

IOLAnTHE trial: I line treatment with olaparib in combination with bevacizumab in HRD positive patients -Sinossi versione 2.0, 20 Febbraio 2023

**A PHASE IV TRIAL TO CONFIRM THE EFFICACY OF
OLAPARIB IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB AS
MAINTENANCE FRONTLINE TREATMENT OF HRD
POSITIVE OVARIAN TUMOURS (IOLANTHE)**

SINOSSI PROTOCOLLO IOLANTHE

PROTOCOL NUMBER: IRFMN-OVA-8542

EU NUMBER: 2022-502242-27-00

SPONSOR

YMaGiNe (Young MaNGO Gynecologic Network)

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Via Mario Negri, 2

20156 Milano (Italy)

Versione 2.0 del 10 Febbraio 2023

Background e razionale	<p>Le nuove strategie per una medicina personalizzata sono ben rappresentate dall'uso degli inibitori dell'enzima poli ADP-ribosio polimerasi (PARPi), che ha prodotto risultati promettenti in numerosi studi clinici e ha cambiato lo scenario del trattamento del carcinoma ovarico.</p> <p>Olaparib è stato il primo PARPi disponibile, approvato da EMA nel 2014 in una formulazione in capsule sulla base dei risultati ottenuti dallo studio di fase II Study 19, per le pazienti BRCA mutate (BRCAm) platino sensibili, con carcinoma ovarico sieroso di alto grado recidivante.</p> <p>Nel 2017, i risultati dello studio SOLO-2 hanno confermato l'efficacia di olaparib con una nuova formulazione in compresse e nel 2018 EMA ha approvato la somministrazione di questo farmaco con la nuova formulazione nelle pazienti con carcinoma ovarico recidivante e ha esteso il suo uso alle pazienti BRCA wild type (BRCAwt).</p> <p>Tuttavia, nello studio SOLO-1 olaparib ha dimostrato di essere efficace anche prima della prima recidiva. Quindi, nel 2019 EMA, FDA e AIFA hanno approvato l'uso di olaparib in monoterapia per il trattamento di mantenimento delle pazienti con carcinoma ovarico sieroso di alto grado, delle tube di falloppio o peritoneale primario in stadio avanzato (FIGO stadio III e IV) con mutazioni BRCA1/2 sia germinali che somatiche e che sono in risposta (completa o parziale) dopo aver completato una prima linea di chemioterapia a base di platino.</p> <p>Per queste pazienti l'olaparib è somministrato in accordo alla schedula di 300 mg BID (2 compresse da 150 mg, due volte al giorno).</p> <p>Recentemente, in accordo ai risultati dello studio PAOLA-1, EMA ha aggiornato le indicazioni della terapia di mantenimento con olaparib, estendendone l'indicazione alla combinazione con bevacizumab nella popolazione di pazienti così definita: pazienti con carcinoma ovarico, delle tube di falloppio o peritoneale primario in stadio avanzato (FIGO stadio III e IV) che sono in risposta (completa o parziale) dopo aver completato una prima linea di chemioterapia a base di platino e che presentano difetti nel meccanismo di ricombinazione omologa (HRD-positive) definite tali sia da mutazioni del gene BRCA1/2 e/o da instabilità genomica.</p> <p>Lo scopo del presente studio è confermare nella pratica clinica l'efficacia in termini di</p>
-------------------------------	--

