



TEDOVA / AGO-OVAR 2.41

Deutsche SYNOPSE V4F 2023-01-03

ALLGEMEINE INFORMATIONEN	
TITEL	Randomisierte Phase II Studie zum Vergleich eines neo-epitope basierten Vakzin OSE2101 (TEDOPI®) +/- anti-PD1 (Pembrolizumab) versus supportiver Therapie/Beobachtung in der Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit platin-sensitiven Ovarialkarzinom-Rezidiv und kontrollierter Erkrankung nach platinbasierter Chemotherapie.
STUDIENDESIGN	Multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie, bei der die Best Supportive Care (BSC) Strategie in einem 1:1:2 randomisierten Vergleich mit OSE2101 und mit OSE2101+Pembrolizumab in der Erhaltungstherapie untersucht wird.
INDIKATION	Patientinnen, nach einem platinsensitiven Ovarialkarzinom-Rezidiv und vorangegangener abgeschlossener platinhaltiger Therapie (1-2 Therapielinien, Chemotherapie, Bevacizumab, PARP-Inhibitor) in Remission (CR, PR oder SD nach RECIST1.1). Einschluss ist auch möglich, wenn Bevacizumab aus medizinischen Gründen kontraindiziert, bzw. wenn ein PARP-Inhibitor aufgrund non-Response nicht indiziert war. - Positiver HLA-A2 Phänotyp – Randomisierung (1:1:2) Negativer HLA-A2 Phänotyp - Observation (4 Jahre)
STUDIENIDENTIFIKATION	EudraCT-Nr. 2020-004364-25 Sponsor-Nr. GINECO-OV244b / ENGOT-ov58
SPONSOR	ARCAGY-GINECO
In Deutschland Durchführung via	AGO Research GmbH, Kaiser-Friedrich-Ring 71, 65185 Wiesbaden
INTERNATIONALER STUDIENLEITER	Dr. Alexandra LEARY, Villejuif, Frankreich
Leiter der klinischen Prüfung (LKP) in Deutschland	Prof. Dr. med. Frederik MARMÉ, Mannheim
TEILNEHMENDE GRUPPEN	GINECO (Frankreich), AGO Studiengruppe (Deutschland), BGOG (Belgien)
ZENTREN	ca. 35 Zentren international Deutschland 7 Zentren



STUDIENLAUFZEIT	
	<p>First Patient In (FPI): Q2/2021</p> <p>Enrolment 24 Monate</p> <p>Last Patient Last Visit (LPLV): Q2/2025 (geschätzt, Ereignis-getriggert)</p> <p>End of Study: Q2/2025</p> <p>Clinical Study Report (CSR): Q4/2025</p>
STUDIENZIELE	
<p><u>Primäre Zielsetzung</u></p>	<p>Nutzenevaluierung von OSE2101 allein oder in Kombination mit einem PD-Inhibitor nach einer platinbasierten Chemotherapie bei rezidiviertem Eierstockkrebs hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST 1.1.</p>
<p><u>Sekundäre Zielsetzung</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der besten Gesamtansprechrates bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST 1.1 zum Zeitpunkt der Randomisierung. • Beurteilung des Sicherheitsprofils nach NCI-CTCAE v5.0 • Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Treatment, TFST) • Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Treatment, TSST) • Beurteilung der Gesamtüberlebenszeit (OS)
<p><u>Exploratorische Studienziele</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung von umfassenden multiplexen Immunprofilen • Untersuchung prädiktiver Biomarker hinsichtlich OSE 2101 Benefit beim Ovarialkarzinom (z.B. TP53-Mutation, BRCA 1/2-Mutationen) • Beurteilung des Behandlungseffektes in Bezug auf PFS und OS in Abhängigkeit der PDL1-Expression • Untersuchung der Cytotoxischen T-Lymphozyten-Antwort gegen Neoepitope • Bewertung des klinischen Ergebnisses (PFS und OS) bei HLA-A2-negativen Patienten • Beobachtung der Evolution der in der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) identifizierten Mutationen, und die Korrelation mit Wirksamkeitsendpunkten

