. There were 9 treatment-related deaths, four in the intravenous-therapy group and five in the intraperitoneal-therapy group. All treatment related deaths were attributed to infection. Three of the five treatment related deaths in the intraperitoneal therapy group were also partially attributed to the tumour (17).

In conclusion, in all studies the dose of intraperitoneal cisplatin of 100 mg/m^2 seems safe. However the side effects which did occur more often in the intraperitoneal treated group in the studies reported by Markman and Armstrong were either systemic side effects or catheter related. One possibility to reduce the systemic side effects would be to administer sodium thiosulphate as will be discussed further in detail.

Ovarian carcinoma and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (OVHIPEC)

An alternative way to administer chemotherapy intraperitoneal and to bypass catheter related complications would be perfuse the abdomen with cisplatin under hyperthermic conditions as described in the HIPEC study for patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer origin (24).

Phase I studies showed that it is feasible to treat patients with ovarian carcinoma by hyperthermic intraoperative chemotherapy. Treatment with cisplatin, carboplatin, or docetaxel showed high ratios of peritoneal to plasma drug concentration (21;27;28).

A number of retrospective studies and phase II studies involve treatment of patients with recurrent and heavily pre-treated ovarian carcinoma with intraperitoneal infusion of chemotherapy under hyperthermic conditions during debulking surgery (29-34). Chemotherapeutic agents that were used are mainly cisplatin varying in dose from 25-150 mg/m^2; duration of perfusion ranged from 60 to 90 minutes and temperature of the abdominal cavity was maintained at 39 to 42.5^{o}C. From these studies it can be concluded that this treatment regimen is feasible with acceptable toxicity. Morbidity rates and mortality rate in these studies with heavily pre-treated patients vary between 0-17% and 0-4% respectively. In addition factors, which affect the outcome in terms of overall survival or median time to progression, are completeness of cytoreduction, extension of peritoneal carcinomatosis, patient age and interval between diagnosis of and cytoreductive surgery combined with OVHIPEC.

So far no prospective study is performed which evaluates the effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combination with cytoreductive surgery as part of primary treatment of patients with stage III ovarian carcinoma. Patients who are either treated by primary chemotherapy or who underwent sub-optimally primary cytoreductive surgery are amenable for secondary or interval debulking surgery after 3 cycles of chemotherapy (6). The study presented here will evaluate the effect of OVHIPEC in a randomised phase III study by comparing maximum interval surgery plus OVHIPEC with maximum interval surgery alone.

Safety aspects of hyperthermic perfusion of intraabdominal cavity with cisplatin 100 mg/m^2

Deraco et al describes a phase II clinical trial during which 27 patients with recurrent or advanced ovarian cancer were treated with cytoreductive surgery and perfusion of the abdomen with cisplatin 25 mg/m^2 and mitomycin C. The acute toxicity rate was 11%; 2 patients presented with grade II renal toxicity, 1 patient developed grade III haematological toxicity, which resolved spontaneously (30). Reichman et al reports on the experience in their institute describing 13 patients with advanced ovarian carcinoma who were treated by cytoreductive surgery followed by hyperthermic perfusion of the abdominal cavity with cisplatin 50 mg/m^2. No treatment related death or other side effects were recorded (33). Chatzigeorgiou et al describes in a phase II study 20 patients with recurrent epithelial ovarian cancer who were treated with a combination of cytoreductive surgery and hyperthermic perfusion of the abdomen with cisplatin in a dose of 50-70 mg/m^2. Two treatment related death occurred, one patient experienced a cardiac arrest postoperatively and developed acute renal failure and died 30 days postoperatively. One patient developed elevated creatinin and urea values without anuria and died due to an AV-block that resulted in a cardiac arrest. These patients unlike the other patients did not receive amifostine as a nephroprotective agent. No renal toxicity was observed in those patients who received amifostine (31). Van der Vange et al reports on the results of treating 5 patients with recurrent ovarian carcinoma with surgical debulking and intra-operative hyperthermic intraperitoneal perfusion with cisplatin 50-70 mg/m^2. The maximum cisplatin toxicity was grade 2 and appeared to be mainly metabolic and reversible. No renal toxicity was observed (29).

Gori et al reports on the results of a phase II study which involved 51 patients with stage III ovarian cancer who were treated by debulking surgery followed by intravenous chemotherapy. During second look surgery intraperitoneal hyperthermic cisplatin 100 mg/m^2 was applied. No adverse side effects were recorded in this group (34).

Zanon et al describes the results of 30 patients with recurrent ovarian cancer who were treated by surgical resection followed by hyperthermic infusion of the abdominal cavity with cisplatin. Nine patients received 100 mg/m^2 and 21 patients received 150 mg/m^2. Of the latter 16 patients received sodium thiosulfate to avoid renal toxicity. One treatment related death occurred 30 days postoperative, the patient died from a massive pulmonary embolism. Five patients experienced major postoperative morbidity; 2 patients underwent a relaparotomy, 1 patient experienced an anastomotic leak that was treated conservatively; 1 patient needed placement of a thoracic tube to drain a massive pleural effusion and 1 patient experienced bone marrow toxicity, which prolonged the ICU stay. Minor complications occurred in 8 patients of which 2 patients suffered from renal toxicity. Both patients did not receive sodium thiosulfate infusion (32).

In conclusion, the above-mentioned studies report on treatment of heavily pre-treated patients with surgical debulking and hyperthermic infusion of the abdominal cavity with cisplatin. The dose of cisplatin varies between 25 – 150 mg/m^2. Using a higher dose increases the risk of renal toxicity, which can be prevented by administration of drugs such as sodium thiosulfate to protect renal function.

Administration of sodium thiosulfate to avoid renal toxicity

Ten Bokkel Huinink et al reports on 35 patients with recurrent ovarian cancer who could be evaluated for toxicity following administration of cisplatin intraperitoneal with escalating doses of cisplatin 60, 90, 120, and 150 mg/m^2. All patients were pre-treated with cisplatin and neurotoxicity was the main reason for discontinuing dose escalation. Sodium thiosulfate was shown to protect renal function and to some degree lessened haematological complications of cisplatin therapy. The authors conclude that in this group of patients who were all pre-treated by cisplatin intravenously a dose of 90 mg/ml^2 with administration of thiosulfate is feasible and safe (35). Guastalla et al also describe a protective effect of thiosulfate on the renal function (36) .

Markman et al describes the use of thiosulfate during successive courses of intraperitoneal administration of cisplatin varying in dose between 100 and 200 mg/m^2. Thiosulfate was delivered as a bolus followed by a constant infusion over 6 hours. Neurological toxicity was observed in 5.8%, less than 4% of 505 courses of chemotherapy were associated with evidence of nephrotoxicity or severe bone marrow suppression. Patients treated with 100 mg/m^2 showed abnormal creatinin elevation in 1% following 3 courses of IP cisplatin. At 200 mg/m^2 5.9% of abnormal creatinin levels were seen following 3 courses (37;38).

Malmstrom et al reports on treating 35 patients with cisplatin 200 mg/m^2 and found that renal toxicity was cumulative and was observed in 2 patients (39).

In conclusion, adverse side effects of intraperitoneal administration of cisplatin seem cumulative and a one-time administration intra-abdominally of cisplatin 100 mg/m^2 in combination with sodium thiosulfate IV seems reasonable and safe.

2. OBJECTIVES

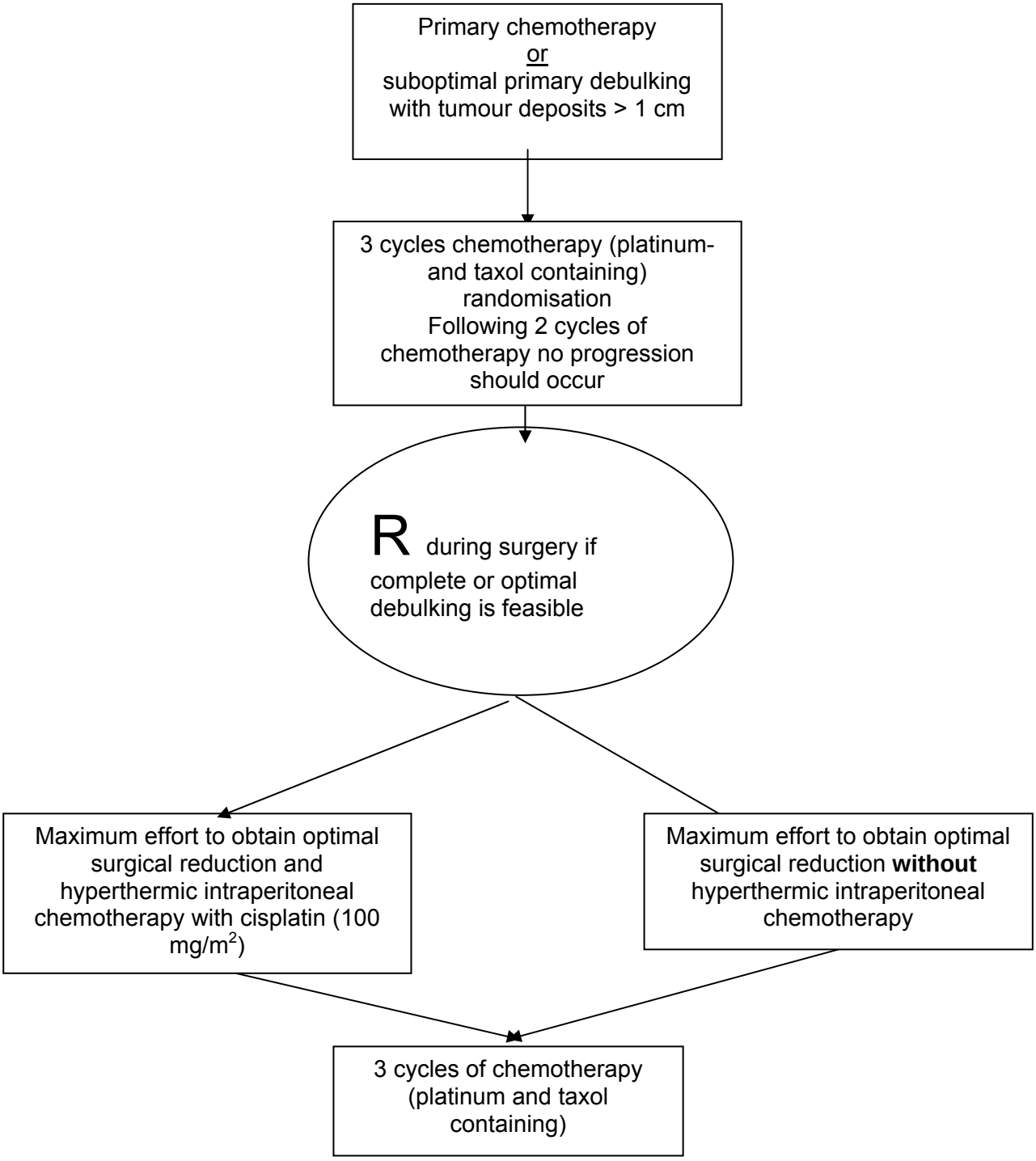
Primary objective: comparing the duration of recurrence free survival following completion of treatment between the 2 study arms.

Secondary objectives: comparing toxicity and morbidity, quality of life, tumour response following treatment and overall survival of the study arm compared to the standard arm.

3. Study design

Preliminary registration and written informed consent before start of chemotherapy

Randomisation during surgery when complete or optimal debulking is feasible. (residual tumour nodules < 1cm). At this moment the patient is included in the study.



4. STUDY POPULATION

4.1 Population (base)

The incidence of ovarian carcinoma in the Netherlands is 1132 in 2002. Twenty five percent of these patients are diagnosed with stage III. For Europe the incidence is reported between 6 for the southern European countries and 14 for the northern European countries per 100.000 person years (1). Mortality rate varies also within Europe between 3 and 9 per 100.000 women (2). It is however the leading cause of death for women diagnosed with a gynaecologic malignancy.

4.2 Inclusion criteria

1. age between 18 and 76 years
2. histological or cytological proven primary epithelial ovarian carcinoma or peritoneal cancer (PPSC) or fallopian tube carcinoma FIGO stage III, including serous papillary adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma and endometrioid adenocarcinoma.
3. in case of pleural effusion on chest X-ray cytology should be negative for tumour cells
4. In case diagnosis is made based on cytology only (i.e. patients treated by primary chemotherapy) additional criteria apply:
    - Normal mammogram (< 6 weeks before first registration) **and**
    - Presence of pelvic mass **and**
    - CA 125 > 200 kU/l **and**
    - Serum CA125/CEA ratio > 25. If the serum CA125/CEA ratio is < 25, a barium enema or colonoscopy and gastroscopy or radiological examination of the stomach should be negative for the presence of a primary tumour of the digeste tract (< 6 weeks before registration) **and**
    - Omental cake or other metastases larger than 2 cm in the upper abdomen and/or regional lymph node metastasis irrespective of size (CT/MRI or ultrasound or laparoscopy)
5. Patients eligible for interval debulking for the following 2 reasons:
    - Primary debulking surgery not feasible due to tumour extension or general condition (patients treated by primary chemotherapy) **or**
    - Incomplete primary debulking with residual disease > 1 cm
6. In case of primary chemotherapy:
    - chemotherapy consists of 3 courses of carboplatin or cisplatin combined with taxol
    - Following 2 cycles of chemotherapy no progression should occur
7. In case of an incomplete primary debulking as indicated under 5 followed by chemotherapy:
    - chemotherapy consists of 3 courses of carboplatin or cisplatin combined with taxol and no progression should occur
8. General criteria:
    - Fit for major surgery, ASA 1 or ASA 2
    - WHO performance status 0-2

- Written informed consent
- Laboratory values: serum creatinine < 140 µmol/L; creatinine clearance > 60 ml/min (Cockroft formula);
  white blood cell count > 3.5 x 10^9/l; platelets > 100 x 10^9 /l

9. For quality of life studies:
   - baseline questionnaires should be filled in before randomization

4.3 Exclusion criteria

History of breast cancer or previous malignancies within 5 years prior to inclusion, with the exception of radically excised basal cell or squamous cell skin cancer or carcinoma in situ of the cervix

4.4 Sample size calculation

Based on data from the literature, it is estimated that in these patients, the median PFS in the conventional treated arm will be about 18 months. An increase in median PFS of at least 50% would be considered necessary for the HIPEC therapy to be acceptable given the complexity and expected burden for the patient. That means that 140 patients should be enrolled in each group and a total of 192 events should be observed, based on an exponential maximum likelihood test of equality of survival curves. With these numbers the study will have a power of 80% to detect a constant hazard ratio of 1.5 with a 0.05 two-sided significance level, assuming an accrual period of 3 years with two years of further follow-up.
The study will start in 6 institutes, each treating between 10 and 50 eligible patients yearly. Other institutes will be invited to participate.

4.5 Requirements for participating centers

A center who wishes to participate in this trial should have experience with the HIPEC procedure (either for ovarian carcinoma or for colon carcinoma). At lease 10 (OV)HIPEC procedures should have been performed under supervision of an expert center before patients can be entered in this study.

5. TREATMENT OF SUBJECTS

5.1 Investigational product

Patients in the control arm are treated by chemotherapy and interval surgery as is routinely performed for stage III ovarian carcinoma. Patients in the study arm are treated in the same way as the control arm with the addition of hyperthermic intra-abdominal perfusion of cisplatin 100 mg/m^2 at the end of interval surgery.

5.2 Treatment

5.2.1. Intravenous chemotherapy

Patients will receive either primary chemotherapy or a suboptimal primary debulking surgery with tumour nodules left > 1 cm followed by 3 cycles of chemotherapy.

Prior to start of 1st cycle of chemotherapy or during the first 3 cycles of chemotherapy informed consent will be asked and patients will be registered. Chemotherapy consists of a combination of platinum and taxol (i.e. carboplatin (AUC 5-7) and taxol 175 mg/m^2 in 3 hrs infusion or cisplatin 75 mg/m^2 combined with taxol 135 mg/m^2 in 24 hrs infusion).

Following 2 cycles of chemotherapy with 3 weeks interval patients will be evaluated with regard to tumour response by physical exam, CA 125 measurements in serum and abdominal CT scan.

For those patients receiving primary chemotherapy response is evaluated in the same manner.

Interval debulking with or without OVHIPEC is carried out following 3 cycles of chemotherapy and within 4 – 8 weeks following the third cycle.

Following interval debulking surgery with or without OVHIPEC an additional 3 cycles of chemotherapy are given according to the above-mentioned schedule.

5.2.2. Cytoreductive surgery

All patients will be prepared for the possibility of a bowel stoma. Patients will be given pneumovax, conjugated Hib polysaccharide vaccine and quadrivalent polysaccharide meningococcal vaccine at least 10 days prior to surgery, in anticipation to the possibility of splenectomy.

The operation is carried out under a 24-hour antibiotic prophylaxis. The combination of antibiotics is left to the discretion of the participating centre. A feeding tube is inserted in order to start postoperative feeding as soon as possible.

The objective of surgery is the complete resection of all visible intra-peritoneal cancer deposits (complete resection, R-1). If the largest residual tumour is smaller than 2.5 mm, it is regarded as an R-2a resection. In cases of residual tumour larger than 2.5 mm and ≤ 1 cm, cytoreductive surgery is scored as R-2b. Any lesion larger than 1 cm is regarded as gross incomplete cytoreduction.

5.2.3. Evaluation of the abdomen at start of surgery and randomisation

To gain proper insight in the tumour spread a full exploration of the abdominal cavity has to take place, including the take down of all adhesions from any previous surgery and tumour events. The extend of tumour growth is carefully recorded on special forms, indicating the presence of large (>5cm), moderate (<5cm - >1cm), small (<1cm) or no involvement in 8 abdominal regions. In case of peritonitis the number of tumour deposits will be recorded as < 10 nodules; between 11 and 50 nodules; and > 50 nodules per area. Based on this information a plan for dissection is made. At this stage it is decided whether an optimal or complete debulking is feasible. If a R-1 or R-2a or R-2b resection is possible the patient is included in the study and randomised during the surgical procedure between surgical debulking alone or surgical debulking and OVHIPEC.

Classification of the 8 areas:

1. Pelvis and left fossa
2. Right lower abdomen
3. Greater omentum, transverse colon, spleen
4. Right sub-diaphragmatic area
5. Left sub diaphragmatic area
6. Sub-hepatic and omentum minus area.
7. Small bowel and mesentery
8. Abdominal wall

5.2.4. Evaluation of the abdomen at the end of the surgical procedure

At the end of the cytoreductive procedure the amount of residual tumour is recorded for the 8 regions as: none, <2.5mm , 2.5 - 10 mm ; > 1 cm; in addition the number of tumour nodules are recorded as < 10; 10 – 50; and >50. The number of bowel anastomoses is recorded.
All bowel anastomoses are made following completion of the intra-operative hyperthermic chemotherapy to prevent seeding in these suture lines. The total length of the operation, and blood loss were also recorded.

5.2.5. Intra-operative hyperthermic perfusion with cisplatin 100 mg/m^2

5.2.5.1 Catheter placements and dose administration.

At the end of the cytoreduction procedure inflow silicon drain and 3 drainage tubes are placed, through separate stab wounds. The silicon drain is placed centrally in the abdomen, to allow movement in response to the temperature distribution during perfusion. The drainage catheters are placed in the dependent areas: Sub hepatic, sub-diaphragmatic left and small pelvis. Temperature sensors are placed in the inflow system, next to the Tenckhof catheter and in the small pelvis and left sub diaphragmatic region. After filling the abdomen with 0.9%NaCl and once the whole abdomen is heated to 40^{o}C Cisplatinum is added according to the following schedule.

Administration of the dose should be according the following schedule: 50% of the dose at start of perfusion; 25% of the dose after 30 minutes from start of the perfusion and 25% of the dose after 60 minutes from start of the perfusion. The perfusion should last 90 minutes in total.

5.2.5.2. Coliseum technique

The skin surrounding the laparotomy is pulled toward the retractor placed about 20 cm above the anterior surface of the abdomen. Towel clips on skin and tie wraps are used to form an elevated rim around the abdominal cavity.

The wound and retractor are covered to prevent spillage of the perfusate and to limit heat loss. The major advantage of this technique is that it assures visual control of complete distribution of the perfusate (cisplatin 100 mg/m^2) over the complete area at risk. During the perfusion the surgeon will stir the bowel loops, preventing any loops gluing together.

5.2.5.3. Perfusion system

The system consists of a roller pump, a heat exchanger and a reservoir with filter. Three outflow catheters are placed through the skin, 1 in the pelvis and 1 on each paracolic gutter. A central inflow is placed through the open wound. The outflow catheters are connected to the reservoir. The fluid runs through the roller pump and heat exchanger back in the abdominal cavity.

5.2.5.4. Temperature control

The temperature of the perfusate is measured in the inflow tract, next to the silicon drain, in the small pelvis and in the right and left sub diaphragmatic region. The heat exchanger is set to produce a temperature at the inflow tract of approximately 42^0 C. At a perfusion speed of 1 litre per minute this translates in a temperature next to the silicon drain of 41^0C. The temperature in the peripheral abdomen will take about 30 minutes to rise to its maximum and will stay after that at about 40-41^{o}C. To prevent heat trauma to normal tissue the temperature of the silicon drain will not be increased over 42^o C. If temperature does not exceed 40^0C at any area, this is remedied by increasing the flow of perfusion and by increased stirring by the surgeon's hand in the abdomen and if needed a change in the position of the silicon drain to improve distribution.

5.2.5.5. Prevention of nephrotoxicity during hyperthermic perfusion with cisplatin

Before hyperthermic perfusion starts urine production should be more or equal than 1ml/kg/hr.

At start of hyperthermic perfusion:

Sodium thiosulfate: 9 g/m2 in 200 ml distilled water, made isotone with sodium chloride 0,9%, is to be given IV push over 15-20 minutes, concurrently at start of hyperthermic infusion of cisplatin.

This is to be followed by 12 g/m2 thiosulfate IV continuous infusion over 6 hours (the 12 g/m2 should be dissolved in 1 liter of distilled water, made isotone with sodium choloride 0,9% and infused at 167 ml/hr).

Post-surgical phase:

Urine production should not be less than 1 ml/kg during hyperthermic perfusion and for 3 hours following surgery.

5.2.5.6. Assessments during hyperthermic perfusion

During perfusion temperatures will be recorded every 10 minutes: drains inflow, pelvis, right and left sub diaphragmatic and core.

At start of perfusion and after 30 min, 60 min, 90 min, 2.5 hrs, and 24 hrs blood samples will be taken to determine cisplatin concentrations for pharmacokinetic studies.

At start of perfusion and at end of perfusion tissue samples from normal peritoneum and tumour nodules will be taken for cisplatin adduct measurements.

5.2.5.7. On completion of the perfusion

At the end of the 90 minute perfusion period the inflow of perfusate is stopped and the drains are allowed to empty the abdominal cavity as complete as possible. The silicon drains are used to drain the abdomen postoperatively; the temperature probes are removed as well as the inflow catheter. After this anastomoses are made to reconstruct the continuity of the gastro-intestinal tract. The blindly closed ends of bowel after initial resections are resected with a 0.5 cm margin, to make sure that no vital tumour cells are included in suture lines. In case of resection of the recto sigmoid it is left to the discretion of the surgeon/gynaecologist to either perform a reanastomosis with a protecting ileostomy or a colostomy. Following completion of surgery the abdomen is closed in the usual way.

5.3 Post-op recovery

In principal patients will wake up directly after completion of the operation. They will be kept on intensive monitoring in the intensive care unit until stable. Enteral nutrition will be started as soon as possible using the jejunum tube. The central line will be removed as soon as enteral nutrition exceeds 50% of total requirement. It is left to the discretion of gynaecologist/surgeon to place a port-a-cath. Drains will be cultured daily as early information for bowel leakage. WBC are monitored twice a week to detect possible leucopenia. If bowel leakage is suspected during the first week a relaparotomy is directly carried out and the leak dealt with. The main danger in this period is a bowel leak concurrent with leucopenia, which usually reaches its nadir on day 10 to 12. Any infectious problems are better solved before that time.

Admission time is usually around 3 weeks.

5.4. Pathology

Representative slides and blocks of the primary tumour are send to the department of Pathology at the NKI/AvL for central histopathological review. The corresponding blocks will be used for immunohistochemical staining to characterize the tumour.

5.5. Quality of life evaluation

5.5.1. Introduction

Reducing mortality and morbidity is still the most important goal in clinical research. Nevertheless, issues such as side effects, symptom relief and patients' health-related quality of life (HRQL) and patients' satisfaction with care have been increasingly recognized as relevant parameters in the evaluation of medical treatments. Cancer treatments may produce adverse HRQL effects even when survival is extended. Progress in the acceptance of new cancer therapies is sometimes critically dependent on their HRQL consequences.

HRQL is a multidimensional concept that covers the patients' perception of the impact of the disease and its treatment on their physical, psychological and social functioning and well being.

5.5.2. Rationale and hypothesis

In this study, the disease-free period and toxicity are the primary endpoints. HRQL is one of the secondary endpoints. The main objective of the HRQL assessment within this clinical trial is to determine the impact of the addition of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (OVHIPEC) to the interval debulking on QoL.

It is expected that the addition of OVHIPEC may increase the side effects normally caused by intravenous cisplatin such as peripheral neuropathy and fatigue. In addition, the surgical treatment, when given in combination with OVHIPEC, will be intensified and can cause more postoperative complications such as fistula formation and leakage of bowel anastomosis. It is hypothesized that this intensified treatment will translate into reduced HRQL because of increased neurotoxicity, fatigue and bowel related symptoms.

We aim at an increase of median progression free survival of 50%. The occurrence of recurrent disease will lead to significant decrements in the patient's HRQL because it is often associated with complains of tiredness, bowel obstruction and pain. So in the treatment arm with the conventional treatment we expect within 1-2 years after treatment a reduction in HRQL.

The following hypotheses will be tested:

1. Patients assigned to the OVHIPEC treatment arm undergoing intensified treatment combination of surgery and chemotherapy will develop significantly more complaints of fatigue, peripheral neuropathy and bowel-related symptoms towards the end of treatment and shortly thereafter (within 3 months following 6^{th} course of chemotherapy).

2. Patients assigned to the standard surgical treatment arm are more likely to have uncontrolled local disease and develop metastasis impairing their HRQL. This effect is likely to occur within 1-2 years following treatment.

Assessment of HRQL in this trial as a secondary endpoint will allow conclusions with regard to short- and long-term differences in HRQL between patients receiving standard surgical treatment and patients receiving surgery plus OVHIPEC.

5.5.3. Instruments

For the evaluation of HRQL, the EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Core Questionnaire (QLQ-C30 version 3.0) (see Appendix 2) (40), the supplemental ovarian cancer-specific module, the QLQ-OV28, (see Appendix 3) (41), and the supplemental colon cancer-specific module, the QLQ-CR38 will be used (see Appendix 4).

The EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)

The EORTC QLQ-C30 is a multidimensional, cancer-specific quality-of-life questionnaire developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study Group on Quality of Life for use in international clinical trial settings. The questionnaire is designed for use with a wide range of cancer patient populations, irrespective of specific diagnosis. It can be supplemented by optional questionnaire modules, which are developed for specific diagnostic groups or for specific treatment modalities.

The EORTC QLQ-C30 includes 5 functional scales (physical, role, emotional, social and cognitive functioning), 3 symptom scales (fatigue, pain, and nausea and vomiting), a global health status/quality of life scale, and a number of single items assessing additional symptoms (dyspnoea, sleep disturbance, constipation and diarrhoea) and perceived financial impact.

For the majority of the EORTC QLQ-C30 items a 4-point Likert-type response scale is used. The only exception is the global health status/quality of life scale (where a 7 point scale is used). For ease of presentation and interpretation, all subscale and individual item responses are linearly converted to a 0 to 100 scale. For the functional and global quality of life scales, a higher score represents a better level of functioning. For the symptom scales and items, a higher score reflects a greater degree of symptoms.

