

Prüfplannummer IMGN853-0421

### **1. Nummer der klinischen Studie und vollständiger Titel der Studie**

2022-501606-35-00 - Eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie zu Mirvetuximab Soravtansine in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zu Bevacizumab allein als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit FR $\alpha$ -hohem, rezidivierendem, platin sensitivem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, bei denen es nach einer platinbasierten Zweitlinien-Chemotherapie plus Bevacizumab nicht zu einer Progression der Erkrankung gekommen ist (GLORIOSA).

### **2. Begründung**

Mirvetuximab Soravtansine (MIRV) ist ein in der Erprobung befindliches Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit einem monoklonalen Anti-Folat-rezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-Antikörper, der mit einer zytotoxischen Nutzlast verbunden ist.

Trotz der jüngsten Verbesserungen der Behandlungsergebnisse bei Ovarialkarzinom mit der Einführung von Erhaltungstherapien, erleiden die meisten Patientinnen ein Krankheitsrezidiv (Armstrong 2021). Das rezidivierende platin sensitive Ovarialkarzinom (platinum-sensitive ovarian cancer, PSOC), das mindestens 6 Monate nach der letzten Platindosis erneut auftritt, wird in der Regel erneut mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt, und zwar entweder mit einer platinbasierten Doublette oder einer platinbasierten Doublette plus Bevacizumab (Triplet-Therapie), gefolgt von Bevacizumab (BEV) als Einzelwirkstoff. Diese Behandlungsschemata umfassen ungefähr 60 % aller Behandlungen in diesem Setting (Flatiron 2021).

Dieses Studiendesign basiert auf den Sicherheitsdaten der Phase I (IMGN853-0401) und den Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der Phase Ib/II (IMGN853-0402), die das Potenzial für eine klinisch bedeutsame ORR (69 %), ein medianes PFS (13,3 Monate) und eine mediane DOR (12,7 Monate) bei PSOC-Patientinnen mit hoher FR $\alpha$ -Expression unter MIRV plus BEV zeigten. Die Studie 0402 zeigte auch eine vielversprechende klinische Aktivität nach einer platinbasierten Doublette bei PSOC-Patientinnen, die während oder nach einer PARPi-Erhaltungstherapie in der Erstlinie ein Rezidiv erlitten. Die Kombination von MIRV und BEV sollte als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit PSOC mit hoher FR $\alpha$ -Expression, bei denen es nach einer Zweitlinien-Triplett-Therapie zu keiner Krankheitsprogression kam, weiter erforscht werden.

### **3. Zielsetzung**

Das primäre Ziel dieser Studie ist der Vergleich des vom Prüfarzt nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) beurteilten progressionsfreien Überlebens (progression free survival, PFS) nach platinbasierter Chemotherapie plus Bevacizumab (Dreifachtherapie) und randomisierter Zuweisung zur Erhaltungstherapie mit MIRV (Mirvetuximab Soravtansine) plus Bevacizumab (Arm 1) gegenüber Bevacizumab allein (Arm 2).. Zusätzliche Zielsetzungen sind die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit und andere Wirksamkeitsparameter von MIRV plus BEV im Vergleich zu BEV allein in der Erhaltungstherapie für PSOC.

### **4. Endpunkte der Hauptstudie**

Der primäre Endpunkt ist das PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Beurteilung der fortschreitenden Erkrankung (Progressive Disease, PD) durch den Prüfarzt oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Das PFS wird ebenfalls von einer verblindeten, unabhängigen, zentralen Prüfstelle (blinded independent central review, BICR) als Empfindlichkeitsanalyse beurteilt.

### **5. Sekundäre Endpunkte der Studie**

Sekundäre Endpunkte, gemessen über die Studiendauer (bis zu 7 Jahre): Gesamtüberleben (overall survival, OS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod; behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse; zweites PFS (PFS2) als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression der Erkrankung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt; objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung bei der Randomisierung; Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) bei Patientinnen, die unter der Triplett-Therapie ein bestätigtes bestes Gesamtansprechen (complete response, CR) oder teilweisem Ansprechen (partial response, PR) erreichten; krankheitsfreies Überleben (disease-free survival, DFS) bei Patientinnen ohne messbare Erkrankung bei der Randomisierung; Serum-Krebsantigen(Cancer Antigen, CA)-125-Ansprechraten; Beurteilung der von Patientinnen berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (quality of life, QOL) anhand der EQ-5D-5L- und NFOSI-18-Fragebogen.