	<p>Progression-Free Survival (PFS) di olaparib in aggiunta al bevacizumab somministrato secondo lo schema dello studio PAOLA-1. Saranno raccolte le caratteristiche cliniche, demografiche e genetiche delle pazienti al fine di descrivere al meglio la popolazione che sarà trattata con la combinazione olaparib e bevacizumab in un contesto vicino alla pratica clinica.</p> <p>Questo studio di fase IV include due progetti di ricerca traslazionale:</p> <p><i>Studio Traslazionale no.1</i></p> <p>Analisi del DNA tumorale circolante (ctDNA) derivante dai campioni di plasma raccolti a differenti tempistiche (biopsia liquida). Questo studio ha l'obiettivo di valutare e monitorare, attraverso metodiche di Next Generation Sequencing, l'evoluzione della malattia e i cambiamenti dello stato mutazionale dei geni correlati al meccanismo di ricombinazione omologa (HR) che potrebbero portare ad una differente sensibilità ai PARPi.</p> <p><i>Studio traslazionale n.2</i></p> <p>Generazione di modelli organotipici che includano cellule staminali tumorali. Questo studio ha lo scopo di confrontare la risposta di queste cellule staminali tumorali con quella delle cellule tumorali non staminali. Si valuterà se questo approccio sarà in grado di predire la risposta al PARPi nelle pazienti con carcinoma ovarico.</p>
Obiettivi	<p>Gli obiettivi primari dello studio IOlAnTHE sono:</p> <ul style="list-style-type: none">- Definire, nella popolazione di pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato di alto grado HRD-positive afferenti ai centri partecipanti, la <i>proporzione</i> di pazienti che verranno trattate in prima linea con olaparib in combinazione con bevacizumab come terapia di mantenimento e descrivere le caratteristiche cliniche e molecolari di tale gruppo di pazienti. La proporzione di pazienti trattate con olaparib sarà calcolata come numero di pazienti che iniziano la terapia con olaparib sul numero totale di pazienti incluse nello studio.- Confermare, in un contesto vicino alla pratica clinica, l'efficacia di olaparib in associazione con bevacizumab dopo il trattamento in prima linea con una terapia a base di platino e bevacizumab, in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato di alto grado, HRD positive e che abbiano ricevuto bevacizumab in combinazione alla chemioterapia. <p>L'efficacia sarà valutata in termini di PFS a 24 mesi. La PFS è definita come il tempo</p>

dalla data di inizio della terapia con olaparib fino alla progressione di malattia o morte, a seconda di cosa accade prima.

Obiettivi secondari:

- 1) descrivere la compliance della terapia con olaparib somministrato insieme a bevacizumab, in termini di durata e modifiche del trattamento.
- 2) descrivere il profilo di sicurezza dell'olaparib aggiunto alla terapia con bevacizumab
- 3) descrivere l'efficacia della terapia con olaparib in termini di Progression-Free Survival 2 (PFS2), definita come il tempo dalla data di inizio della terapia con olaparib alla seconda progressione o morte, a seconda di cosa accade prima, e in termini di Overall Survival (OS).

Studio traslazionale no. 1

L'analisi del ctDNA, sfruttando l'approccio low pass whole genome sequencing (sWGS) sarà finalizzata a: 1) studiare l'associazione tra tumore residuo e livelli di ctDNA ovvero la percentuale di Tumor Fraction (TF); 2) diagnosticare anticipatamente la recidiva del tumore attraverso il monitoraggio longitudinale dei livelli plasmatici di TF; 3) monitorare longitudinalmente, durante la terapia di mantenimento con olaparib e bevacizumab, lo stato mutazionale dei geni correlati all'HR e di altri geni come Tp53BP1, POLQ, REV7 noti per contribuire alla resistenza ai PARPi.

Studio traslazionale no. 2

I modelli organotipici saranno sviluppati per confrontare la risposta delle pazienti alla terapia (misurata come migliore risposta durante il trattamento di mantenimento) con quella delle cellule tumorali (considerando sia le cellule staminali tumorali che le altre cellule tumorali), derivate dalla stessa paziente e trattate con olaparib e bevacizumab nel modello organotipico abbinato (misurato come percentuale di cellule morte rispetto al numero totale di cellule). Si valuterà se questo approccio sarà in grado di predire la risposta al PARPi nelle pazienti con carcinoma ovarico

Analisi esplorative

I campioni di tessuto tumorale primario saranno analizzati con un test HRD sviluppato internamente per confrontare i risultati di questo test accademico con quello commerciale (Myriad Mychoice CDxPlus).