The ovarian-cancer specific module, QLQ-OV28

The EORTC QLQ-OV28 is a 28 item diagnosis-specific questionnaire and developed for quality of life assessments in ovarian cancer patients. It is to be used in conjunction with the EORTC QLQ-C30. It has been developed and tested according to standardized guidelines given by the EORTC QOL Group. It comprises measures of ovarian cancer-associated symptoms (abdominal/gastrointestinal symptoms, peripheral neuropathy, other chemotherapy side-effects, hormonal/menopausal symptoms, body image, attitude to disease/treatment and sexual functioning). For all items of the QLQ-OV28 a 4-point Likert-type response scale is used, ranging from “not at all” to “very much”. The scoring convention parallels the one used for the EORTC QLQ-C30.

The colorectal specific module, QLQ-CR38
This module is to be used in conjunction with the QLQ-C30 and measures gastrointestinal and colostomy related symptoms in more detail than QLQ-OV28.

EORTC-approved Dutch, English and Swedish translations of all three questionnaires are available.

The pre-treatment questionnaires must be filled out preferably prior to registration but at least before randomization, i.e. one to two weeks before intervaldebulking +/- OVHIPEC. Subsequent questionnaires are filled in before the fourth cycle of chemotherapy (the first cycle following intervaldebulking), at 3 weeks following the 6th and final cycle of chemotherapy, and further every 3 months until 24 months following treatment.
The questionnaires will be sent to the patient's home and the patient should complete the questionnaires by herself in her own language and return the questionnaires to the NKI. A key person (e.g. research nurse) will be responsible for questionnaire data collection in order to optimise compliance and to ensure the completeness of the data. At completion of chemotherapy and during follow-up, the coordinating person from the NKI will contact the patient by phone to verify his status before sending the follow-up questionnaires.

5.5.4. QL study design and data collection schedule

Patients are eligible for the quality of life assessment in this study if they fulfil the eligibility criteria and complete the QoL questionnaires before randomization.
Patients will be informed in the patient informed consent form that they will have their quality of life assessed regularly while involved in the study.

QoL questionnaires at completion of treatment and during follow-up are filled out by the patients at home, before the patients visit the hospital for a scheduled visit. The key person in each centre sends questionnaires to the patients. The average time to complete the entire questionnaire is approximately 10-15 minutes. The completed QoL questionnaires (EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-OV28 and EORTC QLQ – CR38) will be returned to the NKI. The clinical forms (CRF's) will include a question about whether the QoL forms have been filled in, and if not, the reason. One dedicated person in each participating centre, will approach patients by phone call before sending QoL forms and is responsible for the collection of the QoL data forms.

The windows for eligible follow-up assessment will be as follows:

1. A questionnaire will be considered evaluable at baseline if it was completed at least within 14 days prior to the date of randomization (preferably 2 weeks before registration as well).

2. The questionnaire at completion of treatment must be completed in the 1st week following completion of last chemotherapy (which is normally the18th week).

3. The questionnaire before the fourth cycle, and every 3 months (till 24 month follow-up) must be completed as exactly possible on this time point but no more than 1 month sooner or later.

5.5.5. Compliance

Missing data hamper assessment of QoL in clinical trials. This may be because centres do not collect the questionnaires at the appropriate time (unit non-response), and because patients may miss questions within the questionnaires (item non-response). The latter problem occurs less than 5% on average and should not be a problem. The former problem will be minimized by the collection of follow-up questionnaires by mail and close follow-up of compliance by one key person based at the NKI and at each participating centre.

During the study, compliance with completing questionnaires will be investigated at each time point. The compliance with the QoL assessments will also be reviewed twice a year and will be part of the descriptive report.

The compliance rate between the 2 arms will be compared at each time point using a chi-square test. In order to adjust for the multiplicity of the tests, a Bonferoni adjustment will be made by which each test will be performed at the 0.01 significance level.

5.5.6. Basic scoring of the EORTC QLQ-C30 and the supplemental modules

The EORTC QLQ-C30 and the supplemental modules will be scored according to the standard procedures recommended by the EORTC, with multi-item scales and single item measures being linearly transformed to a 0 to 100 scale.

5.5.7. Handling of missing item responses

It is not uncommon that, for any given patient, responses to one or more questions will be missing. Based on previous experience with the EORTC QLQ-C30, it is expected that the missing item value rate will be less than 5%.

In the case of missing responses for one or more items of the multi-item scales, a ‘half-scale’ option will be followed. This procedures requires that at least one half of the responses to the items of a given scale are available. The missing item responses are then replaced with the mean score for the remaining items of the scale for that patient. If more than half of the item responses for a given multi-item scale are missing, then the scale score for that patient will be treated as missing. Missing values for single item measures will be treated as missing in the analysis.

5.5.8. Statistical analysis

Changes in symptoms and quality of life items will be evaluated with a repeated measurement ANOVA using a mixed effect modelling procedure, SAS PrOC Mixed. In contrast to a “complete cases analysis”, the mixed effect modelling retains in the analysis patients who dropout during follow-up. Trends over time for dropouts and complete cases are estimated under the assumption that patients within the same group have the same pattern over time. SAS Proc. Mixed uses the method of restricted maximum likelihood to estimate the parameters of the model. F-test are used for testing main effects of group and time, and an interaction effect of group x time.

5.6 Translational research

5.6.1 Tissue collection

For each patient, it should be attempted to store frozen tumour material.

Tumour material from the debulking procedure should be collected immediately after surgery and a piece of tumour (containing as little normal tissue as possible of approximately 1 by 0.5 by 0.5 cm. Should be snap frozen (in liquid nitrogen or in isopentane cooled with dry ice or liquid nitrogen) in a plastic or metal container and stored at –80^{o}C or below.

The frozen tumour material will be collected once or twice a year (or more frequently if needed) by the trial secretariat of the study; the frozen material will be stored in the pathology department of the Netherlands Cancer Institute.

After completion of the study, the frozen material will be used to study genetic alterations, gene expression profiles and protein expression profiles in the tumour to identify subgroups of patients that differ with respect to their benefit from OVIHIPEC therapy.

5.6.2 Isolation of peripheral-blood mononuclear cells (PBMCs)

It is optional to collect PBMC samples at baseline in order to be able to extract normal DNA.

Ten ml EDTA blood for genotyping will be obtained at inclusion and frozen at –20^{o}C. To minimize the patients burden, this sampling will be combined with other laboratory tests. Each tube is marked with a waterproof pen with the hospital study number, patient initials, date of birth (day/month/year) and sample date.

5.6.3 Proteomics

Of all participating patients both blood and tissue specimens will be collected to perform proteomics studies using the Surface Enhanced Laser Desorption / Ionisation Time-of-Flight Mass Spectrometry (SELDI-TOF MS) technology. By identifying protein profiles that discriminate subgroups of patients/tumours benefiting from chemotherapy and/or HIPEC therapy, we aim to discover new, potential biomarkers for prediction of clinical outcome in ovarian cancer. Such clinically valuable markers are, although much in need, currently lacking.

Serum and tissue protein profiles will be generated by SELDI-TOF MS. We will follow initially the procedures as advocated by the supplier of the SELDI-TOF MS technology; Ciphergen Inc. Deviations from this approach may be needed dependent on the results. Following determination of optimal assay conditions by pilot experiments, all study samples will be analysed by the optimized SELDI-TOF MS assay. Resulting mass spectra will be analysed by various bioinformatics approaches for detection of specific prognostic markers. Discovered biomarkers will subsequently be structurally identified by o.a. protein purification and peptide mapping.

Serum samples will be obtained just before start of the first chemotherapy, following the second cycle of chemotherapy, following surgery and after the last cycle of chemotherapy. During follow-up blood will be taken every 6 months and at the moment a recurrence is established. During interval debulking surgery, prior to the eventual OVHIPEC procedure, tissue samples of both tumour and healthy tissue will be collected. For sampling procedures, see Appendix 11.
Participation in this part of the study is optional for the centres taking part in this trial.
Tissue and bloodsamples will be stored for 15 years at the NKI/AvL.

5.7 Cisplatin pharmacokinetics and platinum-DNA adduct formation

From 20 patients, who will be treated with OVHIPEC in the Antoni van Leeuwenhoek hospital, blood samples, intraperitoneal fluid samples and tissue samples will be collected to study platinum pharmacokinetics in plasma, plasma ultra filtrate and intraperitoneal fluid. In addition to investigate the platinum levels and platinum-DNA adduct formation in tumour tissue and healthy tissue as a result of OVHIPEC treatment biopsies will be taken. We will also analyse platinum levels in plasma, plasma ultra filtrate and tissue and platinum-DNA adduct formation in tissue just before start of the OVHIPEC procedures, to investigate the remainder of previous intravenous carboplatin or cisplatin courses.

Former studies have been performed to describe pharmacokinetics (20;21;42;43) and pharmacodynamics (20) in ovarian cancer patients treated with cisplatin OVHIPEC. In these studies, however, different intraperitoneal doses were used compared to the current study. Furthermore, platinum-DNA adduct formation was only described in five patients (20). In addition, in these studies no samples were analysed just before start of OVHIPEC.

In the current study, platinum analyses will be executed using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) (44). ICP-MS is a powerful technique that can determine elementary platinum levels in biological fluids and tissue. This technique shows a 2600-fold gain in sensitivity in the determination of platinum compared to our former used GF-AAS methods (45;46). The high sensitivity of this technique even allows the assessment of platinum levels in plasma, plasma ultra-filtrate, healthy tissue and tumour tissue just before start of the OVHIPEC. Furthermore, the technique permits an accurate description of the platinum pharmacokinetics in plasma, plasma ultra-filtrate and intraperitoneal perfusate. Additionally, platinum levels in both healthy and tumour tissue, can be assessed using ICP-MS. Platinum-DNA adduct levels in healthy and tumour tissue will be determined using ICP-MS or 32P-postlabeling. (47).

Blood samples will be drawn just before start of the OVHIPEC procedures and 30 min, 60 min, 90 min, 2.5 hr and 24 hr after start of OVHIPEC. Samples of the peritoneal perfusate will be taken 0 min, 30 min, 60 min, 90 min after start of the OVHIPEC. Tissue samples of healthy tissue and of remaining tumour tissue will be taken just before start of the OVHIPEC and 90 min after the start of OVHIPEC. For sampling procedures see appendix 12.

5.8 Anaesthesiological studies

Since patients from both group undergo the same extensive surgery either with or without OVHIPEC it is interesting to see what the effect of adding OVHIPEC will be on liver and kidney function during surgery and in the first weeks following surgery. For this reason routine blood samples will be taken before surgery and directly after surgery and every postoperative day with the daily routine blood-sampling round.

In addition the two groups will be compared with respect to the need of blood transfusion, for every patient a transfusion trigger will be defined in accordance with the Netherlands blood transfusion guideline and stated as a trigger of below a haemoglobin level of 4.0, 5.0 or 6.0 mmol/l. This transfusion trigger will be stated on the patients status with the explicit request to comply with this guideline:

http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/bloedrl2004.pdf/view

For the various centres it is optional to participate in these studies.

6. INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT

6.1 Name and description of investigational medicinal product

Intraperitoneal perfusion with Cisplatin 100 mg/m^2.

Other drugs used during treatment which are not subject of the study: carboplatin and paclitaxel.

6.2 Summary of findings from non-clinical studies

See Investigator's Brochure of Cisplatin Mayne 100 mg/100 ml Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof , (registration number: RVG 20745) and Cisplatin Mayne 50 mg/50 ml Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof (registration number RVG 20744). See appendix 5a for IB text.

See Investigator's Brochure of Carboplatin (registration number RVG 23321, appendix 5b) and Paclitaxel (registration number RVG 16265, appendix 5c).

6.3 Summary of findings from clinical studies

Refer to section 1 Introduction,

page 13: Safety aspects of intraperitoneal administration of cisplatin 100 mg/m^2

page 15: Safety aspects of hyperthermic perfusion of intra-abdominal cavity with cisplatin 100 mg/m^2

Page 16: Administration of Sodium thiosulphate to avoid renal toxicity

6.4 Summary of known and potential risks and benefits

Refer to section 1 Introduction,

Page 13: Safety aspects of intraperitoneal administration of cisplatin 100 mg/m^2

Page 15: Safety aspects of hyperthermic perfusion of intra-abdominal cavity with cisplatin 100 mg/m^2

6.5 Description and justification of route of administration and dosage

Refer to section 1 Introduction,

Page 13: Safety aspects of intraperitoneal administration of cisplatin 100 mg/m^2

Page 15: Safety aspects of hyperthermic perfusion of intra-abdominal cavity with cisplatin 100 mg/m^2

7. METHODS

7.1 Study parameters/endpoints

7.1.1. Main study parameter/endpoint

Main endpoint in this trial is progression-free-survival (PFS), e.g. the time between randomization, and recurrence of disease or progression of disease or death of any cause, whichever occurs first. Patients still alive at the time of the analysis with no evidence of disease at the time of their last visit are censored at the date of the most recent follow-up.

Progression of disease is defined as: Radiological evidence of an increase of 20% in the size of residual lesion(s) or the occurrence of new lesions according the RECIST criteria (see appendix 10) and/or CA 125 elevations according to the GCIG criteria (see appendix 10) (48;49).

7.1.2. Secondary study parameters/endpoints (if applicable)

- Toxicity (both acute and intermediate) using the NCI-CTC Toxicity Scale Version 3
- Morbidity
- Tumour response
- Overall survival (time between randomization and death (of any cause)
- Quality of Life

7.2 Randomisation, blinding and treatment allocation

Randomisation with equal probability of assignment to each treatment regimen will be performed centrally by the method of minimization (ALEA software). Patients will be stratified by primary chemotherapy or primary suboptimal debulking, - institute, and number of regions affected (at surgery) in the abdominal cavity at interval surgery involved (0-5 versus 6,7). In the exceptional case, that randomisation during surgery is not feasible as a strategy in a particular centre (e.g. due to logistic reasons); a centre may decide to randomise its patients before surgery. It is essential however that a centre applies a chosen strategy of randomisation for all the patients that they include.

7.2.1 Patient randomization procedure

After verifying that the patient meets all eligibility criteria and has signed the Informed Consent Form the investigator should fill in a randomization form and request randomization by contacting the

NKI Data Center by telephone: 00 31 (0)20 - 5122668 or fax: 00 31 (0)20 – 5122679.

Once eligibility has been verified, the treatment allocated and the patient study number will be given to the investigator. A confirmation letter will automatically sent by e-mail to the investigator, containing the answers to the questions, the stratification factors, the id coded of the patient, the patient study number and the treatment allocated.

The completed randomization form should be signed by the responsible investigator and send to the NKI Data Center.

7.3 Study procedures

7.3.1. Before start treatment

When patients are eligible according to the inclusion criteria the following investigations should be performed within 14 days prior to registration (before 1 st chemotherapy or before interval debulking):

- Informed consent
- Past medical history
- Physical examination: performance status, vital signs, weight, height, pelvic exam, vaginal ultrasound*
- CT-scan abdomen/pelvis before 1st cycle or following 2nd cycle of chemotherapy
- White blood cell count, granulocytes, platelet count, and haemoglobin
- Na, K, Ca serum creatinine, bilirubin, AP, γGT, ASAT, ALAT, APTT, PTT, Ca, Mg, TP, alb, ureum, LDH, CA 125 and CA15.3, CEA
- Quality of life questionnaire (QLQ C30 +OV28 + CR38)
- If registration takes place before 1st cycle of chemotherapy, the baseline sample for proteomics studies and PBMC isolation should be obtained within 2 weeks before start chemotherapy

7.3.2. During treatment

- Following the 2nd cycle of chemotherapy:
    - Physical examination: history, performance status, vital signs, weight, pelvic exam, vaginal ultrasound*
    - CT scan of abdomen/pelvis
    - CA 125, CA 15.3, CEA
    - Plasma sample for translational research
- On admission before surgery:
    - Physical examination: performance status, vital signs, weight, pelvic exam,
    - Haematology, biochemistry, coagulation, CA 125, CA15.3, CEA
    - Quality of life questionnaires (QLQ C30 +OV28 + CR38) < than 2 weeks before surgery
    - Plasma sample for translational research
- During surgery and post op period (3 weeks)
    - Post op day 1, 2 and twice a week until discharge: Haematology, biochemistry
    - Send representative slides and blocks for central pathological review to NKI/AvL
    - Sampling of tumour tissue for freezing procedure(translational research)
    - For 20 patients participating in pharmacokinetics study (NKI/AvL only) see appendix 12.
- Before 4th cycle of chemotherapy
    - history is to be obtained with special emphasis on treatment related morbidity
    - Physical examination: performance status, vital signs, weight, pelvic exam
    - Haematology, biochemistry, CA 125, CA 15.3, CEA
    - Quality of life questionnaires (QLQ C30 +OV28 + CR38)
    - Plasma sample for translational research
- 6 weeks following surgery:
    - history is to be obtained with special emphasis on treatment related morbidity
    - Physical examination: performance status, vital signs, weight, pelvic exam
- 4-6 weeks following last cycle of chemotherapy
    - history is to be obtained with special emphasis on treatment related morbidity
    - Physical examination: performance status, vital signs, weight, pelvic exam, ultrasound*
    - Haematology, biochemistry, CA 125, CA 15.3, CEA
    - CT scan abdomen/pelvis
    - Quality of life questionnaires (QLQ C30 +OV28 + CR38)
    - Plasma sample for translational research
- Central review of CT scans will be performed during the study

7.3.3. Follow-up

- First 2 year evaluation every 3 months:
    - History is to be obtained with special emphasis on treatment related morbidity
    - Physical examination: performance status, vital signs, weight, pelvic exam, vaginal ultrasound*
    - CA 125, CA15.3, CEA every 3 months
    - CT scan: 6, 12 and 24 months following completion of chemotherapy
    - Quality of life questionnaires (QLQ C30 +OV28 + CR38) every 3 months
    - Plasma sample for translational research every 6 months or in the event of a recurrence
- 3-5 year following completion of chemotherapy
    - History is to be obtained with special emphasis on treatment related morbidity
    - Physical examination: performance status, vital signs, weight, pelvic exam, vaginal ultrasound* every 6 months
    - CA 125, CA 15.3, CEA every 6 months

(see appendix 6 for template).

* = Optional

7.3.4. Withdrawal of individual subjects

Subjects can leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences. The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons.

7.3.5. Specific criteria for withdrawal (if applicable)

If a patient is going off protocol, the reason should be documented on the CRF according to the following listing:

- progressive disease
- adverse event
- concomitant disease
- death (due to ovarian carcinoma / complications of therapy / intercurrent disease / secondary malignancy / other cause)
- other reasons

8. SAFETY REPORTING

8.1. Section 10 WMO event

In accordance to section 10, subsection 1, of the WMO, the investigator will inform the subjects and the reviewing accredited METC if anything occurs, on the basis of which it appears that the disadvantages of participation may be significantly greater than was foreseen in the research proposal. The study will be suspended pending further review by the accredited METC, except insofar as suspension would jeopardise the subjects' health. The investigator will take care that all subjects are kept informed.

8.2. Adverse and serious adverse events

a) Definition

A serious adverse event (SAE) is an AE occurring during any trial phase (i.e. running, treatment, washout, follow-up), and at any dose of the investigational product, that fulfills one or more of the following criteria:

· initial or prolonged inpatient hospitalization
· a life-threatening experience
· severe or permanent disability or incapacity
· congenital abnormality or birth defect
. death
. any other medically important condition (i.e. important adverse reactions that are not immediately life threatening or do not result in death or hospitalization but may jeopardize the patient or may require intervention to prevent one of the outcomes listed above).

Serious adverse events occurring after a patient is discontinued from the study will NOT be reported unless the investigator feels that the event may have been caused by the study drug or a protocol procedure. Study-specific clinical outcomes of death because of disease progression are exempt from serious adverse event reporting, unless the investigator deems them related to use of the study drug. Hospitalization for study drug administration is not a serious adverse event.

Common toxicities observed for chemotherapy, and progressive disease and events secondary to progressive disease are generally excluded from reporting. However, in cases where the specificity or severity of an event is not consistent with the risk information, the event should be reported.

b) Reporting of SAE

All serious adverse events (SAE) occurring from registration until 30 days after the last protocol treatment administration should be documented and reported immediately (at least within 24 hours after the investigator became aware of the event)

In case of a SAE the NKI datacenter must be contacted by phone, fax or e-mail:
NKI Data Center: telephone (020-5122668), fax (020-5122679) between 09.00 and 7.00 hours Monday to Friday. The NKI Data Centre can also be informed by fax out of office hours.

The NKI data centre personnel must notify the study coordinator immediately of any "serious" (defined above) adverse event experienced by a patient. The study coordinator decides whether the event reported qualifies as a SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction).

In addition, serious adverse events must be reported by the NKI data center or to regulatory authorities according to the definitions and timelines specified in the local laws and regulations'

8.2.1. Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSAR)

a) Definition
Unexpected adverse drug reaction is defined as:
An adverse reaction, the nature of severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g. Investigator Brochure or Summary of Product Characteristics (SPC)) (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

b) Reporting

The data centre will report (expedited) all Dutch domestic SUSARs to the Medicines Evaluation Board, the competent authority, accredited METC and competent authorities in other Member States. The expedited reporting will occur not later than 15 days after the data centre has first knowledge of the adverse reactions. For fatal or life threatening cases the term will be maximal 7 days for a preliminary report with another 8 days for completion of the report.

Follow-up of SAE or SUSAR
Any serious and or unexpected adverse event should be medically well documented and the information should be available as soon as possible. The serious adverse events must be followed up until resolution or stabilization.

8.2.2. Annual safety report

In addition to the expedited reporting of SUSAR's, the sponsor will submit, once a year throughout the clinical trial, a safety report to the accredited METC, competent authority, Medicine Evaluation Board and competent authorities of the concerned Member States. The annual safety report should discuss all suspected serious adverse reactions that occurred in the concerned trial.

8.3. Follow-up of adverse events

All adverse events will be followed until they have abated, or until a stable situation has been reached. Depending on the event, follow up may require additional tests or medical procedures as indicated, and/or referral to the general physician or a medical specialist.

8.4. Data Safety Monitoring Board (DSMB)

All side effects will be regularly reported by the NKI DATA Center to the Study Coordinator and discussed with all responsible investigators, in order to identify and quantify all possible side effects, and eventually find appropriate therapies to prevent those events.

An Independent Data Monitoring Committee (IDMC) will be established comprising of independent experts who have no conflict of interest and agree with the outline of the protocol (50). None of the members of the IDMC should be among the participants in the trial. The committee will meet in case the statistician of the trial performed an interim analysis. All possible aspects of the trial will be subject of the interim analysis. Following this meeting, the IDMC will report to the Study Coordinators and may recommend changes in the conduct of the trial. All data presented at this meeting will be considered confidential.

9.STATISTICAL ANALYSIS

9.1. Descriptive statistics

A major analysis will be undertaken when each patient has been potentially followed for a minimum of 24 months. This analysis will include tabulation of all cases entered, the distribution of the important prognostic baseline variables, and observed results with respect to the primary and secondary endpoints.
All patients will be included in the analysis and overall and progression-free survival will be performed according to the 'intent to treat' policy (all randomly assigned patients will be analyzed according to the arm to which they were assigned). The analysis of overall and progression free survival will be based on Kaplan-Meier procedures and the primary hypothesis will be evaluated by using the log-rank test. To adjust for confounding covariates, we will also estimate the treatment effect by Cox's proportional hazard regression model, given that the proportional hazards assumptions are valid. The significance level of .048 will be used in the report of study results to preserve an overall significance level of .05.

9.1.1. Treatment related morbidity, toxicity.

For analysis of treatment related morbidity the univariate analysis of each clinical variable will be performed to determine the probability of association with each morbidity variable. Continuous variables will be analyzed by using an unpaired Student's t-test or the two-sided Wilcoxon Mann-Whitney test. Comparisons of the proportions of toxicity between the 2 arms will be done by use of a two-sided chi-square test or a two-sided Fisher's exact test if the number of expected patients in a given category is less than five. A logistic regression model will be used in a multivariate analysis to determine a correlation between clinical variables and morbidity variables.

9.2. Interim analysis

Interim reports with statistical analyses will be prepared for the Protocol Trial Committee (PTC-NKI/AVL) and the Data Monitoring Committee (DMC) every year until the initial paper reporting the treatment results has been submitted. In general, the interim reports will contain information about the patient accrual rate with a projected completion date for the accrual phase, data quality, compliance rate of treatment delivery with the protocol distributions of important prognostic baseline variables and the frequencies and severity of the toxicities. Measures of treatment efficacy, such as local failure rates, will be reported in a blinded fashion only to the Data Monitoring Committee (DMC) until all the required patients have been entered on-study and completed their assigned treatment.

With respect to toxicity it is expected that patients in the experimental arm will experience more neurotoxicity, nephrotoxicity and more bowel related complications requiring surgery due to the combination of surgery and intraperitoneal chemotherapy.

The first significance test comparing the progression-free survival rates between the two treatments and the evaluation of toxicity will be performed after 50% of the required sample size is available and the result will be then reported to DMC.
If there is highly significant difference in progression-free survival rates between the two arms (at least a three standard error treatment difference according to Haybittle-Peto), the study statistician will suggest to the DMC that the randomization be discontinued and study be immediately written up for publication.

Of special interest are patients with 6 or 7 or 8 out of the 8 regions in the abdominal cavity involved.
The HIPEC trial, in which patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer origin were treated, revealed that involvement with tumour in 6 or 7 out of the 7 regions at the time of the cytoreduction resulted in a very poor survival despite HIPEC treatment. Consequently, if, at an interim analysis the same poor survival after OVHIPEC is found, patients with 6 or 7 or 8 regions in the abdominal cavity at interval surgery will not be included in the trial thereafter.

10. ETHICAL CONSIDERATIONS

10.1. Regulation statement

The study protocol and any amendment that is not solely of an administrative nature will be submitted for approval by the Institutional Ethics Committee (METC) and the CCMO. In the law (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, WMO) rules for the scientific and ethical review of trials involving human subjects have been formulated. The guidelines “richtlijn toetsingsprocedure multicenter-onderzoek” (active as of January 1, 2001) and “good clinical practice” will be applicable. The protocol will be submitted for review to the NKI/AvL Medical-Ethical Committee (METC), which will contact the Board of Directors of the participating centers in the Netherlands for statements of local consent.

The study will be conducted in full conformance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki Tokyo, 2004 (see appendix 7) and the WMO or the laws and regulations of the country concerned, whichever provides the greatest protection of the patient.

10.2. Recruitment and consent

The rationale, design and aims of the study will be explained to each patient along with the specific information on the respective treatment arms. The principles of randomization and registration and the follow-up procedure will be clarified. The patient will receive written patient information (see Appendix 8) and will have ample opportunity to ask questions. The patient will have sufficient time to consider the study before deciding to participate. Written informed consent of the patient is required before start of chemotherapy treatment. This consent will include registration in the trial, data processing and sending diagnostic material for pathology review (see appendix 8).

This must be done in accordance with the national and local regulatory requirements.

10.3. Compensation for injury

Every participating institute should have an insurance against the legal liability resulting from medical procedures. Patients will receive written information on the trial insurance for this study.

The sponsor has a liability insurance, which is in accordance with the legal requirements in the Netherlands (Article 7 WMO and the Measure regarding Compulsory Insurance for Clinical Research in Humans of 23th June 2003). This insurance provides cover for damage to research subjects through injury or death caused by the study.

1. € 450.000, -- (i.e. four hundred and fifty thousand Euro) for death or injury for each subject who participates in the Research;
2. € 3.500.000, -- (i.e. three million five hundred thousand Euro) for death or injury for all subjects who participate in the Research;

3. € 5.000.000, -- (i.e. five million Euro) for the total damage incurred by the organisation for all damage disclosed by scientific research for the Sponsor as 'verrichter' in the meaning of said Act in each year of insurance coverage.

The insurance applies to the damage that becomes apparent during the study or within 4 years after the end of the study.