### **6. Studiendesign**

Es handelt sich um eine randomisierte, offene klinische Studie, bei der geeignete Teilnehmerinnen bis zur Progression der Erkrankung behandelt und danach hinsichtlich des Überlebens nachbeobachtet werden.

## Prüfplannummer IMGN853-0421

Um den Zugang zu ermöglichen, können die Patientinnen auf zwei Arten in die Studie aufgenommen werden: (1) vor Beginn (Run-In) oder (2) während/nach Abschluss der platinbasierten Zweitlinien-Triplett-Therapie.

Alle Patientinnen werden vor dem Screening auf hohe FR $\alpha$ -Expression untersucht. Patientinnen, die für eine Triplett-Therapie im Rahmen der Studie in Frage kommen (*Run-In-Patientinnen*), erhalten ein Triplett-Schema, das 6 Zyklen umfasst, bestehend aus Carboplatin und Bevacizumab, das entweder mit Paclitaxel, Gemcitabin oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) verabreicht wird. Nur diejenigen Run-In-Patientinnen, die mindestens 4 Zyklen der Triplett-Therapie absolviert haben und bei denen es nicht zu einer Progression ihrer Krebserkrankung kam, werden für die Erhaltungstherapie randomisiert; die anderen werden nach einem Besuchstermin zur Sicherheitsnachbeobachtung aus der Studie ausscheiden. Geeignete Patientinnen, die am Ende ihrer Standard-Triplett-Therapie gescreent wurden, werden direkt zur Erhaltungstherapie randomisiert.

Hohe FR $\alpha$ -Expression wird mithilfe des Ventana FOLR1[FOLR1 1-2.1]-RxDx-Assays definiert, wobei FR $\alpha$ -hoch als  $\geq 75\%$ ige Tumorfärbung mit einer Intensität von  $\geq 2+$  (PS2+) definiert ist. Die Randomisierung erfolgt nach vorheriger Exposition gegenüber einem Poly(ADP-Ribose)-Polymerase(PARP)-Inhibitor, Bevacizumab-Exposition vor der Triplett-Therapie und dem besten Gesamtansprechen nach RECIST 1.1 nach der Triplett-Therapie (CR vs. PR vs. Stabile Erkrankung [stable disease, SD]). Die Patientinnen werden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhalten entweder MIRV plus Bevacizumab (Arm 1) oder Bevacizumab allein (Arm 2).

## 7. Studienpopulation

Teilnahmeberechtigt sind erwachsene Patientinnen mit platin sensitivem, hochgradigem epithelalem Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom oder Eileiterkarzinom mit hoher FR $\alpha$ -Expression, die  $\geq 6$  Monate nach einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie rezidiviert sind. Die Patientinnen müssen für eine platinbasierte Zweitlinien-Triplett-Therapie (einschließlich Bevacizumab) geeignet sein oder diese abgeschlossen haben. Bei der Aufnahme in die Studie muss der Nachweis eines Keimbahn- oder somatischen Tumor-Brustkrebs-Suszeptibilitätsgens (BRCA) erbracht werden, und BRCA-positive Patientinnen müssen zuvor einen PARP-Inhibitor erhalten haben.

## 8. Interventionen

Die Triplett-Therapie für Run-in-Patientinnen umfasst 4 bis 8 Zyklen eines der folgenden Behandlungsschemata: 1) Carboplatin (Fläche unter der Kurve, area under the curve [AUC]5), Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) und Bevacizumab (15 mg/kg), verabreicht alle 21 Tage; 2) Carboplatin (AUC5) und PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) alle 28 Tage in Kombination mit Bevacizumab (10 mg/kg), verabreicht an Tag 1 und Tag 15 jedes 28-tägigen Zyklus, oder 3) Carboplatin (AUC4) und Bevacizumab (15 mg/kg), verabreicht alle 21 Tage in Kombination mit Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>) an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-tägigen Zyklus.