METHODIK	
FALLZAHLBERECHNUNG/ STATISTIK	<p>Es werden drei (3) einseitige Log-Rank-Tests in einer vorgegebenen Sequenz betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • H1: C (OSE2101+Pembrolizumab) vs A (BSC) • H2: C (OSE 2101+Pembrolizumab) vs B (OSE2101) • H3: B gegen A <p>Fehlertyp I $\alpha=5\%$, Fehlertyp II $\beta=10\%$. Die Tests sind einseitig geplant.</p> <p>Die Fallzahlkalkulation ist mit einer 90%ige Power für den ersten Test (H1) berechnet, um eine Verbesserung des PFS mit einer HR von 0,57 zu detektieren (medianer Anstieg des PFS von 4 Monaten auf 7 Monate unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung des PFS), bei einer Ungleichgewichtsrandomisierung von 2:1. Die Fallzahl in Arm B wurde gleich dem im Arm A (Kontrolle) berechnet.</p> <p>Es werden insgesamt 121 Ereignisse (Progression oder Todesfälle) benötigt, um den ersten Test nach H1 durchzuführen. Unter der Annahme, dass die Rekrutierung in 2 Jahren abgeschlossen ist und jede Patientin mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wird, müssen 180 Patientinnen zwischen Arm A (nA=45), B (nB=45) und C (nC=90) randomisiert werden, um diese Ereignisse zu beobachten.</p> <p>Mit 45 in den Monotherapie-Arm eingeschlossenen Patientinnen wird eine 78%ige Power mit einer HR von 0,57 gegenüber dem Best Supportive Care (BSC) Arm erwartet.</p>
EINSCHLUSSKRITERIEN	<ol style="list-style-type: none"> 1) Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung für die Studie. Patientin ist bereit und in der Lage, die Anforderungen des Protokolls zu erfüllen, einschließlich: <ol style="list-style-type: none"> a. HLA-A2-Phänotypbestimmung mittels Gentest (Blut) b. Teilnahme an der translationalen Forschung bei positivem HLA-A2 c. Autorisierung für Langzeit-Follow-up bei negativem HLA-A2 2) Histologisch nachgewiesener nicht-muzinöser-epithelialer Eierstockkrebs 3) Positiver HLA-A2-Phänotyp

- 4) Alter \geq 18 Jahre
- 5) Allgemeinzustand nach ECOG 0-1
- 6) Klinisch oder radiologisch aufgetretenes Rezidiv eines platinsensitiven Ovarialkarzinoms ungeachtet der Anzahl der vorangegangenen Linien einer platinbasierten Chemotherapie, sofern jede vorangegangene Linie die Kriterien der Platinsensitivität erfüllt. Diese sind wie folgt definiert: komplettes Ansprechen (CR), partielles Ansprechen (PR) oder stabile Erkrankung (SD) nach RECIST 1.1 am Ende einer platinbasierten Chemotherapie. Die Patientin muss mindestens 4 Platininfusionen in der letzten Linie einer platinbasierten Chemotherapie erhalten haben
- 7) Vorbehandlung mit einem PARP-Inhibitor, oder nicht geeignet für PARPi (d.h. nicht Einschlussfähig aufgrund fehlender Response (CR oder PR) auf die Chemotherapie)
- 8) Vorherige Therapie mit Bevacizumab, oder mit Kontraindikation zu Bevacizumab (z.B. arteriell-thromboembolischen Ereignissen, Darmperforation in der Vorgeschichte, sonstige Kontraindikationen gemäß Fachinformation)
- 9) Vorangegangene Behandlung der Patientin mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI), wie z. B. Anti-PD-(L)1- oder Anti-CTLA-4-Antikörper, und hatte einen Rückfall nach ICI ohne begleitende Chemotherapie für mindestens 6 Monate (als Behandlung oder Erhaltungstherapie)
- 10) Die Randomisierung muss innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Chemotherapie erfolgen
- 11) Adäquate Organfunktion
Adäquate Knochenmarkfunktion:
Leukozyten (WBC) \geq 3000/ mm³

Neutrophile $\geq 1500/ \text{mm}^3$

Thrombozyten $\geq 1500/ \text{mm}^3$ (ohne vorangegangener Transfusion innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung)

Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ (ohne vorangegangener Transfusion innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung)

Adäquate andere Organfunktionen:

ALT und AST $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, ohne Lebermetastasen,
wenn Lebermetastasen vorhanden sind $\leq 5,0 \times \text{ULN}$

Gesamtbilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (außer Gilbert-Syndrom: $< 3,0 \text{ mg/dL}$)

Serumkreatinin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ oder Kreatinin-Clearance (CrCl), $\geq 40 \text{ ml/min}$ (gemessen mit der Cockcroft-Gault-Formel nachstehend):

