

AGO-OVAR 2.33/ANITA

Deutschsprachige SYNOPSE

TITEL	<p>Eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde Studie einer platin-basierten Chemotherapie mit nachfolgender Niraparib Erhaltungstherapie mit oder ohne Atezolizumab bei Patientinnen mit einem Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom und einem platin-freien Therapieintervall > 6 Monaten.</p> <p>Protocol ID: AGO-OVAR 2.33 / ENGOT-ov41 /GEICO 69-0 / ANITA</p>
SPONSOR	GEICO (Grupo Español Investigación Cáncer de Ovario)
INTERNATIONALER STUDIENLEITER	Antonio Gonzáles Martín, Madrid, Spanien
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG (LKP) DEUTSCHLAND	Florian Heitz, Essen, Deutschland
CRO	APICES, Av. Antonio López, 16-1A, 28320 Madrid, Spanien
BIOSTATISTIKER(IN)	René d. Christensen, R D Statistics, Dänemark
INDIKATION	<p>Patientinnen mit einem rezidivierendem high-grade serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom mit einem platin-freien Intervall > 6 Monaten nach vorheriger Behandlung mit nicht mehr als 2 vorherigen Therapielinien und Verträglichkeit hinsichtlich einer platin-basierten Therapie</p>
STUDIENARME	<p><u>Arm A (Kontrollarm)</u></p> <p>Placebo von Atezolizumab in Kombination mit einem vom Prüfer gewählten platin-basierten Regimen mit anschließender Erhaltungstherapie mit Niraparib und Placebo</p> <p><u>Arm B (Experimenteller Arm)</u></p> <p>Atezolizumab in Kombination mit einem vom Prüfer gewählten platin-basierten Regimen mit anschließender Erhaltungstherapie mit Niraparib und Atezolizumab</p>
RATIONALE	<p><u>Rationale für die Kombination von Chemotherapie und Atezolizumab:</u></p> <p>Bei Patienten mit einem Rückfall nach mehr als 6 Monaten nach der letzten Platingabe, hat die Verwendung einer Carboplatin-basierten Kombination gezeigt, dass PFS und OS sich verbessern lassen und dies in der Standardtherapie berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Zwei große randomisierte klinische Studien haben gezeigt, dass die Kombination von Carboplatin mit entweder Paclitaxel (ICON-4) (1) oder Gemcitabin (AGO-OVAR 2.1 (2) einer Carboplatin-haltigen Monotherapie hinsichtlich der An-</p>

sprechrate, Progression-freiem Überleben und dem Gesamtüberleben überlegen ist; letzteres gilt für die Paclitaxel-Kombination. Eine Metaanalyse von individuellen Patientendaten von zwei kleinen randomisierten klinischen Studien, in denen dasselbe Konzept bewertet wurde, bestätigte, dass eine Carboplatin-basierte Polychemotherapie mit einer Verbesserung des PFS mit einer HR von 0,68 (95 % CI: 0,57-0,81) und OS mit einer HR von 0,8 (95 % CI: 0,64-1,0) einhergeht. Zusätzlich bestätigte die Metaanalyse den Nutzen für die Kombination in verschiedenen Subgruppen von Patienten unabhängig von der vorherigen Verwendung von Paclitaxel, dem platin-freien Intervall (6-12 Monate) und der Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 vs. 2 oder mehr) (3). Die CALYPSO Studie war eine randomisierte Phase III-Nicht-Unterlegenheitsstudie, die zeigte, dass die Kombination aus PLD und Carboplatin ebenso wirksam hinsichtlich des PFS ist wie Paclitaxel-Carboplatin, jedoch mit einem anderen Toxizitätsprofil verbunden war, das weniger aus Alopecie und Neuropathie, aber mehr Grad 3-4 Thrombozytopenie, Mukositis und Hand-Fuß-Syndrom verursachte (4). Eine vollendete Analyse dieser Studie bestätigte ähnliche mittlere OS in beiden Armen (33 Monate mit Paclitaxel-Carboplatin und 30,7 Monate mit Carboplatin-PLD) (5). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass kein Carboplatin-Doublet einem anderen hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen ist und die Wahl zwischen den Behandlungsoptionen auf dem Toxizitätsprofil und der Präferenz der Patientinnen basieren sollte. Unabhängig von der Behandlung bleibt das klinische Ergebnis in der Behandlung des rezidivierenden Eierstockkrebs unbefriedigend und neue therapeutische Behandlungsstrategien sind erforderlich.

Obwohl das Ovarialkarzinom traditionell nicht als besonders immunogen angesehen wurde, gibt es immer mehr Hinweise, dass der Eierstockkrebs tatsächlich auf immunogen Therapien ansprechen kann. Die Nachweise stammen aus verschiedenen epidemiologischen und klinischen Studien, die den Nachweis einer spontanen anti-tumoralen Immunantwort und ihrer Assoziation mit einem längeren Überleben bei einem Teil der Patientinnen mit Eierstockkrebs umfassen. Der Nachweis von Tumor-Immun-Evasionsmechanismen und deren Assoziation mit einem kurzen Überleben bei einigen Patientinnen mit Eierstockkrebs und klinischen Daten zeigen ein Ansprechen auf die Immuntherapie (6) (7) (8). Die Kombination von Immuncheckpoint Inhibitoren mit anderen anti-neoplastischen Medikamenten sind aktives Untersuchungsgebiet, und die therapeutischen klinischen Ergebnisse zu verbessern. Z.B. kann die Chemotherapie in Kombination mit einer Immuntherapie synergistisch wirken, da sie die Tumorimmunogenität erhöhen kann. Neuere Ergebnisse zeigen, dass einer der Wirksamkeitsmechanismen der Chemotherapie über die Aktivierung des Immunsystems durch

multiple Signalwege erfolgt (9). Präklinische Studien haben gezeigt, dass Chemotherapie die Tumore tatsächlich durch Förderung der T-Zell Aktivierung und deren Infiltration in den Tumor für die Immuncheckpoint Blockade sensibilisieren kann (10). Darüber hinaus fördern Chemotherapeutika die Antigenfreisetzung und können die Aktivierung tumor-spezifischer T-Zellen durch die Kombination mit einer Immuncheckpoint-Blockade fördern.

Rationale für die Kombination Niraparib und Atezolizumab:

Präklinische Daten von Brustkrebs-Zelllinien und Xenograft Tiermodellen zeigten, dass die Behandlung mit PARPi die PD-L1 Expression hochreguliert. Die Blockade von PD-L1 re-sensibilisiert PARPi-behandelte Krebszellen für die Abtötung durch T-Zellen. Die Kombination einer PARPi und anti-PL-D1 Therapie im Vergleich zu jedem Mittel allein erhöhte signifikant die therapeutische Wirksamkeit *in vivo*. Die Ergebnisse zeigen einen „Crosstalk“ zwischen PARPi und Tumor-assoziiertes Immunsuppression und liefern Beweise zur Unterstützung der Kombination von PARPi und PD-L1 oder PD-1 Immuncheckpointblockern als einen möglichen Therapieansatz (11).

Es existieren bereits klinische Daten von einer Phase II Studie im metastasierten kastrations-resistentem Prostatakrebs, in der Patienten mit der Kombination eines PARP-Inhibitors (Olaparib) und einem PD-L1 Checkpoint Inhibitor (Durvalumab) behandelt wurden. Vorläufige Daten zeigen, dass die Kombination von Durvalumab und Olaparib gut vertragen wurde und eine Aktivität vorwies, die einer nicht-selektierten Population -unabhängig von BRCA-Mutationsstatus- glich. Die Prüfarzte stellten die Hypothese auf, dass ein durch PARP Inhibition induzierter erhöhter DNA-Schaden die anti-tumor Aktivität der Checkpoint Inhibitoren ergänzen würde (12).

Darüber hinaus gibt es klinische Daten der Kombination von PARPi und anti-PD-L1/PD-1 Medikamenten bei Eierstockkrebs. Die Phase I/II Studie TOPACIO/KEYNOTE – 162 (NCT02657889) wurde entwickelt, um die Kombination von Niraparib 200 mg QD und Pembrolizumab bei Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC (triple negative breast cancer) und rezidivierendem Eierstockkrebs (OC ovarian cancer) zu bewerten. Die Behandlung wurde mit einer Grad > 3 Thrombozytopenie-Rate von 5,6% gut vertragen und ein Tumorsprechen wurde sogar in BRCA-Wildtyp und PD-L1 negativen Patienten beobachtet (13).

Zwei zusätzliche Konzepte müssen bei diesem aktuellen Studiendesign berücksichtigt werden. Zuerst, wie bereits erwähnt, kann die Kombination von anti-PD-L1 Medikamenten mit einer Chemotherapie die Wirksamkeit der Checkpoint Inhibitoren durch Erhöhung der Antigenmenge, die nach einem

durch Chemotherapie induzierten immunogenen Zelltod freigesetzt werden, verbessern. Als eine Folge dessen könnte dieses Zusammenspiel möglicherweise die Ansprechrate auf eine platin-basierte Chemotherapie erhöhen und somit die Rate der Patientinnen, die später für die Erhaltungstherapie mit Niraparib -gem. FDA und EMA Labels- erhöhen. Zweitens kann eine Immuntherapie möglicherweise einen zusätzlichen Vorteil in einer Situation erbringen, in welcher eine geringe Tumorlast und eine minimale Resterkrankung vorliegt, welches in den Kontext der Erhaltungstherapie mit Niraparib -nach Ansprechen auf die Chemotherapie- passt.