Nach Abschluss der Triplett-Therapie kommen die Patientinnen für eine Randomisierung in Frage, sofern keine Progression der Erkrankung eingetreten ist. Patientinnen, die in Arm 1 (MIRV plus BEV) randomisiert wurden, erhalten 6 mg/kg MIRV basierend auf dem angepassten idealen Körpergewicht und 15 mg/kg Bevacizumab an Tag 1 alle 3 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Patientinnen, die in Arm 2 (Bevacizumab allein) randomisiert wurden, erhalten alle 3 Wochen 15 mg/kg Bevacizumab bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Patientinnen, die MIRV erhalten, wenden zur Abschwächung der okularen Toxizität prophylaktisch befeuchtende Augentropfen an.

Studienbezogene diagnostische und Überwachungsmaßnahmen umfassen die Entnahme von archiviertem oder frischem Tumorgewebe (Prä-Screening), körperlichen Untersuchungen, routinemäßige Blut- und Urinuntersuchungen, Blutentnahmen zu Forschungszwecken, Schwangerschaftstests, Fragebögen, EKG, CT/MRT-Aufnahmen und Augenuntersuchungen.

## 9. Eignung für die Studie

### Einschlusskriterien:

- Die Patientinnen müssen  $\geq 18$  Jahre alt sein.
- Die Patientinnen müssen einen Leistungsstatus nach den Kriterien der amerikanischen Krebsforschungsorganisation „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG-Status) von 0 oder 1 aufweisen.

Prüfplannummer IMGN853-0421

- Die Patientinnen müssen eine bestätigte Diagnose eines hochgradig-serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, primären Peritonealkarzinoms oder Eileiterkarzinoms aufweisen.
- Die Patientinnen müssen bereit sein, einen archivierten Tumorgewebeblock oder entsprechende Objektträger zur Verfügung zu stellen oder müssen sich einer Maßnahme unterziehen, um eine neue Biopsieprobe mithilfe eines medizinischen Routineeingriffs mit geringem Risiko für die immunhistochemische (IHC) Bestätigung einer hohen FR $\alpha$ -Expression (als „positiv“ berichtet) gemäß Definition durch den Ventana FOLR1-Assay zu gewinnen. Die Patientinnen müssen für die Teilnahme an der Studie eine FR $\alpha$ -Positivität von  $\geq 75\%$  der Färbung der Tumormembran mit einer Intensität von  $\geq 2+$  (PS2+) aufweisen.
- Für die Eignung ist eine vorherige BRCA-Testung am Tumor oder eine vorherige Keimbahntestung erforderlich. Sind diese Testungen zuvor nicht erfolgt, muss vor Aufnahme in die Studie eine Tumor- oder Keimbahntestung durchgeführt werden. Patientinnen, die somatisch oder in der Keimbahn positiv auf eine BRCA-Mutation getestet wurden, müssen zuvor eine Behandlung mit einem PARPi als Erhaltungstherapie nach einer Erstlinientherapie erhalten haben.  
Hinweis: Für die Stratifizierung ist eine lokale Tumor- oder Keimbahn-BRCA-Testung akzeptabel. Wenn die Patientin nicht getestet wurde, werden archivierte Tumorproben für die BRCA-Testung des Gewebes empfohlen. Alle Patientinnen, die zuvor eine PARPi-Erhaltungstherapie in der Erstlinie und/oder Bevacizumab erhalten haben, sind geeignet.
- Die Erkrankung der Patientinnen muss nach 1 Therapielinie (Erstlinie) mit einer platinbasierten Chemotherapie rezidiert sein und muss platinsensitiv sein (definiert als Progression später als 6 Monate nach der letzten Dosis einer primären Platintherapie).
- Die Patientinnen müssen für eine platinbasierte Zweitlinien-Triplet-Therapie geeignet sein, diese aktuell erhalten oder diese abgeschlossen haben (rezidivierendes PSOC).
- Nach Abschluss der Triplet-Therapie und vor der Randomisierung müssen die Patientinnen mindestens 4 und höchstens 8 Zyklen einer platinbasierten Zweitlinien-Triplet-Therapie erhalten haben; dies schließt mindestens 3 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie ein. Wenn die Anzahl der erhaltenen Zyklen aufgrund von Toxizität weniger als 6 beträgt, muss dies dokumentiert sein, und ein Zusammenhang zwischen der Toxizität und Bevacizumab muss als unwahrscheinlich eingestuft sein.  
Hinweis: Es sind mindestens 4 Zyklen Kombinations-Chemotherapie erforderlich. Wenn Carboplatin, Paclitaxel, Gemcitabin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) aufgrund von Toxizität abgesetzt wird, sind bis zu 4 zusätzliche Zyklen eines Einzelwirkstoffes in Kombination mit Bevacizumab akzeptabel, wenn dies angemessen dokumentiert ist.
- Nach Abschluss der Triplet-Therapie und vor der Randomisierung: Im Falle einer in Intervallen durchgeführten sekundären zytoreduktiven Operation dürfen die Patientinnen lediglich 2 Zyklen Bevacizumab erhalten haben, wenn dieses in Kombination mit den letzten 3 Zyklen einer platinbasierten Zweitlinien-Triplet-Therapie gegeben wurde. Wenn eine primäre zytoreduktive Operation vor der platinbasierten Zweitlinien-Triplet-Therapie durchgeführt wurde, müssen die Patientinnen nach ihrer Operation und vor der Randomisierung mindestens 3 Zyklen Bevacizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie erhalten haben.
- Die Patientinnen erhalten entweder (nach Wahl des Prüfarztes) Paclitaxel, Gemcitabin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin als Begleittherapeutikum für die platinbasierte Zweitlinien-Therapielinie, müssen dieses aktuell erhalten oder müssen dieses erhalten haben.
- Nach Abschluss der Triplet-Therapie und vor der Randomisierung müssen die Patientinnen nach Einschätzung des Prüfarztes in der Zweitlinie ein CR, ein PR oder eine SD erreicht haben, um für die Randomisierung in die Studienpopulation geeignet zu sein. Bei allen Patientinnen werden mindestens 3 Wochen, spätestens jedoch 8 Wochen nach ihrer letzten geplanten Dosis der Triplet-Therapie und vor der Randomisierung CT-/MRT-Aufnahmen angefertigt und CA-125-Messungen durchgeführt.
- Die Patientinnen müssen spätestens 8 Wochen nach der letzten Dosis der platinbasierten Zweitlinien-Triplet-Therapie randomisiert werden.
- Nach Abschluss der Triplet-Therapie und vor der Randomisierung müssen die Patientinnen eines der folgenden Kriterien erfüllen:
  - a. müssen mindestens 1 Läsion aufweisen, die die Definition einer messbaren Erkrankung gemäß RECIST v1.1 (radiologisch vom Prüfarzt gemessen) erfüllt, und nach Einschätzung des Prüfarztes entweder eine SD oder ein PR auf ihre Behandlung aufweisen; oder
  - b. müssen dauerhaft erhöhtes CA-125 ohne messbare Erkrankung aufweisen und gemäß Einschätzung des Prüfarztes entweder eine SD oder ein PR auf ihre Erkrankung aufweisen; oder