Bei Frauen CrCl =
$$\frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) \times \text{Gewicht in kg} \times 0.85}{72 \times \text{Serum-Kreatinin in mg/dl}}$$

- 11) Archiviertes oder (wenn möglich) frisches Tumorgewebe muss für die Auswertung relevanter Biomarker zur Verfügung stehen. Formalin Fixed Paraffin-Embedded (FFPE)-Block bevorzugt, oder mindestens 30 ungefärbte FFPE-Objektträger eines archivierten Blocks erforderlich.
- 12) Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 72 Stunden vor Behandlungsbeginn einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest vorweisen, und während des Behandlungszeitraums und für mindestens 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden
- 13) Erklärte Bereitschaft zur Einhaltung aller Studienabläufe und Verfügbarkeit für die Dauer der Studie
- 14) Für Länder, auf die dies zutrifft, gilt:
Eine Patientin hat Anspruch auf eine Randomisierung in diese Studie, wenn sie entweder einer Sozialversicherungskategorie angehört oder von einer solchen begünstigt wird.

AUSSCHLUSSKRITERIEN

- 1) Patientinnen mit Kontraindikationen für Immuntherapien
- 2) Laufende Immuntherapie (Checkpoint-Inhibitoren, Antigen-Immuntherapie, die studienbegleitend fortgesetzt werden soll)
- 3) Verwendung eines der folgenden immunmodulatorischen Substanzen innerhalb von 30 Tagen vor erster Dosis des Studienmedikaments:
 - Systemische Kortikosteroide (in einer Dosis von mehr als 10 mg/Tag, äquivalent Prednison); wenn systemische Kortikoide verwendet werden, muss das Kortikoid mindestens 7 Tage vor Beginn der Studienbehandlung abgesetzt werden
 - Interferone
 - Interleukin
 - Lebendimpfstoffe

Hinweis: Beispiele für Lebendimpfstoffe sind unter anderem: Masern, Mumps, Röteln, Varizellen/Zoster, Gelbfieber, Tollwut, BCG (Tuberkulose) und Typhusimpfung. Influenza-Impfstoffe sind im allgemeinen abgetötete Viren und sind wie andere abgetöteten Impfstoffe erlaubt, sofern sie mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht werden. Intranasale Influenza-Impfstoffe (z.B. FluMist®) sind abgeschwächte Lebendimpfstoffe und sind daher nicht erlaubt.

- 5) Vorherige Anti-Krebsimpfstoff-Therapie
- 6) Patientin, die zum Zeitpunkt des Einschlusses für eine zytoreduktive Operation in Frage kommt
- 7) Patientinnen mit klinischer, radiologischer oder biologischer Progression (nach GCIG Kriterien) zum Ende der letzten Chemotherapie
- 8) Vorherige Strahlentherapie innerhalb der letzten 2 Wochen vor erster Studienintervention. Patientinnen müssen sich von allen strahlenbedingten Nebenwirkungen erholt haben, keine Kortikosteroide benötigen, und dürfen keine strahlenbedingte Pneumonitis gehabt haben. Bei palliativer Bestrahlung (\leq 2 Wochen der Bestrahlung) von nicht-ZNS-Erkrankungen, ist eine einwöchige

Karenz erlaubt.

- 9) Patientinnen mit aktiver Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat (d.h. Verwendung von krankheitsmodifizierenden Substanzen, Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva). Eine Ersatztherapie (z.B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz usw.) gilt nicht als Form der systemischen Behandlung und ist zulässig.
- 10) Anamnese von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie und damit verbundenen Symptomen wie Nesselsucht und Atembeschwerden nach der Verabreichung von Impfstoffen, oder bekannte Überempfindlichkeit, insbesondere gegen Bestandteile des Studienimpfstoffes.
- 11) Anamnestisch bekannte andere bösartige Erkrankungen (mit Ausnahme von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oder Carcinoma in situ der Zervix, oder andere in situ-Karzinome die als geheilt gelten), es sei denn, die Patientin ist seit mindestens 5 Jahren ohne Erkrankung.
- 12) Immunabwehrschwäche (Patientinnen mit HIV, immunsuppressiver Behandlung, hämatologischen Malignomen, und vorheriger Organtransplantation).
- 13) Anamnese einer (nicht-infektiösen) Pneumonitis/interstitiellen Lungenerkrankung, oder eine aktuelle Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung, die eine Steroid-Behandlung erfordert.
- 14) Anamnese einer chronischen Hepatitis, nachgewiesen durch:
 - Positiver Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen
 - Positiver Test auf qualitative Hepatitis-C-Viruslast (mittels Polymerase-Kettenreaktion [PCR])