11. ADMINISTRATIVE ASPECTS AND PUBLICATION

11.1. Handling and storage of data and documents

11.1.1. Patient Identification

Each patient will be assigned a Patient Allocation Number on registration. The Patient Allocation Number and the patient initials are to be entered on the Case Report Form.

The investigator will retain all patient information for a period of at least 15 year from study completion.

Data will be handled confidentially and if possible anonymously. Where it is necessary to be able to trace data to an individual subject, a subject identification code list will be used to link the data to the subject. The principal investigator will safeguard the key to the code. The handling of personal data will comply with the Dutch Personal Data Protection Act (in Dutch: De Wet Bescherming Persoonsgegevens, Wbp).

11.2. Amendments

Amendments are changes made to the research after a favourable opinion by the accredited METC has been given. All substantial amendments will be notified to the METC that gave a favourable opinion.

Non-substantial amendments will not be notified to the accredited METC, but will be recorded and filed by the sponsor.

11.3. Annual progress report

The sponsor/investigator will submit a summary of the progress of the trial to the accredited METC once a year. Information will be provided on the date of inclusion of the first subject, numbers of subjects included and numbers of subjects that have completed the trial, serious adverse events/ serious adverse reactions, other problems, and amendments.

11.4. End of study report

The investigator sponsor will notify the accredited METC and the competent authority of the end of the study within a period of 8 weeks [90 days]. The end of the study is defined as the last patient's last visit.

In case the study is ended prematurely, the investigator sponsor will notify the accredited METC and the competent authority within 15 days, including the reasons for the premature termination.

Within one year after the end of the study, the investigator/sponsor will submit a final study report with the results of the study, including any publications/abstracts of the study, to the accredited METC and the Competent Authority.

11.5. Public disclosure and publication policy

The final publication of the trial results will be written by the study coordinators and is based on the statistical analyses performed by the trial statistician(s). A draft manuscript will be submitted to all co-authors for review. After revision by the co-authors, the manuscript will be sent to a peer-reviewed scientific journal. Authors will include the study coordinators, the lead investigators of cooperating major groups, investigators from the participating centres who have included more than 10% of the evaluable patients in the trial (by order of inclusion), the statistician(s), the review pathologist(s), and others who have made significant scientific contributions. A listing of all participating investigators will be included in an appendix to the publications. Publications regarding specific sub-analyses or side studies (e.g. pathology) will be written by the respective lead investigators, in cooperation with the study coordinators.

The study coordinators must approve any publication, abstract or presentation involving patients included in this trial. Such a publication cannot include any comparisons between randomised treatment arms, or an analysis of any of the study endpoints unless the final results of the trial have already been published. Interim publications or presentations of the study may include demographic data, overall results and prognostic factor analyses, but no comparisons between randomised treatment arms may be made public before the recruitment is discontinued.

12 References

(1) Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer 1997; 33:1075-1107.

(2) Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from major cancers in the European Union, including acceding countries, in 2004. Cancer 2006; 101(12):2843-2850.

(3) Olivier RI, Lubsen-Brandsma MAC, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. Gyn Onc 2006; 100(1):20-26.

(4) Quirk J, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. Gyn Onc 2005; 97(2):519-523.

(5) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European organisation for research and treatment of cancer - adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. JNCI 2003; 95:113-125.

(6) van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. NEJM 1995; 332:629-634.

(7) Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. National Cancer Institute monograph 1975; 42:101-104.

(8) Bristow R, Tomacruz R, Armstrong D, Trimble E, Montz FJ. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. Journal of Clinical Oncology 2002; 20(5):1248-1259.

(9) McGuire W, Hoskins W, Brady M, Kucera P, Partridge E, Look K et al. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. NEJM 1996; 334(1):1-6.

(10) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E et al. Randomized Intergroup Trial of Cisplatin-Paclitaxel Versus Cisplatin-Cyclophosphamide in Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results. JNCI Cancer Spectrum 2000; 92(9):699-708.

(11) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA 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. Journal of Clinical Oncology 2003; 21(17):3194-3200.

(12) Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT, Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. Cancer Treat Rep 1978; 62(1):1-11.

(13) Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. Ann Intern Med 1982; 97:845-851.

(14) Markman M, Rowinsky E, Hakes T, Reichman B, Jones W, Lewis JL, Jr. et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecoloic Oncology Group study. J Clin Oncol 1992; 10(9):1485-1491.

(15) Los G, Mutsaers PHA, Lenglet WJM, Baldew GS, McVie JG. Platinum distribution inintraperitoneal tumors afterintraperitoneal cisplatin treatment. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 1990; 25(6):389-394.

(16) Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. Gyn Onc 2006; 100(1):27-32.

(17) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354(1):34-43.

(18) Averbach AM, Sugerbaker PH. Methodological considerations in treatment using intraperitoneal chemotherapy. In: Sugerbaker PH, editor. Peritoneal carcinomatosis: principles of management. Boston: Kluwer Academic, 1996.

(19) Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, Zwelling LA, Bull JMC. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 1994; 34(4):302-306.

(20) van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, Bokkel Huinink WW et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. Eur J Cancer 1998; 34(1):148-154.

(21) Panteix G, Beaujard A, Garbit F, Chaduiron-Faye C, Guillaumont M, Gilly F et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. Anticancer Res 2002; 22(2B):1329-1336.

(22) Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res 1980; 40(2):256-260.

(23) Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. Surg Oncol Clin N Am 2003; 12:703-727.

(24) Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H et al. Randomized Trial of Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy and Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology 2003; 21(20):3737-3743.

(25) Albers DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. NEJM 1996; 335:1950-1955.

(26) Markman M, Bundy B, Albers DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF 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, southwesters oncology group, and eastern cooperative oncology group. J Clin Oncology 2001; 19:1001-1007.

(27) Steller MA, Egorin MJ, Trimble EL, Bartlett DL, Zuhowski EG, Alexander HR et al. A pilot phase I trial of continuous hyperthermic peritoneal perfusion with high-dose carboplatin as primary treatment of patients with small-volume residual ovarian cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 43(2):106-114.

(28) de Bree E, Rosing H, Beijnen JH, Romanos J, Michalakis J, Georgoulias V et al. Pharmacokinetic study of docetaxel in intraoperative hyperthermic i.p. chemotherapy for ovarian cancer. Anticancer Drugs 2003; 14(2):103-110.

(29) van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, Kaag MM, van de Vaart PJ, Bokkel Huinink WW et al. Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. Eur J Surg Oncol 2000; 26(7):663-668.

(30) Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, Guadagni S, Somers DC, Santoro N et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. Tumori 2001; 87(3):120-126.

(31) Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). Zentralbl Gynakol 2003; 125(10):424-429.

(32) Lucas WE, Markman M, Howell SB. Intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1985; 152(4):474-478.

(33) Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. J Surg Oncol 2005; 90(2):51-56.

(34) Gori J, Castano R, Toziano M, Habich D, Staringer J, De Quiros DG et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2005; 15(2):233-239.

(35) Ten Bokkel Huinink WW, Dubbelman R, Aartsen E, Franklin H, McVie JG. Experimental and clinical results with intraperitoneal cisplatin. Semin Oncol 1985; XII(3, suppl 4):43-46.

(36) Guastalla JP, Vermorken JB, Wils JA, Scotto GV, Nooij M, Ten Bokkel Huinink WW et al. Phase II trial for intraperitoneal cisplatin plus intravenous sodium thiosulphate in advanced ovaqrian carcinoma patients with minimal residual disease after cisplatin-based chemotherapy-a phase II study of the EORTC gynaecological cancer cooperative group. Eur J Cancer 1994; 30A:45-49.

(37) Markman M, Cleary S, Pfeifle CE, Howell SB. High-dose intracavitary cisplatin with intravenous thiosulfate. Cancer 1985; 56:2364-2368.

(38) Markman M, Cleary S, Howell SB. Nephrotoxicity of high-dose intracavitary cisplatin with intravenous thiosulfate protection. Eur J Cancer Clin Oncol 1985; 21(9):1015-1018.

(39) Malmstrom H, Rasmussen S, Simonsen E. Intraperitoneal high-dose cisplatin and etoposide with systemic thiosulfate protection in second-line treatment of advanced ovarian cancer. Gyn Onc 1992; 49:166-171.

(40) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. JNCI 1993; 85:365-376.

(41) Bottomly GE, Cull A, Waldenstrom AC, Arraras J, Chauvenet L, Holzner B et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer. Eur J Cancer 2003; 39:1402-1408.

(42) Cho HK, Lush RM, Bartlett DL. Pharmacokinetics of cisplatin administered by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) to patients with peritoneal carcinomatosis. J Clin Pharmacol. 1999;39:394-401. J Clin Pharmacology 1999; 39:394-401.

(43) Royer B, Guardiola E, Polycarpe E, Hoizey G, Delroeux D, Combe M et al. Serum and intraperitoneal pharmacokinetics of cisplatin within intraoperative intraperitoneal chemotherapy: influence of protein binding. Anticancer Drugs 2005; 16(9):1009-1016.

(44) Brouwers EEM, Tibben MM, Rosing H. Sensitive inductively coupled plasma mass spectrometry assay for the determination of platinum originating from cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin in human plasma ultrafiltrate. . 2006. Journal of Mass Spectrometry in press. 2006.

(45) van Warmerdam LJC, van Tellingen O, Maes RAA. Validated method for the determination of carboplatin in biological fluids by Zeeman atomic absorption spectrometry. Fresenius Journal of Analytical Chemistry. 351, 777-781. 1995.

(46) Brouwers EEM, Tibben MM, Joerger M. Determination of oxaliplatin in human plasma and plasma ultrafiltrate by graphite-furnace atomic-absorption spectrometry. Anal Bioanal Chem , 1484-1490. 2005.

(47) Pluim D, Maliepaard M, van Waardenburg RC, Beijnen JH, Schellens JH. 32P-postlabeling assay for the quantification of the major platinum-DNA adducts. Anal Biochem 275, 30-38. 1999.

(48) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. JNCI 2000; 92(3):205-216.

(49) Vergote I, Rustin GJS, Eisenhauer EA, Kristensen GB, Pujade-Lauraine E, Parmar MKB et al. Re: New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors [Ovarian Cancer]. JNCI Cancer Spectrum 2000; 92(18):1534-1535.

(50) Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets DL. Data Monitoring Committees in Clinical Trials. John Wiley & Sons, 2002.

Appendix 1: RECIST response criteria for solid tumours

Complete Response (CR):	disappearance of all target lesions.
Partial Response (PR):	at least a 30% decrease in the sum of LD of target lesions taking as reference the baseline sum LD.
Progression (PD):	at least a 20% increase in the sum of LD of target lesions taking as references the smallest sum LD recorded since the treatment started or the appearance of one or more new lesions.
Stable Disease (SD):	neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD taking as references the smallest sum LD since the treatment started.

Appendix 2: QLC-C30 questionnaire (Dutch, English and Swedish version)

EORTC QLQ-C30 (version 3)

Wij zijn geïnteresseerd in bepaalde dingen over u en uw gezondheid. Wilt u alle vragen zelf beantwoorden door het getal te omcirkelen dat het meest op u van toepassing is. Er zijn geen "juiste" of "onjuiste" antwoorden. De informatie die u geeft zal strikt vertrouwelijk worden behandeld.

Wilt u uw initialen invullen: ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋

Uw geboortedatum (Dag, Maand, Jaar): ⌊ ⌋⌊ ⌋ ⌊ ⌋⌊ ⌋ ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋

De datum van vandaag (Dag, Maand, Jaar): 31 ⌊ ⌋⌊ ⌋ ⌊ ⌋⌊ ⌋ ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋

		Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
1.	Heeft u moeite met het doen van inspannende activiteiten zoals het dragen van een zware boodschappentas of een koffer?	1	2	3	4
2.	Heeft u moeite met het maken van een lange wandeling?	1	2	3	4
3.	Heeft u moeite met het maken van een korte wandeling buitenshuis?	1	2	3	4
4..	Moet u overdag in bed of op een stoel blijven?	1	2	3	4
5.	Heeft u hulp nodig met eten, aankleden, uzelf wassen of naar het toilet gaan?	1	2	3	4

Gedurende de afgelopen week:		Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
6.	Was u beperkt bij het doen van uw werk of andere dagelijkse bezigheden?	1	2	3	4
7.	Was u beperkt in het uitoefenen van uw hobby's of bij andere bezigheden die u in uw vrije tijd doet?	1	2	3	4
8.	Was u kortademig?	1	2	3	4
9.	Heeft u pijn gehad?	1	2	3	4
10.	Had u behoefte om te rusten?	1	2	3	4
11.	Heeft u moeite met slapen gehad?	1	2	3	4
12.	Heeft u zich slap gevoeld?	1	2	3	4
13.	Heeft u gebrek aan eetlust gehad?	1	2	3	4
14.	Heeft u zich misselijk gevoeld?	1	2	3	4

Wilt u a.u.b. naar de volgende bladzijde gaan

DUTCH

Gedurende de afgelopen week:	**Helemaal niet**	**Een beetje**	**Nogal**	**Heel erg**
15. Heeft u overgegeven?	1	2	3	4
16. Had u last van obstipatie? (was u verstopt?)	1	2	3	4
17. Had u diarree?	1	2	3	4
18. Was u moe?	1	2	3	4
19. Heeft pijn u gehinderd in uw dagelijkse bezigheden?	1	2	3	4
20. Heeft u moeite gehad met het concentreren op dingen, zoals een krant lezen of televisie kijken?	1	2	3	4
21. Voelde u zich gespannen?	1	2	3	4
22. Maakte u zich zorgen?	1	2	3	4
23. Voelde u zich prikkelbaar?	1	2	3	4
24. Voelde u zich neerslachtig?	1	2	3	4
25. Heeft u moeite gehad met het herinneren van dingen?	1	2	3	4
26. Heeft uw lichamelijke toestand of medische behandeling uw familieleven in de weg gestaan?	1	2	3	4
27. Heeft uw lichamelijke toestand of medische behandeling u belemmerd in uw sociale bezigheden?	1	2	3	4
28. Heeft uw lichamelijke toestand of medische behandeling financiële moeilijkheden met zich meegebracht?	1	2	3	4

Wilt u voor de volgende vragen het getal tussen 1 en 7 omcirkelen dat het meest op u van toepassing is

29. Hoe zou u uw algehele gezondheid gedurende de afgelopen week beoordelen?

1 2 3 4 5 6 7

Erg slecht Uitstekend

30. Hoe zou u uw algehele "kwaliteit van het leven" gedurende de afgelopen week beoordelen?

1 2 3 4 5 6 7

Erg slecht Uitstekend

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Alle rechten voorbehouden. Version 3.0

ENGLIS

EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling th number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide wi remain strictly confidential.

Please fill in your initials: ____

Your birthdate (Day, Month, Year): __ __ __ __ __ __ __ __

Today's date (Day, Month, Year): 31 __ __ __ __ __ __ __ __

		Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1.	Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2.	Do you have any trouble taking a long walk?	1	2	3	4
3.	Do you have any trouble taking a short walk outside of the house?	1	2	3	4
4.	Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5.	Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

During the past week:

		Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6.	Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7.	Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8.	Were you short of breath?	1	2	3	4
9.	Have you had pain?	1	2	3	4
10.	Did you need to rest?	1	2	3	4
11.	Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12.	Have you felt weak?	1	2	3	4
13.	Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14.	Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15.	Have you vomited?	1	2	3	4
16.	Have you been constipated?	1	2	3	4

Please go on to the next page

ENGLISH

During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your family life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your social activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall health during the past week?

1	2	3	4	5	6	7
Very poor						Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1	2	3	4	5	6	7
Very poor						Excellent

© Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. All rights reserved. Version 3.0

SWEDISH

EORTC QLQ-C30 (version 3)

Vi är intresserade av några saker som har med Dig och Din hälsa att göra. Besvara alla frågor genom att sätta en ring runt den siffra som stämmer bäst in på Dig. Det finns inga svar som är "rätt" eller "fel". Den information Du lämnar kommer att hållas strikt konfidentiell.

Var vänlig fyll i Dina initialer: ____

När är Du född? (Dag, Månad, År): __ __ __ __ __ __

Dagens datum (Dag, Månad, År): 31 __ __ __ __ __ __

		Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
1.	Har Du svårt att göra ansträngande saker, som att bära en tung kasse eller väska?	1	2	3	4
2.	Har Du svårt att ta en lång promenad?	1	2	3	4
3.	Har Du svårt att ta en kort promenad utomhus?	1	2	3	4
4.	Måste Du sitta eller ligga på dagarna?	1	2	3	4
5.	Behöver Du hjälp med att äta, klä Dig, tvätta Dig eller gå på toaletten?	1	2	3	4

Under veckan som gått:		Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
6.	Har Du varit begränsad i Dina möjligheter att utföra antingen Ditt förvärvsarbete eller andra dagliga aktiviteter?	1	2	3	4
7.	Har Du varit begränsad i Dina möjligheter att utöva Dina hobbys eller andra fritidssysselsättningar?	1	2	3	4
8.	Har Du blivit andfådd?	1	2	3	4
9.	Har Du haft ont?	1	2	3	4
10.	Har Du behövt vila?	1	2	3	4
11.	Har Du haft svårt att sova?	1	2	3	4
12.	Har Du känt Dig svag?	1	2	3	4
13.	Har Du haft dålig aptit?	1	2	3	4
14.	Har Du känt Dig illamående?	1	2	3	4
15.	Har Du kräkts?	1	2	3	4
16.	Har Du varit förstoppad?	1	2	3	4

Fortsätt på nästa sida

SWEDISH

Under veckan som gått:		Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
17.	Har Du haft diarré?	1	2	3	4
18.	Har Du varit trött?	1	2	3	4
19.	Har Dina dagliga aktiviteter påverkats av smärta?	1	2	3	4
20.	Har Du haft svårt att koncentrera Dig, t.ex. läsa tidningen eller se på TV?	1	2	3	4
21.	Har Du känt Dig spänd?	1	2	3	4
22.	Har Du oroat Dig?	1	2	3	4
23.	Har Du känt Dig irriterad?	1	2	3	4
24.	Har Du känt Dig nedstämd?	1	2	3	4
25.	Har Du haft svårt att komma ihåg saker?	1	2	3	4
26.	Har Ditt fysiska tillstånd eller den medicinska behandlingen stört Ditt familjeliv?	1	2	3	4
27.	Har Ditt fysiska tillstånd eller den medicinska behandlingen stört Dina sociala aktiviteter?	1	2	3	4
28.	Har Ditt fysiska tillstånd eller den medicinska behandlingen gjort att Du fått ekonomiska svårigheter?	1	2	3	4

Sätt en ring runt den siffra mellan 1 och 7 som stämmer bäst in på Dig för följande frågor:

29. Hur skulle Du vilja beskriva Din hälsa totalt sett under den vecka som gått?

1	2	3	4	5	6	7
Mycket dålig						Utmärkt

30. Hur skulle Du vilja beskriva Din totala livskvalitet under den vecka som gått?

1	2	3	4	5	6	7
Mycket dålig						Utmärkt

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Alla rättigheter reserverade. Version 3.0.

Appendix 3: QLC-OV28 questionnaire

DUTCH

EORTC QLQ – OV28

Soms zeggen patienten dat ze de volgende klachten of problemen hebben. Wilt u aangeven in welke mate u deze klachten of problemen gedurende de afgelopen week heeft ervaren.

Gedurende de afgelopen week:	**Helemaal niet**	**Een beetje**	**Nogal**	**Heel erg**
31. Heeft u buikpijn gehad?	1	2	3	4
32. Heeft u een vol gevoel in uw buik/maag gehad?	1	2	3	4
33. Heeft u het gevoel gehad dat uw kleren te strak zaten?	1	2	3	4
34. Is er iets veranderd aan uw stoelgang ten gevolge van uw ziekte of behandeling?	1	2	3	4
35. Heeft u last van winderigheid/gasvorming gehad?	1	2	3	4
36. Had u het gevoel te vlug voldaan te zijn als u at?	1	2	3	4
37. Heeft u indigestie of maagzuur gehad?	1	2	3	4
38. Heeft u haaruitval gehad?	1	2	3	4
39. Deze vraag alleen invullen indien u haaruitval heeft gehad: Was u door het verlies van uw haar van streek?	1	2	3	4
40. Smaakten voedsel en drank anders dan u gewend was?	1	2	3	4
41. Had u prikkelende handen of voeten?	1	2	3	4
42. Heeft u een doof gevoel in uw vingers of tenen gehad?	1	2	3	4
43. Heeft u zich zwak in uw armen of benen gevoeld?	1	2	3	4
44. Heeft u pijn in uw spieren of gewrichten gehad?	1	2	3	4
45. Heeft u problemen met uw gehoor gehad?	1	2	3	4
46. Moest u vaak plassen?	1	2	3	4
47. Heeft u huidproblemen gehad (bijv. jeukerig, droog)?	1	2	3	4
48. Heeft u opvliegers gehad?	1	2	3	4
49. Heeft u 's nacht veel gezweet?	1	2	3	4

Wilt u a.u.b. naar de volgende bladzijde gaan

DUTCH

Gedurende de afgelopen week:	**Helemaal niet**	**Een beetje**	**Nogal**	**Heel erg**
50. Voelde u zich lichamelijk minder aantrekkelijk ten gevolge van uw ziekte of behandeling?	1	2	3	4
51. Was u ontevreden met uw lichaam?	1	2	3	4
52. Hoe belastend is uw ziekte geweest voor u?	1	2	3	4
53. Hoe belastend is uw behandeling geweest voor u?	1	2	3	4
54. Maakte u zich zorgen over uw gezondheid in de toekomst?	1	2	3	4

Gedurende de afgelopen <u>vier</u> weken:	**Helemaal niet**	**Een beetje**	**Nogal**	**Heel erg**
55. In hoeverre had u zin in sex?	1	2	3	4
56. In hoeverre was u sexueel actief?	1	2	3	4
De volgende twee vragen alleen invullen indien u sexueel actief was:				
57. In hoeverre was sex plezierig voor u?	1	2	3	4
58. Had u een droge vagina tijdens de gemeenschap?	1	2	3	4

© Copyright 1999 EORTC Study Group on Quality of Life. All rights reserved. Alle rechten voorbehouden (phase III module)

EORTC QLQ - OV28

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week.

During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31. Did you have abdominal pain?	1	2	3	4
32. Did you have a bloated feeling in your abdomen / stomach?	1	2	3	4
33. Did you have problems with your clothes feeling too tight?	1	2	3	4
34. Did you experience change in bowel habit as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
35. Were you troubled by passing wind / gas / flatulence?	1	2	3	4
36. Have you felt full up too quickly after beginning to eat?	1	2	3	4
37. Have you had indigestion or heartburn?	1	2	3	4
38. Have you lost any hair?	1	2	3	4
39. Answer this question only if you had any hair loss: Were you upset by the loss of your hair?	1	2	3	4
40. Did food and drink taste different from usual?	1	2	3	4
41. Have you had tingling hands or feet?	1	2	3	4
42. Have you had numbness in your fingers or toes?	1	2	3	4
43. Have you felt weak in your arms or legs?	1	2	3	4
44. Did you have aches or pains in your muscles or joints?	1	2	3	4
45. Did you have problems with hearing?	1	2	3	4
46. Did you urinate frequently?	1	2	3	4
47. Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)?	1	2	3	4
48. Did you have hot flushes?	1	2	3	4
49. Did you have night sweats?	1	2	3	4

Please go on to next page

During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
50. Have you felt physically less attractive as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
51. Have you been dissatisfied with your body?	1	2	3	4
52. How much has your disease been a burden to you?	1	2	3	4
53. How much has your treatment been a burden to you?	1	2	3	4
54. Were you worried about your future health?	1	2	3	4

During the past 4 weeks:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
55. To what extent were you interested in sex?	1	2	3	4
56. To what extent were you sexually active?	1	2	3	4
Answer the following two questions only if you were sexually active:				
57. To what extent was sex enjoyable for you?	1	2	3	4
58. Did you have a dry vagina during sexual activity?	1	2	3	4

© Copyright 1997 EORTC Quality of Life Group. All rights reserved. (phase III module)

SWEDISH

EORTC QLQ – OV28

Patienter berättar ibland att de har följande symptom. Markera i vilken utsträckning som Du har haft dessa symptom under den senaste veckan. Svara genom att ringa in den siffra som bäst passar in på Dig.