Prüfplannummer IMGN853-0421

- c. dürfen sowohl gemäß radiologischer Auswertung durch den Prüfarzt als auch gemäß Normalisierung ihres CA-125-Werts keine klinischen Anzeichen für eine Erkrankung aufweisen, was als CR eingestuft wird.
- Die Patientinnen müssen von allen vorherigen therapieassoziierten Toxizitäten (außer Alopezie) eine Stabilisierung erreicht oder sich erholt (auf Grad 1 oder Baseline) haben.
  - Die Patientinnen müssen etwaige größere Operationen mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (entweder Run-In oder Erhaltungstherapie) abgeschlossen und sich vor der ersten Dosis der Behandlung im Rahmen der Studie von den Nebenwirkungen einer vorherigen Operation erholt oder eine Stabilisierung erreicht haben.
  - Die Patientinnen müssen eine ausreichende hämatologische, hepatische und renale Funktion aufweisen, was wie folgt definiert ist:
    - a. absolute Neutrophilenzahl  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ( $1.500/\mu l$ ) ohne Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor in den vorangegangenen 10 Tagen oder lang wirkende weiße Blutkörperchen (*White Blood Cells*, WBC) Wachstumsfaktoren in den vorangegangenen 10 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 (Z1T1) der Erhaltungstherapie
    - b. Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$  ( $100.000/\mu l$ ) ohne Thrombozytentransfusion in den vorangegangenen Tagen vor Z1T1 der Erhaltungstherapie
    - c. Hämoglobin  $\geq 9,0$  g/dl ohne Erythrozytenkonzentrat (*Packed Red Blood Cell*, PRBC)-Transfusion in den vorangegangenen 10 Tagen vor Z1T1 der Erhaltungstherapie
    - d. Serumkreatinin  $\leq 1,5 \times$  obere Normgrenze (*Upper Limit of Normal*, ULN)
    - e. Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase  $\leq 3,0 \times$  ULN
    - f. Serumbilirubin  $\leq 1,5 \times$  ULN (Patientinnen mit dokumentierter Diagnose eines Gilbert-Syndroms sind geeignet, wenn Gesamtbilirubin  $\leq 3,0 \times$  ULN)
    - g. Serumalbumin  $\geq 2$  g/dl
  - Die Patientinnen müssen bereit und in der Lage sein, die Einwilligungserklärung (*Informed Consent Form*, ICF) zu unterzeichnen und die Anforderungen des Prüfplans einzuhalten.
  - Frauen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, während der Anwendung der Studienmedikation und nach der letzten Dosis über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten (eine) hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode(n) (wie in Abschnitt 5.10.7 definiert) anzuwenden.
  - Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen innerhalb von 4 Tagen vor der ersten Dosis der Therapie durchgeführten negativen Schwangerschaftstest vorweisen.