	<p><i>Biobanca</i></p> <p>I campioni residui (tessuto, sangue e plasma), dopo le analisi previste in questo protocollo, saranno conservati presso la biobanca dell’Istituto Mario Negri per ulteriori analisi finalizzate a valutare nuovi biomarcatori prognostici o predittivi.</p>
Disegno dello studio	<p>Questo è uno studio prospettico, di fase IV, multicentrico volto a descrivere le caratteristiche cliniche e molecolari che potrebbero indirizzare le pazienti con diagnosi di carcinoma epiteliale avanzato dell'ovaio, delle tube di Falloppio o peritoneale primario di alto grado, a ricevere olaparib più bevacizumab come mantenimento in prima linea e per confermare l'efficacia clinica e la sicurezza di olaparib quando somministrato in associazione con bevacizumab.</p> <p>La popolazione è costituita da pazienti con una conferma, all'intervento chirurgico o alla biopsia diagnostica, di carcinoma ovarico epiteliale delle tube di Falloppio o peritoneale primario di grado avanzato e che soddisfino i criteri di eleggibilità per iniziare un regime di chemioterapia in associazione a bevacizumab. I campioni di tumore prelevati durante l'intervento chirurgico verranno valutati per lo stato HRD mediante il test Myriad Mychoice CDxPlus. Dopo la chirurgia le pazienti inizieranno una chemioterapia standard a base di platino in associazione a bevacizumab. Le pazienti che saranno in risposta completa o parziale dopo chemioterapia di prima linea a base di platino più bevacizumab, con tumore HRD-positivo secondo la valutazione Myriad Mychoice CDx Plus (inclusi tumori con mutazione BRCA1-2) e che soddisferanno i criteri di eleggibilità specifici inizieranno la terapia di mantenimento con olaparib in combinazione con bevacizumab. La terapia con olaparib inizierà in un intervallo di tempo compreso tra 3 settimane e 9 settimane dopo l'ultima dose di chemioterapia.</p> <p>Le pazienti continueranno ad assumere olaparib per un massimo di 2 anni oppure fino a progressione di malattia (determinata da RECIST), a seconda di cosa si verifica per primo.</p> <p>Le pazienti con evidenza di malattia stabile a 2 anni, che secondo il giudizio dello sperimentatore potrebbero trarre ulteriori benefici dall’assunzione di olaparib, potranno continuare a ricevere olaparib oltre i 2 anni.</p> <p>La terapia con bevacizumab continuerà fino a progressione radiologica di malattia o fino ad un massimo di 15 mesi (incluso la terapia di combinazione con la chemioterapia a base di platino), a seconda di cosa si verifica per primo.</p>

Al momento dell'interruzione del trattamento con olaparib la scelta delle eventuali terapie successive sarà effettuata secondo il giudizio dello sperimentatore.

Durante il trattamento con olaparib sarà effettuata una valutazione di sicurezza ogni 3 settimane, quando olaparib è somministrato insieme a bevacizumab, e poi ogni 6 settimane.

La valutazione del CA-125 verrà eseguita ogni 12 settimane durante la terapia con olaparib. Le valutazioni radiologiche saranno eseguite ogni 24 settimane, fino alla progressione radiologica di malattia valutata secondo i criteri RECIST 1.1.

Tutte le pazienti saranno seguite dalla chirurgia fino alla progressione di malattia con campioni di sangue e di plasma in accordo al disegno dello studio traslazionale n. 1 per un massimo di 2 anni. *NB: lo studio traslazionale n. 1 prevede di raccogliere un campione di sangue e plasma prima di iniziare qualsiasi trattamento inclusa la chirurgia (chirurgia primaria o laparoscopia/chirurgia diagnostica) e questo comporta che alcune pazienti dovranno firmare un consenso informato per la raccolta di campioni e dei dati prima dell'intervento chirurgico, quindi anche in assenza di conferma di diagnosi istologica di carcinoma epiteliale ovarico di alto grado. Nel caso di pazienti che saranno sottoposte a chirurgia di debulking di intervallo, la raccolta dei campioni ematici inizierà prima della laparoscopia/chirurgia diagnostica.*

Per lo studio traslazionale n.1 e gli obiettivi esplorativi verranno raccolti i seguenti campioni biologici:

