



AGO-OVAR 2.34

TITEL	<p>Eine randomisierte Phase-II-Studie zum Einsatz von Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) bei Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom und hoher Folatrezeptor-alpha (FRα)-Expression, die für eine platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>Diagnostisches Begleitprotokoll für den Ventana FOLR1 (FOLR-2.1) CDx Assay: Ventana Nr. RD004881; Protokoll Dokumentenr. D152967 (Protocol ID: AGO-OVAR 2.34).</p>
STUDIENNUMMER	MIROVA: MIR vetuximab soravtansine in OV Arian Cancer
PHASE	Phase II
SPONSOR	AGO Research GmbH
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG	PD Dr. med. Philipp Harter, Essen
MEDIZINISCHER KOORDINATOR	PD Dr. med. Fabian Trillsch, München
STUDIENBÜRO	<p>AGO Research GmbH AGO Studiengruppe Kaiser-Friedrich-Ring 71 65185 Wiesbaden, Germany Fon: +49 (0) 611 880467 0 Fax: +49 (0) 611 880467 67 email: office-wiesbaden@ago-ovar.de</p>
BIOMETRIE	<p>Alexander Reuß, Marburg Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS), Philipps-Universität Marburg</p>
INDIKATION	<p>Rezidivierendes Karzinom des Eierstocks, der Eileiter oder des Peritoneums bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung und mindestens einer vorherigen Chemotherapie, die für eine platinbasierte Chemotherapie, mit einem platinfreien Intervall von mehr als 3 Monaten, in Frage kommen. Die Tumore müssen im Rahmen des PS2+-Testverfahrens eine hohe FRα-Expression aufweisen ($\geq 75\%$ der Tumorzellen mit FRα-Membranfärbung und mit einer Intensität $\geq 2+$, die mittels Ventana FOLR1 (FOLR1 2.1) CDx-Assay nachgewiesen wurde). Alle histologischen Subtypen können eingeschlossen werden.</p>
RATIONALE	<p>Eierstockkrebs (OC) ist die fünfthäufigste Todesursache bei Patientinnen mit Krebs. In Deutschland werden jährlich etwa</p>

7500 Neuerkrankungen an Eierstockkrebs und etwa 5500 Todesfälle registriert, wobei Eierstockkrebs als die häufigste Todesursache bei gynäkologischen Krebserkrankungen eingestuft wird (RKI 2017). Trotz radikaler Primärchirurgie und anschließender Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab (monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper zur Unterdrückung der Neo-Angiogenese) und/oder PARP-Inhibitor tritt bei der Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs ein Rückfall auf.

Die Behandlungsoptionen für das Rezidiv hängen vom behandlungsfreien Intervall, der vorherigen Therapie, dem BRCA-Status, den Symptomen und vom Patientenwunsch ab. Die weitere Behandlung wird dabei primär von der Eignung zur platinbasierten Behandlung beeinflusst. Bei einer Rezidivdiagnose, die länger als 6 Monate nach der letzten Platindosis auftritt, umfassen die Standardbehandlungsoptionen platinhaltige Kombinationstherapien, entweder mit Gemcitabin (Pfisterer et al., 2006), Paclitaxel (Parmar et al., 2003) oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin [PLD] (Pujade-Lauraine et al., 2010). Bevacizumab wurde in der EU für Patienten mit Erstrezidiv, die mit dem Carboplatin-Gemcitabin-Regime (Aghajanian et al., 2012) behandelt wurden, oder für eine erneute Therapie mit Carboplatin-Paclitaxel (Coleman et al., 2017) zugelassen. PARP-Inhibitoren sind dagegen als Erhaltungstherapie bei rezidivierten Patienten mit partieller oder kompletter Remission nach platinbasierter Chemotherapie eingeführt worden und haben dabei eine deutlich verstärkte therapeutische Wirkung bei Patienten mit Nachweis einer BRCA-Mutation gezeigt (Keimbahn oder somatisch) (Ledermann et al., 2014; Pujade-Lauraine et al., 2017; Mirza et al., 2016) (Coleman et al., 2017). Nachdem zuletzt mehrerer positive Phase-III-Studien mit PARP-Inhibitoren in Kombination mit oder ohne Bevacizumab im Rahmen der Erstlinientherapie mit klinisch bedeutsamen PFS-Verbesserungen vorgestellt wurden (Moore et al., 2018; González-Martín et al., 2019; Coleman et al., 2019; Ray-Coquard, et al., 2019), sind zusätzliche Kombinationspartner für eine platinbasierte Chemotherapie von großer Bedeutung, da sowohl Bevacizumab als auch die PARP-Inhibitoren nur einmal während des klinischen Verlaufs gegeben werden können.

Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) ist ein spezifisches, zielgerichtetes Antikörper-Wirkstoffkonjugat (ADC), das mit hoher Affinität an den Folatrezeptor-alpha ($FR\alpha$) bindet und das auf der Oberfläche solider Tumoren, insbesondere beim epithelialen Ovarialkarzinom (EOC), Endometriumkarzinom und dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) stark exprimiert wird. Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) besteht aus einem humanen monoklonalen Anti- $FR\alpha$ -Antikörper, der über eine disulfidhaltige Brücke an das zytotoxische Maytansinoid DM4 gebunden ist. Sobald DM4 in der Zielzelle freigesetzt wird, wirkt es anti-mitotisch und hemmt die Tubulinpolymerisation sowie die Bildung von Mikrotubuli, was zum Stillstand des Zellzyklus und zur Apoptose führt.

In vitro bindet Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) $FR\alpha$ auf Zelloberflächen mit hoher Affinität ($\leq 0,1$ nM) und zeigt eine wirksame ($IC_{50} \leq 1$ nM) und selektive Zytotoxizität gegen Tumorzellen, die $FR\alpha$ exprimieren. Mirvetuximab-Soravtansin

(IMGN853) weist zusätzlich eine signifikante Aktivität gegen FR α -positive Xenotransplantate auf, wobei partielle und vollständige Remissionen in Ovarial- und NSCLC-Modellen beobachtet wurden. Zusammen mit der selektiven, hohen Expression von FR α in soliden Tumoren lieferten diese Ergebnisse die Basis für die Untersuchung des klinischen Nutzens von Mirvetuximab-Soravtansin (IMGN853) beim Ovarialkarzinom. In der Untergruppe von 36 FR α -positiven Patienten mit platinresistentem Ovarialkarzinom und ein bis drei vorherigen Behandlungslinien zeigte Mirvetuximab-Soravtansin (IMGN853) eine Gesamtansprechrate von 47% [95% Konfidenzintervall (CI): 30% bis 65%] und ein mittleres PFS von 6,7 Monaten (95% CI: 4,1 bis 8,3 Monate) als Teil einer 113 Patienten umfassenden Analyse über drei Expansionskohorten von einer Phase-I-Studie zu Mirvetuximab-Soravtansin (IMGN853 Studie 401; Moore et al., 2017). Die Festlegung des FR α -Expressionsniveaus auf vitalen Zellen mit nachweisbarer FR α -Färbung wurde durch den Ventana FOLR1 (FOLR1 2.1) CDx-Assay als mittelgradig (50-74%) oder hoch ($\geq 75\%$) definiert (Martin, et al., 2017). Derzeit existiert kein Goldstandard oder anderes In-Vitro Diagnostikum zur Evaluation des FR α -Expressionsniveaus. Nebenwirkungen, die in dieser Kohorte bei >20% der Patienten auftraten, waren Durchfall, verschwommenes Sehen, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und periphere Neuropathie. Meistens waren diese Nebenwirkungen dabei von geringem Schweregrad. Verschwommenes Sehen ist am ehesten durch eine Keratopathie der Hornhaut bedingt, bei der sich Mikrozysten auf der Hornhaut bilden und vorübergehend einen Astigmatismus verursachen. Im ersten Teil der Expansionskohorte traten bei 54,5% der Patienten Sehstörungen, größtenteils vom Grad 2 auf (Moore et al., 2015). In der zweiten Hälfte der Expansionskohorte wurden dagegen eine geringere Häufigkeit (38,5%) und ein niedrigerer Schweregrad der Sehstörungen (meistens Grad 1) beobachtet. Diese Unterschiede werden vor allem auf ein effektiveres Therapiemanagement und die gleichzeitige Anwendung konservierungsmittelfreier feuchtigkeitsspendender Augentropfen zurückgeführt, was erstmals im September 2014 empfohlen und dann im April 2015 in den Studien implementiert wurde (Moore, et al., 2017).