Rationale für die Patientenpopulation:

Patientinnen mit einem platin-sensitiven Rezidiv und mit nicht mehr als 2 vorherigen Therapien sind diejenigen, von denen erwartet wird, dass sie am meisten von der Behandlung mit anti-PD-L1 Checkpoint Inhibitoren profitieren (14). Vorläufige Erfahrungen/Berichte bei Patientinnen mit Eierstockkrebs, die mit Avelumab behandelt wurden, legen nahe, dass eine anti-PD-L1 Behandlung besser/aktiver sein kann bei Patienten mit einer platin-sensitiven Erkrankung als bei platin-resistenten Patienten (ORR: 4/28 [14%] vs. 4/44 [9%]) und bei Patienten, die mit weniger als 3 Chemotherapielinien vs. diejenigen mit mehr als 3 Therapielinien behandelt wurden (ORR: 4/24 [17%] vs. 4/51 [8%]).

Darüber hinaus ist bekannt, dass die Population von Patientinnen mit platin-sensitiven Rezidiven eine höhere Rate von Keimbahn und/oder Tumor BRCA-Mutation aufweist. Dies liegt an der erhöhten Empfindlichkeit der BRCA-mutierten Eierstockkrebszellen gegenüber einer platin-basierten Therapie (15). Darüber hinaus weisen Tumoren von Patientinnen mit BRCA-Veränderungen häufiger CD8⁺ TILs auf, im Vergleich zu Tumoren von Patientinnen mit sporadischen Tumoren (16). Eine verstärkte Immunogenität von BRCA-mutierten Tumoren wurde zurückgeführt auf eine signifikante Anreicherung an Genen, die in der Immunantwort involviert sind. Dies scheint wiederum mit der genetischen Instabilität zusammenzuhängen, die durch eine beeinträchtigte DNA-Reparatur als direkte Folge einer BRCA-Dysfunktion hervorgerufen wird (16). Von besonderem Interesse ist die Kohorte von Patienten mit stabiler Erkrankung nach der Chemotherapie, die Niraparib mit Placebo oder Atezolizumab erhalten. Diese Population repräsentiert eine Gruppe von Patienten mit einem klaren medizinischen Bedarf. Die Verlängerung der Chemotherapie über 6 Zyklen hinaus ist aufgrund von Toxizitäten in der Regel nicht möglich und das progressionsfreies Überleben ist nach Absetzen der Chemotherapie relativ kurz.

Rationale für die PD-L1 Stratifizierung:

Wie bereits erwähnt ist die PD-L1 Expression möglicherweise ein prognostischer Marker. Zusätzlich wurden kürzlich Daten einer randomisierten klinischen Studie veröffentlicht, aus welchen hervorging, dass die PD-L1 Expression auch prädiktive Informationen beinhalten könnte. In der JAVELIN 200 Studie wurden 566 Patienten mit einem platin-resistentem oder refraktärem Eierstockkrebs (OC) in die Therapie mit Avelumab, Avelumab + PLD oder PLD randomisiert. Diese Studie zeigte keinen Vorteil der Therapie mit Avelumab in der Intention-to-treat-Population zeigen. Bei Patientinnen mit PD-L1 positiven Tumoren wurde eine Verbesserung des PFS (HR 0,65; 95% CI 0,457-0,919) und eine Tendenz für die Verbesserung im Gesamtüberleben gesehen.

Basierend auf diesen Beobachtungen wird PD-L1 als Stratifizierungsfaktor verwendet. Die PD-L1 Expression wird an Biopsien bestimmt, da die erwartete Korrelation der PD-L1 Expression in archiviertem Tumorgewebe und einer aktuellen Biopsie schlecht ist (17).

STUDIENDESIGN	Internationale randomisierte zwei-armige Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie.
ANZAHL DER PATIENTEN/ZENTREN	Insgesamt werden 414 Patientinnen in die Studie randomisiert. Die Studie wird international in etwa 100 Zentren innerhalb ENGOT durchgeführt.
STUDIENENDPUNKTE/ZIELKRITERIEN	<p>Primäres Studienziel:</p> <p>Es wird ermittelt, ob die zusätzliche Verabreichung von Atezolizumab zu einer platin-basierten Chemotherapie mit anschließender Erhaltungstherapie mit Niraparib das progressions-freie Überleben (PFS) im Vergleich zu Placebo kombiniert mit einer platin-basierten Chemotherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Niraparib bei Patienten mit einem rezidivierendem Ovarial,- Tuben oder Peritonealkarzinom nach einem platin-freien Intervall (TFIp) von > 6 Monaten (platin-sensitiv) verlängert.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung des Gesamtüberlebens (OS) • Zeit von der Randomisierung bis zum Start einer ersten nachfolgenden Behandlung (TFST) • Zeit von der Randomisierung bis zum Start einer zweiten nachfolgenden Behandlung (TSST) • Zeit von der Randomisierung bis zum zweiten Progress oder Tod (PFS2) • Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Atezolizumab versus Placebo • Untersuchung des Einflusses von Atezolizumab vs. Placebo auf die „patient-reported“ abdominalen Symptome

des Eierstockkrebses gemessen an zwei-Punkte/Fragen der abdominell/gastrointestinalen Skala des EORTC QLQ-OV28

- Untersuchung der „patient-reported outcomes“ (PROs) von Funktionen und Fragebogen zur Lebensqualität (Health related Quality of Life, HRQoL), die mit Atezolizumab versus Placebo, gemessen durch die funktionellen und HRQoL-Skalen des EORTC QLQ-C30
- Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt anhand RECIST v1.1 während der Chemotherapie und während der Erhaltungstherapie
- Evaluierung der Dauer des Ansprechens (DOR)
- PFS von Beginn der Erhaltungstherapie bei allen Patientinnen mit komplettem oder partiellem Ansprechen nach Beendigung der Chemotherapie und bei Patienten mit stabiler Erkrankung nach Beendigung der Chemotherapie
- Wirksamkeit von Atezolizumab vs. Placebo entsprechend des BRCA-Status
- Charakterisierung des PK (Pharmakokinetik) von Atezolizumab und Bestimmung der Häufigkeit von ATAs (anti-therapeutic antibody, anti-therapeutische Antikörper) um die Immunreaktion von Atezolizumab zu untersuchen
- Evaluierung der Wirksamkeit von Atezolizumab im Vergleich zum Placebo in den PD-L1 negativen und positiven Subgruppen

Explorative Ziele:

- PROs der Erkrankung und/oder behandlungs-bezogene Symptome, die mit Atezolizumab vs. Placebo assoziiert sind, gemessen an EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28
- Jegliche Belastung der Behandlung, die die Patientinnen während der Behandlung erfahren haben im Zusammenhang mit Atezolizumab vs. Placebo, gemessen an einer einzigen Frage (siehe GP5: „Stört mich die Nebenwirkung der Behandlung?“ von der körperlichen Wohlfühlskala des FACT-G Quality of Life Instrument
- Evaluierung und Vergleich des gesundheitlichen Nutzens der Patientinnen in den Behandlungsarmen, ermittelt anhand EQ-5D-5L und EQ-5D VAS, um den Score des Nutzens für ökonomisch entwickelnde Modelle hinsichtlich Rückerstattung/Vergütung zu bestimmen
- Untersuchung des Zusammenhangs von PL-D1 Expression und weiteren immunologischen Biomarkern mit klinischer Relevanz
- Untersuchung von Biomarkern, die möglicherweise eine Vorhersage der Reaktion auf Atezolizumab, eine Prognose der Erkrankung oder eine Assoziation mit Antitumorwirkung der Behandlung ermöglichen könnten (pharmakodynamisch)
- Untersuchung des Effektes von Antibiotika (ATBs) auf die Wirksamkeit von Atezolizumab. Die Verwendung von

ATBs könnte die Zusammensetzung des Darmmikrobioms verändern und eine Dysbiose verursachen, die sich auf die Aktivität von Atezolizumab auswirken könnte

- Evaluierung der Wirksamkeit von Atezolizumab vs. Placebo bei vorheriger Anwendung eines PARP-Inhibitors in der Ersttherapie
- Untersuchung der Korrelation zwischen PD-L1 Expression Status in archivierten Tumorproben und in de novo Tumorproben (festzulegen nach weiterer Prüfung und Vereinbarung)
- Untersuchung von potenziellen Wirkungen von ATAs

Primäre Endpunkte:

- PFS von Randomisierung bis Progress basierend auf der Bewertung des Prüfarztes bestimmt durch RECIST v1.1

Sekundäre Endpunkte:

- OS
 - TFST
 - TSST
 - PFS2
 - Häufigkeit und Schwere der AEs bestimmt durch CTCAE v 5.0 für das in der Studie verwendete Medikament
 - Klinisch-bedeutsame Verbesserung bei „patient-reported“ abdominalem Schmerz oder Blasenbildung definiert durch eine 10-Punkte Reduktion vom Basiswert oder definiert als eines der beiden Fragen des EORTC QLQ-OV28 abdominal/gastrointestinaler Symptome
 - Klinische Verbesserung, Stabilisierung oder Verschlechterung der vom Patienten berichteten Funktion und der HRQoL, definiert als eine Erhöhung um 10 Punkte, Änderungen innerhalb von 10 Punkten bzw. eine Abnahme um 10 Punkte vom Basiswert jeder funktionellen (physischen, Rolle, emotional und sozial) und des allg. Gesundheitszustand/der HRQoL-Skalen von EORTC QLQ-C30
 - Gesamtüberlebenszeit (OS), definiert als die beobachtete Lebenslänge vom Eintritt in die Studie (Tag der Randomisierung) bis zum Tod aus irgendeinem Grund oder dem Datum des letzten Kontakts, wenn die Patientin noch lebt
 - ORR bestimmt durch RECIST v1.1 während Chemotherapie und Erhaltungstherapie
 - DOR durch RECIST v1.1
 - PFS vom Beginn der Erhaltungsphase (Zeitraum vom Beginn der Erhaltungstherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod oder Datum des letzten Kontakts), die vom Prüfer gemäß den Kriterien von RECIST v1.1 bewertet/ermittelt wurde, bei allen Patienten, die eine Erhaltungstherapie erhielten, sowie in der Untergruppe von Patienten mit CR/PR und SD nach Abschluss der Chemotherapie
-

- Zusammenhang der primären und sekundären Endpunkte mit dem BRCA-Mutationsstatus oder anderen Stratifizierungsfaktoren
- Serumkonzentration (c_{\min} und c_{\max}) von Atezolizumab an bestimmten Zeitpunkten; Prävalenz von ATAs zu Atezolizumab bei Baseline und Inzidenz von ATAs während des Studienverlaufs.