Under veckan som gått:	Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
31. Har Du haft buksmärtor?	1	2	3	4
32. Har Du känt Dig uppblåst i buken / magen?	1	2	3	4
33. Har Du haft problem med att kläderna känns för trånga?	1	2	3	4
34. Har Du upplevt förändring i avföringsvanor till följd av sjukdomen eller behandlingen?	1	2	3	4
35. Har Du besvärats av gasavgång / gaser / väderspänning?	1	2	3	4
36. Har Du tyckt att Du har blivit mätt alltför snabbt när Du har börjat att äta?	1	2	3	4
37. Har Du haft matsmältningsbesvär eller halsbränna?	1	2	3	4
38. Har Du tappat hår?	1	2	3	4
39. Besvara denna fråga endast om Du tappat hår: Blev Du illa berörd över hårförlusten?	1	2	3	4
40. Har mat och drycker smakat annorlunda än vanligt?	1	2	3	4
41. Har Du haft stickningar i händer och fötter?	1	2	3	4
42. Har Du haft nedsatt känsel i fingrar eller tår?	1	2	3	4
43. Har Du känt Dig svag i armama eller benen?	1	2	3	4
44. Har Du haft värk i muskler eller leder?	1	2	3	4
45. Har Du haft problem med hörseln?	1	2	3	4
46. Har Du kissat ofta?	1	2	3	4
47. Har Du haft hudbesvär (t.ex. klåda, torrhet)?	1	2	3	4
48. Har Du haft svettningar och blodvallningar?	1	2	3	4
49. Har Du haft nattliga svettningar?	1	2	3	4

Fortsätt på nästa sida

SWEDISH

Under veckan som gått:	Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
50. Har Du känt Dig mindre attraktiv på grund av sjukdomen eller behandlingen?	1	2	3	4
51. Har Du känt Dig missnöjd med Din kropp?	1	2	3	4
52. Hur mycket har sjukdomen varit en belastning för Dig?	1	2	3	4
53. Hur mycket har behandlingen varit en belastning för Dig?	1	2	3	4
54. Har Du oroat Dig för Din framtida hälsa?	1	2	3	4

Under de senaste fyra veckorna:	Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
55. I vilken utsträckning har Du varit intresserad av sex?	1	2	3	4
56. I vilken utsträckning har Du varit sexuellt aktiv (med eller utan samlag)?	1	2	3	4

Besvara följande två frågor endast om Du varit sexuellt aktiv:

57. I vilken utsträckning har sex varit till glädje för Dig?	1	2	3	4
58. Har Du varit torr i slidan vid samlag?	1	2	3	4

©Copyright 1997 EORTC Study Group on Quality of Life. Alla rättigheter reserverade. (phase III module)

Appendix 4 : Questionnaire QLQ-CR38 (dutch, english and swedish version)

DUTCH

EORTC QLQ – CR38

Soms zeggen patiënten dat ze de volgende klachten of problemen hebben. Wilt u aangeven in welke mate u deze klachten of problemen gedurende de afgelopen week heeft ervaren

Gedurende de afgelopen week:	**Helemaal niet**	**Een beetje**	**Nogal**	**Heel erg**
31. Heeft u overdag vaak geplast?	1	2	3	4
32. Heeft u 's nachts vaak geplast?	1	2	3	4
33. Had u pijn bij het plassen?	1	2	3	4
34. Had u een vol gevoel in uw buik?	1	2	3	4
35. Heeft u buikpijn gehad?	1	2	3	4
36. Heeft u pijn in uw zitvlak gehad?	1	2	3	4
37. Had u last van gasvorming (winderigheid)?	1	2	3	4
38. Heeft u oprispingen gehad?	1	2	3	4
39. Bent u afgevallen?	1	2	3	4
40. Had u een droge mond?	1	2	3	4
41. Had u dun of futloos haar ten gevolge van uw ziekte of behandeling?	1	2	3	4
42. Smaakten voedsel en drank anders dan u gewend was?	1	2	3	4
43. Voelde u zich lichamelijk minder aantrekkelijk ten gevolge van uw ziekte of behandeling?	1	2	3	4
44. Voelde u zich minder vrouwelijk/mannelijk ten gevolge van uw ziekte of behandeling?	1	2	3	4
45. Was u ontevreden met uw lichaam?	1	2	3	4
46. Maakte u zich zorgen over uw gezondheid in de toekomst?	1	2	3	4

Gedurende de afgelopen vier weken:	**Helemaal niet**	**Een beetje**	**Nogal**	**Heel erg**	
47. In hoeverre had u zin in sex?	1	2	3	4	
48. In hoeverre was u sexueel actief (met of zonder geslachtsgemeenschap)?				1	2
49. Alleen invullen indien u sexueel actief was: In hoeverre was sex plezierig voor u?	1			2	3

Wilt u a.u.b. naar de volgende bladzijde gaan

DUTCH

Gedurende de afgelopen vier weken:	**Helemaal niet**	**Een beetje**	**Nogal**	**Heel erg**
Alleen voor mannen:				
50. Had u moeite met het stijf worden of blijven van uw penis?	1	2	3	4
51. Had u problemen met het krijgen van een zaadlozing (bijv. zogenaamde droge zaadlozing)?	1	2	3	4
Alleen voor vrouwen die gemeenschap hebben gehad:				
52. Had u een droge vagina tijdens de gemeenschap?	1	2	3	4
53. Had u pijn tijdens de gemeenschap?	1	2	3	4

54. Heeft u een stoma?	**Nee**	**Wilt u de vragen 55 t/m 61 beantwoorden?**
(Wilt u Nee of Ja omcirkelen)	**Ja**	**Wilt u de vragen 55 t/m 61 overslaan, en de vragen 62 t/m 68 beantwoorden?**

Gedurende de afgelopen week:	**Helemaal niet**	**Een beetje**	**Nogal**	**Heel erg**
Alleen voor patiënten zonder stoma:				
55. Heeft u overdag vaak ontlasting gehad?	1	2	3	4
56. Heeft u 's nachts vaak ontlasting gehad?	1	2	3	4
57. Heeft u loze aandrang (aandrang zonder ontlasting) gehad?	1	2	3	4
58. Heeft u ongewild ontlasting verloren?	1	2	3	4
59. Heeft u bloed bij uw ontlasting gehad?	1	2	3	4
60. Had u een moeilijke stoelgang?	1	2	3	4
61. Had u een pijnlijke stoelgang?	1	2	3	4
Alleen voor patiënten met een stoma:				
62. Was u bang dat anderen uw stoma zouden kunnen horen?	1	2	3	4
63. Was u bang dat anderen uw ontlasting zouden kunnen ruiken?	1	2	3	4
64. Maakte u zich zorgen over mogelijke lekkage van de stoma-zakjes?	1	2	3	4
65. Had u problemen met de verzorging van uw stoma?	1	2	3	4
66. Was uw huid rondom het stoma geïrriteerd?	1	2	3	4
67. Voelde u zich opgelaten door uw stoma?	1	2	3	4
68. Voelde u zich minder compleet vanwege uw stoma?	1	2	3	4

© Copyright 1994 EORTC Study Group on Quality of Life. All rights reserved. Alle rechten voorbehouden. (phase III module)

ENGLISH

EORTC QLQ – CR38

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week :	**Not at All**	**A Little**	**Quite a Bit**	**Very Much**
31. Did you urinate frequently during the day?	1	2	3	4
32. Did you urinate frequently during the night?	1	2	3	4
33. Did you have pain when you urinated?	1	2	3	4
34. Did you have a bloated feeling in your abdomen?	1	2	3	4
35. Did you have abdominal pain?	1	2	3	4
36. Did you have pain in your buttocks?	1	2	3	4
37. Were you bothered by gas (flatulence)?	1	2	3	4
38. Did you belch?	1	2	3	4
39. Have you lost weight?	1	2	3	4
40. Did you have a dry mouth?	1	2	3	4
41. Have you had thin or lifeless hair as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
42. Did food and drink taste different from usual?	1	2	3	4
43. Have you felt physically less attractive as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
44. Have you been feeling less feminine/masculine as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
45. Have you been dissatisfied with your body?	1	2	3	4
46. Were you worried about your health in the future?	1	2	3	4

During the past four weeks:	**Not at All**	**A Little**	**Quite a Bit**	**Very Much**
47. To what extent were you interested in sex?	1	2	3	4
48. To what extent were you sexually active (with or without intercourse)?	1	2	3	4
49. Answer this question only if you have been sexually active: To what extent was sex enjoyable for you?	1	2	3	4

Please go on to the next page

ENGLISH

During the past four weeks:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
For men only:				
50. Did you have difficulty getting or maintaining an erection?	1	2	3	4
51. Did you have problems with ejaculation (e.g., so-callled "dry ejaculation")?	1	2	3	4
Only for women who have had intercourse:				
52. Did you have a dry vagina during intercourse?	1	2	3	4
53. Did you have pain during intercourse?	1	2	3	4

54. Do you have a stoma (colostomy bag)?	**No**	**Please answer questions 55 to 61**
(Please circle No or Yes)	**Yes**	**Please skip questions 55 to 61 and answer questions 62 to 68**

During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
Only for patients WITHOUT a stoma (colostomy bag):				
55. Did you have frequent bowel movements during the day?	1	2	3	4
56. Did you have frequent bowel movements during the night?	1	2	3	4
57. Did you feel the urge to move your bowels without actually producing any stools?	1	2	3	4
58. Have you had any unintentional release of stools?	1	2	3	4
59. Have you had blood with your stools?	1	2	3	4
60. Have you had difficulty in moving your bowels?	1	2	3	4
61. Have your bowel movements been painful?	1	2	3	4
Only for patients WITH a stoma (colostomy bag):				
62. Were you afraid that other people would be able to hear your stoma?	1	2	3	4
63. Were you afraid that other people would be able to smell your stools?	1	2	3	4
64. Were you worried about possible leakage from the stoma bag?	1	2	3	4
65. Did you have problems with caring for your stoma?	1	2	3	4
66. Was your skin around the stoma irritated?	1	2	3	4
67. Did you feel embarassed because of your stoma?	1	2	3	4
68. Did you feel less complete because of your stoma?	1	2	3	4

© Copyright 1994 EORTC Study Group on Quality of Life. All rights reserved (phase III module)

SWEDISH

EORTC QLQ – CR38

Patienter berättar ibland att de har följande symptom. Markera i vilken utsträckning som Du har haft dessa symptom under Den senaste veckan. Svara genom att ringa in Den siffra som bäst passar in på Dig.

Under veckan som gått:	**Inte alls**	**Lite**	**En hel del**	**Mycket**
31. Urinerade Du ofta under dagen?	1	2	3	4
32. Urinerade Du ofta under natten?	1	2	3	4
33. Har Du känt smärta eller sveda i samband med urinering?	1	2	3	4
34. Har Du känt Dig uppsvälld I magen?	1	2	3	4
35. Har Du haft buksmärtor?	1	2	3	4
36. Hade Du ont i skinkorna?	1	2	3	4
37. Var Du besvärad av mycket gaser i magen?	1	2	3	4
38. Rapade Du?	1	2	3	4
39. Har Du gått ner i vikt?	1	2	3	4
40. Har Du varit torr i munnen?	1	2	3	4
41. Har ditt hår varit torrt och livlöst på grund av din sjukdom eller behandling?	1	2	3	4
42. Har mat och drycker smakat annorlunda än vanligt?	1	2	3	4
43. Har Du känt Dig mindre attraktiv på grund av sjukdomen eller behandlingen?	1	2	3	4
44. Har Du känt dig mindre kvinnlig/manlig på grund av din sjukdom eller behandling?	1	2	3	4
45. Har Du känt Dig missbelåten med din kropp?	1	2	3	4
46. Har Du varit orolig för din framtida hälsa?	1	2	3	4

Under de senaste fyra veckorna:	**Inte alls**	**Lite**	**En hel del**	**Mycket**
47. I vilken utsträckning har Du varit intresserad av sex?	1	2	3	4
48. I vilken utsträckning har Du varit sexuellt aktiv? (med eller utan samlag) 1 2 3 4				
49. Besvara denna fråga endast om Du varit sexuellt aktiv: I vilken utsträckning har sex varit till glädje för Dig?	1	2	3	4

Fortsätt på nästa sida

SWEDISH

Under de senaste fyra veckorna:	Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
Endast för män				
50. Har Du haft svårt att få eller bibehålla en erektion?	1	2	3	4
51. Hade Du problem med sädesuttömning (t.ex. så kallad torr sädesuttömning)?	1	2	3	4
Endast för kvinnor som har haft samlag				
52. Var Du torr i slidan under samlaget?	1	2	3	4
53. Hade Du ont under samlaget?	1	2	3	4

54. Har Du stomi (kolostomipåse)?	**Nej**	**Var god svara på frågorna 55 till 61**
(Var god ringa in Nej eller Ja)	**Ja**	**Var god hoppa över frågorna 55 till 61 och svara på frågorna 62 till 68**

Under veckan som gått:	Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
Endast för patienter UTAN stomi (kolostomipåse)				
55. Hade Du ofta behov att tömma tarmen under dagen?	1	2	3	4
56. Hade Du ofta behov att tömma tarmen under natten?	1	2	3	4
57. Har Du känt behov att tömma tarmen utan att i själva verket få avföring?	1	2	3	4
58. Har Du haft någon ofrivillig tömning av tarmen?	1	2	3	4
59. Har Du haft blod i avföringen?	1	2	3	4
60. Har Du haft svårt att tömma tarmen?	1	2	3	4
61. Har det varit smärtsamt att tömma tarmen?	1	2	3	4
Endast för patienter MED stomi (kolostomipåse)				
62. Var Du rädd att andra skulle kunna höra din stomi?	1	2	3	4
63. Var Du rädd att andra skulle kunna känna lukten av din avföring?	1	2	3	4
64. Var Du orolig för att stomipåsarna eventuellt skulle läcka?	1	2	3	4
65. Har Du haft problem att sköta din stomi?	1	2	3	4
66. Var huden runt stomin irriterad?	1	2	3	4
67. Kände Du dig besvärad av din stomi?	1	2	3	4
68. Kände Du dig mindre hel på grund av din stomi?	1	2	3	4

© Copyright 1994 EORTC Study Group on Quality of Life. All rights reserved. (phase III module)

Appendix 5a Investigational Brochure text Cisplatin

08 MAART 2005

Mayne Pharma NV	Cisplatine Mayne 50 mg/50 ml Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof Cisplatine Mayne 100 mg/100 ml Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof SPCNed – Pagina: 1/7 November 2004

Samenvatting van de produktkarakteristieken bestemd voor arts of apotheker

COLLEGE TER BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN
C B G
M E B
MEDICINES EVALUATION BOARD

1. Naam van het geneesmiddel

Cisplatine Mayne 50 mg/50 ml Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof
Cisplatine Mayne 100 mg/100 ml Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof

2. Kwalitatieve en kwantitative samenstelling

Cisplatine Mayne 50 mg/50 ml Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof bevat 1mg cisplatinum per ml
Cisplatine Mayne 100mg/100ml Onco-Tain,concentraat voor infusievloeistof bevat 1mg cisplatinum per ml

3. Farmaceutische vorm

Infusievloeistof (concentraat).

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Cisplatine is bestemd voor de behandeling van de onderstaande tumoren, hetzij alleen, hetzij in combinatie met andere chemotherapeutica:

- uitgebreide of gemetastaseerde testistumoren
- uitgebreide of gemetastaseerde ovariumtumoren

in stadium III en IV (gemetastaseerd in buikholte of in organen)

- uitgebreide of gemetastaseerde plaveicelcarcinomen van het hoofd en de hals
- uitgebreide of gemetastaseerde typen longtumoren met uitsluiting van de kleincellige vormen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cisplatine Mayne Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof is gereed voor verdunning en dient te worden opgelost in 2 liter vloeistof die tenminste 3g NaCl/l bevat. Deze oplossing dient met een intraveneus infuus te worden toegediend over een periode van 6 tot 8 uren.

Om de nefrotoxiciteit te verminderen, verdient het aanbeveling voor de toediening van cisplatine een hydratatie uit te voeren waarbij 1 tot 2 liter vocht gedurende 6 tot 8 uren geïnfundeerd worden om de diurese te bevorderen. Cisplatine dient niet te worden toegediend in een glucose 5% oplossing of andere oplossingen die minder dan 3 gram NaCl per liter bevatten. Tijdens en tot 24 uur na een cisplatine infusie dient adequate hydratatie te worden gehandhaafd. Als de diurese minder dan 100ml per uur is, dient furosemide of 100-200ml 15% mannitol te worden toegediend.

Dosering bij volwassen en kinderen:

De aanbevolden dosis cisplatine, zowel alleen als in combinatie, bedraagt 50 tot 100mg/m² als eenmalige i.v. infusie met een herhaling om de 3 tot 4 weken, of 15-20 mg/m² I.V. per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen. Ook deze kuur iedere 3 of 4 weken herhalen.

Een vervolgkuur mag niet worden begonnen voordat:

1. de serumcreatininespiegel lager is dan 1,5mg/100ml (0,13 mmol/l) en de ureumspiegel lager dan 25mg/100ml (4,2 mmol/l);
2. de circulerende bloedbestanddelen een aanvaardbaar niveau hebben bereikt (bloedplaatjes > 100.000/mm³, leukocyten > 4.000/mm³);
3. het audiometrische onderzoek heeft aangetoond dat het gehoorvermogen binnen normale grenzen ligt. In combinatietherapie worden over het algemeen lagere doses gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Cisplatine is dan ook gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor het product of voor andere platina-bevattende substanties
- pre-existente beenmergsuppressie
- pre-existente nierbeschadiging
- gehoorstoornis
- recente infecties
- pre-existente polyneuropathie
- patiënten met dehydratatie of electrolytenstoornissen

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Cisplatine mag alleen maar gebruikt worden onder toezicht van een arts met ervaring in chemotherapeutische behandeling van tumoren, bij voorkeur in inrichtingen waar men ervaring heeft met dergelijke therapieën. Gezien de nefrotoxiciteit van cisplatine moeten adequate nierfunctietesten (BUN, creatinine of creatinineklaring) worden uitgevoerd voor elke behandeling. De nierfunctie moet genormaliseerd zijn alvorens een nieuwe dosis wordt toegediend.

Audiometrische testen moeten zowel voor de eerste als voor elke volgende behandeling met cisplatine worden uitgevoerd (zie "Bijwerkingen": "Ototoxiciteit").

Ook dient geregeld neurologisch onderzoek te worden uitgevoerd alsmede leverfunctieproeven en bloedonderzoek, zoals controle van de nier- en leverfunctie, urinezuurgehalte, electrolyten, magnesium- en calciumspiegels alsmede het bloedbeeld.

Gezien de sterk emetogene werking van cisplatine is sterk werkende anti-emetische profylaxe meestal noodzakelijk.

Anafylactische reacties kunnen optreden bij elke patiënt die voorheen met cisplatine behandeld werd (zie verder: Allergische reacties), of die een voorgeschiedenis heeft van overgevoeligheid voor platina-bevattende preparaten.

Cisplatine is mutageen bij bacteriën en veroorzaakt chromosomale afwijkingen in dierlijke celculturen. Deze eigenschappen werden eveneens beschreven voor stoffen met soortgelijke werkingsmechanismen.

Cisplatine is carcinogeen bij muizen en ratten.

Tijdens de behandeling met cisplatine en gedurende ten minste 3 maanden na het stopzetten ervan, dienen de zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten contraceptieve maatregelen te nemen of zich te onthouden van geslachtelijke gemeenschap omdat de gevolgen van cisplatine op de menselijke vrucht niet bekend zijn.

Een aanpassing van de dosis cisplatine kan nodig zijn wanneer gelijktijdige radiotherapie of andere myelosuppressieve behandelingen ingesteld worden aangezien het totale myelosuppressieve effect anders te groot kan worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Vaccinaties met levend virus:

Cisplatine veroorzaakt immunosuppressie. Patiënten die behandeld worden met cisplatine mogen dan ook niet worden gevaccineerd met pokkenvaccin of met andere vaccins met levend virus.

- Aminoglycosiden:

In verband met de mogelijke hepato-, nefro- en ototoxische werking van cisplatine moet de gelijktijdige toediening van cisplatine met andere hepato-, nefro- en/of ototoxische middelen worden vermeden (bv. gentamicine, kanamycine, amikacine, streptomycine).

- Antihyperuricemische middelen:

Cisplatine kan een stijging van uricemie veroorzaken. Bij patiënten die antihyperuricemische middelen nemen, kan het dan ook nodig zijn de dosis van deze laatste aan te passen.

- Chelerende middelen:

Gelijktijdige toediening van chelerende stoffen en cisplatine moet worden vermeden omdat hierdoor de werkzaamheid van beide kan verminderen.

Cisplatine kan de absorptie van fenytoïne verminderen met als gevolg een verminderde werking tegen aanvallen.

Aangezien cisplatine beenmergremming kan veroorzaken, vereist gelijktijdige behandeling met andere beenmergremmende stoffen een nauwkeurige controle van de beenmergfunctie.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap en tijdens de lactatie bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Op grond van de farmacologische werkzaamheid is schadelijkheid bij gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk. Cisplatine is teratogeen en embryotoxisch bij muizen. Bijgevolg kan cisplatine schadelijk zijn in de zwangerschap. Borstvoeding dient gestaakt te worden alvorens de behandeling te beginnen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er zijn geen gegevens bekend over het effekt van dit produkt op de rijvaardigheid. Bij het incidenteel optreden van motorische stoornissen, convulsieve aanvallen, en/of oculotoxiciteit, wordt het besturen van voertuigen ontraden (zie onder bijwerkingen).

4.8 Bijwerkingen

- Allergische reacties:

Allergische reacties, met name huiduitslag en anafylactische reacties werden vastgesteld. Anafylactische reacties bestaan hoofdzakelijk uit onmiddelijke roodheid, aangezichtsoedeem, wheezing, tachycardie en hypotensie. De reacties kunnen zich voordoen bij elke patiënt die voorheen reeds met cisplatine behandeld werd. Patiënten moeten daarom nauwlettend worden gevolgd tijdens het toedienen.

Reanimatieapparatuur en geneesmiddelen (antihistaminica, adrenaline en glucocorticoïden) moeten binnen handbereik zijn.

- Neurotoxiciteit:

Neurotoxiciteit wordt gekenmerkt door perifere neuropathieën; ook smaakverlies en toevallen zijn gesignaleerd.

De neurotoxiciteit van cisplatine lijkt cumulatief te zijn, maar kan ook reeds na één enkele dosis optreden. Regelmatige neurologische controles zijn aan te bevelen om veranderingen vroegtijdig op te sporen, aangezien de symptomen irreversibel zijn.

- Perifere neuropathie:

Over het algemeen gaat het om sensoriële afwijkingen, maar in sommige gevallen kunnen zich ook motorische moeilijkheden voordoen, vooral stoornissen bij het lopen.

- Convulsieve aanvallen:

Convulsieve aanvallen werden (zeldzaam) beschreven tijdens behandeling met cisplatine.

- Ototoxiciteit:

Ototoxiciteit na cisplatine is cumulatief en doet zich voor als tinnitus, al dan niet met klinisch gehoorverlies. De tinnitus is veelal reversibel, maar er is weinig bekend over de reversibiliteit van het gehoorverlies. Audiometrische testen dienen zowel voor de eerste als voor elke volgende behandeling te worden uitgevoerd. Afwijkingen in het audiogram ten gevolge van cisplatine komen voor in meer dan 30% van de gevallen. Unilaterale of bilaterale afwijkingen in het audiogram betreffen veelal frequenties tussen 4000 en 8000 Hz. Dit is boven het normale spraakgebied, dat gelegen is tussen 1000 en 4000 Hz. Soms is het vermogen een normaal gesprek te horen gestoord. De ototoxiciteit kan ernstiger zijn bij kinderen. In geval van aanzienlijke afwijkingen in het spraakgebied moet een klinische beslissing worden getroffen ten aanzien van het verder gebruik van het middel.

- Oculotoxiciteit:

Tijdens combinatietherapieën met cisplatine werden zelden verschillende graden van gezichtsverlies gemeld.

- Nefrotoxiciteit:

De meest ernstige bijwerkingen van een behandeling met cisplatine is de nefrotoxiciteit (aantasting van de niertubuli) die cumulatief en dosisafhankelijk is. Nierfunctietesten zijn dan ook noodzakelijk zowel voor de eerte als voor volgende behandelingen. De renale functie moet genormaliseerd zijn alvorens cisplatine verder toe te dienen (serumcreatinine minder dan 1,5mg% en of BUN minder dan 25mg%). Nefrotoxiciteit komt tot uiting in een stijging van de ureum en creatinineconcentraties in het bloed en in een daling van de creatinineklaring. In zeldzame gevallen werd melding gemaakt van microhematurie. Bij anatomopathologisch onderzoek vindt men een aantasting van de tubuli. Prehydratatie, samen met een osmotische diurese met mannitol, kunnen de nefrotoxiciteit van cisplatine tegengaan.

- Beenmergsuppressie:

Ofschoon cisplatine beenmergsuppressie veroorzaakt, blijft leukopenie en trombocytopenie gewoonlijk op een klinisch aanvaardbaar niveau. Cisplatine kan een negatieve invloed uitoefenen op het bloed. De toxiciteit is dosisafhankelijk en kan cumulatief zijn.

- Leukopenie:

Leukopenie is doorgaans reversibel. Zij is ernstiger bij patiënten die voorheen reeds behandeld werden met cytotoxische middelen (vooral alkylerende stoffen) of met radiotherapie. Het precieze moment van het laagste aantal witte bloedcellen hangt af van het toegepaste behandelingschema. De leukopenie begint gewoonlijk tussen de 6e en de 26ste dag. Na 21 tot 45 dagen is de toestand meestal weer genormaliseerd.

- Trombocytopenie:

Trombocytopenie bij cisplatine-therapie is dosisafhankelijk en kan cumulatief zijn, maar is doorgaans reversibel. Zij is ernstiger bij patiënten die voorheen reeds behandeld werden met chemotherapie of radiotherapie. Trombocytopenie treedt op tussen de 10e en de 26ste dag. De toestand is na 28 tot 45 dagen weer genormaliseerd.

- Anemie:

Anemie door behandeling met cisplatine (een hemoglobinedaling van meer dan 2,0mg %) komt voor in 9 to 40% van de gevallen. Wekelijkse bloedcontroles zijn aanbevolen bij patiënten die behandeld worden met cisplatine.

- Gastro-intestinale toxiciteit:

Misselijkheid en braken treden nagenoeg bij alle patiënten op binnen het uur na het toedienen van cisplatine. Doorgaans duren deze symptomen 4 tot 6 uren, maar bij bijzonder gevoelige patiënten kan deze toestand tot een week aanhouden. Sommige onderzoekers rekenen ernstige misselijkheid en braken tot de factoren die tot dosisbeperking moeten leiden. Afwisseling in het doseringsschema evenals intraveneuze hydratatie voor en na het toedienen van cisplatine lijkt misselijkheid en braken te kunnen verminderen. Behandeling moet plaatsvinden met een 5-HT_3 antagonist (bijvoorbeeld ondansetron). Ook diarree kan in zeldzame gevallen optreden.

4.9 Andere toxische effecten

- Cardiotoxiciteit:

Werd in zeer zeldzame gevallen vermeld. Er zijn een paar gevallen gemeld van linkerbundeltakblok en van hartdecompensatie.

- Hypomagnesiemie:

Dit is een potentieel ernstige bijwerking van cisplatine. Nauwlettend volgen van de serum-magnesiumspiegels en aandacht voor eventuele klachten in verband met spierirritatie zijn dan ook vereist.

- Hyperuricemie:

Hyperuricemie, ongeveer even frequent optredend als verhoging van de BUN of van de serumcreatinine, is meer uitgesproken na doses boven 50mg/m². De hoogste urinezuurspiegels doen zich in de regel 3 tot 5 dagen na de toediening voor. Wanneer hyperuricemie zich voordoet, kan allopurinol worden gebruikt om de urinezuurspiegel te verlagen.

- Hepatoxiciteit:

Verhoogde SGOT-waarden werden (weinig frequent) gemeld. Het verdient daarom aanbeveling regelmatig leverfunctietesten uit te voeren.

Een mogelijk door cisplatine geïnduceerde hemolyse is waargenomen.

4.10 Overdosering

Bij overdosering van cisplatine zal het risico op de genoemde bijwerkingen toenemen. Er bestaat een verhoogd risico op nefro-, neuro- en ototoxiciteit. Ook het emetogene effect van cisplatine is dosisafhankelijk.

Beenmergdepressie kan in ernstiger mate aanwezig zijn (zie bijwerkingen). Een specifiek antidotum is niet bekend. Het wordt aanbevolen de patiënt na overdosering enige tijd ter observatie te houden en controle van de vitale functies en zonodig ondersteunende therapie toe te passen. Naast dosisreductie of staken van de medicatie, kan symptomatische behandeling plaatsvinden (zie waarschuwingen en voorzorgen). Na overdosering is dialyse van cisplatine mogelijk tot 3 uur na toediening.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamiche eigenschappen

Cisplatine is een cytostaticum dat werkzaam is bij een groot aantal neoplastische aandoeningen. Het werkingsmechanisme is te vergelijken met dat van de bifunctionele alkylerende stoffen. De werkzaamheid van cisplatine berust op een selectieve en blijvende inhibitie van de DNA-synthese in een aantal cellijnen. Het vormt intercatenaire en intracatenaire cross-links. Cisplatine is niet werkzaam na orale toediening.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een intraveneuze bolus injectie in de dosisrange van 50 tot 100mg/m², verloopt de plasma-eliminatie van cisplatine trifasisch, de eerste 2 fasen zijn afhankelijk van de nierfunctie. De halfwaardetijd is respectievelijk 6-10 min (puur verdeling), ca. 1 uur (weefselbinding) en enige etmalen (terminale eliminatie).

Cisplatine wordt niet gebiotransformeerd. Hoge concentraties cisplatine worden gevonden in de nieren, de lever, de darmen en de testis, maar niet in het centraal zenuwstelsel.

Cisplatine wordt voornamelijk via de urine uitgescheiden. Deze urinaire excretie is evenwel niet volledig en slechts 27 to 43% van de gemerkte stof wordt bij de mens binnen de 5 dagen na de toediening op deze wijze uitgescheiden. Men beschikt over onvoldoende gegevens ten aanzien van de intestinale of biliaire excretie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen nadere bijzonderheden.

6. Farmaceutische eigenschappen

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cisplatine, concentraat voor infusievloeistof, bevat natriumchloride, mannitol en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

a) Cisplatine dient niet te worden toegediend in een glucose 5% oplossing of andere oplossingen die minder dan 3 gram NaCl per liter bevatten. Na ongeveer 2 uur worden afbraakproducten van cisplatine gevormd.

b) Aluminium in contact met cisplatine geeft een zwart neerslag van platina (zie dosering en wijze van gebruik).

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van de ongeopende flacon bedraagt 3 jaar, mits bewaard in het donker en bij kamertemperatuur (15 - 25°C).

De oplossing van cisplatine in de vloeistoffen, zoals vermeld in de tabel in de rubriek Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies is stabiel gedurende 6 tot 8 uur bij kamertemperatuur (15-25°C). De verkregen oplossing mag niet in de koelkast bewaard worden vanwege precipitatie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Ongeopende flacons van Cisplatine concentraat voor infusievloeistof, dienen buiten invloed van licht en bij kamertemperatuur (15 - 25°C) te worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Concentraat voor infusievloeistof: 1 glazen flacon bevattende 50mg cisplatine/50ml respectievelijk 100mg cisplatine/100ml.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Cisplatine Mayne Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof dient voor gebruik verdund te worden mat de hieronder vermelde oplossingen:

- NaCl 0,90%
- Glucose 5% + NaCl 0,90%
- Glucose 5% + NaCl 0,45%
- Glucose 5% + NaCl 0,33%
- Glucose 5% + NaCl 0,45% + Mannitol 1,875%
- Glucose 5% + NaCl 0,33% + Mannitol 1,875%

De bereide oplossing moet helder en kleurloos zijn.