Kürzlich wurde eine randomisierte Phase-3-Studie vorgestellt, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) gegenüber einer Chemotherapie bei Patienten mit platinresistentem epithelialen Ovarialkarzinom und FR α -positiven Tumoren untersucht wurde (Moore et al. ESMO 2019). Basierend auf den früheren Phase-I-Daten wurde Mirvetuximab-Soravtansin (IMGN853) in dieser Studie alle 3 Wochen (q3w) mit 6 mg/kg (angepasstes ideales Körpergewicht) verabreicht (FORWARD I, GOG3011). Trotz vielversprechender objektiver Ansprechraten (ITT-Kohorte: 22 vs. 12%, P = 0,015, FR α hoch: 24 vs. 10%, P = 0,014) führte dies jedoch nicht zu einer signifikanten Verbesserung des PFS (Moore et al. ESMO 2019). Während die HR für die ITT-Kohorte 0,981 betrug (P = 0,897), wurde ein nicht signifikanter Trend hin zu einem verbesserten PFS für die Kohorte mit hoher FR α -Expression dokumentiert (HR 0,693, P = 0,049). In einer nachträglichen Analyse des ursprünglich eingesetzten PS2+-Testverfahrens zur Bestimmung der FR α -Expression (Cut-off:

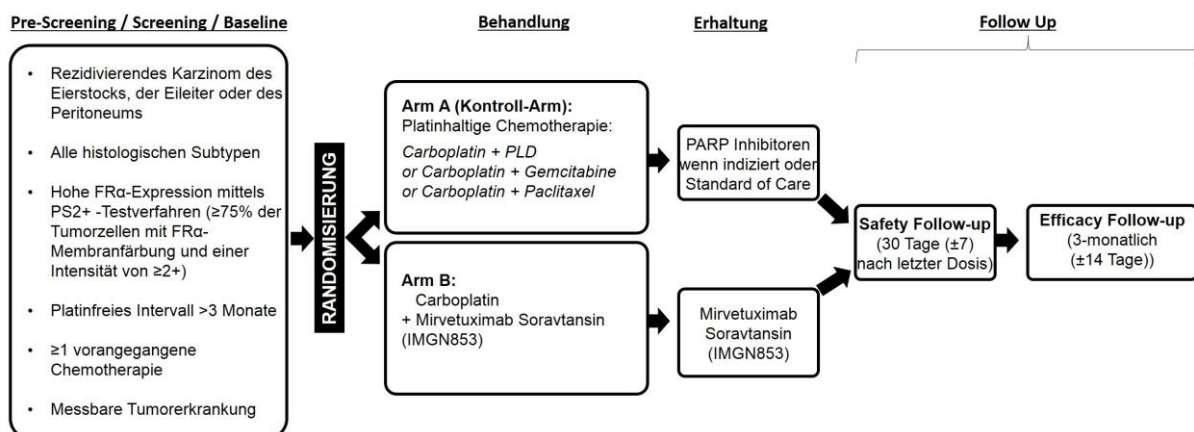
≥75% der Tumorzellen mit FRα-Membranfärbung und einer Intensität von ≥ 2) zeigte sich, dass hierdurch andere Patientenkohorten identifiziert wurde als durch das in FORWARD I implementierte 10X-Testverfahren (35% vs 60% der Patienten mit hoher FRα-Expression). Die daraufhin durchgeführte Analyse der Population mit hohem FRα-Expressionsniveau, bewertet durch das PS2+- Testverfahrens, ergab eine statistisch signifikante PFS-Verbesserung mit einer HR von 0,549 (medianes PFS 5,6 gegenüber 3,2 Monaten, P = 0,015).