Explorative Endpunkte:

- Mittelwert und Median des Baseline-Wertes bei der Erkrankungs- und/oder behandlungs-bezogenen Symptomen pro Zyklus und zwischen den Behandlungsarmen, beurteilt anhand aller Symptome und/oder Skalen von EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28
- Anteil an Patienten, die zu jedem Beurteilungszeitpunkt über jede Behandlungsoption nach Behandlungsarm für Punkt GP5 des FACT-G Instruments berichten
- Health utility score des EuroQoL Dimension, 5 Level Fragebogen (EQ-5D-5L). Europäische QoL visuelle analog Skala (EQ-VAS)
- Zusammenhang zwischen Tumor immun-abhängigen oder krankheitsbedingten Biomarkern (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Mutationslast, PD-L1, TILs und CD8) in Tumorgewebe oder Blutproben, und klinischen Ergebnissen (Outcomes)
- Verhältnis zwischen bestimmten explorativen Biomarkern (z.B. zirkulierende zell-freie DNA, Proteine und Zytokinen) bestimmt aus dem Plasma vor und während/nach Behandlung und klinischen Ergebnissen
- Zusammenhang zwischen ATB Verwendung innerhalb von zwei Monaten vor und einem Monat nach der ersten Studienverabreichung mit Atezolizumab Wirksamkeit, gemessen durch PFS und OS
- Zusammenhang zwischen dem vorherigen Gebrauch eines PARP Inhibitors in der Ersttherapie und klinischen Outcome
- Zusammenhang zwischen therapiebedingtem ATA Status und Wirksamkeit, Sicherheit oder PK Endpunkten

EINSCHLUSS-KRITERIEN

1. Patientinnen ≥ 18 Jahren
 2. Lebenserwartung ≥ 3 Monaten
 3. Unterzeichnete Einverständniserklärung zur Teilnahme der Studie und Fähigkeit zur Einhaltung der Behandlung und des Follow-Up
 4. Patientinnen mit Rezidiv eines histologisch diagnostizierten high-grade serösem oder endometrioidem Ovarial-, primären Peritoneal- oder Tubenkarzinom (Zytologie allein ausgeschlossen); darüber hinaus sind gemischte Histologien mit überwiegend high-grade serösen oder endometrioiden oder undifferenzierten Adenokarzinomen des Ovars/der Eierstöcke erlaubt
-

5. Bekannter BRCA-Mutationsstatus (Keimbahn oder somatisch)
6. Rezidivkrankung nach mehr als 6 Monaten nach der letzten Platingabe
 - Progress muss mittels RECIST v1.1 bestimmt werden oder durch eindeutige klinische Symptome in Verbindung mit CA-125 GCIK-Kriterien bestimmt werden
 - Nach der letzten Platingabe ist kein anderer zytotoxischer Wirkstoff erlaubt, jedoch ist die Erhaltung/Aufrechterhaltung mit einer biologischen Substanz erlaubt, wenn diese ≥ 28 Tage vor der Randomisierung unterbrochen wird
7. Nicht mehr als zwei vorherige Chemotherapielinien sind erlaubt, die letzte muss ein platin-basiertes Regime enthalten
8. Mindestens eine messbare Läsion zur Beurteilung des Ansprechens anhand der RECIST v1.1 Kriterien; wenn die einzige messbare Läsion auf ein zuvor bestrahltes Areal fällt, ist eine Biopsie erforderlich, um die Malignität zu bestätigen
9. Die erforderliche de novo Tumorbiopsie (nicht älter als 3 Monate vor Randomisierung) wird an das HistoGeneX Labor als Formalin-fixierte-Paraffineingebettete Tumorprobe (FFPE Block) für Bestimmung des PD-L1 Status vor Randomisierung geschickt. Der Einschluss der Patientin eines nicht-informativen PD-L1 Gewebestatus wird auf 10% der gesamten Studienpopulation begrenzt:
 - Im Falle, dass die Tumorbiopsie für die PD-L1* Testung technisch nicht möglich ist, oder nicht genug repräsentative Tumorgewebe gewonnen wurde, kann eine archivierte Tumorprobe -nach Sponsor Genehmigung- verwendet werden.
 - Knochenmetastasen, Feinnadelpunktion, Bürstenbiopsie, Zellpellet aus einem Pleuraerguss, Aszites oder Lavage ist nicht akzeptabel
 - Bei der Core-needle Biopsie sollten mindestens 3 Proben entnommen werden. Biopsien müssen so entnommen werden, dass das Risiko für die Patientin minimiert und die Chance Tumorgewebe zu erhalten maximiert wird. Falls die core-needle-Biopsien kein signifikantes Tumorgewebe enthalten, muss mit dem Sponsor die Eignung der Patientin besprochen werden
 - Falls in Formalin-fixierte Paraffin eingebettete (FFPE) Blöcke nicht verfügbar sind, müssen mindestens 5 ungefärbte FFPE - Objektträger (nicht älter als 60 Tage ab dem Anfertigungsdatum der Objektträger bis zur PD-L1-Testung) zur Verfügung gestellt werden.
10. 2 zusätzliche Tumorproben sind erforderlich:

Eine archivierte Tumorprobe muss für die explorative PD-L1 Testung an archiviertem Tumorgewebe vorhanden

sein; und für die Biomarkeranalyse muss eine archivierte oder eine de novo Tumorprobe vorliegen. Für die PD-L1 Testung können mind. 5 ungefärbte FFPE Objektträger von der archivierten Tumorprobe zur Verfügung gestellt werden, falls kein FFPE Block vorhanden ist. Die Objektträger müssen innerhalb von 60 Tagen nach Anfertigung gefärbt werden. Der Tumorblock (archiviert oder de novo Tumorgewebe) für die Biomarkeranalyse sind verpflichtend.

11. ECOG Performance Status 0 - 1

12. Die Patientin muss eine normale Organ- und Knochenmarksfunktion aufweisen:

Hämoglobin $\geq 10,0$ g/dL

Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$

Lymphozytenzahl $\geq 0,5 \times 10^9/L$

Thrombozytenzahl (PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$

Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5 \times$ institutionelle obere Grenze des Normbereiches (upper limit of normal (ULN))

Serum Albumin $\geq 2,5$ g/dL

Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN ohne Lebermetastasen; wenn Lebermetastasen vorhanden sind: $\leq 5 \times$ ULN

Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL/min (nach Cockcroft - Gault Gleichung)

Patientinnen, die keine Gerinnungshemmer einnehmen, müssen eine International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,5$ und eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) $\leq 1,5 \times$ ULN haben; die Einnahme von oralen oder parenteralen Volldosis-Antikoagulantien ist erlaubt, solange die INR oder aPTT innerhalb der therapeutischen Grenzen liegt (gem. medizinischem Standard, normalerweise zwischen 2 und 3 für INR) und wenn die Patientin eine stabile Dosis Antikoagulantien für mindestens zwei Wochen vor der Randomisierung einnimmt; prophylaktische Verwendung von Antikoagulantien ist erlaubt

13. Negatives Testergebnis für Hepatitis:

Negatives Testergebnis für Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) beim Screening

Negatives Testergebnis für den gesamt Hepatitis B Core Antikörper (HBcAb) beim Screening, oder positive Gesamt-HBcAb Test, gefolgt von einem negativen Hepatitis B-Virus (HBV)-DNA Test beim Screening; der HBV DNA Test wird nur bei Patientinnen durchgeführt, bei denen ein positiver HBcAb Test vorliegt

Negative Hepatitis C Virus (HCV) Antikörpertest beim Screening oder positiver HCV-Antikörpertest gefolgt von einem negativen HCV RNA Test beim Screening; der

HCV RNA Test wird nur bei Patientinnen mit einem positiven HCV Antikörpertest durchgeführt

14. Toxizitäten im Zusammenhang mit vorherigen Therapien müssen bis < Grad 2 (mit Ausnahme von Alopezie) auskuriert sein
15. Frauen müssen postmenopausal sein (≥ 12 Monate nicht-therapiebedingte Amenorrhoe; Patientinnen, die seit < 2 Jahren ohne Hysterektomie und Oophorektomie amenorrhöisch sind, müssen bei der Screening Untersuchung einen follikel-stimulierenden Hormonwert im postmenopausalen Bereich haben, oder chirurgisch steril (Entfernen der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter/Uterus, oder wer therapeutische Bestrahlung auf das Becken erhalten hat), oder einen negativen Serumschwangerschaftstest innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Studienbehandlung haben. Darüber hinaus müssen die Patientinnen zustimmen, von heterosexuellem Geschlechtsverkehr Abstand zu nehmen oder einzelne oder kombinierte Verhütungsmethoden zu verwenden, die mit einer Versagensrate von < 1 % pro Jahr verbunden sind. Diese müssen während der gesamten Behandlungsdauer der Studie und für mindestens 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung weiter benutzt werden. Patientinnen dürfen keine Eizellspende während der Studientherapie durchführen.