De oplossing moet in het donker en bij kamertemperatuur worden bewaard. Tijdens infusie is bescherming tegen licht niet noodzakelijk.

De oplossing mag niet worden afgekoeld aangezien zich dan een neerslag zal vormen.

Bij het bereiden of toedienen van de cisplatine-oplossing moet contact met aluminium-naalden of apparatuur met aluminium onderdelen worden vermeden, aangezien zich dan een neerslag zal vormen en de werkzaamheid minder zal zijn.

Ieder contact met cisplatine oplossing dient te worden vermeden. Tijdens reconstitutie of bereiding dient een strikt a septische werktechniek te worden toegepast; als beschermende maatregelen zijn het gebruik van handschoenen, mondkap, veiligheidsbril en beschermende kleding noodzakelijk. Het gebruik van een biohazard-flow kast wordt aanbevolen. Tijdens toediening dienen handschoenen gedragen te worden. Indien cisplatine oplossing in contact komt met de huid, slijmvliezen of ogen, dient onmiddelijk overvloedig met water gespoeld te worden. De huid kan grondig met zeep worden gereinigd.

Bij de afvalverwerking dient de aard van dit middel in aanmerking te worden genomen. Niet gebruikt produkt en afgeleide afvalstoffen moeten bij een temperatuur van 800°C verbrand worden.

6.7 Naam en permanent adres of officiële vestiginsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mayne Pharma (Benelux) NV

Stallestraat 63

B-1180 Brussel

België

7. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Cisplatine Mayne 50 mg/50 ml Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof werd in het register ingeschreven onder RVG20744

Cisplatine Mayne 100 mg/100 ml Onco-Tain, concentraat voor infusievloeistof werd in het register ingeschreven onder RVG20745

8. Datum goedkeuring / herziening van de samenvatting

November 2004.

laatste gedeeltelijke herziening 09 MEI 2005 betreft 6 . 7. GOEDGEKEURD

Appendix 5b: Investigational brochure Carboplatin

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKARAKTERISTIEKEN BESTEMD VOOR ARTS OF APOTHEKER

COLLEGE TER BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN
01 MRT 2006 C B G
M E B
MEDICINES EVALUATION BOARD

1. Naam van het geneesmiddel

Carboplatine Mayne 10 mg/ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 10 mg/ml, 50 mg, 150 mg en 450 mg

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Carboplatine Mayne 10 mg/ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 10 mg/ml, 50 mg, 150 mg en 450 mg bevat 10 mg carboplatinum per ml.

3. Farmaceutische vorm

Concentraat voor oplossing voor infusie.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van uitgebreid en/of gemetastaseerd ovariumcarcinoom van epitheliale oorsprong.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Intraveneuze injectie of infusie.

De aanbevolen dosering van carboplatine bij volwassenen met een normale nierfunctie die niet eerder zijn behandeld is 400mg/m² toegediend door middel van een kortdurend infuus (15 – 60 min.). De behandeling mag niet eerder dan na vier weken worden herhaald.

Een vermindering van de aanvangsdosis met 20-25% wordt aanbevolen voor patiënten met risicofactoren als een eerdere behandeling met myelosuppressieve middelen en een algemeen slechte conditie (ECOG – Zubrod 2-4 of Karnofsky lager dan 80). Voor patiënten boven de 65 jaar kan, afhankelijk van de fysiologische toestand van de patiënt, een dosisaanpassing noodzakelijk zijn.

Bepaling van de hematologische nadir door middel van wekelijkse bloedtellingen tijdens de eerste behandeling wordt aangeraden voor eventuele toekomstige dosisaanpassingen.

4.2.1 Dosering bij nierinsufficiëntie:

Bij ernstige, reeds bestaande nierinsufficiëntie is carboplatine gecontraindiceerd.

Bij lichte tot matige nierinsufficiëntie kan voor berekening van de toe te dienen dosis gebruik worden gemaakt van de onderstaande formules, die zijn gebaseerd op al dan niet voorafgaande chemotherapie, lichaamsoppervlakte (*Opp*), creatinineklaring[1] (C_{CL}),

[1] De Creatinineklaring kan berekend worden volgens Cockroft en Gault: (Cr= creatininemie Wt= ideaalgewicht, s=1 voor mannen en 0,85 voor vrouwen)

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - Leeftijd_{(jaar)}) \times Wt_{(kg)}}{Cr_{(mg/dl)} \times 72} \times s$$

thrombocytenaantal voorafgaande aan de behandeling (T_{voor}) en het gewenste minimale trombocytenaantal na toediening van het geneesmiddel (T_m).

a) Zonder voorafgaande chemotherapie

$$Dosis = 0{,}091 \times \frac{C_{Cl}}{Opp} \times \frac{T_{voor} - T_m}{T_{voor}} \times 100 + 86$$

b) Na voorafgaande chemotherapie

$$Dosis = 0{,}091 \times \frac{C_{Cl}}{Opp} \times \frac{T_{voor} - T_m}{T_{voor}} \times 100 - 17 + 86$$

De dosis carboplatine wordt uitgedrukt in mg/m², de creatinineklaring in ml/min, het lichaamsoppervlakte in m² en het trombocytenaantal in cellen/µl.

Iedere vervolgdosis wordt berekend door middel van formule b.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten met ernstige myelosuppressie en reeds aanwezige ernstige renale beschadiging. Medische geschiedenis van allergische reacties op platina-verbindingen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carboplatine mag uitsluitend worden toegediend onder strikt toezicht van een arts die is gespecialiseerd in de toepassing van cytostatica en bij voorkeur in instituten en organisaties waar men ervaring heeft in de toepassing van dergelijke therapieën.

De behandelende arts dient bekend te zijn met de richtlijnen voor de correcte behandeling en vernietiging van oncolytica (cytostatica).

De myelosuppressie onder de invloed van carboplatine hangt nauw samen met de renale klaring: patiënten met abnormale nierfuncties, uitgebreide voorafgaande behandeling, status van laag rendement of ouder dan 65 jaar, of patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met andere, mogelijk nefrotoxische middelen, zullen waarschijnlijk langer en ernstiger lijden aan myelosuppressie.

De nierfunctie dient om deze reden voor en tijdens de therapie nauwlettend te worden bepaald.

Onder normale omstandigheden dient de toediening van carboplatine niet vaker dan eenmaal per maand te worden herhaald.

Thrombocytopenie, leucopenie en anaemie kunnen optreden na het toedienen van carboplatine. Voor, tijdens en na de behandeling met carboplatine dienen regelmatig hematologische tellingen te worden uitgevoerd. Wekelijkse tellingen, om de hematologische nadir te bepalen met tot doel tot eventuele dosisaanpassingen te komen, worden aanbevolen. Voor het combineren van de therapie met andere geneesmiddelen voor beenmergaplasie kan aanpassing van de dosering/tijd van de schema's nodig zijn om bijkomende effecten te minimaliseren.

Er zijn onvoldoende gegevens over dosering en het tijdstip van toediening in combinatietherapie.

Behandeling met transfusies kan noodzakelijk zijn als patiënten lijden aan ernstige myelosuppressie.

De laagste gehalten aan bloedplaatjes worden doorgaans tussen de 14e en 21e dag van de begintherapie opgemerkt. Een grotere afname wordt opgemerkt bij patiënten die eerder uitgebreide chemotherapie voor beenmergaplasie hebben ondergaan. De laagste gehalten aan witte cellen treden doorgaans tussen de 14e en 28e dag van de begintherapie op. Indien de gehalten onder 2 000 cellen/mm³ dalen of er minder dan 50 000 cellen /mm³ zijn, dient uitstel van de carboplatinetherapie te worden overwogen tot herstel van het beenmerg zichtbaar is. Dit herstel duurt doorgaans 5 tot 6 weken. Transfusies en verlagingen van de aanbevolen dosis voor daaropvolgende behandeling kunnen noodzakelijk zijn.

Carboplatine kan misselijkheid en braken veroorzaken. Behandeling met antiemetica is geschikt om de frequentie en de ernst hiervan te verminderen.

Verslechtering van de nierfuncties kan optreden gedurende behandeling met carboplatine.

De incidentie en ernst van nefrotoxiciteit kan stijgen bij patiënten die al verminderde nierfunctie hebben vóór de behandeling met carboplatine. Patiënten die eerder nefrotoxiciteit hebben gehad als gevolg van een therapie met cisplatine, hebben meer kans op verminderde nierfunctie.

Net zoals met andere platina-coördinatieverbindingen, werden allergische en anafylactoïde reacties beschreven met carboplatine. Deze kunnen reeds enkele minuten na toediening optreden, patiënten moeten aldus nauwlettend worden geobserveerd en dienen met de daarvoor geschikte middelen worden behandeld.

De carcinogeniciteit van carboplatine is niet onderzocht maar carcinogene eigenschappen van samenstellingen met soortgelijke mechanismen en mutageniteit, werden beschreven.

Naast de reeds eerder genoemde controle en bewaking van het bloedbeeld en de nierfunctie, dienen neurologische controles routinematig te worden uitgevoerd.

Het gehoor dient op regelmatige basis te worden getest. De frequentie en ernst van neurotoxiciteit zoals parestesie, verminderde diepe peesreflexen en ototoxiciteit stijgen bij oudere patiënten en personen die eerder met cisplatine werden behandeld.

Gedurende de behandeling met carboplatine en tot drie maanden na de behandeling, dienen contraceptieve maatregelen te worden getroffen. De meeste vormen van chemotherapie gaan gepaard met verminderde vorming van sperma en patiënten die carboplatine toegediend krijgen, moeten voor dit potentiële gevaar worden gewaarschuwd. Hoewel dit bij carboplatine niet gemeld is, is dit bij andere middelen met platina wel bekend. Herstel van de vruchtbaarheid na blootstelling is mogelijk, maar wordt niet gegarandeerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het wordt aangeraden om carboplatine niet met aminoglycosiden of met andere nefrotoxische verbindingen te combineren, hoewel er geen klinische aanwijzingen zijn dat de nierfunctie hierdoor additief wordt verminderd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens zijn onvoldoende gegevens bekend om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Op grond van de farmacologische werkzaamheid is schadelijkheid bij gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk. Het is bewezen dat carboplatine *in vivo* en *in vitro* mutageen is. In vitro is tevens aangetoond dat carboplatine clastogeen is. In dierproeven is dit geneesmiddel schadelijk gebleken (zie rubriek 5.3 Preklinische veiligheidsgegevens).

Vrouwen in vruchtbare leeftijd:

Zowel mannen als vrouwen die carboplatine toegediend krijgen, moeten worden ingelicht over het potentiële risico op ongunstige effecten op de voortplanting (zie deel 5.3 Preklinische veiligheidsgegevens). Vruchtbare vrouwen moeten volledig worden ingelicht over het potentiële gevaar voor de foetus in geval zij tijdens de therapie met carboplatine zwanger zouden worden. Carboplatine mag niet worden toegediend aan zwangere vrouwen noch aan vruchtbare vrouwen die zwanger zouden kunnen worden, tenzij de potentiële voordelen voor de moeder zwaarder wegen dan het mogelijke risico voor de foetus.

De carcinogeniciteit van carboplatine is niet onderzocht maar carcinogene eigenschappen van samenstellingen met soortgelijke mechanismen en mutageniteit, werden beschreven. De informatie over de carcinogeniteit van carboplatine heeft betrekking op de transplacentaire carcinogenese.

Gedurende de behandeling met carboplatine en tot drie maanden na de behandeling, dienen contraceptieve maatregelen te worden getroffen.

Lactatie:

Het is niet bekend of carboplatine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mag tijdens de behandeling met carboplatine geen borstvoeding gegeven worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gezien het frequent optreden van misselijkheid en braken dient autorijden en het bedienen van machines te worden ontraden.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van ongunstige effecten wordt als volgt ingedeeld: Heel vaak (>1/10), vaak (1/10 tot 1/100, niet vaak (1/100 tot 1/1000), zelden (1/1 000 tot 1/10 000), heel zelden (<1/10 000) met inbegrip van afzonderlijke rapporten.

Beenmergaplasie is de dosisbeperkende toxische reactie van carboplatine. Het is doorgaans omkeerbaar en niet cumulatief, indien carboplatine als enig middel met aanbevolen requenties voor toediening wordt gebruikt. Ongunstige reacties worden onder de volgende systemen gegroepeerd:

Stoornissen van het bloed- en lymfesysteem:

Heel vaak: Leukopenie, thrombocytopenie, anemie.

Vaak: Infectueuze complicaties, hemorragische complicaties (doorgaans licht).

Zelden: Hemolytisch-uremisch syndroom

Bij ongeveer 20% van de patiënten is ondersteuning door transfusie vereist.

Stoornissen van het immuunsysteem:

Vaak: Allergische reacties (bv. erythemateuze huiduitslag, koorts zonder klaarblijkelijke oorzaak, jeuk)

Zelden: Anafylaxie, angio-oedeem en anafylactoïde reacties (met inbegrip van bronchospasme, urticaria, blozen, tachycardie, hypotensie, gezichtsoedeemen piepende ademhaling).

Deze reacties kunnen met antihistamine, adrenaline en/of glucocorticoïden onder controle worden gehouden. Deze reacties lijken op de reacties die worden opgemerkt na toediening van een verbinding die platina bevat en treden binnen enkele minuten op. De incidentie van allergische reacties kan door eerdere blootstelling aan platinatherapie toenemen. Er zijn echter ook allergische reacties waargenomen bij eerste blootstelling aan carboplatine. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op allergische reacties en met de geschikte therapie worden behandeld.

Stofwisseling en eetstoornissen:

Heel vaak: **Hyponatremie**

Zenuwstoringen:

Vaak: Lichte perifere zenuwaandoening.

Niet vaak: Dysgeusie

Parasthesie aanwezig voor de behandeling, vooral indien veroorzaakt door cisplatine, kan aanhouden of verergeren tijdens de therapie met carboplatine (zie deel 4.4).

Gezichtsstoornissen:

Vaak: Kortstondige gezichtsstoornissen, soms met voorbijgaande gezichtsverlies.

Dit houdt doorgaans verband met therapie met een hoge dosis bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Gehoor- en labyrintstoornissen:

Zeer vaak: Subklinische afname van de gehoorscherpte op hoge frequenties (4000-8000 Hz) vastgesteld door middel van een audiogram.

Vaak: Klinische ototoxiciteit manifesteert zich ook als tinnitus.

Gehoorverlies als gevolg van therapie met cisplatine kan aanleiding geven tot blijvende of ernstigere symptomen. Bij hogere dosissen dan aanbevolen, samen met andere ototoxische middelen, is klinisch aanzienlijk gehoorverlies bekend bij pediatrische patiënten als carboplatine wordt toegediend.

Ademhalingsstoornissen en thoracale en mediastinale stoornissen:

Zeer zelden wordt longfibrose gezien, dat zich manifesteert door spanning op de borst en kortademigheid. Hierop dient te worden gelet als overgevoeligheid van de longen wordt uitgesloten (zie Stoornissen van het immuunsysteem hierboven).

Gastro-intestinale stoornissen:

Heel vaak: Misselijkheid, braken, pijn in de onderbuik en krampen.

Vaak: Diarree, constipatie.

Er zijn gevallen van anorexia bekend.

Misselijkheid en braken treden doorgaans na 6 tot 12 uur na toediening van carboplatine op en worden met antemetica gemakkelijk onder controle gehouden of voorkomen en verdwijnen binnen 24 uur.

Hepatobiliaire stoornissen:

Heel vaak: Tijdelijke verhogingen van leverenzymen, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde aspartaataminotransferase.

Vaak: Verhoogd serumbilirubine.

Aandoeningen aan huid en onderhuids weefsel:

Vaak: Haaruitval.

Nierstoornissen en aandoeningen aan urinewegen:

Heel vaak: Creatinineklaring afgenomen, verhoogd urinezuur, verhoging van ureum gebonden stikstof in het bloed.

Vaak: Verhoogd serumcreatinine.

Niertoxiciteit is doorgaans niet dosisbeperkend. Hydratatie bij voor- en nabehandeling is niet noodzakelijk. Patiënten die eerder nefrotoxiciteit hebben gehad, hebben meer kans op verminderde nierfunctie als gevolg van therapie met cisplatine.

Algemene aandoeningen en voorwaarden voor toediening:

Heel vaak: Asthenie.

Zelden: Griepachtig syndroom (koorts, rillingen), reactie op plaats van injectie.

Onderzoeken:

Heel vaak: Verlaagd serum magnesium, verlaagd serum kalium, verlaagd serum natrium

Vaak: Verlaagd serum calcium.

Verlaagd serum magnesium, kalium, calcium en natrium zijn voorgekomen, echter niet zwaar genoeg om klinische symptomen te veroorzaken.

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend voor de effecten ten gevolge van een overdosering van carboplatine.

Er zijn tot op heden geen gevallen beschreven van behandeling van overdosering met behulp van hemodialyse. Echter, aangezien carboplatine dialyseerbaar is zou hemodialyse in principe kunnen toegepast worden.

Complicaties op het gebied van myelosuppressie, lever- en nierfunctievermindering en verlies van visus kunnen worden verwacht.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamiche eigenschappen

Carboplatine is een analoog van het oncolyticum (cytostaticum) cisplatine. Carboplatine gaat evenals cisplatine een reactie aan met nucleofiele bindingsplaatsen van DNA en veroorzaakt kruisverbindingen binnen en tussen DNA strengen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na het toedienen van carboplatine is er een lineair verband tussen de dosering en de concentratie in het plasma van het totale en het vrije ultrafiltreerbare platina. De terminale halveringstijd voor de eliminatie van het vrije ultrafiltreerbare platina en carboplatine bedraagt, in mensen, respectievelijk 6 ± 0,9 uur en 1,5 ± 0,1 uur.

Tijdens de initiële fase is het meeste van het vrije ultrafiltreerbare platina aanwezig in de vorm van carboplatine. De terminale halveringstijd van het totale platinagehalte in plasma, is groter dan 24 uur.

87 ± 4% van het platina in het plasma is gebonden aan proteïne gedurende de eerste 24 uur na toediening.

Carboplatine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine, waarbij 67 ± 2% van het toegediende platina binnen 24 uur wordt teruggewonnen. Het grootste gedeelte wordt uitgescheiden gedurende de eerste 6 uur. De totale lichaamsklaring en renale klaring van

het vrije ultrafiltreerbare platina correleert met de glomerulaire filtratiesnelheid maar niet met de tubulaire secretie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het is bewezen dat carboplatine embryotoxisch en teratogeen is in ratten. Het is mutageen in vivo en in vitro en hoewel het carcinogeen potentieel van carboplatine niet is bestudeerd, staan substanties met gelijkaardig werkingsmechanisme en gelijkaardige mutageniteit bekend als carcinogeen.

In dierstudies bleek van vergelijkbare stoffen dat dieren die intrauterien waren blootgesteld, een verhoogd risico hadden op tumorvorming: transplacentaire carcinogenese.

Carboplatine is niet alleen een mutagene stof, maar ook een stof die *in vitro* clastogeen is.

6. Farmaceutische eigenschappen

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carboplatine, concentraat voor oplossing voor infusie, bevat water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Naalden en intraveneuze toedieningssets die aluminium delen bevatten die in contact met carboplatine kunnen komen, dienen niet te worden gebruikt voor verdunning of toediening van de oplossing. Aluminium reageert met carboplatine waardoor een neerslag kan worden gevormd of de werkzaamheid worden verminderd.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van de ongeopende flacon bedraagt 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Ongeopende flacons van carboplatine concentraat voor infusievloeistof, dienen buiten invloed van licht en niet boven 25°C te worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Concentraat voor oplossing voor infusie: 1 glazen flacon, chloorbutylrubber stop .

6.6 Gebruiksaanwijzing / verwerkingsinstructies

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct na verdunnen gebruikt te worden. Indien dit niet gebeurt is de gebruiker / toediener verantwoordelijk voor de aan te houden bewaartermijn en condities van toediening. Normaliter is de termijn in dit geval niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij het verdunnen heeft plaatsgevonden onder gevalideerde aseptische omstandigheden.

De infusievloeistof moet verder worden verdund met glucose 5% of met NaCl 0,9% tot een geschikt volume met een minimale concentratie van 0,5 mg/ml.

Ieder contact met carboplatine vloeistof dient te worden vermeden. Tijdens reconstitutie of bereiding dient een strikt aseptische werktechniek te worden toegepast; als beschermende maatregelen zijn het gebruik van handschoenen, mondkap, veiligheidsbril en beschermende kleding noodzakelijk. Het gebruik van een biohazard-flow kast wordt aanbevolen. Bij de afvalverwerking dient de aard van dit middel in aanmerking te worden genomen. In geval van contact met de huid: grondig met zeep reinigen.

Bij de afvalverwerking dient de aard van dit middel in aanmerking te worden genomen. Restanten Carboplatine injectievloeistof of het materiaal (bijvoorbeeld de adaptor en resterende vial) dat in rechtstreeks contact kwam met carboplatine injectievloeistof worden beschouwd als hoog-risico-afval en alle maatregelen voor het verwijderen ervan moeten worden opgevolgd: vervoeren in zakken uit dik plastic of goed gesloten containers voor incineratie bij 1000°C.

7. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Mayne Pharma (Benelux) nv
Stallestraat 63
B-1180 Brussel
België

8. **Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**

Carboplatine Mayne 10 mg/ml Onco-Tain, concentraat voor oplossing voor infusie 10 mg/ml, 50 mg, 150 mg en 450 mg werd in het register ingeschreven onder RVG 23321.

9. **Datum van goedkeuring / vernieuwing van de vergunning**

28 juni 1999

10. **Datum van herziening van de samenvatting**

betreft 4.4 4.6 - 4.8 5.3 7

11 APR 2006 GOEDGEKEURD

Appendix 5c: Investigational brochure paclitaxel

09 AUG 2005

SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taxol 6 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Paclitaxel: 6 mg per 1 ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
Een injectieflacon van 5 ml bevat 30 mg paclitaxel.
Een injectieflacon van 16,7 ml bevat 100 mg paclitaxel.
Een injectieflacon van 25 ml bevat 150 mg paclitaxel.
Een injectieflacon van 50 ml bevat 300 mg paclitaxel.
Voor hulpstoffen, zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.
Taxol is een heldere, kleurloze tot lichtgele visceuze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ovariumcarcinoom: In de eerstelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom is Taxol bestemd voor de behandeling van patiënten met voortgeschreden ovariumcarcinoom of met een restumor (>1 cm) na laparotomie, in combinatie met cisplatine.

In de tweedelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom is Taxol bestemd voor de behandeling van gemetastaseerd ovariumcarcinoom na het falen van standaard, platina-bevattende therapie.

Mammacarcinoom: Als adjuvante behandeling is Taxol bestemd voor de behandeling van patiënten met klierpositief mammacarcinoom aansluitend op behandeling met antracycline en cyclofosfamide (AC). Adjuvante behandeling met Taxol dient beschouwd te worden als een alternatief voor verlengde AC therapie.

Taxol is bestemd voor de initiële behandeling van lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd mammacarcinoom, of in combinatie met een antracycline bij patiënten voor wie antracycline therapie geschikt is, of in combinatie met trastuzumab bij patiënten bij wie met behulp van de immunochemische bepalingsmethode overexpressie van HER-2 op 3+ niveau is vastgesteld en voor wie een antracycline niet geschikt is (zie 4.6. en 5.1).

Als monotherapie is Taxol bestemd voor de behandeling van gemetastaseerd mammacar-

cinoom bij patiënten die niet reageren op, of niet in aanmerking komen voor, standaard antracycline-bevattende therapie.

Voortgeschreden niet-kleincellig longcarcinoom: Taxol, in combinatie met cisplatine, is bestemd voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom bij patiënten die niet in aanmerking komen voor potentieel curatieve chirurgie en/of radio-therapie.

AIDS-gerelateerd Kaposi-sarcoom: Taxol is bestemd voor de behandeling van patiënten met gevorderde, aan AIDS gerelateerde, Kaposi-sarcoom (KS) waarbij een eerdere behandeling met een liposomaal antracycline gefaald heeft.

Beperkte effectiviteitsgegevens ondersteunen deze indicatie, een samenvatting van de relevante studies is opgenomen in rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alle patiënten moeten een premedicatie ontvangen van corticosteroïden, antihistaminica en H_2-antagonisten voordat Taxol wordt toegediend, bijv.

Geneesmiddel	Dosering	Toediening vóór Taxol
dexamethason	20 mg oraal* of IV	Voor orale toediening: ongeveer 12 en 6 uur Voor IV toediening: 30 tot 60 minuten
clemastine	2 mg i.v.	30 tot 60 min
cimetidine of ranitidine	300 mg i.v. 50 mg i.v	30 tot 60 min

* 8-20 mg bij KS patiënten

Taxol dient toegediend te worden via een in-line filter met een poriediameter ≤ 0,22 µm (zie 6.6).

Eerstelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom: hoewel andere doseringen in onderzoek zijn, wordt een combinatiebehandeling van Taxol en cisplatine geadviseerd. Afhankelijk van de infusieduur worden twee doseringen van Taxol geadviseerd: Taxol 175 mg/m^2 intraveneus toegediend gedurende drie uur, gevolgd door cisplatine in een dosering van 75 mg/m^2 elke drie weken of Taxol 135 mg/m^2, intraveneus toegediend gedurende 24 uur, gevolgd door cisplatine 75 mg/m^2, met een interval van 3 weken tussen de kuren (zie 5.1).

Tweedelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom: de aanbevolen dosering van Taxol bedraagt 175 mg/m^2, toegediend over een periode van 3 uur met een interval van drie weken tussen de kuren.

Adjuvante chemotherapie bij mammacarcinoom: de aanbevolen dosering Taxol bedraagt 175 mg/m^2, toegediend over een periode van 3 uur elke 3 weken gedurende 4 kuren aansluitend op AC therapie.

Eerstelijns chemotherapie van mammacarcinoom: indien gebruikt in combinatie met doxorubicine (50 mg/m^2), dient Taxol 24 uur na doxorubicine te worden toegediend. De aanbevolen dosering Taxol is 220 mg/m^2 intraveneus toegediend over een periode van 3 uur met een interval van 3 weken tussen de kuren (zie 4.5 en 5.1).
Bij gebruik in combinatie met trastuzumab is de aanbevolen dosis Taxol 175 mg/m^2 intraveneus toegediend over een periode van 3 uur met een interval van 3 weken tussen de kuren (zie 5.1). Taxol infusie kan gestart worden de dag na de eerste dosis trastuzumab of direct na de vervolgdosis trastuzumab, als de vorige dosis trastuzumab goed werd verdragen (voor gedetailleerde dosering zie de Samenvatting van de Produktkenmerken van Herceptin®).

Tweedelijns chemotherapie van mammacarcinoom: de aanbevolen dosis Taxol is 175 mg/m^2 toegediend over een periode van 3 uur met een interval van 3 weken tussen de kuren.

Behandeling van voortgeschreden niet-kleincellig longcarcinoom: de aanbevolen dosering van Taxol bedraagt 175 mg/m^2, toegediend over een periode van 3 uur, gevolgd door cisplatine 80 mg/m^2, met een interval van 3 weken tussen de kuren.

Behandeling van AIDS-gerelateerd KS: de aanbevolen dosering Taxol bedraagt 100 mg/m^2 toegediend als een 3-uur durend intraveneus infuus elke 2 weken.

Vervolgdoseringen dienen toegediend te worden op geleide van de individuele tolerantie van de patiënt.
Taxol-toediening dient niet te worden herhaald totdat het aantal neutrofiele granulocyten ≥1.500/mm^3 (≥1.000/mm^3 bij KS patiënten) en het aantal trombocyten ≥100.000/mm^3 (≥75.000/mm^3 bij KS patiënten) is. Bij patiënten, die ernstige neutropenie (neutrofiele granulocyten <500/mm^3 gedurende tenminste 7 dagen) of ernstige perifere neuropathie ondervinden, dienen volgende doseringen met 20% te worden verlaagd (25% voor KS patiënten) (zie 4.4).