Basierend auf diesen Daten befindet sich nun eine bestätigende Phase-III-Zulassungsstudie für Patienten mit platinresistentem epithelalem Ovarialkarzinom mit hohem FRα-Niveau anhand des PS2+- Testverfahrens in Vorbereitung, um die Ergebnisse dieser Post-hoc-Analyse zu bestätigen (MIRASOL). Daten zur Kombination von Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) mit Carboplatin stammen aus der FORWARD II-Studie, einer Phase 1b-Studie, in der die Kombination von Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) mit Bevacizumab, Carboplatin, PLD oder Pembrolizumab bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom untersucht wurde (Moore et al., 2018). In dieser Studie wurde für die Kombination von Carboplatin und Mirvetuximab-Soravtansin (IMGN853) eine Gesamtansprechrate (ORR) von 71% bei 17 auswertbaren Patienten mit einem mittleren PFS von 15 Monaten beobachtet. Das Dosierungsintervall lag hier bei drei Wochen, die Dosierung von Mirvetuximab-Soravtansin (IMGN853) wurde von 5 auf 6 mg/kg und die Carboplatin-Dosierung von AUC4 auf AUC5 erhöht. Durchfall, Übelkeit und Fatigue traten in allen Kohorten (alle Grade; 57-67%) häufig auf, waren jedoch meist von geringgradiger Ausprägung in Übereinstimmung mit dem Sicherheitsprofil von Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) aus der früheren Phase-I-Monotherapie-Studie. Thrombozytopenie (61%) und Neutropenie (39%) Grad 1-3 traten am häufigsten im Carboplatin-Arm auf. Das Nebenwirkungsprofil war zu beherrschen und stimmte erwartungsgemäß mit den bekannten Profilen der Einzelsubstanzen überein.

Basierend auf diesen Daten wird Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) mit 6 mg/kg q3w in Kombination mit Carboplatin mit AUC5 und nach 6 Zyklen als Erhaltungstherapie verabreicht werden.

STUDIENDESIGN

Multizentrische, randomisierte, zweiarmige, offene vergleichende Phase II-Studie.



ANZAHL DER PATIENTINNEN / PRÜFSTELLEN	Insgesamt sollen 136 Patientinnen aus 20 deutschen Prüfstellen in dieser klinischen Prüfung randomisiert werden.
ZIELPOPULATION	Patientinnen mit rezidivierendem Karzinom des Eierstocks, der Eileiter oder des Peritoneums, hohem FR α -Niveau und messbarer Tumorerkrankung, die für eine platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.
STUDIENENDPUNKTE	<p><u>Primärer Studienendpunkt:</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (progression-free survival; PFS), definiert als der Zeitraum von Randomisierung bis zum Krankheitsprogress (progressive disease; PD) gemäß RECIST 1.1 oder Tod.</p> <p><u>Sekundäre Studienendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben (overall survival; OS), definiert als der Zeitraum von Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache - Objektive Ansprechrate (objective response rate; ORR) - Wirksamkeit bezüglich PFS, OS und ORR in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp - Zeit bis zum serologischen Krankheitsprogress gemäß GCIG-Kriterien - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (time to first subsequent treatment; TFST) - Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Therapie (time to second subsequent treatment; TSST) - Patient reported Outcomes: Lebensqualität anhand von EORTC C-30, OV28 - Sicherheit und Verträglichkeit gemäß NCI GCIG v5.0, Dokumentation von Dosisreduktionen, -verzögerungen oder -unterbrechungen
EINSCHLUSSKRITERIEN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen mit pathologischer Diagnose eines Karzinoms des Eierstocks, der Eileiter oder des Peritoneums 2. Rezidiv mit einem platinfreien Therapieintervall > 3 Monate 3. Alle histologischen Subtypen des Ovarialkarzinoms inklusive Karzinosarkom (maligne Müller-Mischtumore-Tumore, MMMT) 4. Patientinnen ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder Patientinnen mit einer pathologischen BRCA1/2-Mutation (Keimbahn oder somatisch), wenn sie zuvor bereits eine PARP-Inhibitor-Therapie erhalten haben 5. Einverständnis der Patientinnen, archiviertes Tumorgeewebe des aktuellen Rezidiv oder von früheren Operationen / Biopsien zur Verfügung zu stellen, um das hohe FRα-Expressionsniveaus mittels PS2 +-Scoring zu bestätigen: $\geq 75\%$ der Tumorzellen müssen eine FRα-Membranfärbung mit einer Intensität $\geq 2+$ aufweisen, nachgewiesen durch

Immunistochemie (IHC) unter Verwendung des Ventana FOLR1 (FOLR1 2.1) CDx-Assays.

