

# 1. ZUSAMMENFASSUNG DES PRÜFPLANS

## 1.1. Zusammenfassung

**Titel des Prüfplans:** Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zu Tisotumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom in der Zweit- oder Drittlinientherapie

**Kurztitel:** Phase-III-Studie zu Tisotumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie bei rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom

**Begründung:** Tisotumab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate, ADC), der auf den Gewebefaktor (tissue factor, TF) abzielt. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zeigen das Potenzial von Tisotumab Vedotin zur erheblichen Verbesserung der klinischen Ergebnisse mit einem kontrollierbaren Sicherheitsprofil bei Teilnehmern mit rezidivierendem/metastasierendem Zervixkarzinom (Recurrent/Metastatic Cervical Cancer, r/mCC), die 1 oder 2 vorherige systemische Therapielinien erhalten haben. Das Ziel dieser Studie ist die Beurteilung der Wirksamkeit von Tisotumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei Teilnehmern mit r/mCC, die 1 oder 2 vorherige systemische Therapielinien für ihre rezidivierende oder metastasierte Erkrankung erhalten haben.

### Zielsetzungen und Endpunkte:

Zielsetzungen	Endpunkte
<b>Primär</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachweis einer Verbesserung der klinischen Wirksamkeit von Tisotumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie bei Teilnehmern mit Zervixkarzinom in der Zweit- oder Drittlinientherapie (2L-3L)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</li> </ul>
<b>Sekundär</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Beurteilung der Verbesserung der klinischen Wirksamkeit von Tisotumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie bei Teilnehmern mit Zervixkarzinom in der 2L-3L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) basierend auf den vom Prüfarzt beurteilten Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) V1.1</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachweis einer Verbesserung der Antitumor-Aktivität von Tisotumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie bei Teilnehmern mit Zervixkarzinom in der 2L-3L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bestätigte objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) basierend auf RECIST V1.1, beurteilt durch den Prüfarzt</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Charakterisierung des Antitumor-Ansprechens von Tisotumab Vedotin und Chemotherapie bei Teilnehmern mit Zervixkarzinom in der 2L-3L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt</li> <li>Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tisotumab Vedotin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE)</li> </ul>

Zielsetzungen	Endpunkte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQOL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-5L-Index</li> <li>• Visuelle Analogskala EQ-5D (VAS)</li> <li>• EORTC-Fragebogen zur Lebensqualität-C30</li> <li>• EORTC-Fragebogen zur Lebensqualität-CX24</li> </ul>
<b>Explorativ</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Beziehung zwischen der TF-Expression des Tumors und dem Ansprechen auf Tisotumab Vedotin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TF-Expression des Tumors (über Immunhistochemie [IHC] oder RNA) in Bezug auf die Wirksamkeitsendpunkte</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung von Biomarkern und deren Zusammenhang mit der Erkrankung, den Resistenzmechanismen und/oder dem Ansprechen auf die Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline-Merkmale und Veränderungen von Biomarkern aus peripherem Blut und/oder formalinfixiertem, in Paraffin eingebettetem (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded, FFPE) Tumorgewebe gegenüber der Baseline in Bezug auf die Wirksamkeitsendpunkte</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Pharmakokinetik (PK) und Immunogenität von Tisotumab Vedotin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PK-Konzentrationen und Anti-Drug-Antikörper (ADA) in Verbindung mit Tisotumab Vedotin</li> </ul>

### Allgemeines Design:

Dies ist eine offene, randomisierte (1:1), globale Phase-III-Studie zu Tisotumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei Teilnehmern mit r/mCC, die 1 oder 2 vorherige systemische Therapielinien für ihre rezidivierende oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Geeignete Teilnehmer werden entweder zu Tisotumab Vedotin 2,0 mg/kg alle 3 Wochen (Q3W) oder zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes randomisiert (wie im Abschnitt „andere Studienbehandlung“ vermerkt). Die Randomisierung wird nach Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 vs. 1), vorheriger Verabreichung von Bevacizumab (ja vs. nein), Region (USA, EU, sonstige) und vorheriger Verabreichung von Antikörpern gegen das Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) oder den Programmed Cell Death Liganden 1 (PD-L1) (ja vs. nein) stratifiziert. Die Bildgebung wird alle 6 Wochen (42 Tage  $\pm$  7 Tage) in den ersten 30 Wochen und danach alle 12 Wochen (84 Tage  $\pm$  7 Tage) durchgeführt, berechnet ab Zyklus 1 Tag 1 (Z1T1) der Verabreichung der Behandlung. Die Bildgebung muss bis zum Nachweis einer radiografischen Krankheitsprogression gemäß RECIST V1.1 gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt fortgesetzt werden. Der Überlebensstatus wird alle 60 Tage ( $\pm$  7 Tage) ab dem Tag der letzten Dosis der Studienbehandlung oder häufiger zum Zeitpunkt einer Datenbanksperre beurteilt.

Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC), bestehend aus externen, vom Studienteam des Sponsors unabhängigen Mitgliedern wird gebildet, um die Sicherheit der Teilnehmer an dieser Studie regelmäßig zu überwachen, die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus dieser Studie gemäß den geplanten Analysen zu überprüfen und dem Sponsor Empfehlungen zu geben.

### Einschlusskriterien:

- Alter  $\geq$  18 Jahre oder zum Zeitpunkt der Einwilligung als Erwachsener gemäß den örtlichen Vorschriften betrachtet.

- Rezidivierendes oder metastasiertes Zervixkarzinom mit Histologie eines Plattenepithelkarzinoms, Adenokarzinoms oder adenosquamösen Karzinoms und
- Auftreten einer Krankheitsprogression während oder nach der Behandlung mit dem Versorgungsstandard in Form einer systemischen Chemotherapie-Doublette oder einer platinbasierten Therapie (falls geeignet), die wie folgt definiert ist:
- Paclitaxel + Cisplatin + Bevacizumab **oder**
- Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab **oder**
- Paclitaxel+Topotecan/Nogitecan+Bevacizumab
- HINWEIS: In Fällen, in denen Bevacizumab nicht der Versorgungsstandard ist oder der Teilnehmer nicht für eine Behandlung mit Bevacizumab gemäß den lokalen Standards geeignet ist, ist eine vorherige Behandlung mit Bevacizumab nicht erforderlich.
- Erhalt 1 oder 2 vorheriger systemischer Behandlungsschemata für rezidivierendes und/oder metastasiertes Zervixkarzinom. Eine Chemotherapie, die im adjuvanten oder neoadjuvanten Umfeld oder in Kombination mit einer Strahlentherapie verabreicht wird, sollte nicht als systemisches Behandlungsschema gewertet werden. Eine Monotherapie mit Pembrolizumab bei r/mCC-Karzinom gilt.
- Messbare Krankheit gemäß RECIST V1.1, beurteilt durch den Prüfarzt.
- ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 vor der Randomisierung.
- Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten.

### **Hauptausschlusskriterien:**

- Primäre neuroendokrine, lymphatische, sarkomatoide oder andere Histologien, die nicht als Teil der oben genannten Einschlusskriterien erwähnt wurden.
- Vorkommen klinisch signifikanter Blutungsprobleme oder -risiken. Dazu gehören bekannte frühere oder aktuelle Gerinnungsdefekte, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen; diffuse alveoläre Hämorrhagie durch Vaskulitis; bekannte Blutungsdiathese; anhaltende schwere Blutung; Trauma mit erhöhtem Risiko für lebensbedrohliche Blutungen oder anamnestische bekannte schwere Kopfverletzungen oder intrakranielle Operationen innerhalb von 8 Wochen vor Aufnahme in die Studie.
- Vorgeschichte einer intrazerebralen arteriovenösen Fehlbildung, eines zerebralen Aneurysmas oder eines Schlaganfalls (eine transitorische ischämische Attacke > 1 Monat vor dem Screening ist zulässig).
- Aktive Augenoberflächenerkrankung oder anamnestische bekannte Konjunktivitis mit Vernarbungen oder entzündliche Erkrankungen, die den Teilnehmer für eine Konjunktivitis mit Vernarbungen prädisponieren (z. B. Wagner-Syndrom, atopische Keratokonjunktivitis, Autoimmunerkrankung, die die Augen betrifft), okuläres Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse,

Schleimhautpemphigoid und Teilnehmer mit penetrierenden Augentransplantaten. Katarakte allein sind kein Ausschlusskriterium.

- Größere Operation innerhalb von 4 Wochen oder kleinere Operation innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung.
- Periphere Neuropathie  $\geq$  Grad 2.
- Jegliche vorherige Behandlung mit Monomethyl-Auristatin-E-(MMAE)-haltigen Medikamenten.

**Anzahl der Teilnehmer:** Etwa 482 Teilnehmer werden in die Studie randomisiert.

**Interventionsgruppen und Dauer:**

**Prüfpräparat:** Tisotumab Vedotin 2,0 mg/kg alle 3 Wochen

**Vergleichspräparat(e):** Nach Wahl des Prüfarztes, eine der folgenden Optionen:

- Topotecan 1 oder 1,25 mg/m<sup>2</sup> intravenös (i.v.) an Tag 1 bis 5, alle 21 Tage
- Vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 und 8, alle 21 Tage
- Gemcitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 und 8, alle 21 Tage
- Irinotecan 100 oder 125 mg/m<sup>2</sup> i.v. wöchentlich für 28 Tage, alle 42 Tage
- Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1 alle 21 Tage

**Dosisänderungen:** Die Dosis einer Person kann basierend auf behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen modifiziert werden.

**DMC:** Ja