Patiënten met verminderde leverfunctie: Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisaanpassingen aan te bevelen bij patiënten met een milde tot matig verminderde leverfunctie (zie 4.4 en 5.2). Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie mogen niet met paclitaxel worden behandeld.

4.3 Contra-indicaties

Taxol is gecontraïndiceerd bij patiënten die ernstig overgevoelig gebleken zijn voor paclitaxel of één van de andere bestanddelen van de formulering, met name voor gepolyoxyethyleerde ricinusolie (zie 4.4).

Taxol is gecontraïndiceerd bij zwangerschap en lactatie (zie 4.6) en dient niet gebruikt te worden bij patiënten die bij aanvang van de therapie een aantal neutrofiele granulocyten van <1.500/mm^3 (<1.000/mm^3 voor KS patiënten) hebben.

Bij KS is Taxol ook gecontraïndiceerd bij patiënten met gelijktijdige, ernstige ongecontroleerde, infecties.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Taxol dient toegediend te worden onder de supervisie van een arts met ervaring met het gebruik van oncologische chemotherapeutica. Omdat er ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen optreden moet er voldoende ondersteunende apparatuur aanwezig zijn.
Patiënten moeten voorbehandeld worden met corticosteroïden, antihistaminica en H_2-antagonisten (zie 4.2).
Taxol dient vóór cisplatine te worden toegediend als deze combinatie wordt gebruikt (zie 4.5).

Ernstige overgevoeligheidsreacties gekarakteriseerd door dyspnoe en hypotensie die behandeld dienen te worden, angio-oedeem en gegeneraliseerde urticaria zijn voorgekomen in <1% van de patiënten die Taxol kregen na adequate premedicatie. Deze reacties zijn waarschijnlijk histamine gerelateerd. In het geval dat ernstige overgevoeligheidsreacties optreden dient Taxol-infusie onmiddellijk te worden gestaakt en dient symptomatische therapie te worden ingesteld. De patiënt dient niet opnieuw aan het middel te worden blootgesteld.

Beenmergsuppressie (voornamelijk neutropenie) is de dosisbeperkende toxiciteit. Frequente bepalingen van het aantal bloedcellen dienen te worden uitgevoerd. Patiënten dienen niet opnieuw behandeld te worden totdat het aantal neutrofielen $\geq 1.500/mm^3$ ($\geq 1.000/mm^3$ bij KS patiënten) en het aantal trombocyten $\geq 100.000/mm^3$ ($\geq 75.000/mm^3$ bij KS patiënten) bedraagt. In het klinisch onderzoek voor KS kreeg de meerderheid van de patiënten granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF).

Ernstige cardiale geleidingsstoornissen zijn zelden gerapporteerd voor Taxol monotherapie. Indien patiënten belangrijke geleidingsstoornissen ontwikkelen tijdens Taxol-toediening dan dient hiervoor een doelmatige behandeling te worden gegeven en dient continue hartbewaking ingesteld te worden gedurende de vervolgbehandeling met Taxol. Hypotensie, hypertensie en bradycardie zijn gezien tijdens Taxol-toediening; patiënten zijn gewoonlijk asymptomatisch en hebben geen behandeling nodig. Frequente controle van de vitale functies, met name gedurende het eerste uur van het Taxol-infuus wordt aangeraden. Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen werden vaker gezien bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom dan bij borst- of ovariumcarcinoom. Eén enkel geval van hartfalen gerelateerd aan paclitaxel werd gezien tijdens het AIDS-KS klinisch onderzoek.

Wanneer Taxol wordt gebruikt in combinatie met doxorubicine of trastuzumab bij de initiële behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom, dient er speciale aandacht te worden besteed aan de controle van de hartfunctie. Als patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Taxol in deze combinaties, moeten ze een voor aanvang van de behandeling een hartonderzoek (anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, echocardiogram en/of MUGA scan) ondergaan. De hartfunctie moet tijdens de behandeling verder gecontroleerd worden (bijv. elke drie maanden). Controle kan helpen om patiënten te identificeren bij wie de hartfunctie achteruit gaat en de behandelend arts dient de cumulatieve dosis (mg/m^2) van het

toegediend antracycline zorgvuldig te beoordelen voor het maken van beslissingen over de frequentie van controle van de ventriculaire functie. Wanneer de controles een verslechtering aangeven van de hartfunctie, zelfs asymptomatisch, dient de behandelend arts de klinische voordelen van verdere therapie zorgvuldig af te wegen tegen de mogelijkheid voor het veroorzaken van hartschade, waaronder potentieel irreversibele schade. Indien de behandeling wordt voortgezet, dient de hartfunctie frequenter te worden gecontroleerd (bijv. elke 1-2 cycli). Als een patiënt een voortdurende afname in de linker ventrikel ejectie fractie heeft, maar asymptomatisch blijft, moet de arts de risico's en baten zorgvuldig evalueren. Voor meer details zie de Samenvatting van de Produktkenmerken van Herceptin® of doxorubicine.

Hoewel **perifere neuropathie** vaak optreedt is de ontwikkeling van ernstige symptomen zeldzaam. In ernstige gevallen wordt een dosisvermindering van 20% (25% voor KS patiënten) aangeraden voor alle vervolgkuren van Taxol. Bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom en bij patiënten met ovariumcaricinoom behandeld in de eerste lijn resulteerde de toediening van Taxol als een drie uurs infusie in combinatie met cisplatine in een hogere incidentie van ernstige neurotoxiciteit dan bij patiënten die alléén Taxol of cyclofosfamide gevolgd door cisplatine kregen.

Patiënten met **verminderde leverfunctie** kunnen een verhoogd risico hebben op toxiciteit, met name graad III-IV beenmergsuppressie. Er is geen bewijs dat de toxiciteit van Taxol verhoogd is bij een 3-uurs infuus bij patiënten met licht abnormale leverfunctie. Wanneer Taxol via langer durende infusie wordt gegeven kan een toegenomen beenmergremming worden waargenomen bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op ernstige beenmergsuppressie (zie 4.2). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisaanpassingen aan te bevelen bij patiënten met een milde tot matig verminderde leverfunctie (zie 5.2).Er zijn geen gegevens bekend van patiënten met ernstige cholestase bij aanvang van de therapie. Patiënten met ernstig verminderde leverfunctie mogen niet met paclitaxel worden behandeld.

Omdat Taxol ethanol (396 mg/ml) bevat, moet aandacht besteed worden aan mogelijke effecten op het centraal zenuwstelsel en andere effecten.

Speciale voorzorg dient genomen te worden ter voorkoming van intra-arteriële toediening van Taxol, daar bij het testen van de locale tolerantie in dierstudies ernstige weefselreacties zijn gezien na intra-arteriële toediening.

Pseudomembraneuze colitis is zelden gerapporteerd en betrof ook gevallen waarbij patiënten waren betrokkken, die niet gelijktijdig met antibiotica werden behandeld. Deze reactie dient in overweging te worden genomen bij de differentiaaldiagnose van gevallen van ernstige of persisterende diarree gedurende of kort na de behandeling met paclitaxel.

Taxol kan in combinatie met bestraling van de long, onafhankelijk van de chronologische volgorde, bijdragen tot de ontwikkeling van **interstitiële pneumonitis**.

Bij KS patiënten is **ernstige mucositis** zeldzaam. Als er ernstige reacties optreden, dient de paclitaxel dosering met 25% verlaagd te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De klaring van paclitaxel wordt niet beïnvloed door cimetidine als premedicatie.

De aanbevolen methode om Taxol toe te dienen bij de eerstelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom is om Taxol vóór cisplatine te geven. Indien Taxol vóór cisplatine wordt gegeven komt het veiligheidsprofiel overeen met het profiel van Taxol monotherapie. Wanneer Taxol na cisplatine werd gegeven, vertoonden patiënten een meer uitgesproken beenmergremming en een vermindering van de paclitaxelklaring met ongeveer 20%. Patiënten die worden behandeld met Taxol en cisplatin kunnen een verhoogd risico hebben vóór nierfalen in vergelijking met cisplatin monotherapie bij gynaecologische carcinomen.

Omdat de eliminatie van doxorubicine en zijn actieve metabolieten verlaagd kan zijn wanneer paclitaxel en doxorubicine dichter op elkaar worden toegediend, moet Taxol bij de initiële behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom 24 uur na doxorubicine worden toegediend (zie 5.2).

Het metabolisme van paclitaxel wordt gedeeltelijk gekatalyseerd door cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C8 en CYP3A4 (zie 5.2). Klinische studies hebben aangetoond dat de belangrijkste metabolismeroute bij de mens de omzetting van paclitaxel naar 6α-hydroxypaclitaxel door middel van CYP2C8 is. Gelijktijdige toediening van ketoconazol, een bekende sterke remmer van CYP3A4, remt de eliminatie van paclitaxel bij patiënten niet; dus beide geneesmiddelen mogen samen worden toegediend zonder dosisaanpassing. Verdere gegevens over de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties tussen paclitaxel en andere CYP3A4 substraten/remmers zijn beperkt.
Daarom moet voorzichtigheid worden betracht wanneer paclitaxel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C8 of 3A4 remmen (bijv. erythromycine, fluoxetine, gemfibrozil) of induceren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, efavirenz, nevirapine).

Onderzoeken bij KS-patiënten, die gelijktijdig verscheidene andere geneesmiddelen gebruikten, geven aan dat de systemische klaring van paclitaxel significant lager was in de aanwezigheid van nelfinavir en ritonavir, maar niet van indinavir. Er is onvoldoende informatie beschikbaar betreffende de interacties met andere protease-remmers. Dientengevolge moet paclitaxel met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met protease-remmers.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:
Taxol bleek bij konijnen zowel embryotoxisch als foetotoxisch te zijn en verminderde de vruchtbaarheid bij ratten.

Er is geen informatie over het gebruik van Taxol bij zwangere vrouwen.
Zoals met andere cytostatica kan Taxol schade toebrengen aan de foetus en is derhalve gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen dient geadviseerd te worden tijdens de behandeling met Taxol niet zwanger te raken en hun behandelend arts onmiddellijk te waarschuwen indien dit toch gebeurt.

Borstvoeding:
Het is niet bekend of paclitaxel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Taxol is gecontraïndiceerd tijdens de lactatie. Borstvoeding dient gestaakt te worden gedurende de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van Taxol-toediening op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Echter, het dient opgemerkt te worden dat de formulering alcohol bevat (zie 4.4 en 6.1).

4.8 Bijwerkingen

Tenzij anders aangegeven, verwijst de volgende discussie naar de bijwerkingen database waarin 812 patiënten met solide tumoren in klinische studies met Taxol monotherapie werden behandeld. Omdat de KS populatie erg specifiek is, is deze aan het eind van deze rubriek separaat beschreven op basis van een klinisch onderzoek bij 107 patiënten.

Tenzij anders vermeld, is de incidentie en ernst van de bijwerkingen in het algemeen hetzelfde bij patiënten die Taxol krijgen voor de behandeling van ovarium-, borst- of niet-kleincellig longcarcinoom. Geen van de geobserveerde bijwerkingen werden duidelijk door leeftijd beïnvloed.

De meest frequent optredende bijwerking was **beenmergsuppressie**. Ernstige neutropenie (<500 cellen/mm^3) trad op in 28% van de patiënten, maar werd niet geassocieerd met febriele episoden. Bij slechts 1% van de patiënten trad ernstige neutropenie op gedurende ≥7 dagen. **Trombocytopenie** werd bij 11% van de patiënten gemeld. Bij 3% van de patiënten werd tijdens studies ten minste éénmaal een trombocytenaantal van <50.000/mm^3 gemeten. **Anemie** werd bij 64% van de patiënten waargenomen maar was slechts bij 6% van de patiënten ernstig (Hb <5 mmol/l). De incidentie en ernst van de anemie is gerelateerd aan het hemoglobinegehalte bij aanvang van de therapie.

Neurotoxiciteit, voornamelijk **perifere neuropathie**, bleek meer frequent en ernstiger met een drie uurs infusie van 175 mg/m^2 (85% neurotoxiciteit, 15% ernstig) dan met een 24 uurs infusie van 135 mg/m^2 (25% perifere neuropathie, 3% ernstig) indien Taxol werd gecombineerd met cisplatine. Bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom en in patiënten met ovariumcaricinoom behandeld met Taxol gedurende 3 uur gevolgd door cisplatine lijkt er een toename te zijn in de incidentie van ernstige neurotoxiciteit. Perifere neuropathie kan optreden tijdens de eerste kuur en kan verergeren na toenemende blootstelling aan Taxol. Perifere neuropathie was in enkele gevallen aanleiding tot staken van de Taxol-behandeling. Sensorische symptomen verbeterden of verdwenen meestal binnen een paar maanden na beëindiging van de Taxol-therapie. Reeds aanwezige neuropathie als gevolg van voorgaande medicatie, is geen contra-indicatie voor Taxol.

Arthralgie of myalgie trad op bij 60% van de patiënten en was bij 13% ernstig.

Een ernstige overgevoeligheidsreactie met een mogelijke fatale uitkomst (gedefinieerd als hypotensie die behandeling behoeft, angio-oedeem, respiratoire problemen die behandeling met een bronchodilator noodzakelijk maakt of gegeneraliseerde urticaria) trad op bij 2 patiënten (<1%). Bij 34% van de patiënten (17% van alle kuren) traden milde overgevoeligheidsreacties op. Deze milde reacties, voornamelijk flushes en huiduitslag, behoefden geen therapeutische interventie en hadden geen invloed op de voortzetting van de Taxol-therapie.

Reacties op de plaats van de injectie tijdens intraveneuze toediening kan leiden tot gelokaliseerd oedeem, pijn, roodheid en verharding; extravasatie kan resulteren in cellulitis. Vervellen en/of schilfering van de huid is gemeld, soms gerelateerd aan extravasatie. Huidverkleuring kan ook optreden. Bij het toedienen van Taxol op een andere plaats is het opnieuw optreden van huidreacties op de plaats van een eerdere extravasatie (zgn. "Recall") zelden gemeld. Een specifieke behandeling voor extravasatie is onbekend op dit moment.

De tabel hieronder geeft een opsomming van bijwerkingen onafhankelijk van de ernst gebaseerd op de bevindingen van Taxol in monotherapie toegediend als een drie uurs infusie bij gemetastaseerde ziekte (812 patiënten behandeld in klinische studies) en zoals gerapporteerd in postmarketing surveillance (zie *).

De frequentie van de hieronder genoemde bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorisatie:
zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000).

Infecties en parasitaire aandoeningen	*Zeer vaak*: infectie (voornamelijk urineweginfecties en infecties van de bovenste luchtwegen), inclusief gemelde gevallen met fatale afloop *Soms*: septische shock *Zelden**: longontsteking, peritonitis bloedvergiftiging
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	*Zeer vaak*: beenmergsuppressie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, bloeding *Zelden**: febriele neutropenie *Zeer zelden**: acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom
Immuunsysteemaandoeningen	*Zeer vaak*: milde overgevoeligheidsreacties (voornamelijk flushes en huiduitslag) *Soms*: significante overgevoeligheidsreacties welke behandeling behoeven (bijv. hypotensie, angio-oedeem, respiratoire problemen, gegeneraliseerde urticaria, verkoudheid, rugpijn, pijn op de borst, tachycardie, buikpijn, pijn in de extremiteiten, diaforese en hypertensie) *Zelden**: anafylactische reacties *Zeer zelden**: anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	*Zeer zelden**: anorexia
Psychische stoornissen	*Zeer zelden**: verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	*Zeer vaak*: neurotoxiciteit (voornamelijk: perifere neuropathie) *Zelden**: motor neuropathie (met lichte distale zwakheid als gevolg) *Zeer zelden**: autonome neuropathie (resulterend in paralytische ileus en orthostatische hypotensie), grand mal epilepsie, convulsies, encefalopathie, duizeligheid, hoofdpijn, ataxie
Oogaandoeningen	*Zeer zelden**: oogzenuw afwijkingen en/of afwijkingen in het gezichtsvermogen (scotoma scintillans), vooral bij patiënten die hogere doses kregen dan geadviseerd
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	*Zeer zelden**: ototoxiciteit, gehoorverlies, tinnitus, draaierigheid
Hartaandoeningen	*Vaak*: bradycardie *Soms*: cardiomyopathie, asymptomatische ventriculaire tachycardie, tachycardie met bigeminie, AV-block en syncope, myocardinfarct *Zeer zelden**: atriumfibrilatie, supraventriculaire tachycardie
Bloedvataandoeningen	*Zeer vaak*: hypotensie

	Soms: hypertensie, trombose, tromboflebitis *Zeer zelden**: shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	*Zelden**: dyspnoe, pleurale effusie, interstitiële pneumonie, longfibrose, pulmonaire embolie, ademhalingsmoeilijkheden *Zeer zelden**: hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	*Zeer vaak*: nausea, braken, diarree, mucositis *Zelden**: intestinale obstructie/perforatie, ischemische colitis, pancreatitis *Zeer zelden**: mesenterische trombose, pseudomembraneuze colitis, oesofagitis constipatie, ascites, neutropene colitis
Lever- en galaandoeningen	*Zeer zelden**: hepatische necrose, hepatische encefalopathie (beiden met gemelde gevallen met fatale afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen	*Zeer vaak*: kaalheid *Vaak*: milde nagel en huidveranderingen *Zelden**: jeuk, uitslag, roodheid van de huid *Zeer zelden**: Stevens-Johnson syndroom, epidermale necrolyse, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholysis (patiënten die onder behandeling zijn moeten zonbescherming op handen en voeten dragen)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	*Zeer vaak*: arthralgie, myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	*Vaak*: reacties op de plaats van de injectie (inclusief gelokaliseerd oedeem, pijn, roodheid, verharding, extravasatie kan soms resulteren in cellulitis, huidfibrose en huidnecrose) *Zelden**: asthenie, koorts, uitdroging, oedeem, malaise
Onderzoeken	*Vaak*: ernstige verhogingen van AST (SGOT), alkalische fosfatase *Soms*: ernstige verhogingen van bilirubine *Zelden**: toename van bloed creatinine

Patiënten met mammacarcinoom ondervonden, bij adjuvante behandeling met Taxol volgend op AC, meer neurotoxiciteit, overgevoeligheidsreacties, arthralgie/myalgie, anemie, infectie, koorts, misselijkheid/braken en diarree dan patiënten die alleen AC therapie kregen. Echter, de frequentie van deze bijwerkingen kwam overeen met de frequentie van bijwerkingen bij gebruik van Taxol alleen, zoals hierboven wordt beschreven.

Combinatie therapie

De volgende discussie verwijst naar twee grote onderzoeken in eerstelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom (Taxol + cisplatine: meer dan 1050 patiënten), twee fase III onderzoeken bij de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom: één onderzoek in

combinatie met doxorubicine (Taxol + doxorubicine: 267 patiënten), één onderzoek naar de combinatie met trastuzumab (geplande subgroep analyse Taxol + trastuzumab: 188 patiënten) en twee fase III onderzoeken voor behandeling van voortgeschreden niet kleincellig longcarcinoom (Taxol + cisplatine: meer dan 360 patiënten) (Zie 5.1).

Neurotoxiciteit, arthralgie/myalgie en overgevoeligheid werden door patiënten behandeld met Taxol gevolgd door cisplatine beschreven als meer frequent en ernstiger dan door patiënten behandeld met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine, indien Taxol werd toegediend als een drie uurs infuus voor de eerstelijns behandeling van ovariumcaricinoom. Myelosuppressie bleek minder frequent en ernstig te zijn met een drie uurs infusie van Taxol vergeleken met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine.

Bij de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom werden neutropenie, anemie, perifere neuropathie, arthralgie/myalgie, asthenie, koorts en diarree vaker, en als zijnde ernstiger, gemeld wanneer Taxol (220 mg/m^2) 24 uur na doxorubicine (50 mg/m^2) werd toegediend als een 3-uurs infuus in vergelijking met standaard FAC therapie (5-FU 500 mg/m^2, doxorubicine 50 mg/m^2, cyclofosfamide 500 mg/m^2). Misselijkheid en braken bleken minder frequent en ernstig bij Taxol (220 mg/m^2)/doxorubicine (50 mg/m^2) in vergelijking met het standaard FAC-regime. Het gebruik van coriticosteroïden kan bijgedragen hebben aan de lagere frequentie en ernst van misselijkheid en braken in de Taxol/doxorubicine arm.

Als Taxol werd toegediend als een 3-uurs infuus in combinatie met trastuzumab voor de eerstelijns behandeling van patiënten met mammacarcinoom werden de volgende bijwerkingen (ongeacht de relatie met Taxol of trastuzumab) vaker gemeld dan bij Taxol monotherapie: hartfalen (8% t.o.v. 1%), infectie (46% t.o.v. 27%), koude rillingen (42% t.o.v. 4%), koorts (47% t.o.v. 23%), hoest (42% t.o.v. 22%), huiduitslag (39% t.o.v. 18%), arthralgie (37% t.o.v. 21%), tachycardie (12% t.o.v. 4%), diarree (45% t.o.v. 30%), hypertonie van de skeletspieren (11% t.o.v. 3%), epistaxis (18% t.o.v. 4%), acné (11% t.o.v. 3%), herpes simplex (12% t.o.v. 3%), verwonding door ongeval (13% t.o.v. 3%), slapeloosheid (25% t.o.v. 13%), rhinitis (22% t.o.v. 5%), sinusitis (21% t.o.v. 7%) en reacties op de plaats van injectie (7% t.o.v. 1%).
Enkele van deze verschillen in incidentie kunnen te wijten zijn aan het toegenomen aantal en de duur van de behandelingen met de Taxol /trastuzumab combinatie t.o.v. Taxol monotherapie. Ernstige bijwerkingen werden even vaak gemeld voor Taxol /trastuzumab als voor Taxol monotherapie.

Wanneer doxorubicine in combinatie met Taxol werd toegediend bij gemetastaseerd mammacarcinoom, werden **afwijkingen in de hartcontractie** (≥ 20% afname van de linker ventrikel ejectie fractie) gezien bij 15% van de patiënten vs. 10% bij het standaard FAC-regime. **Congestief hartfalen** werd gezien bij <1% in beide Taxol/doxorubicine en standaard FAC armen. Toediening van trastuzumab in combinatie met Taxol bij patiënten die eerder werden behandeld met een antracycline liet een toegenomen incidentie en ernst van **cardiale dysfunctie** zien in vergelijking met Taxol monotherapie (NYHA Class I/II 10% t.o.v. 0%; NYHA Class III/IV 2% t.o.v. 1%) en is zelden geassocieerd met overlijden (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van trastuzumab). In alle overige gevallen reageerden patiënten goed op geschikte medische behandeling.

Stralings pneumonitis is gemeld bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie kregen.

AIDS-gerelateerd Kaposi-sarcoom

Gebaseerd op een klinisch onderzoek bij 107 patiënten, zijn de incidentie en de ernst van bijwerkingen in het algemeen gelijk voor KS patiënten en patiënten die worden behandeld met paclitaxel monotherapie voor andere solide tumoren, behalve voor de hematologische en hepatische bijwerkingen (zie hieronder).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Beenmergsuppressie was de belangrijkste dosis-beperkende toxiciteit. Neutropenie is de belangrijkste hematologische toxiciteit. Tijdens de eerste behandelingscyclus kwam ernstige neutropenie (< 500 cellen/mm^3) voor bij 20% van de patiënten. Tijdens de gehele behandelingsperiode werd ernstige neutropenie gezien bij 39% van de patiënten. Neutropenie was aanwezig gedurende meer dan 7 dagen bij 41% van de patiënten en gedurende 30-35 dagen bij 8% van de patiënten. De neutropenie verdween vanzelf binnen 35 dagen bij alle gecontroleerde patiënten. De incidentie van Graad 4 neutropenie die 7 dagen of langer duurde was 22%.

Neutropene koorts gerelateerd aan paclitaxel werd bij 14% van de patiënten gemeld en in 1,3% van de behandelingscycli. Tijdens toediening van paclitaxel waren er drie (2,8%) septische episodes met een fatale afloop, die in verband stonden met het geneesmiddel.

Trombocytopenie werd gezien bij 50% van de patiënten, en was ernstig (< 50.000 cellen/mm^3) bij 9%. Bij slechts 14% daalde het aantal bloedplaatjes tenminste één keer gedurende de behandeling tot onder de 75.000 cellen/mm^3. Bloedingen gerelateerd aan paclitaxel werden gesignaleerd bij < 3% van de patiënten, maar deze episodes van bloedingen traden enkel lokaal op.

Anemie (Hb<6,9 mmol/l) werd geobserveerd bij 61% van de patiënten en was ernstig (Hb < 5 mmol/l) bij 10%. Transfusies van rode cellen waren nodig bij 21% van de patiënten.

Lever- en galaandoeningen: Van de patiënten (waarvan meer dan de helft werd behandeld met protease-remmers) met een normale leverfunctie als uitgangswaarde, hadden respectievelijk 28%, 43% en 44% een verhoogd bilirubine, alkalische fosfatase en AST (SGOT). Voor elk van deze parameters was de verhoging in 1% van de gevallen ernstig.

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend in geval van overdosering met Taxol. De primair te verwachten complicaties van overdosering zijn beenmergsuppressie, perifere neurotoxiciteit en mucositis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De farmacotherapeutische groep: taxanen. ATC code: L01C D01

Paclitaxel is een nieuwe antimicrotubulaire stof die de aanmaak van microtubuli vanuit

tubuline-dimeren bevordert en de microtubuli stabiliseert door depolymerisatie te verhinderen. Deze stabiliteit resulteert in de remming van de normale dynamische reorganisatie van het microtubuli-netwerk dat essentieel is voor de vitale interfase en cellulaire functies tijdens de mitose. Bovendien induceert paclitaxel de vorming van abnormale reeksen of bundels van microtubuli tijdens de gehele celcyclus en de vorming van meerdere centriolen tijdens de mitose.

Bij de eerstelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom werd de veiligheid en effectiviteit van Taxol geëvalueerd in twee belangrijke gerandomiseerde en gecontroleerde (versus cyclofosfamide 750 mg/m^2 / cisplatine 75 mg/m^2) klinische onderzoeken. In de Intergroup trial (BMS CA139-209) kregen meer dan 650 patiënten met stadium II $_{b-c}$, III of IV primair ovariumcarcinoom een maximum van 9 kuren met Taxol (175 mg/m^2 gedurende 3 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m^2) of de controle. Het tweede belangrijke klinische onderzoek (GOG111 / BMS CA139-022) evalueerde een maximum van 6 kuren van of Taxol (135 mg/m^2 gedurende 24 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m^2) of de controle in meer dan 400 patiënten met stadium III/IV primair ovariumcarcinoom, met een resttumor >1 cm na laparotomie of met metastasen op afstand. Hoewel de beide infusieschema's niet direct met elkaar werden vergeleken, hadden patiënten in beide onderzoeken met Taxol gevolgd door cisplatine een significant hogere response rate, langere tijd tot progressie en een langere overlevingstijd vergeleken met standaard therapie. Toegenomen neurotoxiciteit en artralgie/myalgie maar verminderde myelosuppressie werden geobserveerd bij patiënten met voortgeschreden ovariumcarcinoom die behandeld werden met een 3 uurs infusie van Taxol/cisplatine vergeleken met patiënten die cyclofosfamide /cisplatine kregen.