Hinweis: Patientinnen mit positiven Hepatitis-C-Antikörpern und negativ-quantitativer Hepatitis C durch PCR, sind geeignet. Eine abgeschlossene Hepatitis-A-Virus-Infektion in der Anamnese ist kein Ausschlusskriterium

- 15) Unkontrollierte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf eine der folgenden:
- Myokardinfarkt oder Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke innerhalb der letzten 6 Monate
 - Unkontrollierte Angina pectoris innerhalb der letzten 3 Monate
 - Anamnese einer anderen klinisch signifikanten Herzerkrankung (z.B. Kardiomyopathie, kongestive Herzinsuffizienz mit einer New York Heart Association Klassifikation III-IV, Perikarditis, signifikanter Perikarderguss oder Myokarditis)
 - Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen in der Anamnese (z.B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de pointes)
 - korrigiertes QT-Intervall für die Herzfrequenz nach der Fridericia-Formel (QTc F) Verlängerung > 480 msec
 - kardiovaskuläre Erkrankungen die eine tägliche Sauerstofftherapie indizieren
- 16) Patientinnen mit bekannten oder bei Verdacht auf ZNS-Metastasen, oder unbehandelte ZNS-Metastasen sind ausgeschlossen. Patientinnen mit kontrollierten Hirnmetastasen werden jedoch zur Teilnahme zugelassen. Kontrollierte Hirnmetastasen sind definiert als keine radiologische Progression für mindestens 4 Wochen nach Bestrahlung und/oder chirurgischer Behandlung (oder 4 Wochen Beobachtung, wenn keine Intervention klinisch indiziert ist) und absetzen von Steroiden für mindestens 2 Wochen, sowie keine neuen oder progressiven neurologischen Zeichen und Symptomen.
- 17) Jede größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor der Verabreichung des Studienmedikaments. Die Patientinnen müssen sich von den Auswirkungen einer größeren Operation oder einer signifikanten traumatischen Verletzung mindestens 14 Tage vor dem Datum der Randomisierung erholt haben.
- 18) Patientinnen mit schwerer Überempfindlichkeit (Grad 3 oder höher) gegen Pembrolizumab und/oder einen der Hilfsstoffe (siehe IB für eine Liste der Hilfsstoffe).

- 19) Patientinnen, die eine aktive Infektion haben, welche eine systemische Therapie erfordert.
- 20) Jeder akute medizinische Zustand, der nach Meinung des Prüfers das Beobachtungsvermögen zur Beurteilung der Sicherheit oder Aktivität der Impfstoffbehandlung der Studie beeinträchtigen könnte
- 21) Jeglicher geistige oder psychiatrische Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Fähigkeit zur Einhaltung des Prüfplans beeinträchtigen könnte
- 22) Lebenserwartung von weniger als 12 Wochen
- 23) Schwangere oder stillende Frauen
- 24) Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

BEHANDLUNGSSCHEMA

Intervention

Arm A: Beobachtung/beste supportive Therapie

oder

Arm B: OSE2101-Impfstoff (SC) alle 3 Wochen bis Woche 18, dann alle 6 Wochen bis Woche 48, dann alle 12 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Unverträglichkeit, Rücknahme der Einwilligung der Patientin, oder bis zu 2 Jahren*

oder

Arm C: OSE2101-Impfstoff(SC) nach dem Schema in Arm B **plus Pembrolizumab (IV)** alle 6 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bei Unverträglichkeit, Rücknahme der Einwilligung der Patientin, oder bis zu 2 Jahren*

*Auch nach einer objektiven radiologischen Krankheitsprogression kann die Studienbehandlung bis zu 2 Jahre fortgesetzt werden, solange die Patientinnen nach Einschätzung des Prüfers einen klinischen Nutzen haben. Sollte der Prüfer der Meinung sein, dass die Patientin auch über die 24 Monate hinaus einen klinischen Benefit durch die OSE2101 Studienbehandlung hat, wird er den Sponsor kontaktieren. Prüfarzt und Sponsor werden die Möglichkeiten zur Fortsetzung der Therapie diskutieren.

Beschreibung der Studienabläufe

Screening-Phase:

Screening-Untersuchungen sollen innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung stattfinden, um die allgemeine Eignung der Patientin zu beurteilen.