- Campione di tumore ovarico derivato da chirurgia primaria di debulking (PDS-Primary Debulking Surgery) (T0). Per le pazienti che verranno sottoposte a chemioterapia neoadiuvante (NACT-NeoAdjuvantChemoTherapy), il campione di tumore verrà raccolto durante l'interval debulking Surgery (IDS) (T0) e, se possibile, anche durante la chirurgia diagnostica (T-1). Per ogni campione saranno preparate, dalle unità di patologia anatomica, almeno dodici sezioni FFPE di 5- μ m e sei sezioni FFPE di 3- μ m.
- Campione di sangue intero (6 mL) e campione di plasma (8 mL) ottenuti prima della chirurgia (T0) nel caso di PDS o prima della chirurgia diagnostica (T-1) in caso di IDS
- Campione di plasma (8mL) prima della chirurgia (T0) nel caso di PDS o prima della chirurgia diagnostica (T-1) in caso di IDS

	<p>NB: eventuali campioni prelevati dai sottotipi istologici di carcinoma ovarico non epiteliale di alto grado (pazienti screening failure) saranno distrutti presso i centri sperimentali e non verranno raccolti ulteriori campioni biologici dalle pazienti.</p> <p>Per le pazienti con diagnosi confermata di carcinoma epiteliale ovarico di alto grado avanzato verranno raccolti ulteriori campioni secondo le seguenti tempistiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 mL di plasma dopo la PDS o la IDS ma prima di iniziare o di riprendere (nel caso di pazienti che faranno IDS) la chemioterapia a base di platino (T1, indipendentemente dal tipo di intervento chirurgico) - 8 mL di plasma all'ultimo ciclo di chemioterapia della prima linea a base di platino (T2). - 8 mL di plasma ogni 12 settimane (T3-1, T3-2, T3-3...) fino a progressione o comunque per un massimo di 2 anni dall'ultimo ciclo di chemioterapia a base di platino e indipendentemente dalla terapia di mantenimento. - 8 mL di plasma alla progressione di malattia (T4). <p>A causa della natura prova-di-fattibilità dello studio traslazionale n.2, il modello organotipico verrà ricostruito per un sottogruppo di pazienti incluse da centri selezionati e trattate con olaparib.</p> <p>Alla firma dello specifico consenso informato, verranno raccolti al momento dell'intervento chirurgico (T0) e inviati entro 24 ore al laboratorio responsabile per la generazione del modello organotipico, i seguenti campioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tessuto tumorale fresco da utilizzare per l'isolamento delle cellule tumorali - Liquido ascitico da utilizzare per l'isolamento delle cellule tumorali - Omento macroscopicamente sano da utilizzare per l'isolamento delle cellule mesoteliali e dei fibroblasti.
<p>Popolazione in studio</p>	<p><i>Studio di fase IV- step 1 (trattamento chemioterapico)</i></p> <p>Criteri di inclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Firma del consenso informato. 2. La paziente deve avere un'età di almeno 18 anni al momento della firma del consenso informato. 3. Nuova diagnosi di carcinoma ovarico epiteliale, peritoneale primario e/o delle tube di falloppio di alto grado. 4. Malattia in stadio avanzato (FIGO stage III-IV).

5. Deve essere disponibile un campione tumorale fissato in formalina e incluso in paraffina (Formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) per il test centralizzato dello stato HRD (Myriad Mychoice CDx Plus). Se non è disponibile una conferma scritta della disponibilità di un campione tumorale di archivio, prima dell'inclusione in studio, la paziente non è eleggibile.
6. La paziente deve risultare idonea a ricevere una chemioterapia a base di platino in combinazione al bevacizumab.
7. La paziente deve avere una normale funzionalità d'organo e del midollo osseo i cui valori devono essere misurati prima della somministrazione della chemioterapia a base di platino in combinazione al bevacizumab, come definito di seguito:
 - a) Emoglobina ≥ 10.0 g/dL senza emotrasfusione nei 28 giorni precedenti
 - b) Conta assoluta dei neutrofili (ANC-Absolute neutrophil count) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - c) Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$
 - d) Bilirubina totale $\leq 1.5 \times$ limite superiore della norma (ULN institutional upper limit of normal)
 - e) Aspartato aminotransferasi (AST), (glutammino-ossalacetico transaminasi serica (SGOT)) / alanina aminotransferasi (ALT) (glutamminico-piruvico transaminasi serica (SGPT)) $\leq 2.5 \times$ ULN a meno che non siano presenti metastasi epatiche, in questo caso i valori devono essere $\leq 5 \times$ ULN
 - f) Creatinina sierica $\leq 1.25 \times$ ULN e clearance della creatinina > 50 mL/min. Clearance della creatinina = $\frac{140 - \text{età [in anni]}}{72} \times \text{peso (kg)} \times \text{F}^a$ creatinina sierica (mg/dL) $\times 72^a$ dove F = 0.85 for le donne (Equazione di Cockcroft-Gault).
 - g) Rapporto Internazionale Normalizzato (INR International Normalized Ratio) ≤ 1.5 e un tempo di attivazione della protrombina (aPTT ActivatedProThrombin Time) $\leq 1.5 \times$ ULN, se non si è in terapia con farmaci anticoagulanti. La somministrazione di anticoagulanti per via parenterale è consentita finché i valori INR o di aPTT siano nei limiti terapeutici (in accordo allo standard clinico del centro). Se la paziente è in trattamento con anticouagulanti orali, la dose deve essere stabile per almeno due settimane al momento dell'inclusione in studio.