Bij de adjuvante behandeling van mammacarcinoom werden 3121 patiënten met klierpositief mammacarcinoom behandeld met Taxol of ontvingen ze geen chemotherapie aansluitend op 4 kuren doxorubicine en cyclofosfamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). De mediane follow-up was 69 maanden. Alles omvattend hadden Taxol patiënten een significante afname van 18% van het risico voor ziekte recidief in vergelijking met patiënten die alleen AC kregen (p = 0,0014), en een significante afname van 19% van het risico voor overlijden (p = 0,0044) in vergelijking met patiënten die alleen AC kregen. Retrospectieve analyses laten voordelen zien voor alle patiënt subgroepen. Bij patiënten met hormoon receptor negatieve/onbekende tumoren was de afname in risico voor ziekte recidief 28% (95%CI: 0,59-0,86). Bij de patiënt subgroep met hormoon receptor positieve tumoren was de afname in het risico voor ziekte recidief 9% (95%CI: 0,78-1,07).
Echter, de opzet van het onderzoek onderzocht niet het effect van verlengde AC therapie na 4 kuren. Op basis van alleen deze studie kan niet worden uitgesloten dat de waargenomen effecten deels toe te schrijven zijn aan het verschil tussen de duur van de chemotherapie in de twee armen (AC 4 kuren; AC+Taxol: 8 kuren). Daarom dient adjuvante behandeling met Taxol te worden beschouwd als een alternatief voor verlengde AC therapie.
Bij een tweede grote klinische studie betreffende de adjuvante behandeling van klierpositief mammacarcinoom met een vergelijkbare opzet, werden 3060 patiënten gerandomiseerd om wel of niet 4 kuren Taxol in een hogere dosis van 225 mg/m² te ontvangen aansluitend op 4 kuren AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Bij een mediane follow-up van 64 maanden, hadden Taxol patiënten een significante afname van 17% van het risico voor ziekte recidief vergeleken met patiënten die alleen AC kregen (p = 0,006); Taxol behandeling werd geassocieerd met een afname in het risico voor overlijden van 7% (95%CI: 0,78-1,12). Alle subgroep analyses waren ten gunste van de Taxol arm. In deze studie hadden patiënten met

een hormoon receptor positieve tumor een afname van het risico voor ziekte recidief van 23% (95%CI: 0,6-0,92); bij de patiënt subgroep met hormoon receptor negatieve tumoren was de afname in het risico op ziekte recidief 10% (95%CI: 0,7-1,11).

De werkzaamheid en veiligheid van Taxol bij de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom is onderzocht in twee pivotal, fase III, gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label studies.
In de eerste studie (BMS CA139-278) werd de combinatie van eenmalig toediening van doxorubicine (50 mg/m^2) na 24 uur gevolgd door Taxol (220 mg/m^2 als 3 uurs infusie) (AT) vergeleken met het standaard FAC-regime (5-FU 500 mg/m^2, doxorubicine 50 mg/m^2, cyclofosfamide 500 mg/m^2), beide elke 3 weken toegediend gedurende 8 kuren. In deze gerandomiseerde studie werden 267 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom opgenomen, die of geen voorgaande chemotherapie of alleen chemotherapie zonder antracycline in de adjuvante setting hadden gekregen. De resultaten lieten een significant verschil zien in tijd tot progressie tussen AT en FAC (8,2 t.o.v. 6,2 maanden; p=0,029). De mediane overleving was ten gunste van Taxol/doxorubicine in vergelijking met FAC (23,0 t.o.v. 18,3 maanden; p=0,004). In de AT en FAC behandelarm kregen respectievelijk 44% en 48% van de patiënten follow-up chemotherapie inclusief taxanes bij respectievelijk 7% en 50%. De overall response rate was ook significant hoger in de AT arm vergeleken met de FAC arm (68% t.o.v. 55%). Complete respons werd gezien bij 19% van de patiënten in de TAxol/doxorubicine arm t.o.v. 8% van de patiënten in de FAC arm. Alle werkzaamheidsresultaten zijn vervolgens bevestigd door een onafhankelijke geblindeerde controle.

Bij de tweede pivotal studie werd de effectiviteit en veiligheid van de combinatie Taxol met Herceptin® geëvalueerd in een geplande subgroep analyse (gemetastaseerd borstkanker bij patiënten, die eerder waren behandeld met adjuvante antracyclines) van studie HO648g. De werkzaamheid van Herceptin® in combinatie met paclitaxel is niet bewezen bij patiënten, die niet eerder met adjuvante antracyclines zijn behandeld. De combinatie van trastuzumab (4 mg/kg als oplaaddosis, daarna wekelijks 2 mg/kg) en Taxol (175 mg/m^2) als een 3-uurs infuus elke drie weken werd vergeleken met Taxol monotherapie (175 mg/m^2) als een 3-uurs infuus elke drie weken bij 188 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom, die een overexpressie hebben van HER-2 (2+ of 3+ zoals gemeten met een immunochemische methode) en die eerder behandeld waren met een antracycline. Taxol werd elke drie weken toegediend gedurende tenminste zes kuren terwijl trastuzumab wekelijks werd gegeven tot progressie van de ziekte. De studie liet een significant voordeel zien van de Taxol /trastuzumab combinatie met betrekking tot tijd tot progressie (6,9 t.o.v. 3,0 maanden), respons (41% t.o.v. 17%) en duur van de respons (10,5 t.o.v. 4,5 maanden) in vergelijking met Taxol monotherapie. De meest significante toxiciteit die werd gezien bij de Taxol /trastuzumab combinatie was cardiale dysfunctie (zie 4.8).

Bij de behandeling van voortgeschreden niet-kleincellig longcarcinoom is Taxol in een dosering van 175 mg/m^2 gevolgd door cisplatine 80 mg/m^2 beoordeeld in twee fase III studies (367 patiënten op Taxol bevattende therapie). Beide studies waren gerandomiseerde studies, één waarin paclitaxel vergeleken wordt met een behandeling van 100 mg/m^2 cisplatine, in de andere studie wordt Taxol vergeleken met teniposide 100 mg/m^2 gevolgd door cisplatine 80 mg/m^2 (367 patiënten op het product waarmee vergeleken wordt). De resultaten in elke studie waren overeenkomstig. Voor het primaire eindpunt mortaliteit was er geen significant

de eiwitbinding van paclitaxel.

De uitscheiding van paclitaxel bij de mens is nog niet volledig opgehelderd. De gemiddelde waarde voor de cumulatieve uitscheiding van onveranderd paclitaxel in de urine bedroeg 1,3 tot 12,6% van de toegediende dosis, hetgeen op uitgebreide niet-renale klaring duidt. Hepatische metabolisatie en biliaire uitscheiding zijn de belangrijkste eliminatiemechanismen van paclitaxel.
Paclitaxel blijkt voornamelijk te worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 enzymen. Na toediening van een radioactief gelabeld paclitaxel, werd gemiddeld 26, 2 en 6% van de radioactiviteit uitgescheiden in de faeces als respectievelijk 6α-hydroxypaclitaxel, 3'-p-hydroxypaclitaxel en 6α, 3'-p-dihydroxypaclitaxel. De vorming van deze gehydroxyleerde metabolieten wordt gekatalyseerd door respectievelijk CYP2C8, CYP3A4 en zowel CYP2C8 als CYP3A4.
Het effect van nier- of leverfunctieverlies op de uitscheiding van paclitaxel na een 3 uurs infuus is nog niet systematisch onderzocht. Farmacokinetische parameters verkregen van een patiënt die hemodialyse onderging en een 3 uurs infuus van 135 mg/m^2 Taxol kreeg waren in dezelfde ordegrootte als die bij niet-dialyse patiënten.

Bij klinische onderzoeken waarin Taxol en doxorubicine gelijktijdig werden toegediend, was de distributie en eliminatie van doxorubicine en zijn metabolieten verlengd. De totale plasma blootstelling aan doxorubicine was 30% hoger wanneer paclitaxel direct na doxorubicine werd toegediend dan wanneer er een interval van 24 uur tussen zat.

Raadpleeg bij gebruik van Taxol in combinatie met andere geneesmiddelen de Samenvatting van de produktkenmerken van cisplatine, doxorubicine of trastuzumab voor informatie over het gebruik van deze geneesmiddelen.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

De carcinogeniciteit van Taxol is niet bestudeerd. Paclitaxel is echter potentieel carcinogeen en genotoxisch gebaseerd op het farmacodynamische werkingsmechanisme. In verschillende in vitro en in vivo testsystemen bij zoogdieren bleek Taxol mutageen.

6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol (zie 4.4).
Chromatografisch gezuiverd glycerol polyethyleenglycol ricinoleaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Glycerol polyethyleenglycol ricinoleaat kan resulteren in ftalaatlekkage (DEHP [di(2-ethylhexyl)ftalaat]) uit met plasticiser (weekmaker) behandeld PVC-materiaal, die toeneemt bij hogere concentratie en langere blootstelling. Derhalve dienen bereiding, bewaring en toediening van verdund Taxol te geschieden in niet-PVC-houdende materialen.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon ongeopend
2 jaar.

Na openen, voor verdunnen
Na openen van de injectieflacon is chemische en fysische stabiliteit aangetoond voor 28 dagen bij 25°C na meerdere keren aanprikken en optrekken.
Vanuit microbiologisch oogpunt kan het product na openen maximaal 28 dagen bij 25°C bewaard worden. Andere bewaartijden en -condities bij meerdere keren aanprikken vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na verdunnen
Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de klaargemaakte infuusoplossingen is aangetoond bij 5°C en bij 25°C gedurende 7 dagen, indien opgelost in een 5% glucose oplossing en gedurende 14 dagen bij verdunning met een 0,9% NaCl oplossing.
Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, dan vallen de bewaartijden en -condities van de klaargemaakte infuusoplossingen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet bewaren boven 25°C.
Bewaar in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.
Bevriezen heeft geen nadelige uitwerking op het produkt.
Verdunde oplossingen: zie 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacons (met butylrubber stop) bevatten 30 mg, 100 mg, 150 mg of 300 mg paclitaxel in respectievelijk 5 ml, 16,7 ml, 25 ml of 50 ml oplossing.
De injectieflacons zijn apart verpakt in een kartonnen doosje.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Verwerken: zoals met alle antineoplastische middelen dient men voorzichtig te zijn met het verwerken van Taxol. Verdunning dient door getraind personeel plaats te vinden onder aseptische condities in een speciaal daarvoor bestemde ruimte. Beschermende handschoenen dienen hierbij gedragen te worden. Voorzorgen dienen genomen te worden om contact met de huid en slijmvliezen te vermijden. Indien toch contact met de huid is opgetreden, dient de huid met water en zeep gereinigd te worden. Bij contact met de huid zijn tintelingen, verbranding en roodheid waargenomen. In geval van contact met slijmvliezen dient overvloedig met water gespoeld te worden. Na inhalatie is dyspnoe, pijn op de borst, keelirritatie en misselijkheid gemeld.

Indien ongeopende flacons worden gekoeld, kan er een neerslag worden gevormd, dat opnieuw oplost met weinig of geen agitatie bij het bereiken van de kamertemperatuur. De productkwaliteit wordt niet aangetast. Indien de oplossing troebel blijft of een onoplosbaar neerslag wordt bemerkt, dient de flacon te worden weggegooid.

Na meerdere keren aanprikken en optrekken, blijft de inhoud van de injectieflacon microbiologisch, chemisch en fysisch stabiel tot 28 dagen bij 25°C. Andere bewaartijden en bewaarcondities na openen van de injectieflacon vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De "Chemo-Dispensing Pin" of een soortgelijk instrument met haken dient niet te worden gebruikt, omdat de stop op de flacon kapot kan gaan, hetgeen leidt tot verlies van steriliteit.

Vervaardigen van de intraveneuze toediening: Taxol moet voor toediening onder aseptische condities verdund worden met 0,9% NaCl, of met 5% glucose, of met een mengsel van 0,9% NaCl en 5% glucose, of 5% glucose in Ringer-oplossing tot een uiteindelijke concentratie van 0,3 tot 1,2 mg/ml.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de klaargemaakte infuusoplossingen is aangetoond bij 5°C en bij 25°C gedurende 7 dagen, indien opgelost in een 5% glucose oplossing en gedurende 14 dagen bij verdunning met een 0,9% NaCl oplossing.
Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, dan vallen de bewaartijden en -condities van de klaargemaakte infuusoplossingen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.
Na verdunning is de oplossing alleen bestemd voor enkelvoudig gebruik.
Na verdunning kunnen de oplossingen enige sluiering vertonen maar dit is te wijten aan de formulering en kan niet verholpen worden door filtratie. Taxol dient toegediend te worden door een in-line filter met een microporeus membraan met een poriediameter ≤0,22 µm. Na gesimuleerde infusie via een i.v.-catheter met in-line filter, werd geen significant verlies aan werkzaamheid geconstateerd.

Er is zeldzame rapportage van neerslag tijdens Taxol-infusies, meestal tegen het eind van een 24 uurs infusieperiode. Hoewel de oorzaak van deze neerslag niet is achterhaald, is het mogelijk gekoppeld aan de oververzadiging van de verdunde oplossing. Om het risico op neerslag te verminderen, dient Taxol zo spoedig mogelijk na verdunning te worden gebruikt en overmatig bewegen, vibreren of schudden te worden vermeden. De infusiesets dienen voor gebruik grondig te worden gespoeld. Tijdens de infusie dient het uiterlijk van de oplossing regelmatig te worden gecontroleerd en de infusie dient gestopt te worden als er neerslag aanwezig is.

Om patiënten zo min mogelijk bloot te stellen aan de weekmaker DEHP [di-(2-ethylhexyl)ftalaat], die vrijgemaakt kan worden uit PVC van gebruikte infusiematerialen, dienen verdunde Taxol oplossingen bewaard te worden in niet-PVC-houdende flessen (glas, polypropyleen) of plastic zakken (polypropyleen, polyolefine) en te worden toegediend door polyethyleen-gecoate toedieningssets. Het gebruik van filters (bijv. IVEX-2®) die korte in- en uitlaatstukjes hebben van PVC resulteerde niet in significante DEHP-lekkage.

Verwijdering Alle materialen die bij de bereiding en toediening gebruikt zijn, of op een andere manier in aanraking zijn gekomen met Taxol, dienen vernietigd te worden overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb B.V.
Vijzelmolenlaan 9
3447 GX Woerden

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Taxol 6 mg/ml, 5ml, 16,7 ml, 25 ml en 50 ml: RVG 16265

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

20 september 1993 / 20 september 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

laatste gedeeltelijke herziening betreft 4 . 8

12 SEP 2005 GOEDGEKEURD

Appendix 6 Template study procedures

	Before 1st cycle	Between 2nd and 3rd cycle	On admission for surgery	During and Postop surgery	Before 4th Cycle	6 wks after surgery	4-6 weeks Following 6th cycle	1st 2 year 3-monthly	3rd-5th Year 6-monthly
Informed consent	X								
History	X	X	X			X	X	X	X
Acute side effect form						X			
Physical exam #	X	X	X			X	X	X	X
Haematology *	X	X	X	##	X		X		
Biochemistry**	X	X	X	##	X		X		
CA 125, CA 15.3, CEA	X	X	X		X		X	X	X
CT-scan	X	X					X	6, 12, 24 month	
Quality of life	X		X < 2 weeks for surgery		X		X	X	
Plasma sample (translational research	X	X	X		X		X	6, 12, 18, 24 month ###	
Peripheral blood mononuclear cells (translational research)	X								
Histology: Paraffin blocks and slides Frozen tissue (translational research)				X X					
Pharmacokinetic studies				See appendix 12 NKI/AvL only					

Includes performance status, vital signs, weight, height, pelvic exam. Vaginal ultrasound is optional.
Postop day 1, 2 and twice a week until discharge; more often if clinically indicated
If during follow-up a recurrence is established plasma sample should be taken
* Haematology: white blood cells, granulocytes, platelet count, haemoglobin, and coagulation
** Biochemistry: Na, K, creatinine, bilirubin, AP, γGT, ASAT, ALAT, LDH, Total protein, alb, glucose, Calcium, ureum, Magnesium, CA 125, CEA, CA 15.3

Appendix 7 Declaration of Helsinki

WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI
Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the
29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996
and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000
Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002
Note of Clarification on Paragraph 30 added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004

A. INTRODUCTION

1. The World Medical Association has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles to provide guidance to physicians and other participants in medical research involving human subjects. Medical research involving human subjects includes research on identifiable human material or identifiable data.

2. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of the people. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this duty.

3. The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient."

4. Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.

5. In medical research on human subjects, considerations related to the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society.

6. The primary purpose of medical research involving human subjects is to improve prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease. Even the best proven prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods must continuously be challenged through research for their effectiveness, efficiency, accessibility and quality.

7. In current medical practice and in medical research, most prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures involve risks and burdens.

8. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human beings and protect their health and rights. Some research populations are vulnerable and need special protection. The particular needs of the economically and medically disadvantaged must be recognized. Special attention is also required for those who cannot give or refuse consent for themselves, for those who may be subject to giving consent under duress, for those who will not benefit personally from the research and for those for whom the research is combined with care.

9. Research Investigators should be aware of the ethical, legal and regulatory requirements for research on human subjects in their own countries as well as applicable international requirements. No national ethical, legal or regulatory requirement should be allowed to reduce or eliminate any of the protections for human subjects set forth in this Declaration.

B. BASIC PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH

10. It is the duty of the physician in medical research to protect the life, health, privacy, and dignity of the human subject.

11. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and on adequate laboratory and, where appropriate, animal experimentation.

12. Appropriate caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.

13. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol. This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where appropriate, approval to a specially appointed ethical review committee, which must be independent of the investigator, the sponsor or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed. The committee has the right to monitor ongoing trials. The researcher has the obligation to provide monitoring information to the committee, especially any serious adverse events. The researcher should also submit to the committee, for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects.

14. The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that there is compliance with the principles enunciated in this Declaration.

15. Medical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given consent.

16. Every medical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. This does not preclude the participation of healthy volunteers in medical research. The design of all studies should be publicly available.

17. Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians should cease any investigation if the risks are found to outweigh the potential benefits or if there is conclusive proof of positive and beneficial results.

18. Medical research involving human subjects should only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the subject. This is especially important when the human subjects are healthy

volunteers.

19. Medical research is only justified if there is a reasonable likelihood that the populations in which the research is carried out stand to benefit from the results of the research.

20. The subjects must be volunteers and informed participants in the research project.

21. The right of research subjects to safeguard their integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject, the confidentiality of the patient's information and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.

22. In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail. The subject should be informed of the right to abstain from participation in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. After ensuring that the subject has understood the information, the physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be obtained in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.

23. When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a well-informed physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this relationship.

24. For a research subject who is legally incompetent, physically or mentally incapable of giving consent or is a legally incompetent minor, the investigator must obtain informed consent from the legally authorized representative in accordance with applicable law. These groups should not be included in research unless the research is necessary to promote the health of the population represented and this research cannot instead be performed on legally competent persons.

25. When a subject deemed legally incompetent, such as a minor child, is able to give assent to decisions about participation in research, the investigator must obtain that assent in addition to the consent of the legally authorized representative.

26. Research on individuals from whom it is not possible to obtain consent, including proxy or advance consent, should be done only if the physical/mental condition that prevents obtaining informed consent is a necessary characteristic of the research population. The specific reasons for involving research subjects with a condition that renders them unable to give informed consent should be stated in the experimental protocol for consideration and approval of the review committee. The protocol should state that consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the individual or a legally authorized surrogate.

27. Both authors and publishers have ethical obligations. In publication of the results of research, the investigators are obliged to preserve the accuracy of the results. Negative as well as positive results should be published or otherwise publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and any possible conflicts of interest should be declared in the publication. Reports

of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.

C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE

28. The physician may combine medical research with medical care, only to the extent that the research is justified by its potential prophylactic, diagnostic or therapeutic value. When medical research is combined with medical care, additional standards apply to protect the patients who are research subjects.
29. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic method exists. See footnote

30. At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study. See footnote

31. The physician should fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study must never interfere with the patient-physician relationship.

32. In the treatment of a patient, where proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods do not exist or have been ineffective, the physician, with informed consent from the patient, must be free to use unproven or new prophylactic, diagnostic and therapeutic measures, if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, these measures should be made the object of research, designed to evaluate their safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, published. The other relevant guidelines of this Declaration should be followed.

Note: **Note of clarification on paragraph 29 of the WMA Declaration of Helsinki**
The WMA hereby reaffirms its position that extreme care must be taken in making use of a placebo-controlled trial and that in general this methodology should only be used in the absence of existing proven therapy. However, a placebo-controlled trial may be ethically acceptable, even if proven therapy is available, under the following circumstances:
- Where for compelling and scientifically sound methodological reasons its use is necessary to determine the efficacy or safety of a prophylactic, diagnostic or therapeutic method; or
- Where a prophylactic, diagnostic or therapeutic method is being investigated for a minor condition and the patients who receive placebo will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm.

All other provisions of the Declaration of Helsinki must be adhered to, especially the need for appropriate ethical and scientific review.
Page back to paragraph 29.
Note: **Note of clarification on paragraph 30 of the WMA Declaration of Helsinki**
The WMA hereby reaffirms its position that it is necessary during the study planning process to identify post-trial access by study participants to prophylactic, diagnostic and therapeutic procedures identified as beneficial in the study or access to other appropriate care. Post-trial access arrangements or other care must be described in the study protocol so the ethical review committee may consider such arrangements during its review.
Page back to paragraph 30.
The Declaration of Helsinki (Document 17.C) is an official policy document of the World Medical Association, the global representative body for physicians. It was first adopted in 1964 (Helsinki, Finland) and revised in 1975 (Tokyo, Japan), 1983 (Venice, Italy), 1989 (Hong Kong), 1996 (Somerset-West, South Africa) and 2000 (Edinburgh, Scotland). Note of clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002.
9.10.2004

Appendix 8 Patient Information sheet

NKI-AVL
Het Nederlands Kanker Instituut
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Heelkundig Oncologische Disciplines

Gynaecologie
Dhr. prof. dr. M.P.M. Burger, hoofd
Dhr. dr. M. van Beurden
Mw. dr. W.J. van Driel
Mw. G. Fons

Polikliniek Familiaire Gynaecologische Tumoren
Mw. M.A.C. Lubsen-Brandsma

Patiëntinformatie voor de studie OVHIPEC-1
Versie 2: 30 november 2006

Titel: Een gerandomiseerde, multicenter, fase III studie naar het effect van intervaldebulking met of zonder hypertherme intraperitoneale chemotherapie (OVHIPEC) bij patiënten met stadium III eierstokkanker

Geachte mevrouw,
Deze informatie is bedoeld als achtergrondinformatie en als aanvulling op datgene dat uw arts reeds met u over dit onderzoek heeft besproken.
Voordat u besluit aan dit onderzoek deel te nemen, is het belangrijk dat u begrijpt wat het doel van het onderzoek is en wat het onderzoek inhoudt. Neemt u voldoende tijd om de volgende informatie goed door te lezen zodat u een weloverwogen oordeel kunt vormen en een besluit kan nemen.

Inleiding
U wordt momenteel behandeld omdat er bij u eierstokkanker is vastgesteld.
Het is mogelijk dat u een van de volgende behandelingen hebt gehad:
1) Het kan zijn dat u tot nu toe behandeld bent met chemotherapie en dat het de bedoeling is dat u na de derde kuur een operatie zal ondergaan of
2) U hebt een operatie gehad waarbij het niet gelukt is om alle ziekte te verwijderen. In dat geval wordt u nu behandeld met chemotherapie en is het de bedoeling om na de derde kuur nogmaals een operatie te verrichten om te proberen de resterende ziekte te verwijderen.

In beide gevallen is het standaard dat er na de derde kuur een operatie wordt verricht, tijdens deze operatie wordt zoveel mogelijk van de nog (eventueel) aanwezige tumor verwijderd, deze operatie wordt ook wel een intervaldebulking genoemd.
In het onderzoek waar wij u voor willen vragen wordt de huidige standaard behandeling: de operatie met vooraf en erna de chemotherapie, zoals hierboven is beschreven vergeleken met een operatie (de intervaldebulking) met vooraf en erna chemotherapie aangevuld met het tijdens de operatie spoelen van de buikholte met chemotherapie (cisplatinum). Het spoelen van de buikholte houdt in dat het cisplatinum wordt opgelost in een bepaalde vloeistof, deze vloeistof wordt verwarmd tot een temperatuur van 42 graden Celsius en dan direct in de buikholte toegediend. Er zijn aanwijzingen dat wanneer de chemotherapie op deze wijze wordt toegediend de kankercellen, die eventueel nog in de buikholte aanwezig zijn beter bereikt worden en de ziekte mogelijk beter behandeld wordt.
In ander onderzoek is gebleken dat de buikspoeling, tijdens de operatie bij de behandeling van patiënten met dikke darm kanker een gunstig effect blijkt te hebben op de ziektevrije overleving. Of dit ook geldt voor vrouwen met eierstokkanker weten wij niet zeker
Om te bewijzen of deze nieuwe behandeling (de operatie gevolgd door de buikspoeling) beter is dan de standaardbehandeling (de operatie) moeten wij de twee behandelingen vergelijken. Dit gebeurt in het kader van een fase III onderzoek.

Uitleg Fase III onderzoek
Om de twee behandelingen te kunnen vergelijken worden de patiënten, die aan deze zogenaamde fase III onderzoek deelnemen, in twee groepen verdeeld.

De ene groep patiënten krijgt de (nieuwe) behandeling: tijdens de operatie een buikspoeling en de andere groep wordt geopereerd zonder de buikspoeling.
Zo kan men nagaan in welke groep patiënten de resultaten de beste zijn.
De groepen moeten vergelijkbaar zijn. De beste, meest neutrale/onafhankelijke manier om twee (of meerdere) goed vergelijkbare groepen samen te stellen is door loting, dit noemt men ook wel randomisatie.
De loting wordt door de computer uitgevoerd
U moet zich realiseren dat er pas wordt geloot, nadat u toestemming hebt gegeven om mee te doen aan het onderzoek. De loting zal plaats vinden tijdens de operatie wanneer beoordeeld is of het mogelijk is om de operatie goed uit te kunnen voeren. Pas na de operatie hoort u de uitslag van de loting: of u de nieuwe behandeling heeft gekregen of de standaardbehandeling,
Noch u, noch uw behandelend arts kan invloed uitoefenen op de uitslag van die loting. Voor verdere informatie verwijzen we u naar de folder van het KWF: nieuwe behandelingen bij kanker.

Studiedoelen
Het eerste doel van dit onderzoek is naast het vastleggen van de bijwerkingen onderzoeken of het toevoegen van een buikspoeling met chemotherapie tijdens de operatie invloed heeft op het langer wegblijven van de ziekte.
Een ander doel van de studie is onderzoeken of de extra behandeling (de spoeling van de buikholte) voordelige dan wel nadelige effecten heeft op de kwaliteit van leven. Daarom wordt u gevraagd zogenaamde Kwaliteit van Leven vragenlijsten in te vullen.

Aantal deelnemers aan het onderzoek

Er zullen meerdere ziekenhuizen in Nederland en in andere landen meedoen aan dit onderzoek. Ongeveer 300 patiënten worden gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Het hele onderzoek zal ongeveer 3 jaar duren, waarna er nog 2 jaar nodig zal zijn om alle gegevens te verzamelen. Pas daarna zullen wij de resultaten van het onderzoek weten.

Extra bloedafnames en weefselonderzoek
Bij het begin van de behandeling, na de 2^{e} chemokuur; rond de operatie en aan het einde van de behandeling (na de laatste chemotherapie) en tijdens de controles (in totaal 10 maal in 2 jaar) zal er bloed afgenomen worden om bepaalde eiwitten in het bloed te bepalen. Het bloed wat afgenomen wordt bewaard gedurende 15 jaar in het NKI/AvL en zal gebruikt worden om er bepaalde eiwit patronen in te bepalen. Op deze manier hopen we een betere manier te vinden om te kunnen voorspellen hoe de ziekte reageert op de behandeling.