6. Patientinnen müssen entweder eine messbare Erkrankung oder eine auswertbare Erkrankung anhand der GCIG CA-125-Kriterien aufweisen.
7. Patientinnen mit einer oder mehreren vorangegangenen Chemotherapielinien. Die letzte Chemotherapie muss Platin enthalten haben und in einem partiellen oder kompletten Therapieansprechen resultiert haben.
8. Größere operative Eingriffe (ausgenommen sind Portimplantationen, Biopsien oder sekundäre Wundverschlüsse) müssen vier Wochen vor Tag 1 des 1. Zyklus abgeschlossen sein.
9. Patientinnen mit adäquater hämatologischer, Leber-, Herz- und Nierenfunktionen:
 - a) Hämoglobin ≥ 10.0 g/dL.
 - b) Anzahl absoluter Neutrophile (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$.
 - c) Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$.
 - d) Gesamt-Bilirubin $\leq 1.5 \times ULN$.
 - e) Serum-Transaminasen (ASAT/SGOT und ALAT/SGPT) $\leq 2.5 \times ULN$ ($\leq 5 \times ULN$, wenn Lebermetastasen vorhanden sind).
 - f) Serum-Kreatinin $\leq 1.5 \times ULN$ und GFR ≥ 40 ml/min entsprechend Cockcroft-Gault.
10. Patientin ist mindestens 18 Jahre alt bei der Unterschrift der Einwilligungserklärung.
11. ECOG Performance Status (PS) 0 or 1.
12. Patientin muss gewillt und in der Lage sein, die Einwilligungserklärung zu unterschreiben und den Visitenplan der Studie sowie weitere Anforderungen des Studienprotokolls einzuhalten.
13. Frauen im gebärfähigen Alter (eine Frau ist im gebärfähigen Alter [WOCBP], d. h. fruchtbar, im Zeitraum von der Menarche bis zur Menopause, sofern sie nicht dauerhaft steril ist. Permanente Sterilisationsmethoden beinhalten die Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie oder bilaterale Adnexektomie) müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 3 Tagen ab Tag 1 des 1. Zyklus nachweisen und eine hochwirksame Verhütungsmethode während der Behandlungsphase und mindestens 6 Monate nach dem Ende der Behandlung anwenden.

Dazu gehören:

 - a) Kombinierte (Östrogen und Gestagen enthaltende) hormonelle Verhütung zur Inhibition der Ovulation:
 - oral

- intravaginal
- transdermal
- b) hormonelle Verhütung ausschließlich mit Gestagen zur inhibition der Ovulation:
 - oral
 - injizierbar
 - implantierbar
- c) Intrauterinpeessar (IUD)
- d) Intrauterines Hormon-freisetzendes System (IUS)
- e) bilateraler Verschluss der Tuben
- f) vasktomisierter Partner
- g) sexuelle Enthaltbarkeit

**AUSSCHLUSS-
KRITERIEN**

1. Tumore der Eierstöcke, Eileiter oder des Peritoneums nicht-epithelialen Ursprungs.
 2. Ovarialtumore mit niedrig-malignem Potential (z.B. Borderline-Tumore).
 3. Unbekannter BRCA-Status.
 4. Patientinnen, die zur Behandlung des aktuellen Rezidivs Bevacizumab erhalten sollen
 5. Andere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 3 Jahre (ausgenommen sind In-situ-Karzinome der Zervix oder der Brust, Typ-I Endometriumkarzinom im Stadium I).
 6. Patientinnen, die im Rahmen des aktuellen Rezidivs eine Operation mit makroskopischer Komplettresektion erhalten haben
 7. Vorgegangene, systemische Krebstherapie innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung.
 8. Eine vorangegangene Behandlung mit Prüfsubstanzen, die auf Folatrezeptoren abzielen ist nicht erlaubt.
 9. Patientinnen mit einer peripheren Neuropathie > Grad 1.
 10. Schwerwiegende gleichzeitig auftretende Erkrankung oder klinisch relevante, aktive Infektion.
 11. Vorgegangene klinische Diagnose einer nicht-infektiösen interstitiellen Erkrankung der Lungen, einschließlich nicht-infektiöser Pneumonitis.
 12. Aktive oder chronische Hornhautrekrankungen wie Sjögren-Syndrom, behandlungsbedürftige Fuchs-Hornhautepitheldystrophie, vorangegangene Hornhauttransplantation, aktive Herpeskeratitis, aktive Augenerkrankungen, die eine fortlaufende Behandlung / Überwachung erfordern (z.B. unkontrolliertes Glaukom, altersbedingte feuchte Makuladegeneration mit Notwendigkeit intravitrealer Injektionen, aktive diabetische Retinopathie mit Makulaödem, Makuladegeneration, vorhandenes Papillenödem und / oder monokulares Sehen. Aktive oder chronische Hornhautrekrankung).
 13. Notwendiger Einsatz von folathaltigen Ergänzungsmitteln (z.B. bei Folatmangel).
-

14. Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP), die keine hoch effektive Verhütungsmethode verwenden
15. Schwangere oder stillende Frauen.
16. Bekannte Hypersensitivität gegenüber einer der chemotherapeutischen Behandlungen und/oder PARP Inhibitoren und/oder einem ihrer Hilfsstoffe.
17. Patientinnen mit einer bekannten Hypersensitivität gegenüber monoklonalen Antikörpern.
18. Patientinnen mit potentiellen Risiken gegenüber Kontraindikationen, Warnungen oder Interaktionen laut Fachinformation der angewandten Chemotherapeutika sind für die Teilnahme an dieser Studie nicht geeignet.
19. Patientinnen mit unbehandelten oder symptomatischen Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS).

**PRÜFPRODUKT
(DOSIERUNG UND
DAREICHUNGSFORM)**

Prüfprodukt (Investigational medicinal product, IMP):

Mirvetuximab-Soravtansin (IMGN853) wird zur Studienbehandlung als intravenöse Infusion in einer Dosis von 6 mg/kg an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus (Q3W) verabreicht. Die Dosis von Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) wird unter Verwendung des angepassten idealen Körpergewichts (AIBW) berechnet.

Mirvetuximab-Soravtansin (IMGN853) wird mit einer Proteinkonzentration von 5,0 mg/ml in einer wässrigen, pH 5,0 gepufferten Lösung formuliert und bei 2–8 ° C gelagert. Die Lösung enthält Puffer und stabilisierende Inhaltsstoffe (Hilfsstoffe). Acetat wird als Puffermittel zugesetzt, um den pH-Wert während der Lagerung aufrechtzuerhalten. Saccharose wird zugesetzt, um die Stabilität zu verbessern und die Isotonizität zu gewährleisten. Polysorbat 20 wird zugesetzt, um die Stabilität zu verbessern. Als Verdünnungsmittel wird Wasser für Injektionszwecke verwendet. Informationen zur Formulierung und Handhabung von Mirvetuximab-Soravtansin (IMGN853) finden Sie in der Fachinformation (Investigator`s Brochure) Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853).

Carboplatin, Pegyliertes Liposomales Doxorubicin (PLD), Gemcitabin, Paclitaxel und PARP-Inhibitoren sind Handelsware und werden nicht bereitgestellt. Für Informationen zur Formulierung und Handhabung verweisen wir auf die jeweilige Fachinformation (SmPC).

Non-Investigational Medicinal Products (NIMPs):

Zu den NIMPs, die in der Studie eingesetzt werden, zählen neben der Prämedikation auch Medikationen, die aufgrund von AEs verabreicht werden und andere zugelassene Begleitmedikationen. Jegliche Begleitmedikation wird dokumentiert.

DAUER DER STUDIE

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Ereignis-gesteuerte klinische Prüfung. Sie soll insgesamt über eine Dauer von ca. 2,5 Jahren durchgeführt werden. Dieser Zeitrahmen repräsentiert das erwartete Intervall vom Einschluss der ersten Patientin