	<p>h) Dipstick urinario per la proteinuria < 2+. Se il valore del dipstick urinario è $\geq 2+$, una raccolta delle urine delle 24 deve mostrare <1 g di proteine nelle 24 ore.</p> <ol style="list-style-type: none">8. Valori di pressione arteriosa nella norma o ipertensione adeguatamente trattata e controllata (sistolica ≤ 140 mmHg e/o diastolica ≤ 90 mmHg).9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-110. Aspettativa di vita ≥ 16 settimane <p>Criteri di esclusione</p> <ol style="list-style-type: none">1. Qualsiasi trattamento precedente con PARP inibitori, includendo Olaparib.2. Pazienti con sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta o con caratteristiche che possano far sospettare tali sindromi.3. Pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche non controllate. Non è richiesta una valutazione radiologica per confermare l'assenza di metastasi cerebrali.4. Pazienti considerati a rischio a causa di un disturbo medico grave e non controllato, di una malattia sistemica non maligna o di un'infezione attiva e non controllata. Gli esempi includono, ma non sono limitati a: aritmia ventricolare non controllata, infarto del miocardio recente (nei 3 mesi precedenti), disturbo convulsivo maggiore non controllato, compressione instabile del midollo spinale, sindrome della vena cava superiore, estesa malattia polmonare bilaterale interstiziale dopo valutazione tomografica computerizzata ad alta risoluzione o qualsiasi disturbo psichiatrico che possa interferire con il processo di ottenimento del consenso informato.5. Pazienti incapaci di assumere farmaci per via orale e pazienti con disturbi gastrointestinali che possono interferire con l'assorbimento del farmaco in studio.6. Pazienti immunocompromessi come ad esempio pazienti sierologicamente positive al virus dell'immunodeficienza umana (HIV- Human Immunodeficiency Virus).7. Pazienti con epatite attiva (es. Epatite B o C).8. Pregresso trapianto allogenico di midollo osseo o doppio trapianto di sangue del cordone ombelicale.
--	---

9. Giudizio dello sperimentatore secondo il quale la paziente non dovrebbe partecipare allo studio nel caso in cui sia improbabile che possa rispettare le procedure, le restrizioni e i requisiti dello studio stesso.

Studio di fase IV- step2 (trattamento di mantenimento)

Le pazienti che sono in risposta completa o parziale dopo chemioterapia in prima linea a base di platino più bevacizumab e con tumore HRD-positivo secondo la valutazione Myriad Mychoice CDx Plus (inclusi tumori con mutazione BRCA1-2), saranno candidate ad assumere la terapia con olaparib in aggiunta a bevacizumab se soddisfano i seguenti criteri:

Criteri di inclusione

1. La paziente deve aver completato la prima linea di chemioterapia a base di platino
2. La paziente deve essere in trattamento con bevacizumab (deve aver ricevuto almeno un ciclo di bevacizumab in combinazione con la prima linea di chemioterapia). La dose di bevacizumab deve essere stata somministrata secondo la schedula di 15mg/kg ogni 3 settimane.
3. La paziente deve essere senza evidenza di malattia (NED-No Evidence of Disease) oppure in risposta completa (CR-Complete Response) o in risposta parziale (PR-Partial Response) dopo la prima linea di trattamento chemioterapico. Le pazienti che non presentano malattia valutabile dopo una chirurgia iniziale di citoriduzione saranno considerate NED se la malattia non è progredita al termine della chemioterapia di prima linea e dell'intervento chirurgico. Le pazienti con malattia misurabile o valutabile dopo l'intervento chirurgico iniziale o all'inizio della chemioterapia neoadiuvante e la cui malattia non è più presente alla fine della chemioterapia e dell'intervento chirurgico saranno considerate in risposta completa (CR).
4. La paziente deve avere una diagnosi, confermata istologicamente, di carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di falloppio o peritoneale primario di alto grado e HRD-positivo in accordo alla valutazione del test Myriad Mychoice CDx Plus.
5. La paziente deve avere una normale funzionalità d'organo e del midollo osseo i cui valori devono essere misurati entro 28 giorni prima della somministrazione di olaparib, come definito di seguito:

	<ul style="list-style-type: none">a) Emoglobina ≥ 10.0 g/dL senza trasfusione ematica nei 28 giorni precedenti.b) Conta assoluta dei neutrofili (ANC-Absolute neutrophil count) $\geq 1.5 \times 10^9/L$c) Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$d) Bilirubina totale $\leq 1.5 \times$ limite superiore della norma (ULN institutional upper limit of normal)e) Aspartato aminotransferasi (AST), / alanina aminotransferasi (ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN a meno che non siano presenti metastasi epatiche, in questo vaso i valori devono essere $\leq 5 \times$ ULNf) Creatinina sierica $\leq 1.25 \times$ ULN e clearance della creatinina > 50 mL/min. Clearance della creatinina = $\frac{(140 - \text{età [in anni]}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times F}$ creatinina sierica (mg/dL) x 72 ^a dove F =0.85 for le donne (Equazione di Cockcroft-Gault).g) Rapporto Internazionale Normalizzato (INR International Normalized Ratio) ≤ 1.5 e un tempo di attivazione della protrombina (aPTT ActivatedProThrombin Time) $\leq 1.5 \times$ ULN, se non si è in terapia con farmaci anticouagulanti. La somministrazione di anticoagulanti per via parenterale è consentita finchè i valori INR o di aPTT siano nei limiti terapeutici (in accordo allo standard clinico del centro). Se la paziente è in trattamento con anticouagulanti orali, la dose deve essere stabile per almeno due settimane al momento dell'inclusione in studio.h) Dipstick urinario per la proteinuria $< 2+$. Se il valore del dipstick urinario è $\geq 2+$, una raccolta delle urine delle 24 deve mostrare < 1 g di proteine nelle 24 ore. <ul style="list-style-type: none">6. Valori di pressione arteriosa nella norma o ipertensione adeguatamente trattata e controllata (sistolica ≤ 140 mmHg e/o diastolica ≤ 90 mmHg)7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-18. Aspettativa di vita ≥ 16 settimane9. Postmenopausa o evidenza di stato di non gravidanza per le donne in età fertile: test di gravidanza su siero o urina negativo entro 28 giorni dall'inizio del trattamento in studio e risultato confermato il giorno di inizio del trattamento con olaparib. La postmenopausa è definita come:
--	---

- a) Amenorrea per almeno 1 anno dopo l'interruzione di trattamenti ormonali esogeni;
- b) Livelli di ormone luteinizzante (LH) e follicolo stimolante (FSH) nel range post-menopausale per le pazienti minori di 50 anni;
- c) Ooforectomia indotta da radiazioni con ultime mestruazioni >1 anno;
- d) Menopausa indotta da chemioterapia con un intervallo >1 anno dalle ultime mestruazioni;
- e) Sterilizzazione chirurgica (ooforectomia bilaterale o isterectomia)