- Vollständige körperliche Untersuchung einschließlich ECOG Status, Vitalparameter, Symptome
- Laboruntersuchungen (Hämatologie, Biochemie, Gerinnung, TSH/T3/T4, CA125, Troponin)
- Schwangerschaftstest
- EKG
- und Echokardiographie oder MUGA Scan
- Bildgebende Beurteilung
- Tumor-Proben
- Blutproben für die translationale Forschung (PBMCs und ctDNA)
nur in Frankreich

Behandlungsphase:

- Körperliche Untersuchung, Vitalparameter, ECOG Status
- Laboruntersuchungen (Hämatologie, Biochemie, Gerinnung)
- Serum- oder Urinschwangerschaftstest (für Patientinnen im gebärfähigen Alter)
- CA125 und TSH/T3/T4, Troponin (wird alle 6 Wochen durchgeführt)
- EKG
- und Echokardiographie oder MUGA Scan (wenn klinisch indiziert)
- Verabreichung der Studienmedikation
- Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikationen
- Bildgebende Beurteilung (wird alle 12 Wochen durchgeführt)
- Blutproben für die translationale Forschung (PBMCs und ctDNA)
nur in Frankreich

Ende der Behandlung/Safety Follow-Up:

- Körperliche Untersuchung, Vitalparameter, ECOG
- Laboruntersuchungen (Hämatologie, Biochemie, Gerinnung, TSH/T3/T4, CA125, Troponin)
- Serum- oder Urinschwangerschaftstest (für Patientinnen im gebärfähigen Alter)
- EKG
- und Echokardiographie oder MUGA Scan (wenn klinisch indiziert)
- Bildgebende Beurteilung
- Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikationen
- Blutproben für die translationale Forschung (PBMCs und ctDNA)
wenn Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von Progression

nur in Frankreich

Nachbeobachtung des Krankheitsverlaufs (für Patientinnen, die während der Behandlungsphase keinen Progress hatten):

- Bildgebende Beurteilung
- Troponin 12 Wochen nach Behandlungsende
- Neue Anti-Krebs-Therapie
- Blutproben für die translationale Forschung (PBMCs und ctDNA) bei Progression (*nur in Frankreich*)
- Nachverfolgung nicht beendeter, unerwünschte Ereignisse

Beobachtende Nachverfolgung (nach Progression)

- Patientenstatus
- Todesursache (falls zutreffend)
- Datum der Progression (falls zutreffend)
- Troponin 12 Wochen nach Behandlungsende
- Neue Anti-Krebs-Therapie
- Nachverfolgung nicht beendeter, unerwünschte Ereignisse

Besonderheit

Die Patientinnen sind 24 Stunden nach Verabreichung der ersten drei Dosen des Prüfpräparats OSE210 stationär zu überwachen.

Der Fokus der Überwachung liegt hier auf den Anzeichen und Symptomen des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS).

Patientinnen werden darüber informiert, dass Symptome wie grippeähnliches Syndrom, Unwohlsein, Fieber sowie niedriger Blutdruck möglicherweise auch erst nach mehr als 24 Stunden nach der Injektion auftreten können und eine Kontaktaufnahme mit dem Prüfarzt erforderlich machen können.