Abstinenz ist nur akzeptabel, wenn sie dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin entspricht; periodische Abstinenz (z.B. Kalender, Ovulation, sympto-thermische oder post-ovulatorische Methoden) und Entzug sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden.

Beispiele für Verhütungsmethoden mit einer Ausfallrate von < 1 % pro Jahr sind kombinierte hormonelle Verhütung (enthält Östrogen und Progestogen) in Zusammenhang mit der Hemmung des Eisprungs (intravaginal, transdermal*), Kontrazeption in Zusammenhang mit der Hemmung des Eisprungs die nur Progestogen enthält (injizierbar, implantierbar*), Intrauterinpeessar (IUP), Intrauterin hormonfreisetzende System (IUS), zweiseitig Tubenligatur/Eileiterverschluss, sterilisierter Partner, vollständige sexuelle Abstinenz.

*Aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit für Erbrechen und Diarrhoe unter der geplanten Therapie wird die Verhütung mit oralen Kontrazeptive „Pille“ nicht als ausreichend betrachtet.

Die Teilnehmerin muss zustimmen, während der Studie oder für 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation kein Blut zu spenden

16. Die Teilnehmerin muss zustimmen, während der Studie oder für 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung nicht zu stillen

AUSCHLUSS-KRITERIEN

1. Nicht-epitheliales Karzinom der Eierstöcke, der Eileiter oder des Bauchfells (z. B. Keimzelltumore)
-

2. Ovarialtumore mit niedrigmalignem Potential (z.B. Borderlinetumore) oder low-grade
3. Andere maligne Tumore in den letzten 5 Jahren, mit Ausnahme von kurativ behandeltem nicht-melanösem Hautkrebs, in situ Krebs des Gebärmutterhalses und duktualem Karzinom in situ (DCIS)
 - Patienten mit einem synchronen primären Endometriumphorakarzinom sind möglicherweise einzuschließen, wenn beide der folgenden Kriterien erfüllt sind:
 - Stage I
 - Grad 1 oder 2 und endometrioider histologischer Subtyp
 - Patientinnen mit einer vor mehr als 5 Jahren diagnostizierten lokalen Malignität können geeignet sein, wenn sie ihre adjuvante systemische Therapie ≥ 28 Tagen vor der Randomisierung abgeschlossen haben und die Patientin krankheitsfrei bleibt
 - Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom sind möglicherweise geeignet, wenn sie vor mehr als 5 Jahren ihre Krebsbehandlung abgeschlossen haben und vor Beginn der Studienbehandlung keinen Hinweis für die Aktivität des Mammakarzinoms haben.
4. Große operative Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung oder Patientinnen, die sich nicht von den Auswirkungen einer größeren Operation vor Randomisierung vollständig erholt haben (Grad ≥ 2)
5. „Core Biopsy“ oder kleinere chirurgische Eingriffe, ausgenommen die Implantation eines venösen Ports, innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1 Zyklus 1
6. Die Verabreichung anderer Chemotherapeutika, Krebstherapie oder anti-neoplastischen Hormontherapien, oder Behandlung mit anderen Prüfpräparaten oder -geräten innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung oder innerhalb eines Zeitraums von weniger als mind. 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparates, je nachdem welcher Fall kürzer vorliegt oder die Erwartung, dies während der Studienbehandlungsphase zu tun (eine nicht-prüfende/ investigative Hormonersatztherapie ist erlaubt)
7. Palliative Radiotherapie (z.B. bei Schmerzen oder Blutungen) innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung oder Patientinnen, die sich von den Nebenwirkungen der vorherigen Radiotherapie nicht vollständig erholt haben (Grad ≥ 2)
8. Aktuelle oder kürzlich (innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung) dauerhafte Einnahme von Aspirin (> 325 mg/day) oder Clopidogrel (> 75 mg/day)
9. Klinisch signifikante (z.B. akute) kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich:
 - Myokardinfarkt oder instabile Angina innerhalb von ≤ 6 Monaten vor Randomisierung

- New York Heart Association (NYHA) \geq Grad 2 kongestive Herzinsuffizienz
 - Schwere Herzrhythmusstörungen, die eine Medikation erfordern; das schließt asymptomatisches Vorhofflimmern mit kontrollierter ventrikulärer Frequenz nicht ein
 - Periphere vaskuläre Erkrankung Grad \geq 3 (z.B. symptomatische und störende Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), die eine Reparatur oder Revision erfordern)
 - Unzureichend kontrollierte art. Hypertension (systolisch \leq 150 mmHg und diastolisch \leq 100 mmHg bei blutdrucksenkenden Medikation)
 - Vorherige Apoplexie (CVA), transiente ischämische Attacke (TIA) oder Subarachnoidalblutung (SAH) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung
 - Anamnese oder Hinweis auf hämorrhagische Störungen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung
 - Hinweis auf Blutungsneigung oder signifikante Koagulopathie
10. Ruhe EKG mit QTc > 470 msec an 2 oder mehr Zeitpunkten innerhalb eines 24-stündigen Zeitraums oder in der Familiengeschichte eines „long-QT-Syndroms“
11. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt durch ECHO, liegt unterhalb der institutionellen Untergrenze des Normalen
12. Anamnese oder klinischer Verdacht auf Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Bei einem Verdacht auf Gehirnmetastasen ist ein CT/MRT des Gehirns erforderlich (innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung). Eine Rückenmarkstomographie ist erforderlich bei einem Verdacht auf eine Rückenmarkskompression (innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung)
13. Anamnese oder Beweise einer neurologischen Untersuchung bei Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) (z.B. unkontrollierte epileptische Anfälle), sofern sie nicht angemessen mit einer medizinischen Standardtherapie behandelt werden
14. Aktueller, klinisch relevanter Darmverschluss, einschließlich des Subileus, die mit der Grunderkrankung zusammenhängt
15. Unkontrollierte Tumor-bedingte Schmerzen
- Patientinnen, die Schmerzmittel benötigen, müssen beim Studieneintritt richtig eingestellt sein; symptomatische Läsionen, die für eine Radiotherapie geeignet sind (z.B. Knochenmetastasen oder Metastasen, die eine Nervenkompression verursachen) sollten vor dem Einschluss in die Studie behandelt werden; Patientinnen sollten sich von den Auswirkungen der Radiotherapie erholt haben; sechs Wochen sollten seit der letzten Strahlentherapie vergangen sein

- Asymptomatische metast. Läsionen, deren weiteres Wachsen wahrscheinlich funktionelle Defizite/Beeinträchtigungen oder hartnäckige Schmerzen verursachen würden (z.B. epidurale Metastasen, die derzeit nicht mit einer Rückenmarkskompression in Verbindung stehen), sollten ggf. vor Aufnahme in die Studie für eine loko-regionale Therapie, wenn angemessen, berücksichtigt werden
16. Unkontrollierter pleuraler Erguss, Perikarderguss, oder Aszites, die eine erneute Drainage erfordern (einmal monatlich oder häufiger); Patientinnen mit Dauerkathetern (z.B. PleurX) sind erlaubt
 17. Unkontrollierte Hyperkalzämie ($> 1,5$ mmol/L ionisiertes Kalzium oder Kalzium > 12 mg/dL oder korrigiertes Serumkalzium $> \text{ULN}$) oder symptomatische Hyperkalzämie, die eine weitere Anwendung einer Biphosphonattherapie oder Denosumab erfordern
 - Patientinnen, die eine Bisphosphonattherapie oder Denosumab speziell zur Vorbeugung von Erkrankungen des Skeletts betreffend/bezogenen, und die keine signifikante Hyperkalzämie in der Anamnese aufweisen, sind ebenfalls zugelassen
 18. Hinweis auf eine andere Krankheit, Erkrankung des Stoffwechsels, körperliche Untersuchung oder Laborbefund, die einen begründeten Verdacht auf eine Krankheit oder einen Zustand ergeben, der die Verwendung eines Prüfpräparats kontraindiziert oder die Patientin einem hohen Risiko für eine behandlungsbedingte Komplikation aussetzt
 19. Schwangere oder stillende Frauen
 20. Gleichzeitige Therapie in einer anderen interventionellen klinischen Studie

Spezifisch für Atezolizumab

21. Vorherige Therapie mit einem CD137 Agonisten oder Immuncheckpoint Inhibitoren wie die therapeutischen Antikörpern anti-PD-1, anti-PD-L1 oder anti-CTLA4
22. Therapie mit systemischen immunstimulierenden Wirkstoffen (einschließlich jedoch nicht beschränkt auf Interferon-alpha (IFN- α), Interleukin-2 (IL-2) innerhalb von 4 Wochen oder fünf-facher Plasmahalbwertszeit des Arzneimittels (je nachdem was eher eintritt) vor Zyklus 1, Tag 1
23. Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder anderen systemisch immunsupprimierenden Medikamenten (einschließlich aber nicht limitiert Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid, und Tumornekrosefaktor-Blocker) innerhalb von zwei Wochen vor Zyklus 1, Tag 1, oder voraussichtliche Notwendigkeit einer systemischen Therapie mit immunsupprimierenden Medikamenten während der Studie