Bij 20 patiënten zal er tijdens de buikspoeling met cisplatin en in de 24 uur erna extra buisjes bloed afgenomen (in totaal 6 keer) worden afgenomen. Uw behandelend arts zal met u bespreken of dit ook bij u verricht kan worden.
Zoals u weet wordt de cisplatinum in de buikholte toegediend en via het buikvlies in de bloedsomloop opgenomen.
Er wordt onderzocht of en hoelang na de toediening de cisplatin in het bloed aangetoond kan worden, hoe het wordt afgebroken en op welke wijze en na hoeveel tijd de cisplatinum het lichaam verlaten heeft. Dit noemt men ook wel farmacokinetisch onderzoek Een stukje van het tumorweefsel dat tijdens de operatie verwijderd wordt, wordt eveneens gebruikt voor dit gedeelte van het onderzoek.
We onderzoeken wat voor type tumor u heeft en hoe de cellen reageren op de chemotherapie. In het tumorweefsel zal ook de concentratie van de cisplatin gemeten worden zodat duidelijk wordt hoe diep de chemotherapie in de tumorcellen doordringt.
Het verwijderde tumorweefsel zal ook gebruikt worden om te onderzoeken welke eiwitten de tumor produceert en of er iets gezegd kan worden over waarom bepaalde tumorcellen beter reageren op de chemotherapie dan andere tumorcellen.
Voor deze onderzoeken geldt dat dit optioneel is en u aan kan geven of u wel of niet wil deelnemen aan dit gedeelte.

Uitvoering van het onderzoek
Iedereen met eierstokkanker die net als u behandeld zal worden met 3 kuren chemotherapie,

gevolgd door een operatie waarna wederom 3 kuren chemotherapie zal benaderd worden om deel te nemen aan het onderzoek.
Voor de start van de behandeling zal uw behandelend arts u uitleg geven over de operatie en de behandeling met chemotherapie en met u het onderzoek bespreken Voor de start van de behandeling zal er aan u toestemming gevraagd worden om deel te nemen aan dit onderzoek. Vóór de start van de eerste chemotherapie wordt u gevraagd de eerste Kwaliteit van Leven vragenlijst in te vullen.

Na de tweede behandeling met chemotherapie zal het onderzoek opnieuw met u besproken worden. Indien u in aanmerking komt voor het onderzoek en u schriftelijk uw toestemming tot deelname aan het onderzoek hebt gegeven zal er tijdens de operatie een randomisatie (loting) plaatsvinden via de computer, waarbij het lot bepaalt welke van de twee behandelingen u zal krijgen. Deze loting zal plaats vinden tijdens de geplande operatie wanneer het duidelijk is dat het zal lukken om de tumor voor het grootste gedeelte te kunnen verwijderen.
Er zijn zoals eerder is beschreven 2 mogelijke behandelingen waarvoor u kunt loten.
Behandeling 1: de operatie of Behandeling 2: de operatie met de buikspoeling met cisplatin

De operatie

Tijdens de operatie verwijdert uw arts zoveel mogelijk van de eventueel aanwezige tumor. Hoe uitgebreid de operatie zal zijn, kan voor ieder verschillend zijn en zal met u door uw behandelend arts besproken worden.

De operatie met de buikspoeling

Als u loot voor de operatie met het spoelen van de buik met chemotherapie (het onderzoek), houdt dit het volgende in.
Wanneer het chirurgische gedeelte van de operatie klaar is zal de buik gespoeld worden met chemotherapie (cisplatinum). De cisplatinum wordt opgelost in een vloeistof. De vloeistof (met de cisplatinum) voor het spoelen van de buik wordt opgewarmd tot 42 graden Celsius. Het spoelen van de buik duurt anderhalf uur waarna we het merendeel van de vloeistof met de cisplatinum uit de buik laten lopen en de operatie beëindigd wordt. Tijdens de operatie zal er voor en na het spoelen bij 20 patienten weefsel worden afgenomen om de concentratie van het cisplatinum in te bepalen (zie eerder: extra bloedafnames en weefsel onderzoek).

De gemiddelde opnameduur bij de standaardbehandeling (de operatie zonder spoelen van de buik) ligt rond de 11 dagen.
Wanneer u loot voor de operatie met de buikspoeling zal de opnameduur gemiddeld 18 dagen zijn.
Voor alle patiënten geldt dat u tussen de 4 en 6 weken na de operatie de vierde behandeling met chemotherapie via het infuus zult krijgen. (dit is de eerste kuur na de operatie) U wordt ook gevraagd weer een Kwaliteit van Leven vragenlijst in te vullen. Na de 4^{e} kuur volgen nog 2 behandelingen met chemotherapie om de 3 weken.

Na de behandeling
Na de behandeling zal u volgens een vast schema controle afspraken krijgen.
Dit houdt in dat om de 3 maanden gecontroleerd wordt of de ziekte bij u wegblijft en hoe lang het duurt voordat de ziekte eventueel terugkomt. Tijdens deze controles wordt er gynaecologisch onderzoek en echografisch onderzoek verricht. Daarnaast wordt er bloed afgenomen om daarin de tumormerkstoffen te bepalen. Tumormerkstoffen zijn stoffen die door de tumor uitgescheiden worden en in het bloed gemeten kunnen worden.
Na de laatste chemotherapie, 6, 12 en 24 maanden na de behandeling wordt er een CT scan verricht.
Ook wordt u weer gevraagd de Kwaliteit van Leven vragenlijsten in te vullen: 3 weken na de laatste kuur en vervolgens om de 3 maanden gedurende 2 jaar.

Mogelijke nadelen van meedoen, risico's, bijwerkingen
Wanneer u loot voor de standaardbehandeling krijgt u de nu gebruikelijke behandeling voor eierstokkanker; de operatie met vooraf en erna de behandelingen met chemotherapie. Wanneer

u loot voor het onderzoek krijgt u dezelfde behandeling aangevuld met het spoelen van de buikholte met chemotherapie tijdens de operatie. Dit kan tot gevolg hebben dat u last krijgt van de bijwerkingen van de chemotherapie.
De mogelijke bijwerkingen waar het hier om gaat zijn klachten van vermoeidheid, gevoelsstoornissen in de handen en voeten, misselijkheid en overgeven. Om misselijkheids klachten tegen te gaan kunt u medicijnen krijgen.
Ook kan de nierfunctie aangetast worden. Om deze laatste bijwerking zoveel mogelijk te beperken en er voor te zorgen dat u goed blijft plassen krijgt u via het infuus een geneesmiddel (natrium thiosulfaat) toegediend tijdens het spoelen van de buik en wordt er, ook weer via het infuus gezorgd voor voldoende vochttoediening.
De combinatie van een operatie en het spoelen van de buik met chemotherapie kan nadelige bijwerkingen hebben. Indien er een stuk van de darm weggehaald moet worden, en de darmen nadat de buik gespoeld is met chemotherapie weer aan elkaar gemaakt worden, is er mogelijk meer kans dat deze hechtingen in de darm niet goed sluiten.
Wanneer dat het geval is komt er darminhoud in de buikholte en moet u opnieuw geopereerd worden om de darmen opnieuw te hechten.
Wanneer de buik gespoeld wordt met chemotherapie zullen er in ieder geval de eerste 24 uur extra controles gedaan worden en verblijft u op de intensive care. Indien er een heroperatie verricht moet worden is een opname op de intensive care meestal ook nodig.
De gemiddelde opnameduur bij de standaardbehandeling (de operatie zonder spoelen van de buik) ligt rond de 11 dagen, voor de operatie met de buikspoeling zal de verwachte opnameduur gemiddeld een week langer (18 dagen) zijn.

Mogelijke voordelen van meedoen
Er bestaat de kans dat door het spoelen van de buik met cisplatinum tijdens de operatie uw vorm van eierstokkanker minder kans heeft terug te komen of te verergeren. Mogelijk kan de kwaliteit van uw leven op de langere duur verbeteren. Het is echter onzeker of deze voordelen zich bij u zullen voordoen.
Informatie vanuit deze studie levert informatie op die mogelijk kankerpatiënten in de toekomst verder kunnen helpen.

Deelname en beëindiging
Uw deelname aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. U bent dus volstrekt vrij om te besluiten al dan niet aan dit onderzoek mee te doen. Welke keuze u ook maakt, dit zal geen enkele invloed hebben op de relatie met uw arts en de benadering van u en uw begeleiders. Uw behandelend arts zal samen met u bespreken wat voor u de beste behandeloptie is.

Als u wel meedoet kunt u op elk moment uw mening herzien en alsnog stoppen met meedoen aan het onderzoek. Dit kan uiteraard tot het moment van de operatie, omdat dan de spoeling met chemotherapie in de buikholte plaatsvindt.
Indien tijdens de behandeling uw ziekte verergert of indien de bijwerkingen te ernstig worden zal uw behandelend arts dit met u bespreken en met u overleggen of de behandeling kan worden voortgezet of gestopt moet worden.

Indien er tijdens de uitvoering van de studie blijkt dat er te grote nadelige gevolgen zijn van de extra chemotherapie in de buikholte, zal de artsonderzoeker/behandelaar u dit meedelen en de behandeling met spoeling van de buikholte niet uitvoeren.

Vertrouwelijkheid
Als u toestemming geeft tot deelname aan de studie geeft u ook toestemming om uw medische gegevens, zoals deze in uw medische status vermeld zijn, te gebruiken voor onderzoeksdoeleinden. U geeft hiermee ook toestemming om deze gegevens in de toekomst te combineren met gegevens van u vanuit andere bronnen (denk aan bronnen zoals de kankerregistratie, andere medische gegevens van bijvoorbeeld de huisarts, etc).
Alle gegevens die van u worden verzameld (persoonlijke, klinische, economische en gegevens afkomstig van onderzoek op lichaamsmateriaal) zullen worden behandeld met inachtneming van de Europese en Nederlandse privacy wetgeving. Dit zal inhouden dat al uw onderzoeksgegevens onder code worden geregistreerd en dat alleen de behandelend arts en lokale onderzoekers toegang hebben tot de codesleutel waarmee uw identiteit kan worden

achterhaald. Daarnaast is er inzage mogelijk door derden zoals de inspectie voor de gezondheidszorg en de medisch ethische toetsings commissie.
Ten slotte zullen uw gegevens niet voor derden (behoudens de eerder genoemde instanties) toegankelijk zijn en uitsluitend in niet-herleidbare vorm worden gepubliceerd.
Mocht u tegen dit alles bezwaar hebben of hierover meer willen weten, bespreekt u dit dan met de betrokken arts.

Proefpersonen verzekering
Er is een proefpersonenverzekering afgesloten voor iedereen die meedoet aan de studie, voor mogelijke schade die door de studie wordt berokkend. Informatie hierover kunt u lezen in de bijgevoegde bijlage.

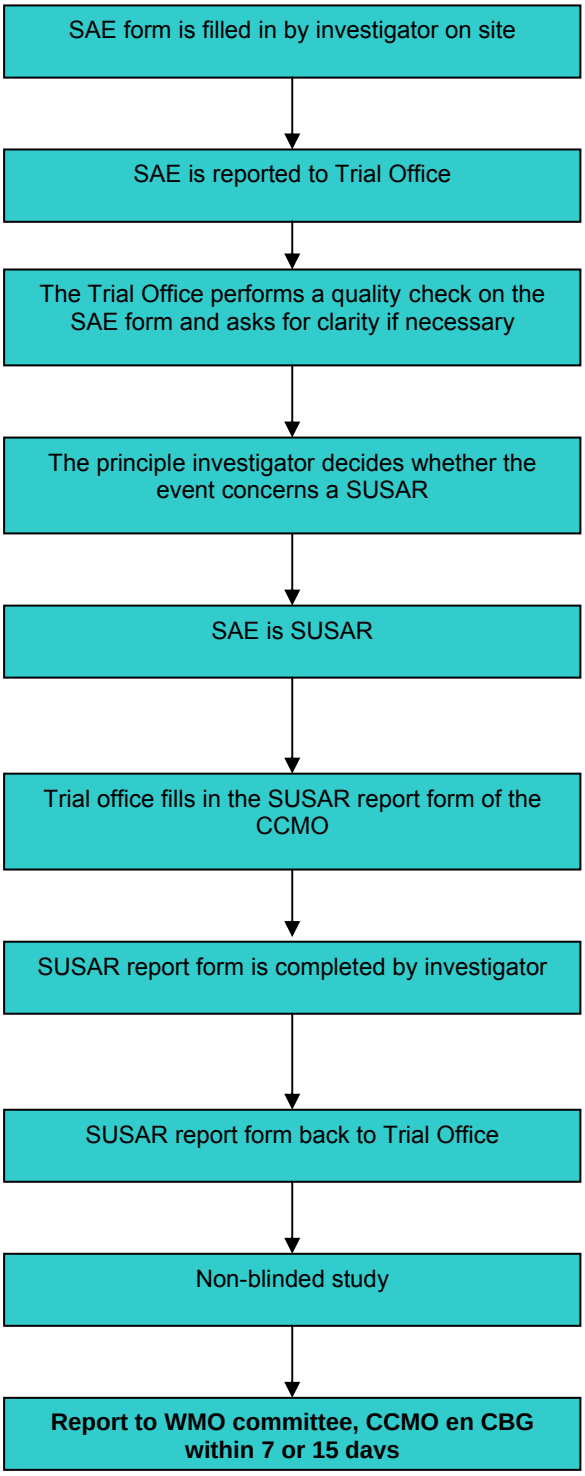
Medisch ethische commissie
Dit onderzoeksprotocol is ingediend bij de medisch ethische commissie wiens taak het is te waarborgen dat voldaan is aan alle voorwaarden aangaande uw veiligheid en rechten. Goedkeuring van dit onderzoek is verleend door de Medisch Ethische Commissie van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis.

Vragen
Mocht u na het lezen van deze informatie, voor of tijdens het onderzoek nog nadere informatie willen ontvangen of komen er nog vragen bij u op dan kunt u altijd contact opnemen met:

dr W. Van Driel, gynaecoloog,	020-5122975
dr V. Verwaal (chirurg), of	020-5122977
dr. W. ten Bokkel Huinink (medisch oncoloog)	020-5122951

Of bij de onafhankelijk arts dr. G. Salverda (radiotherapeut) werkzaam in het NKI/AvL (telefoonnummer 020-5121724). Zijn rol bij dit onderzoek is patiënten onafhankelijk te adviseren wanneer zij met vragen zitten die betrekking hebben op dit onderzoek. Uiteraard kunt u ook altijd met uw huisarts overleggen.

Appendix 9: Flow sheet for reporting SUSAR



NKI Data Center:
telephone (00 31 (0)20-5122668),
fax (00 31 (0)20-5122679)
between 09.00 and 17.00 hours Monday to Friday

CCMO:
Postbus 16302
2500 BH Den Haag
Fax: 070-340 67 37

CBG:
t.a.v. PharmacoVigilance Coördinator
Postbus 16229
2500 BE Den Haag
Fax: 070-356 75 15
Email: susarct@cbg-meb.nl

Fatal and life threatening events: report **within 7 days**
Other events: report **within 15 days**

Appendix 10: criteria for evaluation of progression using the Gynaecological Cancer Intergroup Guidelines (48;49)

	Patient Group (definitions below)		
	A	**B**	**C**
Measurable/ non-measurable disease	Compared to baseline (or lowest sum while on study if less than baseline), a 20% increase in sum of longest diameters (RECIST definition)[31] OR Any new lesions (measurable or non-measurable) OR Unequivocal progression of non-measurable lesions Recorded date of PD: date of documentation of increase or new lesions		
	AND/OR		
	A	**B**	**C**
CA 125	CA 125 ≥ 2x UNL documented on two occasions* Recorded date of PD: first date of the CA 125 elevation to ≥ 2x UNL	CA 125 ≥ 2x nadir value on two occasions* Recorded date of PD: first date of the CA 125 elevation to ≥ 2x nadir value	As for A

A. Patients with elevated CA 125 pre-treatment and normalization of CA 125

B. Patients with elevated CA 125 pre-treatment, which never normalizes/normalized

C. Patients with CA 125 in normal range pre-treatment

UNL = upper normal limit; PD = progressive disease

* Repeat CA 125 any time, but normally not less then 1 week after the first elevated level. CA 125 levels sampled within 4 weeks after surgery, paracentesis or administration of mouse antibodies should not be taken into account.

Appendix 11 Blood and tissue sampling form for proteomics studies.

Patient

Patient code:

Initials:

Date of birth:

Number and time of withdrawing blood:

During the study 8.5ml blood samples will be taken at 9 moments:

- Directly before start of chemotherapy cycle 1 and 3;
- Directly before surgery;
- Before cycle 4 (4 weeks following surgery); and four weeks after cycle 6;
- 6 monthly during the follow-up visits.

All samples should be processed as follows:

1. Collect blood in a “16 x 100mm x 8,5ml BD Vacutainer® Plus” plastic serum tube (Becton-Dickinson; product number 367988).
2. Gently invert the tube 6 times and coagulate for 30 minutes (room temperature).
3. Centrifuge the tube after **exactly** 30 minutes (15min, 3000rpm, room temperature).
4. Directly aliquot the serum (= the supernatant) over 4 polypropylene tubes with screw cap using a plastic Pasteur pipette. Freeze the sera at -80C.
5. Mention any deviation from this protocol under ‘remarks’ in the Blood sampling schedule (see below).

Tissue sampling

Date interval surgery (dd-mm-yy):

During interval surgery, before the OVHIPEC procedure (if applicable), both healthy tissue and tumour tissue is collected according to the following procedure:

1. Collect 1 gram of healthy tissue (min 1cm x 0,5cm x 0,5cm) in a sterile Petri dish and collect 1 gram of tumour tissue (min 1cm x 0,5cm x 0,5cm) in a second sterile Petri dish.
2. Rinse both tissue samples immediately after sampling:
    a. Pour 10ml sterile Phosphate Buffered Saline (PBS) on the tissues,
    b. Drag the tissue with a pincet through the PBS,
    c. Take the tissue out of the Petri dish and let fluid leak from tissue on sterile tissue
    d. Repeat the wash procedure in a clean Petri dish.
3. Remove blood from tissues with a scalpel.
4. Transfer the tissues into 2 cryovials, snap freeze the tissues and store in liquid nitrogen.
5. Mention any deviation of this protocol.

Blood sampling form for proteomics study

#	Moment in study	Date (dd-mm-yy)	Time of blood sampling (uu:mm)	Time start chemotherapy (uu:mm)	Remarks	Initials
Sampling during treatment						
1	Pre cycle 1					
2	Pre cycle 3					
3	On admission before surgery					
4	After surgery (4 wks)					
5	After cycle 6 (4 wks)					
Sampling during follow-up (FUP)						
6	FUP visit 1 (6 months)					
7	FUP visit 2 (12 months)					
8	FUP visit 3 (18 months)					
9	FUP visit 4 (24 months)					

In case of questions, call: 00 31 (0)20 512 2989)

Appendix 12 Blood and tissue sampling form for platinum analysis in NKI/AvL

Bloed- en weefselafname formulier t.b.v. platinum bepalingen

Persoonsgegevens

Patiënt code:

Initialen:

Geboortedatum:

Datum:

Sample gegevens

Bloed

Tijdstip bloedafname t=0 min (d.w.z. net voorafgaande aan OVHIPEC):

Tijdstip bloedafname t=30 min:

Tijdstip bloedafname t=60 min:

Tijdstip bloedafname t=90 min:

Tijdstip bloedafname t=2.5 uur:

Tijdstip bloedafname t=24 uur:

Perfusaat

Tijdstip perfusaat afname t=0 min:

Tijdstip perfusaat afname t=30 min:

Tijdstip perfusaat afname t=60 min:

Tijdstip perfusaat afname t=90 min:

Volume perfusaat:

Weefsel

Tijdstip weefselafname t=0 min:

Tijdstip weefselafname t=90 min:

Werkwijze

Bloedafname

1) In 1 EDTA buis (BD Vacutainer 10 ml buizen (Becton & Dickinson)) bloed afnemen ten behoeve van onderzoek naar platinum concentratie op 6 tijdspunten (net voorafgaande aan OVHIPEC (t=0), op t=30 min, t=60 min, t=90 min, t=2.5 uur, t=24 uur)

2) Buis 10 keer zwenken

Deze buis daarna direct:

3) 10 minuten centrifugeren, 3000 rpm, 4°C;

4) *Plasma* (=supernatant) met **plastic** pasteurse pipet overbrengen in polypropyleenbuizen met dop;

5) *Plasma ultrafiltraat* wordt direct na bloedafname bereid door 1.5 ml plasma te filtreren door een ultrafiltraat filter (Centriplus YM-30 Millipore, Catnr. 4422) gedurende 30 min (3000 rpm, 20°C);

6) Plasma en plasma ultrafiltraat worden tot analyse bewaard bij –20°C.

Perfusaatafname

1) In 1 polypropyleenbuis (Plastiques-Gosselin, 10 ml Hazebrouck Cedex, France) 5 ml perfusaat afnemen ten behoeve van onderzoek naar platinum concentratie op 4 tijdspunten (t=0, t=30, t=60 en t=90 min.);

2) Deze buis wordt tot analyse bewaard –20°C.

Weefselafname

1) In een steriele petridish 1 gram gezond weefsel opvangen. In een andere steriele petridish 1 gram tumor weefsel opvangen. Beiden op 2 tijdspunten (t=0 en t=90 min);

2) Weefsel direct spoelen door 10 ml phosphate buffered saline (PBS) op het weefsel te gieten en het materiaal er met een pincet doorheen te slepen. Na spoelen weefsel uit petridish halen en op tissue laten uitlekken. Dit nogmaals herhalen in een schone petridish;

3) Verwijder hierna los bloed (en bij het tumorbiopt, gezond weefsel) van het weefsel met een scalpel

4) Hierna het weefsel pureren en de celsuspensie verdelen over 2 cryovials

5) Weefsel wordt ingevroren met stikstof en bewaard op -80°C.

Opmerkingen:

Paraaf:

Indien vragen bel 5125008 mw. E.E.M Brouwers

Appendix 13 a: bewust bereidverklaring

BEWUSTBEREIDVERKLARING/TOESTEMMINGSVERKLARING

Schriftelijke toestemming voor klinisch wetenschappelijk onderzoek.
Titel van het onderzoek: Gerandomiseerde fase III studie waarbij gerandomiseerd wordt tussen interval chirurgie met en zonder spoelen van de buik met chemotherapie onder hypertherme omstandigheden (OVHIPEC-1) *(*Phase III randomised clinical trial for stage III ovarian carcinoma randomising between secondary debulking surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy
(OVHIPEC-I))

Ik ben over bovengenoemd wetenschappelijk onderzoek geïnformeerd door de informant die dit formulier hieronder mede ondertekent.

Ik heb de schriftelijke informatie die mij is uitgereikt, goed kunnen bestuderen. Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen over het onderzoek te stellen. Ik heb voldoende tijd gehad om goed over deelname aan het onderzoek na te denken. Ik stem toe met deelname aan bovengenoemd onderzoek. Ik geef toestemming tot inzage van mijn medisch dossier door bevoegden, zoals omschreven in de patiënteninformatie.

Achternaam en voorletters :

Geboortedatum :

Handtekening :

Dagtekening :

Ondergetekende verklaart dat de hierboven genoemde persoon over het bovenvermelde onderzoek geïnformeerd is.

Naam :

Functie :

Handtekening :

Dagtekening :

NB. Het origineel van de toestemmingsverklaring dient in het medisch dossier van de patiënt bewaard te worden.

Appendix 13b: Toestemmingsverklaring voor onderzoek met lichaams materiaal

NKI-AVL

TOESTEMMINGSVERKLARING VOOR ONDERZOEK MET LICHAAMSMATERIAAL
Toestemmingsverklaring voor deelname aan onderzoek met lichaamsmateriaal:
Gerandomiseerde fase III studie waarbij gerandomiseerd wordt tussen interval chirurgie met en zonder spoelen van de buik met chemotherapie onder hypertherme omstandigheden (OVHIPEC-1) *(*Phase III randomised clinical trial for stage III ovarian carcinoma randomising between secondary debulking surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Ik ben gevraagd om mee te doen aan een onderzoek waarbij mijn lichaamsmateriaal wordt bewaard en geanalyseerd voor medisch wetenschappelijk kankeronderzoek. Dit onderzoek staat los van deelname aan het klinisch-wetenschappelijk onderzoek waarvoor ik eerder mijn toestemming heb gegeven. Ik ben adequaat geïnformeerd over het doel van het onderzoek met lichaamsmateriaal, wat het onderzoek inhoudt en welke gevolgen dit voor mij kan hebben.
Ik heb de schriftelijke patiënteninformatie betreffende dit onderzoek met lichaamsmateriaal goed kunnen bestuderen. Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen over het onderzoek te stellen. Ik heb voldoende tijd gehad om goed over deelname aan het onderzoek na te denken.
Ik stem toe met deelname aan bovengenoemd onderzoek. Ik geef toestemming tot inzage in, opslag en gebruik van mijn lichaamsmateriaal door bevoegden, zoals omschreven in de patiënteninformatie.

Achternaam en voorletters :

Geboortedatum :

Handtekening :

Dagtekening :

_____In het geval er bij uit dit wetenschappelijk kankeronderzoek aan het lichaamsmateriaal specifieke informatie mocht worden verkregen die voor mij rechtstreeks van belang kan zijn, wil ik hier **wel/niet*** door mijn behandelend arts van op de hoogte worden gesteld (*doorhalen wat niet van toepassing is).

Handtekening:

_____Onderget ekende verklaart dat de hierboven genoemde persoon over het bovenvermelde onderzoek geïnformeerd is.

Naam :

Functie :

Handtekening :

Dagtekening :

NB. Het origineel van de toestemmingsverklaring dient volledig ingevuld in het medisch dossier van de patiënt bewaard te worden.

Appendix 13c: Verzekering bij medisch wetenschappelijk onderzoek

VII VERZEKERING BIJ MEDISCH WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Titel onderzoek: Gerandomiseerde fase III studie waarbij gerandomiseerd wordt tussen interval chirurgie met en zonder spoelen van de buik met chemotherapie onder hypertherme omstandigheden (OVHIPEC-1) *(*Phase III randomised clinical trial for stage III ovarian carcinoma randomising between secondary debulking surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy
(OVHIPEC-I))

De opdrachtgever van bovengenoemd wetenschappelijk onderzoek, ..., heeft de deelnemer/proefpersoon verzekerd in verband met eventuele schade die hij/zij mocht lijden als gevolg van deelname aan dit onderzoek. Het betreft de schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beeindiging van deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekering biedt een maximum dekking van 450.000 euro per proefpersoon en 3.500.000 euro voor het gehele onderzoek en 5.000.000 euro per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in het besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

Van de dekking door deze verzekering is uitgesloten:
- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het niet of niet volledig nakomen van aanwijzingen en instructies;
- schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden
- bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.

De naam van de verzekeringsmaatschappij waar het onderzoek is verzekerd luidt:

.....
..... (adres)
..... (plaats)

Indien men schade heeft geleden of het vermoeden daarvan heeft dient men zich met de onderzoeker dan wel uw behandelend arts in verbinding te stellen.

Amendment January 26, 2010

Additional Centers

Clinique & Maternité Sainte-Elisabeth
Oncologie médical
Place Louise Godin 15
5000 Namur
Dr Peter Vuylsteke
Tél. + 32 81 72 05 47
Fax. + 32 81 71 19 05
e-mail : Peter.Vuylsteke@cmsenamur.be

OLV-Hospital AAlst
Dept Gynaecology
Moorselbaan 164
9300 Aalst
België
K. Traen
Phone 00 32 53 724534
e-mail: Koen.Traen@olvz-aalst.be

Les Cliniques St. Joseph
Department of Surgery
Rue de Hesbaye 75
4000 Liege
Belgium
Joseph M. Weerts, FRCS Eng,
e-mail : joseph.weerts@chc.be

University Hospital,
Surgical Oncology, Department of Surgery
De Pintelaan 185
B-9000 Gent, Belgium
dr WP Ceelen, MD, PhD, FACS
Phone: +32 9 332 62 51
Fax +32 9 332 38 91
e-mail: wim.ceelen@ugent.be

Universitair Medisch Centrum Radboud
Geert Grooteplein-Zuid 8
6525 GA Nijmegen
Dept. of Obstetrics and Gynaecology
Prof. L.F.A.G. Massuger
Phone: 00 31(0)24 - 361.47.26
Fax: 00 31 (0)24 - 366.85.97
e-mail: l.massuger@obgyn.umcn.nl