Criteri di esclusione

1. Tossicità persistenti (Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) di grado 2 relazionate a precedenti trattamenti antitumorali, ad esclusione dell'alopecia
2. Pazienti con sindrome mielodisplasitica/leucemia mieloide acuta o con caratteristiche che possano far sospettare tali sindromi.
3. Pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche non controllate. Non è richiesta una valutazione radiologica per confermare l'assenza di metastasi cerebrali. La paziente può ricevere una dose stabile di corticosteroidi prima e durante lo studio, a condizione che la terapia sia iniziata almeno 4 settimane prima del trattamento. Pazienti con compressione del midollo spinale a meno che non si ritenga che abbiano ricevuto un trattamento definitivo e abbiano malattia clinicamente stabile da almeno 28 giorni.
4. Pazienti considerati a rischio a causa di un disturbo medico grave e non controllato, di una malattia sistemica non maligna o di un'infezione attiva e non controllata. Gli esempi includono, ma non sono limitati a: aritmia ventricolare non controllata, infarto del miocardio recente (nei 3 mesi precedenti), disturbo convulsivo maggiore non controllato, compressione instabile del midollo spinale, sindrome della vena cava superiore, estesa malattia polmonare bilaterale interstiziale dopo valutazione tomografica computerizzata ad alta risoluzione o qualsiasi disturbo psichiatrico che possa interferire con il processo di ottenimento del consenso informato.
5. Pazienti incapaci di assumere farmaci per via orale e pazienti con disturbi gastrointestinali che possono interferire con l'assorbimento del farmaco in studio.

6. Pazienti immunocompromessi come ad esempio pazienti sierologicamente positive al virus dell'immunodeficienza umana (HIV- Human Immunodeficiency Virus).
7. Pazienti con epatite attiva (es. Epatite B o C).
8. Precedente trattamento con inibitori di PARP, includendo Olaparib.
9. Pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia o una radioterapia sistemica (a meno che non si trattasse di terapia palliativa) nelle 3 settimane precedenti alla somministrazione di olaparib.
10. Intervento chirurgico maggiore entro 2 settimane dall'inizio del trattamento con olaparib e le pazienti devono essersi riprese da qualsiasi postumo di un intervento chirurgico maggiore.
11. Somministrazione simultanea di altri farmaci chemioterapici e di qualsiasi altra terapia antitumorale o terapia ormonale anti-neoplastica, o simultanea radioterapia durante il periodo di trattamento in studio (è consentita la terapia ormonale sostitutiva così come gli antiemetici steroidei).
12. Uso concomitante di sostanze note per essere potenti inibitori del CYP3A (es. itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) o moderati inibitori del CYP3A (es. ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil). Il periodo di washout necessario prima di iniziare olaparib è di 2 settimane.
13. Uso concomitante di forti induttori del CYP3A (es. fenobarbital, enzalutamide, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina e Hypericum perforatum) o moderati (es. bosentan, efavirenz, modafinil). Il periodo di washout necessario prima di iniziare olaparib è di 5 settimane per enzalutamide o fenobarbital e 3 settimane per altri agenti.
14. Pregresso trapianto allogenico di midollo osseo o doppio trapianto di sangue del cordone ombelicale.
15. Pazienti con nota ipersensibilità a olaparib o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto.
16. Evidenza di qualsiasi altra malattia, disfunzione metabolica, segni o risultati di laboratorio che inducano un ragionevole sospetto di una malattia o condizione che possa controindicare l'uso di olaparib o esponga la paziente ad alto rischio di complicanze correlate al trattamento.