- Die Anwendung inhalativer Kortikoide bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen, Mineralkortikosteroide (z.B. Fludrokortison) für Patientinnen mit orthostatischer Hypertonie, und gering dosierter Ergänzung von Kortikosteroiden zur Behandlung von einer Nebenniereninsuffizienz sind erlaubt
- Die Anwendung von Kortikosteroiden ist als Prämedikation für die Chemotherapie erlaubt; alle Patientinnen sollten vor Erhalt der Chemotherapie vorbehandelt werden (einschließlich mit Kortikosteroiden) gemäß der Verschreibungsinformationen und den Behandlungsstandard; weil die Wirkung von Kortikosteroiden das Potential hat auf die T-Zell Proliferation frühe Atezolizumab-vermittelte Tumorimmunaktivität abzuschwächen, wird empfohlen, die Dosis der Kortikosteroide gering zu halten, wenn die Chemotherapie während der ersten beiden Behandlungszyklen ohne offensichtliche Überempfindlichkeitsreaktionen gut vertragen wird, sollte eine Reduktion der Kortikoiddosis für nachfolgende Zyklen (besonders für die PLD-Carboplatin und Gemcitabin-Carboplatin Therapien) erwogen werden, sofern dies vom Behandlungsstandard zugelassen wird
- eine Kortikoid-Prämedikation wird nicht empfohlen, wenn die Chemotherapie in der Studie unterbrochen wird, z.B. aufgrund von Toxizitäten oder in der Erhaltungsphase der Studie
- für Atezolizumab wird keine Prämedikation empfohlen; sollte es jedoch während der Infusion mit Atezolizumab zu infusionsbedingten Reaktionen kommen, kann nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika für nachfolgende Infusionen erfolgen

24. Patientinnen mit Autoimmunerkrankungen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, vaskulären Thrombosen in Zusammenhang mit einem Anti-Phospholipid-Syndrom, Wegener's Granulomatose, Sjögren's Syndrome, Guillain-Barré Syndrome, Multiple Sklerose, Vaskulitis, Glomerulonephritis.

Ausnahmen:

- Patientinnen mit einer Autoimmun-Hypothyreose, die auf eine stabile Dosierung mit Schilddrüsenersatzhormon eingestellt sind
- Patientinnen mit kontrolliertem Typ 1 Diabetes mellitus auf eine stabil eingestellte Insulin Therapie
- Patientinnen mit ausschließlich dermatologischen Manifestationen eines Ekzems, Psoriasis, Lichen Simplex Chronicus oder Vitiligo (z.B. Patientinnen mit Psoriasis-Arthritis sind ausgeschlossen) sofern sie sämtlichen der nachfolgend genannten Bedingungen erfüllen:

- Hautauschlag betrifft weniger als 10 % der Körperoberfläche
 - Die Krankheit ist gut unter Kontrolle beim Screening und erfordert nur topische Steroide mit niedriger Potenz
 - Ohne akute Exazerbationen der Grunderkrankung in den letzten zwölf Monaten (z.B. Psoralen und ultraviolette A Strahlung, Methotrexat, Retinoide, biologische Agenzien, orale Calcineurininhibitoren, starke oder orale Steroide sind nicht erforderlich)
25. Patientinnen mit idiopatischer pulmonaler Fibrose (einschließlich Pneumonitis) in der medizinischen Vorgeschichte, Medikament-induzierter Pneumonitis, organisierter Pneumonie (z.B. Bronchiolitis obliterans, kryptogen organisierender Pneumonie), oder Nachweis einer aktiven Pneumonitis im CT-Scan des Brustkorbs; die Pneumonitis in dem Strahlenfeld (Fibrose) einer Bestrahlung in einem CT Scan, ist erlaubt
26. Immungeschwächte Patientinnen, z.B. mit einer bekannten serologisch nachgewiesener HIV-Infektion
27. Anzeichen oder Symptome einer Infektion innerhalb von vier Wochen vor Zyklus 1, Tag 1
28. Aktive Tuberkulose
29. Verabreichung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen (inkl. gegen Influenza) innerhalb von vier Wochen vor Zyklus 1, Tag 1, während der Studie oder innerhalb von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Atezolizumab
30. Anamnese schwerer allergischer, anaphylaktischer oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber chimeren oder humanisierten Antikörpern oder Fusionsproteinen
31. Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Arzneistoffen/Biopharmazeutika, die in chinesischen Hamster-Eizellen produziert wurden oder gegenüber einer Komponente des Atezolizumab oder Allergie gegen eines der anderen im Protokoll aufgeführten Arzneimittel oder deren Lösungsmittel (einschließlich Cremophor®)

Spezifisch für Niraparib

32. Die Patientin wurde zuvor in der Rezidivsituation mit einem PARP-Inhibitor behandelt oder nahm an einer Studie teil, in der jeder Behandlungsarm die Gabe eines PARP-Inhibitors in der Rezidivsituation umfasste, es sei denn, die Patientin ist nicht verblindet und es gibt keinen Hinweis, dass die Patientin einen PARP-Inhibitor erhalten hat. Patientinnen, die nach der Erstlinien Therapie einen PARP-Inhibitor erhalten haben dürfen eingeschlossen werden. Die Dauer der Exposition mit einem PARP-Inhibitor nach der Erstlinien Therapie muss > 18 Monate

für Patientinnen mit BRCA-Mutation und > 12 Monate für Patientinnen mit BRCA-Wildtyp gewesen sein.

33. Patientin hat eine bekannte Grad ≥ 3 hämatotoxische Anämie, Neutropenie, oder Thrombozytopenie durch eine vorangegangene zytotoxische Chemotherapie, die länger als 4 Wochen bestand, und mit der letzten Behandlung im Zusammenhang stand
34. Patientin hat eine bekannte medizinische Vorgeschichte oder aktuelle Diagnose von MDS oder AML
35. Vorherige allogene Knochenmarkstransplantation oder vorherige Organtransplantation
36. Patientin hat eine Erkrankung (wie transfusionsbedingte Anämie oder Thrombozytopenie), eine Therapie, oder Laborabnormalität, die die Studienergebnisse verfälschen oder die Teilnahme der Patientin während der gesamten Dauer der Studienbehandlung beeinträchtigen könnte
37. Die Teilnehmerin hat eine bekannte Hypersensibilität gegenüber Niraparib-Komponenten oder Hilfsstoffen

Prüfprodukt, Dosierung und Darreichungsform

Prüfprodukt (Investigational Medicinal Product, IMP):

Atezolizumab wird als 20-cc USP/Ph. Eur. Typ 1 Glasvial als farblose bis leicht gelbliche, sterile, Konservierungsmittelfreie, klare flüssige Lösung für die i.v. Infusion zum Einzelgebrauch zur Verfügung gestellt. Das Vial enthält 20 mL (1200 mg) der Atezolizumab/Placebo-Lösung (60 mg/mL). Atezolizumab/Placebo wird in einer 250 ml 0,9%igen Natriumchloridlösung zur i.v. Infusionsgabe ausgegeben.

Patientinnen erhalten die Atezolizumabdosis von 1200 mg alle 3 Wochen vor der Carboplatin-Gemcitabin oder Carboplatin-Paclitaxel Therapie und während der Erhaltungstherapie. Die Atezolizumab Dosis von 840 mg wird alle 2 Wochen verabreicht, wenn diese zusammen mit der Carboplatin-PLD Therapie erfolgt.

Die Verabreichung vom Atezolizumab und Placebo erfolgt in medizinischen Einrichtungen mit Möglichkeit zur Notfallversorgung und mit Personal, das auf Notfälle geschult ist und entsprechend darauf reagieren kann.

Für alle randomisierten Patientinnen gilt, dass Atezolizumab/Placebo zuerst verabreicht wird gefolgt von der Chemotherapie, mit einer mindestens 5-minütigen Verzögerung. Weiteres Vorgehen siehe Protokoll.

Informationen über die Darreichungsform und die Handhabung von Atezolizumab befinden sich in der Investigator's Brochure.

Das Placebo wird vom Hersteller von Atezolizumab zur Verfügung gestellt und wird ein identisches Aussehen wie Atezolizumab haben und aus den gleichen Hilfsstoffen wie Atezolizumab bestehen bis auf den Arzneistoff selbst. Das Placebo soll genauso wie Atezolizumab gehandhabt, gelagert und verabreicht werden.

Niraparib wird in 100 mg Kapseln verabreicht. Für die geplante Studie ist die Therapie mit 300 mg (3 Kapseln á 100 mg), 200 mg (2 Kapseln á 100 mg) und 100 mg (1 Kapsel) Niraparib vorgesehen und ist im Protokoll Sektion 11.2.2. beschrieben. Es wird während der Erhaltungstherapie in beiden Studienarmen, in einem 21-tägigen Zyklus einmal täglich p.o. verabreicht. Die Dosis ist abhängig von dem Gewicht der Patientin.

Non-Investigational Medicinal Product (NIMP):

Paclitaxel, Gemcitabin und pegyliertes liposomales Doxorubicin werden als Handelsware aus der Apotheke der Prüfstelle verwendet.

Für Informationen über die Darreichungsform, Verpackung und Handhabung dieser Substanzen, bitte die jeweiligen lokalen Summary of Product Characteristics (SmPC) verwenden.

NIMPs, die in der Studie verwendet werden, beinhalten Vor-medikation, Medikationen, die aufgrund von AEs verabreicht wird, und andere zugelassene Begleitmedikation. Jegliche Begleitmedikation wird dokumentiert.