**Ausschlusskriterien:**

- Patientinnen mit endometrioider, klarzelliger, muzinöser oder sarkomatöser Histologie; gemischten Tumoren, die eine der vorstehend genannten Histologien aufweisen; oder niedriggradigem/Borderline-Ovariakarzinom
- Mehr als eine vorherige Chemotherapielinie vor der aktuellen/geplanten Triplet-Therapie. Bei der Zählung vorheriger Krebstherapien werden folgende Überlegungen berücksichtigt:
  - a. Neoadjuvante  $\pm$  adjuvante Therapien werden als eine (1) Therapielinie gezählt, wenn die neoadjuvante und die adjuvante Therapie einem (1) vollständig vorab definierten Therapieschema entsprechen; anderenfalls werden sie als zwei (2) vorherige Schemata gezählt.
  - b. Eine Erhaltungstherapie (z. B. Bevacizumab, PARPi) wird als Teil der vorangegangenen Therapielinie gezählt (d. h. nicht separat gezählt).
  - c. Eine Änderung aufgrund von Toxizität wird als Teil der vorangegangenen Therapielinie gezählt.
- Patientinnen mit fortschreitender Erkrankung (Krankheitsprogression) während oder nach einer platinbasierten Triplet-Therapie
- Nach Abschluss einer Triplet-Therapie und vor der Randomisierung: Patientinnen, die nach der letzten Dosis der Triplet-Therapie und vor der Randomisierung eine interventionelle Dosis Bevacizumab erhalten
- Patientinnen mit früherer Weitefeld-Strahlentherapie, die mindestens 20 % des Knochenmarks abdeckte
- Patientinnen mit peripherer Neuropathie von  $>$  Grad 1 gemäß gemeinsamer Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)
- Patientinnen mit aktiven oder chronischen Hornhauterkrankungen, Hornhauttransplantation in der Anamnese oder aktiven Augenerkrankungen, die eine laufende Behandlung/Überwachung erfordern, wie z. B. ein unkontrolliertes Glaukom, feuchte altersbedingte Makuladegeneration,