Untersuchungszeitraum	Zeitpunkte	ArmA BSC		ArmB OSE2101		ArmC OSE2101+ PEMBRO		Ende der Behandlung	Folgebesuch bis	
		Alle 3 Wochen bis W18	Alle 6 Wochen (ab W18 bis Ende der Behandlung)	Alle 3 Wochen bis W18	Alle 6 Wochen (von W18 bis Ende der Behandlung)	Alle 3 Wochen bis W18	Alle 6 Wochen (von W18 bis Ende der Behandlung)	Safety Follow-Up Visit ¹⁸	Fortschreiten der Erkrankung (wenn die Behandlung außerhalb der Studie vor dem RECIST PD liegt)	FollowUP Alle 12 Wochen ¹⁹
Zeitpunkte	28d	+/- 3 d	+/-3 d	+/- 3 d	+/-3 d	+/-3 d	+/-3 d		+/-14 d	+/-14 d
Einwilligung ¹	√									
HLA-A2-Phänotypisierung (Blutprobe) mandatory	√ ²									
Einschluss- / Ausschlusskriterien	√									
Randomisierung	√									
Tumorproben ³	√									
Anamnese ⁴	√									
Körperliche Untersuchung, Vitalzeichen ⁵ , ECOG	√	√ ₁₂	√ ₁₆	√	√ ₁₆	√	√	√		
Hämatologie ^{6,7}	√	√ ₁₂	√ ₁₆	√	√ ₁₆	√	√	√		
Gerinnung ^{6,8}	√	√ ₁₂	√ ₁₆	√	√ ₁₆	√	√	√		
Biochemie ^{6,9}	√	√ ₁₂	√ ₁₆	√	√ ₁₆	√	√	√		
TSH-Funktionen ^{6,10}	√	√ ₁₂	√ ₁₆	√	√ ₁₆	√	√	√		
Serum oder Urin Schwangerschaftstest ¹¹	√			√ ₂₀	√ ₂₀	√ ₂₀	√ ₂₀	√ ₂₀		
Troponin	√	alle 6 Wochen		alle 6 Wochen		alle 6 Wochen		√ ₂	12 Wochen nach Behandlungsende	
CA-125 ¹²	√	√ ₁₂	√	√ ₁₂	√	√ ₁₂	√	√		
PBMC-Proben*										
ctDNA-Proben*										
EKG ^{6,14}	√	falls klinisch indiziert		falls klinisch indiziert		falls klinisch indiziert		√		
Echokardiographie oder MUGA Scan	√	falls klinisch indiziert		falls klinisch indiziert		falls klinisch indiziert		falls klinisch indiziert		
CT-Untersuchung (Thorakal-Bauch-Becken) ¹⁵	√	-----								
OSE2101				√	√ ₁₆	√	√ ₁₆			
Pembrolizumab						√ ₁₂	√			
Unerwünschte Ereignisse		√ ₁₇	√ ₁₇	√	√ ₁₇	√	√	√ ₂₁	√ ₂₁	√ ₂₁
Begleitende Behandlungen	√	√ ₁₇	√ ₁₇	√	√ ₁₇	√	√	√		
Neue Anti-Krebs-Behandlung									√	√
Gesamtüberleben										√

¹ Die Einverständniserklärung muss vor Beginn jeglicher Studienuntersuchung unterzeichnet sein

² Kann jederzeit vor dem Einschluss, nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfolgen, jedoch mindestens 15 Tage vor der Randomisierung

³ FFPE-Archivtumorproben oder mindestens 30 frisch geschnittene, ungefärbte Objektträger aus der letzten Operation

⁴ Medizinische & operative Anamnese einschließlich der primären Erkrankung der Patientin (Hintergrund und Progress), Vortherapien

⁵ Vitalparameter umfassen Körpergewicht, Blutdruck, Temperatur

⁶ Nicht zu wiederholen, wenn der Test innerhalb einer Woche vor Beginn der Behandlung durchgeführt wurde

⁷ Hämoglobin, Thrombozyten, RBC, WBC, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Basophile, Eosinophile

⁸ Prothrombinzeit (PT) INR, PTT (TP; nur TCA)

⁹ Nüchtern Glukose, Harnstoff, Kreatinin, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase, GGT, Lactat Dehydrogenase (LDH), Gesamtbilirubin, Natrium, Kalium, Kalzium, Gesamtprotein, Harnsäure, Albumin

¹⁰ TSH, wenn TSH abnormal freies T3 und T4

¹¹ Innerhalb von 72 Stunden vor Beginn der Behandlung durchzuführen

¹² Wird alle 6 Wochen durchgeführt

¹³ Wird bei Progression durchgeführt

¹⁴ Wiederholung, wenn klinisch indiziert

¹⁵ Wird alle 12 Wochen durchgeführt, unabhängig vom Randomisierungsarm bis RECIST 1.1 Progression

¹⁶ Durchzuführen an Tag 1 alle 12 Wochen von W48 bis zum Ende der Behandlung

¹⁷ Per Telefonkontakt in Woche 3 / 9 / 15 / 54 / 66 / 78

¹⁸ Muss innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments durchgeführt werden

¹⁹ Wird alle 12 Wochen nach der letzten Dosierung durchgeführt

²⁰ Soll nur bei Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt werden

²¹ Alle schwerwiegende und/oder nicht schwerwiegende AEs, die zum Zeitpunkt des Absetzens der Behandlung andauern oder während der festgelegten Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen auftreten, müssen nachuntersucht werden (gemäß Abschnitt 6.4).

*PBMC und ctDNA-Proben werden nur in Frankreich durchgeführt