	<p>(first patient in, FPI) bis zum Auftreten der erwarteten, geplanten Anzahl an PFS-Ereignissen in der intent-to-treat (ITT) Population und zur Schließung der Datenbank.</p> <p>Die Rekrutierung wird voraussichtlich über einen Zeitraum von 18 Monaten erfolgen, gefolgt von 12 Monaten Follow-Up nach Einschluss der letzten Patientin.</p> <p>Die tatsächliche Dauer der Studie und der Zeitpunkt der finalen Analyse hängt von der Rekrutierungsrate und der Anzahl an beobachteten Ereignissen ab. Ereignisse werden während der Dauer der gesamten Studie überwacht und bei Bedarf der Zeitrahmen der Studie angepasst.</p>
GESAMTDAUER DER STUDIE PRO PATIENTIN	<p>Therapiephase: 6 Zyklen, ca. 4 Monate</p> <p>Erhaltungstherapiephase: bis PD oder bis zu einem Maximum von 52 Zyklen Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853), dies entspricht ca. 36 Monaten mit Follow-Up zum Überlebensstatus.</p>
STUDIENKOMMITEES	<p>Ein Trial Steering Committee wird eingerichtet. Teilnehmer sind der Leiter der klinischen Prüfung, der medizinische Koordinator, der verantwortliche Statistiker und weitere Experten auf Anfrage.</p>
STUDIENGRUPPE	<p>AGO Studiengruppe (Deutschland)</p>
RANDOMISIERUNG	<p>Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1 zu den beiden Behandlungsarmen mit den folgenden Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der vorangegangenen Chemotherapielinien (1-2 vs ≥ 3) - Platin-freies Intervall > 3-6 Monate vs 6-12 Monate vs. > 12 Monate - BRCAmut vs BRCAwt
STATISTISCHE METHODEN	<p>Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression free survival, PFS) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (progressive disease, PD) oder Tod, je nachdem, was früher eintritt. PD basiert auf der Beurteilung durch den Prüfer gemäß <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST 1.1).</p> <p>Behandlungsarm A (platinbasierte Chemotherapie, gefolgt von Standardbehandlung) wird als Kontrollarm angesehen. Behandlungsarm B (Carboplatin + Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853)) wird auf Überlegenheit gegenüber A getestet.</p> <p>Die Nullhypothese für den primären Endpunkt wird bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,1 getestet. Die finale Analyse des primären Endpunkts erfolgt nach Beobachtung von 95 PFS-Ereignissen. Der Test basiert auf dem Wald-Test der Hazard Ratio für die Behandlung eines multiplen Cox-Regressionsmodells unter Verwendung von Daten aller randomisierten Patientinnen mit den Behandlungsarmen, Stratifikationsfaktoren sowie anderen potenziell beeinflussenden Faktoren wie Kovariaten.</p> <p>Die Analyse des PFS wird in der ITT-Population durchgeführt. Die Analysen werden in der PP-Population als Sensitivitätsanalysen wiederholt.</p>

Annahmen für Planung der Stichprobengröße:

- 18 Monate Rekrutierung, 12 Monate Follow-Up nach Einschluss der letzten Patientin
- Medianes PFS von 7 Monaten in Arm A. Erwartet wird, dass durch die Gabe von Mirvetuximab Soravtansin (IMGN853) in Arm B eine Erhöhung des medianen PFS von 7 auf 11,67 Monaten erzielt wird, entsprechend einer Hazard Ratio von 0,6 (40% Reduktion des Risikos einer Progression)
- konstante Risiken, d.h. exponentielle Verteilungen
- 10% Ausfallrate

Mit diesen Annahmen sind in Arm A und Arm B zusammen insgesamt 95 beobachtete Ereignisse erforderlich, um durch einen zweiseitigen PFS-Test mit Signifikanzniveau 0,10 eine statistische Power von 80% zu erreichen.

Wir schlagen eine 1:1-Randomisierung vor. Angesichts der oben genannten Zeiträume für Rekrutierung und Follow-Up werden 122 Patienten (61 pro Arm) voraussichtlich zu 95 PFS-Ereignissen führen. Bereinigt um ein 10%-iges Drop-Out (und Runden auf die nächste durch 2 teilbare Zahl) sollten 136 Patienten randomisiert werden. Die Randomisierung von 136 Patienten innerhalb von 18 Monaten entspricht einer durchschnittlichen Anzahl von 7,6 Patienten pro Monat.

Es wird erwartet, dass ungefähr 30% der gescreenten Patienten ein hohes FR α -Expressionsniveau durch Bestimmung mittels PS2+- Testverfahren aufweisen und somit eingeschlossen (randomisiert) werden. Daher müssen ca. 454 Patienten gescreent werden (d. H. ca. 25,2 pro Monat), um 136 randomisieren zu können.