DAUER DER STUDIE	<p>Die klinische Prüfung soll über die Dauer von etwa 70 Monaten durchgeführt werden.</p> <p>Die Rekrutierung wird voraussichtlich über die Dauer von 34 Monate erfolgen, hinzu kommen 36 Monate Follow-Up nach dem Einschluss der letzten Patientin.</p>
STUDIENGRUPPEN	<p>ENGOT leading group: GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario, Spanien)</p> <p>Sechs weitere ENGOT Studiengruppen</p> <p>100 Zentren sind international geplant innerhalb der ENGOT</p>
RANDOMISIERUNG	<p>Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsgruppen stratifiziert nach den folgenden Stratifikierungskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Platinum-basierte Therapie (Paclitaxel-Carboplatin vs. Gemcitabin-Carboplatin vs. PLD-Carboplatin) • Platinfreiem Intervall (6-12 Monate vs. > 12 Monate) • BRCA-Mutationsstatus (mutiert vs. nicht-mutiert); Somatische Mutationsanalysen werden bevorzugt, wenn gleichzeitig die Informationen der Keimbahn Analysen vorliegen • PD-L1 Expressionsstatus (positiv vs. negativ vs. nicht-informativ). Die PD-L1 Positivität wird definiert als > 1% der Immunzellen, die PD-L1 exprimieren bezogen auf den IC1/2/3 gemäß des PD-L1 Bewertungsalgorithmus

**STATISTISCHE
ANALYSE**Statistische Analysen:

Der primäre Endpunkt, PFS, ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten objektiven radiologischen Progression der Erkrankung gemäß der RECIST v1.1 oder dem Tod, je nachdem was zuerst eintritt.

Die primäre PFS-Analyse wird unter Verwendung eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Es wird stratifiziert für ein platin-freies Intervall von 6-12 im Vergleich zu mehr als 12 Monaten und für den Kombinationspartner des Carboplatin (Paclitaxel vs. Gemcitabin vs. PLD), den BRCA-Mutationsstatus (mutiert vs. nicht-mutiert) und den PD-L1 Expressionsstatus (positiv vs. negativ vs. nicht-informativ).

Darüber hinaus wird ein geschichtetes proportionales Cox-Risikomodell verwendet, um die Behandlungs-HR und das zweiseitige 95 % -Konfidenzintervall (CI) zu schätzen.

Das mediane PFS von Arm A (Kontrolle) wird auf der Grundlage früherer Phase-III-Studien mit auf Platin basierenden Regimen bei Patienten mit rezidivierendem platin-sensitivem Ovarialkarzinom (z.B. OCEANS, GOG-213, CALYPSO) und der Phase-III-Studie mit Niraparib-Erhaltungstherapie geschätzt (NOVA). Das mittlere PFS in Arm A wird voraussichtlich etwa 16 Monate betragen.

Es wird erwartet, dass der Zusatz von Atezolizumab im Vergleich zu Placebo, das mittlere PFS von 16 Monaten auf 22,9 Monaten erhöht, was einer Verringerung des Progressionsrisikos um 30 % (durchschnittliche HR-Rate von 0,7) und einem klinisch signifikanten Unterschied von 6,9 Monaten im mittleren PFS entspricht.

Das OS wird als wichtiger sekundärer Endpunkt betrachtet. Es wird erwartet, dass das mittlere OS im Kontrollarm 40 Monate beträgt und eine Hazard-Ratio von 0,7 angestrebt wird.

Bei Verwendung der integrierten Stichprobengrößenfunktionen von Stata v. 15.0 mit einem zweiseitigen Alpha von 0,05 und einer Potenz/Power von 89,5 % werden schätzungsweise 332 PFS-Ereignisse benötigt (basierend auf Freedman-Residuen). Bei einer durchschnittlichen Ereignisrate werden bei einem Rekrutierungszeitraum von 30 Monaten und 36 Monaten Follow-Up 400 Patientinnen benötigt. In Anbetracht der gleichmäßigen Randomisierung sollen 330 Vollender, 200 in jedem Arm, vorhanden sein. Bei einem Ausfall von 4% müssen 414 Patienten randomisiert werden.

Interim Safety Analyse:

Das Verträglichkeitsprofil des Atezolizumab-Niraparib Regimes wird bei den ersten 60 Patientinnen bewertet, die die Erhaltungstherapie in der ANITA Studie erreichen. Bei einer 1:1 Randomisierung werden in jedem Behandlungsarm 30 Patientinnen erwartet.

Die vorläufige Sicherheitsanalyse wird durchgeführt, nachdem die 60 Patientinnen zwei Erhaltungszyklen absolviert haben. Die Zwischenanalyse wird deskriptiv sein.

Die Daten der Zwischenanalyse werden von einem IDMC überprüft, die dem Sponsor GEICO Empfehlungen zur Durchführung der Studie unterbreiten werden. Darüber hinaus erhält das IMDC monatlich eine detaillierte Liste der SAEs, wobei während der gesamten Durchführung der Studie regelmäßige Sitzungen geplant sind, d.h. in der Regel zweimal jährlich oder ggf. häufiger.

In der Studie ist keine vorläufige Wirksamkeitsanalyse geplant.

Tabelle 1 Beurteilung vor der ersten Studiengabe

	Screening Muss innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung erfolgen (Tag -28 bis - 1)	Muss innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung ^a erfolgen (Tag – 7 bis - 1)	Verfahren vor der ersten The- rapiedosis an Tag 1, Zyklus 1 (Assessment Fenster ± 3 Tage)
Patienteneinwilligung	X		
Zentrale Bestimmung des PD-L1 Status in der de novo oder archiva ^k l Tumorbiopsie (verpflichtend) entnommen < 3 Monate vor Randomisierung ^l	X		
Einschluss-/und Ausschlusskriterien	X	X	
BCRA Status	X		
Archivierte FFPE Tumorprobe von der Erstdiagnose oder der tumorreduktive Operation vor der Front-Line Therapie, am besten vor der Chemotherapie ^l	X		
Archivierte oder de novo Tumorprobe für Biomarkeranalyse	X		
Anamnese (inkl. Demographie, und Details über vorherige Tumortherapie)	X		
Vor- und Begleitmedikation	X	X	X
AE ^e	X	X	X
ECOG Performance Status	X	X	X
Körperliche Untersuchung (inklusive Symptome)	X ^b	X ^c	X ^c
Vitalzeichen ^d (inkl. Gewicht und Größe)	X		X ^g
Hämatologie/ Koagulation/Serum-Biochemie ^f	X	X	X
Urinanalyse	X	X	X ^h
CA-125	X	X	
Schwangerschaftstest (bei gebärfähigen Patientinnen) ^l	X	X	X
EKG	X		X ^h
ECHO	X		X ^h
TSH, freies oder gesamtes Trijodthyronin (T ₃) und Thyroxin (T ₄)	X	X	
Serologie für HBV und HCV	X		
Tumorbeurteilung (CT-Scan oder MRT), und Evaluierung von messbaren Läsionen (RECIST v1.1)	X		
Blutprobe für Biomarker-Analyse (Plasma und Blut)			X
PRO CTCAE Fragebögen			X
Blutprobe für DNA Analysen			X

Serumproben für PK und ATA			X
Hirn/Wirbelsäule Bildgebung (für Patienten mit Verdacht auf Hirnmetastasen oder Wirbelsäulenkompression bei Baseline)	X		

^a Bestimmungen, die im Rahmen eines Screenings innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung durchgeführt werden, müssen nicht wiederholt werden.

^b Komplette körperliche Untersuchung.

^c Symptom-gesteuerte körperliche Untersuchung, wenn klinisch angezeigt.

^d Zu den Vitalzeichen zählen Messungen der Atemfrequenz, Pulsfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks während die Patientin sitzt und die Temperatur; die Größe wird während des Screenings nur einmal gemessen.

^e Nach Erhalt der Einwilligungserklärung, jedoch vor Beginn der Studienmedikationsgabe, sollten SAEs gemeldet werden, die durch eine durch das Protokoll vorgeschriebene Intervention verursacht wurden; nach Beginn der Studienmedikation werden alle AEs bis 30 Tage nach der letzten Gabe des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer anderen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, gemeldet; SUSARs und AESIs werden bis 90 Tage nach der letzten Gabe von Atezolizumab/Placebo oder bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie, je nachdem was zuerst eintritt, berichtet; nach diesem Zeitraum sollten die Prüfer Todesfälle, SAE, AESIs oder andere gefährliche Nebenwirkungen melden, die im Zusammenhang mit der vorherigen Behandlung mit dem Studienmedikament stehen. Der Prüfer sollte jedes SAE und Grad ≥ 3 AE nachverfolgen, bis das Ereignis den Wert zur Baseline erreicht hat, vom Prüfer als stabil eingestuft wurde, oder bis der Patient seine Einwilligung widerruft oder für das Follow-Up verloren geht.

^f Hämatologie: Komplettes Blutbild inkl. abs. Anzahl der Neutrophilen und Thrombozyten, und Hämoglobin. Koagulation: INR, aPTT; Serumbiochemie: Harnstoff oder BUN, Kreatinin, Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonate oder gesamt Karbondioxid (wenn dies als regionaler Standard verfügbar), Kalzium, Glukose, gesamtes Bilirubin, ALT, AST, LDH, alkalische Phosphatase, Gesamtprotein, C-reaktives Protein, Albumin; Magnesium und Phosphor sollte beim Screening bestimmt werden und danach nur, wenn klinisch indiziert.