Prüfplannummer IMGN853-0421

- die intravitreale Injektionen erfordert, aktive diabetische Retinopathie mit Makulaödem, Makuladegeneration, Vorhandensein von Papillenödemen und/oder monokulares Sehen
- Patientinnen mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder klinisch relevanten aktiven Infektionen, einschließlich unter anderem:
    - a. aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (gleichgültig, ob aktuell eine aktive antivirale Therapie durchgeführt wird oder nicht)
    - b. HIV-Infektion
    - c. aktive Zytomegalievirus-Infektion
    - d. beliebige andere gleichzeitig vorhandene Infektionserkrankung, die intravenöse (i.v.) Antibiotika innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Erhaltungstherapie erfordert  
Hinweis: Beim Screening ist keine Testung auf die vorstehend genannten Infektionen erforderlich, es sei denn, dies ist klinisch angezeigt.
  - Patientinnen mit multipler Sklerose oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen und/oder Lambert-Eaton-Syndrom (paraneoplastisches Syndrom) in der Anamnese
  - Patientinnen mit klinisch signifikanten Herzerkrankungen, einschließlich unter anderem:
    - a. Myokardinfarkt  $\leq$  6 Monate vor Z1T1 der Erhaltungstherapie
    - b. Instabile Angina pectoris
    - c. Unkontrolliertes kongestives Herzversagen ( $>$  Klasse II gemäß New York Heart Association)
    - d. Unkontrollierte Hypertonie von  $\geq$  Grad 3 (gemäß CTCAE)
    - e. Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen
  - Patientinnen mit hämorrhagischem oder ischämischem Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme
  - Patientinnen mit zirrhotischer Lebererkrankung (Child-Pugh-Klasse B oder C) in der Anamnese
  - Patientinnen mit früherer klinischer Diagnose einer nicht infektiösen interstitiellen Lungenerkrankung, einschließlich nicht infektiöser Pneumonitis (Ausnahme: nicht infektiöse Pneumonitis von Grad 1, die 6 Wochen oder innerhalb von 6 Wochen nach der Behandlung mit einem zur Behandlung des Malignoms der Patientin angewendeten Immuntherapeutikum diagnostiziert wurde und die gemäß Einschätzung des Prüfarztes oder der radiologischen Befunde abgeklungen ist)
  - Darmverschluss (einschließlich Teilverschluss) im Zusammenhang mit der Grunderkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Erhaltungstherapie im Rahmen der Studie (Triplet-Therapie für Run-In-Patientinnen)
  - Abdominalfisteln oder gastrointestinale Perforation in der Anamnese
  - Intraabdomineller Abszess, Anzeichen für rektosigmoidale Beteiligung bei Beckenuntersuchung, Beteiligung des Darms in CT-Aufnahme oder klinische Symptome eines Darmverschlusses innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (oder innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Triplet-Therapie für Run-In-Patientinnen)
  - Klinisch signifikante Proteinurie: Protein-Kreatinin-Verhältnis im Urin (*Urine-Protein to Creatinine*, UPC)  $\geq$  1,0 oder Urin-Teststreifen-Ergebnis  $\geq$  2+; Patientinnen mit UPC-Verhältnis  $\geq$  1,0 oder  $\geq$  2+-Proteinurie sollten einem 24-Stunden-Sammelurin unterzogen werden, dessen Ergebnis in einem 24-Stunden-Zeitraum  $\leq$  1 g Protein lauten muss
  - Thromboembolische Ereignisse von Grad 4 in der Anamnese
  - Patientinnen, die zu Beginn der Erhaltungstherapie nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine Bevacizumab-Dosierung von 15 mg/kg geeignet sind
  - Patientinnen, die eine Anwendung folathaltiger Nahrungsergänzungsmittel benötigen (z. B. Folatmangel)
  - Patientinnen mit früherer Überempfindlichkeit gegen monoklonale Antikörper (mAk)
  - Frauen, die schwanger sind oder stillen
  - Patientinnen, die eine frühere Behandlung mit MIRV oder anderen gegen FR $\alpha$  gerichteten Wirkstoffen erhalten haben
  - Patientinnen mit unbehandelten oder symptomatischen Metastasen im Zentralnervensystem
  - Patientinnen mit anderen Malignomen innerhalb von 3 Jahren vor Unterzeichnung der Einwilligung für die Studie  
Hinweis: Patientinnen mit Tumoren, die ein vernachlässigbares Risiko für Metastasierung oder Tod aufweisen (z. B. kontrolliertes Basalkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Carcinoma in situ der Zervix oder der Brust) sind geeignet.
  - Frühere bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen auf Prüfpräparate oder irgendwelche ihrer sonstigen Bestandteile

Prüfplannummer IMGN853-0421

**10. Ethische Überlegungen in Zusammenhang mit der klinischen Studie, einschließlich des erwarteten Nutzens für den einzelnen Patientinnen oder Patientengruppen, die durch die Teilnehmer der Prüfung repräsentiert werden, sowie der Art und des Umfangs der Belastungen und Risiken**

Insgesamt sind die potenziellen Risiken, die mit der Verabreichung von Mirvetuximab Soravtansine verbunden sind, durch den zu erwartenden potenziellen Nutzen für Patientinnen gerechtfertigt, bei denen die Standardtherapien für hochgradigen epithelialen Ovarialkarzinom, primären Peritonealkarzinom oder Eileiterkarzinom zum Rezidiv geführt haben.