^g Vitalzeichen sollten innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion mit Atezolizumab und, falls klinisch angezeigt, auch während und nach der Infusion bestimmt werden.

^h Bei klinischer Indikation durchzuführen.

ⁱ Patientinnen in einem gebärfähigen Alter, wie in den Auswahlkriterien definiert, müssen einen Serum- oder beta-hCG Schwangerschaftstest innerhalb von 14 Tagen vor Beginn jedes Zyklus während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie durchführen.

^j Im Falle, dass FFPE Blöcke nicht verfügbar sind, müssen mind. 5 ungefärbte Objektträger zur Verfügung gestellt werden; die Schnitte sollten innerhalb von 60 Tagen nach der Anfertigung gefärbt werden.

^k Im Falle, dass die Tumorbiopsie für die PD-L1* Testung technisch nicht möglich ist, oder falls nicht genug repräsentative Tumorgewebe gewonnen wurde, kann eine archivierte Tumorprobe -nach Sponsor Genehmigung- verwendet werden.

Tabelle 2 Prozeduren während der Erst- und Erhaltungstherapie

Hinweis: alle Messungen müssen vor Beginn der Studienbehandlung erfolgen, sofern nicht anders angegeben	Chemotherapie Phase (ersten 6 Zyklen oder bis PD) q3 wk Zyklen für Carbo-Paclitaxel und Carbo-Gemcitabin q4 wk Zyklen für Carbo-PLD			Erhaltungsphase q3 wk Zyklen bis PD	
	Tag 1 von jedem Zyklus	Tag 8 von jedem Zyklus (für Carbo-Gemcitabin)	Tag 15 von jedem Zyklus (für Carbo-PLD)	Bestimmung vor der ersten Niraparib Gabe ^s	Tag 1 von jedem Zyklus
Planungsfenster (in Tagen) ⁿ	± 3	± 3	± 3	≤ 7 Tage vor Start Niraparib Erhaltungstherapie	- 3
Atezolizumab/Placebo Infusion	X		X		X
Niraparib-Gabe für die Tage 1 - 21					X ^o
Carboplatin-Infusion ^u	X				
Paclitaxel-Infusion ^u	X				
Gemcitabin-Infusion ^u	X	X			
PLD-Infusion ^u	X				
Beurteilung der Eignung für die Erhaltungstherapie ^q				X	
Vitalzeichen ^a	X	X	X	X	X
Gewicht	X			X	X
ECOG Status	X			X	X
Vor- und Begleitmedikation	X	X	X	X	X
Körperliche Untersuchung (inkl. Symptome) ^b	X	X	X	X	X
Hämatologie/Koagulation/Serumbiochemie ^c	X	X ^c	X ^c	X	X ^c
Urinanalyse	X ^d			X	X
CA-125	X				X
Schwangerschaftstest (für Frauen in gebärfähigem Alter)	X			X	X
EKG	X ^d				X ^d
ECHO	X ^d				X ^d
AEs ^m	X	X	X	X	X
TSH, gesamtes oder freies T3 und T4 ^p	X ^p				X ^p
Tumorbeurteilung (CT-Scan oder MRT), und Evaluierung von messbaren Läsionen (RECISTv1.1)	X ^e			X ^f	X ^f
Blutprobe für Biomarker-Analyse (Plasma und Blut)	X ^g				X ^h
Serumproben für PK und ATA ⁱ	X				X

PRO Fragebögen	X				X*
Knochenkarksaspiration und Biopsie ^l	X				

^a Zu den Vitalfunktionen zählen Messungen der Atemfrequenz, der Pulsfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks, während die Patientin sitzt, und der Temperatur. Bei der ersten Atezolizumab / Placebo-Infusion sollten die Vitalzeichen des Patienten innerhalb von 60 Minuten vor, während (alle 15 [\pm 5] Minuten), 30 (\pm 10) Minuten und 2 Stunden (\pm 15 Minuten) nach der Infusion bestimmt werden. Bei nachfolgenden Atezolizumab / Placebo-Infusionen werden die Vitalzeichen innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion, während der Infusion, falls klinisch angezeigt, und 1 Stunde (\pm 10 Minuten) nach der Infusion gesammelt. An Tag 8 eines jeden Chemotherapiezyklus (keine Verabreichung von Atezolizumab) sollten die Vitalzeichen innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion und danach nur bei klinischer Indikation bestimmt werden. Blutdruck und Herzfrequenz sollten während der ersten 2 Monate mindestens wöchentlich überwacht werden; anschließend monatlich für das erste Jahr und regelmäßig während der Erhaltungstherapie mit Niraparib.

^b Symptom-gesteuerte körperliche Untersuchung, wenn klinisch angezeigt.

^c Hämatologie: Komplettes Blutbild inkl. abs. Anzahl der Neutrophilen und Thrombozyten, und Hämoglobin. Bestimmung des kompletten Blutbildes muss wöchentlich innerhalb der ersten 2 Zyklen der Niraparib Erhaltungstherapie erfolgen, dann an Tag 1, dann an Tag 1 der nachfolgenden Zyklen; Koagulation: INR, aPTT; Serumbiochemie: Harnstoff oder BUN, Kreatinin, Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonate oder gesamtes Kohlendioxid (wenn dies als regionaler Standard verfügbar), Kalzium, Glukose, gesamtes Bilirubin, ALT, AST, LDH, alkalische Phosphatase, Gesamtprotein, C-reaktives Protein, Albumin; Magnesium und Phosphor sollte beim Screening bestimmt werden und danach nur, wenn klinisch indiziert. An Tag 8 des Gemcitabin Regimes wird nur die Analysen der Hämatologie durchgeführt; an Tag 15 des PLD-Regimes werden nur die Analysen zur Hämatologie und Serumbiochemie durchgeführt.

^d Soll durchgeführt werden, wenn klinisch indiziert.

^e Alle 9 Wochen. Bewertungsfenster \pm 7 Tage. Die gleiche bildgebende Tumorbeurteilungsmethode, die für das Screening verwendet wurde, sollte während der restlichen Studie beibehalten werden.

^f Alle 12 Wochen. Bewertungsfenster \pm 7 Tage. Die gleiche bildgebende Tumorbeurteilungsmethode, die für das Screening verwendet wurde, sollte während der restlichen Studie beibehalten werden.

^g Bei Zyklus 1, Zyklus 4 und Zyklus 6.

^h Am Tag 1 der Erhaltungstherapie und alle 12 Wochen.

ⁱ Proben der PK und ATA Bestimmung müssen vor der Infusion der Zyklen 1, 2, 4, 8, 16 gesammelt werden. Eine zusätzliche PK Probe muss gesammelt werden bei 30 (\pm 10) Minuten nach Atezolizumab Infusion bei Zyklus 1.

^k Alle 12 Wochen.

^m Nach Beginn des Studienmedikaments werden alle AEs bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis Beginn einer anderen Krebstherapie, je nachdem was zuerst eintritt, gemeldet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden bis 90 Tage nach der letzten Gabe von Atezolizumab/Placebo oder bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintritt, berichtet. Nach diesem Zeitraum sollten die Prüfer Todesfälle, SAE, AESIs oder andere gefährliche Nebenwirkungen melden, die im Zusammenhang mit der vorherigen Behandlung mit dem Studienmedikament stehen. Der Prüfer sollte jedem SAE und Grad \geq 3 AE folgen, bis das Ereignis den Grundgrad erreicht hat, vom Prüfer als stabil eingestuft wurde, oder bis der Patient seine Einwilligung widerruft oder für das Follow-Up verloren geht.

ⁿ Ein \pm 3-Tagesfenster ist erlaubt für alle Verfahren, ausgenommen PRO-CTCAE Fragebögen und CT Scans \pm 7 Tagen

^o Erste Gabe des Zyklus 1 muss im Krankenhaus erfolgen.

^p Am Tag 1, Zyklus 1 und danach jeden anderen Zyklus.

^q Bestätigung der PR, CR oder SD; negativer Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter; Bestätigung einer ausreichenden Organfunktion, (definiert als absolute Neutrophilenzahl \geq 1,500/ μ L; Thrombozyten \geq 100,000/ μ L; Hämoglobin \geq 9 g/dL; Serum Kreatinin \leq 1.5 x ULN oder berechnete Kreatinin Clearance \geq 30 mL/min; gesamtes Bilirubin \leq 1.5 x ULN (\leq 2.0 bei Patienten mit bekanntem Gilberts Syndrom) ODER direktes Bilirubin \leq 1 x ULN; ALT und AST \leq 2.5 x ULN sofern keine Lebermetastasen vorhanden sind (in diesem Fall müssen sie \leq 5 x ULN sein). Bestätigung, dass keine Transfusionen (Thrombozyten oder rote Blutkörperchen) \leq 4 Wochen vor Beginn der Erhaltungstherapie. Toxizitäten im Zusammenhang mit der vorherigen Behandlung müssen bis zum Grad $<$ 2 (mit Ausnahme von Alopezie) wiederhergestellt sein. Patientinnen sollten keine Transfusionen bekommen haben (Thrombozyten oder rote Blutkörperchen) innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Niraparib Dosis. Patientinnen sollten keine kolonie-stimulierenden Faktoren (z.B. granulocyte colony stimulating factor [G-CSF], granulocyte macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF], oder rekombinantes Erythropoietin) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Niraparib Gabe erhalten.

^r Das Zeitfenster für CT Scans ist 28 Tage.

^s Die Erhaltungstherapie mit Niraparib startet innerhalb von 3-12 Wochen nach Vollendung des letzten Chemotherapiezyklus.

^t Für jede Patientin bei der während der Studie MDS/AML diagnostiziert wurde, muss ein Knochenmarksaspirat/Biopsie von einem lokalen Hämatologen durchgeführt werden. Tests, die im Rahmen der Standardtherapie durchgeführt wurden, sind ausreichend, solange die Methoden gültig/akzeptabel sind. Eine Kopie des Hämatologen Berichtes über Aspirat/Biopsie Befunde einschließlich einer Klassifizierung gemäß WHO Kriterien und andere mit MSL/AML zusammenhängende Befunde werden dem Prüfer und GSK/TESARO zur Verfügung gestellt.

^u Die Chemotherapie kann einen Tag nach der Gabe von Atezolizumab / Placebo verabreicht werden, wenn aufgrund zeitlicher Limitationen die gesamte Behandlung nicht an einem Tag verabreicht werden kann.

Tabelle 3 Prozeduren bei Unterbrechung und Nachbehandlung

	Behandlungsabbruch (EOT) ⁱ	Safety Follow-Up	Long-term Follow-Up
Zeitfenster (Tagen)	Innerhalb von 30 Tagen der Administration der letzten Studienbehandlung (+7)	30 Tage nach Abbruch der Behandlung (+7)	Alle 12 Wochen (± 14) bis zum Studienende, Widerruf der Zustimmung oder Patient wurde im Follow-Up verloren
Vor- und Begleitmedikation	X	X	
AEs ^h	X	X	X
Assessment bei MDS/AML	X	X	X
ECOG Status	X	X	
Komplette Körperliche Untersuchung	X	X	
Vitalzeichen ^a	X	X	X
Hämatologie/Koagulation/Serumbiochemie ^b	X	X	
Urinanalyse	X	X	
CA-125	X		X ^e
Schwangerschaftstest (für Frauen in gebärfähigem Alter)	X	X	
EKG	X ^c		
ECHO	X ^c		
TSH, gesamtes oder freies T3 und T4	X		
Tumorbeurteilung (CT-Scan oder MRT), und Evaluierung von messbaren Läsionen (RECISTv1.1)	X ^d		X ^d
Blutprobe für Biomarker-Analyse (Plasma und Blut)	X		
Serumproben für PK und ATA ^k	X		
Neue Tumorbioptie ^g	X		
PRO Fragebögen	X		X ^f
Anti-Krebstherapie nach Studie			X
Überleben			X
Knochenmarksaspiration und Biopsie ^l		X	

- ^a Vitalzeichen umfassen Messungen der Atemfrequenz, Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck während die Patientin sitzt, und der Temperatur.
- ^b Hämatologie: Gesamtzahl der Leukozyten, einschließlich der absoluten Neutrophilenzahl, Blutplättchen und Hämoglobin; Koagulation: INR, aPTT. Serumbiochemie: Harnstoff oder BUN, Kreatinin, Natrium, Kalium, Chlorid, Bikarbonate oder gesamtes Kohlendioxid (wenn dies als lokaler Standard für die Versorgung gilt), Kalzium, Glukose, Gesamtbilirubin, ALT, AST, LDH, Alkalische Phosphatase, Gesamtprotein, und Albumin. Magnesium und Phosphat, wenn klinisch indiziert.
- ^c Wenn klinisch indiziert.
- ^d Nur für Patientinnen, die die Behandlung ohne PD abbrechen; Bestimmungsfenster ± 7 Tagen während der ersten 2 Jahren der Studie; danach ± 14 Tage; die gleiche bildgebende Tumorbeurteilungsmethode, die für das Screening verwendet wurde, sollte während der restlichen Studie beibehalten werden.
- ^e Alle 12 Wochen für Patientinnen, die die Behandlung ohne PD abgebrochen haben, ansonsten gemäß lokaler klinischer Praxis.
- ^f Bis PFS2 oder maximal 4 Jahre.
- ^g Optional.
- ^h Nach Beginn der Studienmedikation werden alle AEs bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis Beginn einer anderen Krebstherapie, je nachdem was zuerst eintritt, gemeldet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden bis 90 Tage nach der letzten Gabe von Atezolizumab/Placebo oder bis zum Beginn einer neuen systemischen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintritt, berichtet. Nach diesem Zeitraum sollten die Prüfer Todesfälle, SAE, AESIs oder andere gefährliche Nebenwirkungen melden, die im Zusammenhang mit der vorherigen Behandlung mit dem Studienmedikament stehen. Der Prüfer sollte jedes SAE und Grad ≥ 3 AE nachverfolgen, bis das Ereignis den Grundgrad (Baseline) erreicht hat, vom Prüfer als stabil eingestuft wurde, oder bis der Patient seine Einwilligung widerruft oder für das Follow-Up verloren geht.
- ⁱ All diese Bewertungen/Analysen müssen nur für die Parameter wiederholt werden, für die innerhalb von 10 Tagen vor dem EOT-Besuch keine Bestimmung/Messung verfügbar ist oder für die Parameter, deren Werte in der letzten Messung außerhalb des Bereiches lagen (\geq Grad 2 gemäß NCI-CTCAE v 5.0) und als behandlungsbezogen betrachtet werden, wenn der Gesundheitszustand der Patientin diese Bestimmung zulässt.
- ^j Für jede Patientin, bei der während der Studie MDS/AML diagnostiziert wurde, muss ein Knochenmarksaspirat/-biopsie von einem lokalen Hämatologen durchgeführt werden. Tests, die im Rahmen der Standardtherapie durchgeführt werden, sind ausreichend, solange die Messungen/Methoden akzeptabel sind. Dem PI wird eine Kopie des Hämatologen-Berichts über Aspirat-/Biopsie-Ergebnisse einschließlich einer Einstufung nach WHO-Kriterien und anderen Ergebnissen von Stichprobenprüfungen im Zusammenhang mit MDS/AML zur Verfügung gestellt.
- ^k Details über die Handhabung und Dokumentation entnehmen Sie bitte dem „Site Lab Manual“

LITERATURVERZEICHNIS

1. **Collaborators, ICON and AGO.** 2003.
2. **Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al.** Gemcitabine/carboplatin vs. carboplatin in platinum sensitive recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomized phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG, 2006, Vols. 24(29):4699-4707.
3. **Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al.** Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol.* Dec 24(12):3028-34, 2013.
4. **Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al.** Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20); 3323-9.
5. **Wagner U, Marth C, Largillier R, et al.** Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 07(4):588-91, 2012.
6. **Curjel TJ, Coukos G, Zou L, et al.** Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med.* 2004; 10(9):942-9.
7. **Hamanashi J, Mandai M, Iwasaki M, et al.** Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8 + T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104:3360-5.
8. **Reinartz S, Kohler S, Schlebusch H, et al.** Vaccination of patients with advanced ovarian carcinoma with the anti-idiotypic ACA125: immunological response and survival (phase Ib/II). *Clin Cancer Res.* 10:1580–1587, 2004.
9. **Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G.** Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nat Rev Clin Oncol.* 8:151–60, 2011.
10. **Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, Cortez-Retamozo V, Garris C, Pucci F, Yamazaki T, Poirier-Colame V, Newton A, Redouane Y, Lin YJ, Wojtkiewicz G, Iwamoto Y, Mino-Kenudson M, Huynh TG, Hynes RO, Freeman GJ, Kroemer G, Zitvogel L, Weissleder R, Pittet MJ.** Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Tumors to Checkpoint Blockade Therapy. *Immunity.* 16; 44(2):343-54, 2016.
11. **Jiao S, Xia W, Yamaguchi H et al.** PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. *Clin Cancer Res.* 6, 2017.
12. **Karzai FH, Madan RA, Owens H, et al.** A phase II study of the anti-programmed death ligand-1 antibody durvalumab in combination with PARP inhibitor olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Posterpräsentation Genitourinary Cancers Symposium.* 2017.
13. **Konstantinopoulos PA, Sachdev JC, Schwartzberg L, et al.** Dose-finding combination study of niraparib and pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) or recurrent platinum ovarian cancer patients. *Annals of Oncology.* 28 (suppl_5): v403-v427, 2017.
14. **Disis ML, Patel MR, Pant S, et al.** Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with previously treated, recurrent or refractory ovarian cancer: A phase Ib, open-label expansion trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15)suppl:abstr#5509.
15. **Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al.** Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 15(8):852-61, 2014.
16. **Mantia-Smaldone G, Ronner L, Blair A, Gamerman V, Morse C, Orsulic S, et al.** The immunomodulatory effects of pegylated liposomal doxorubicin are amplified in BRCA1--deficient ovarian tumors and can be exploited to improve treatment response in a mouse model. *Gynecol Oncol.* 133(3):584-90, 2014.
17. **Pujade-Lauraine, et al.** Avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin vs pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant or refractory epithelial ovarian cancer: Primary and biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Ovarian 200 trial. SGO. LBA1, 2019.

18. **Cook AM, Lesterhuis WJ, Nowak AK, Lake RA.** Chemotherapy and immunotherapy: mapping the road ahead. *Curr Opin Immunol.* Apr; 39:23-9, 2016.
19. **Gebremeskel S, Johnston B.** Concepts and mechanisms underlying chemotherapy induced immunogenic cell death: impact on clinical studies and considerations for combined therapies. *Oncotarget.* Dec 8;6(39):41600-19., 2015.
20. **Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, Kroemer G.** Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. *Immunity.* 39:74–88, 2013.