	<p>17. Giudizio dello sperimentatore secondo il quale la paziente non dovrebbe partecipare allo studio nel caso in cui sia improbabile che possa rispettare le procedure, le restrizioni e i requisiti dello studio stesso.</p> <p>18. Allattamento al seno e donne in gravidanza.</p> <p><i>Eleggibilità allo studio Traslazionale no.2.</i></p> <p>Le pazienti incluse nello studio clinico, da determinati centri selezionati, possono essere considerati eleggibili anche allo studio traslazionale n.2 se soddisfano i seguenti criteri:</p> <p>Criteri di inclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti incluse nello studio da un centro selezionato. 2. Deve essere disponibile un campione di tessuto tumorale, ottenuto dall'intervento di citoriduzione (primario o intervallare) , da inviare al laboratorio responsabile della generazione del modello organotipico. I campioni, preparati in accordo a istruzioni specifiche, dovranno essere inviati al laboratorio centrale entro 24 ore della chirurgia.
<p>Regimi di trattamento</p>	<p>Il trattamento in studio è considerato olaparib. Esso verrà assunto in compresse alla dose di 300 mg (2 compresse da 150 mg) due volte al giorno, in aggiunta a bevacizumab alla dose di 15 mg e.v. per chilogrammo di peso corporeo ogni 3 settimane.</p> <p>La tempistica raccomandata per iniziare la terapia con olaparib è di almeno 3 settimane e non più di 9 settimane dopo l'ultima dose di chemioterapia, mentre bevacizumab verrà iniziato parallelamente alla chemioterapia, rispettando un intervallo di almeno 4 settimane da un intervento chirurgico maggiore, come da pratica clinica.</p> <p>Le pazienti continueranno ad assumere olaparib per un massimo di 2 anni oppure fino a progressione di malattia (determinata da RECIST), a seconda di cosa si verifica per primo.</p> <p>Le pazienti con evidenza di malattia stabile a 2 anni, che secondo il giudizio dello sperimentatore potrebbero trarre ulteriori benefici dall'assunzione di olaparib, potranno continuare a ricevere olaparib oltre i 2 anni.</p> <p>La terapia con bevacizumab continuerà fino a progressione radiologica di malattia, tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 15 mesi (incluso la terapia di</p>

IOlAnTHE trial: I line treatment with olaparib in combination with bevacizumab in HRD positive patients -Sinossi versione 2.0, 20 Febbraio 2023

	<p>combinazione con la chemioterapia a base di platino), a seconda di cosa si verifica per primo.</p> <p>Al momento dell'interruzione del trattamento con olaparib la scelta delle eventuali terapie successive sarà effettuata secondo il giudizio dello sperimentatore.</p>
Durata dello studio	<p>La durata dello studio dovrebbe essere di circa 42 mesi: 12 mesi di arruolamento, 6 mesi per la fase di trattamento chirurgico e chemioterapico e 24 mesi di ulteriore follow-up (per la maggior parte dei pazienti, durante il trattamento con olaparib).</p>
Calcolo del campione	<p>Per confermare l'efficacia, osservata nello studio PAOLA-1, di olaparib in aggiunta a bevacizumab, come trattamento di mantenimento di prima linea in pazienti con tumore HRD-positivo e considerando un periodo di arruolamento di 12 mesi, sarà necessario arruolare 90 pazienti. Infatti, considerando la PFS mediana PAOLA-1 di 37,2 mesi del braccio bevacizumab + olaparib, utilizzando un modello di sopravvivenza esponenziale, impostando un errore di primo tipo del 5% unilaterale, con un campione di 90 pazienti, seguiti per 24 mesi, si otterrà una potenza statistica dell'80% nel rifiutare l'ipotesi nulla $PFS_{24mo} \leq 51\%$ (cioè una mediana $PFS \leq 25$ mesi) a favore dell'ipotesi alternativa $PFS_{24mo} \geq 64\%$ (cioè una mediana $PFS \geq 37.2$ mesi), con un valore critico superiore del 61% (cioè una mediana PFS di circa 34 mesi).</p> <p>Al fine di raggiungere 90 pazienti da includere nello studio clinico di fase IV che riceveranno olaparib in combinazione a bevacizumab, tenendo conto che circa l'80% delle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di Falloppio o peritoneale primario di stadio avanzato sarà in risposta dopo la terapia di prima linea con platino e di queste il 60% sarà HRD+, sarà necessario includere nello studio 190 pazienti con diagnosi confermata di carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di falloppio o peritoneale primario di stadio avanzato.</p> <p><i>Per lo studio traslazionale no.1</i>, verranno raccolti i campioni da tutte le pazienti incluse nello studio al fine di avere almeno 100 pazienti analizzabili.</p> <p><i>Per lo studio traslazionale 2</i>, in base alla capacità di arruolamento di alcuni centri selezionati e considerata la durata prevista dell'arruolamento, si stima di poter generare e valutare la risposta di circa 30 modelli organotipici, ottenuti da altrettante pazienti. Saranno eseguiti modelli univariati per valutare la relazione tra la risposta della paziente e le risposte della coltura organotipica. La risposta delle pazienti alla terapia con olaparib sarà valutata in termini di PFS 24-mo definita come lo stato della paziente a 24 mesi</p>

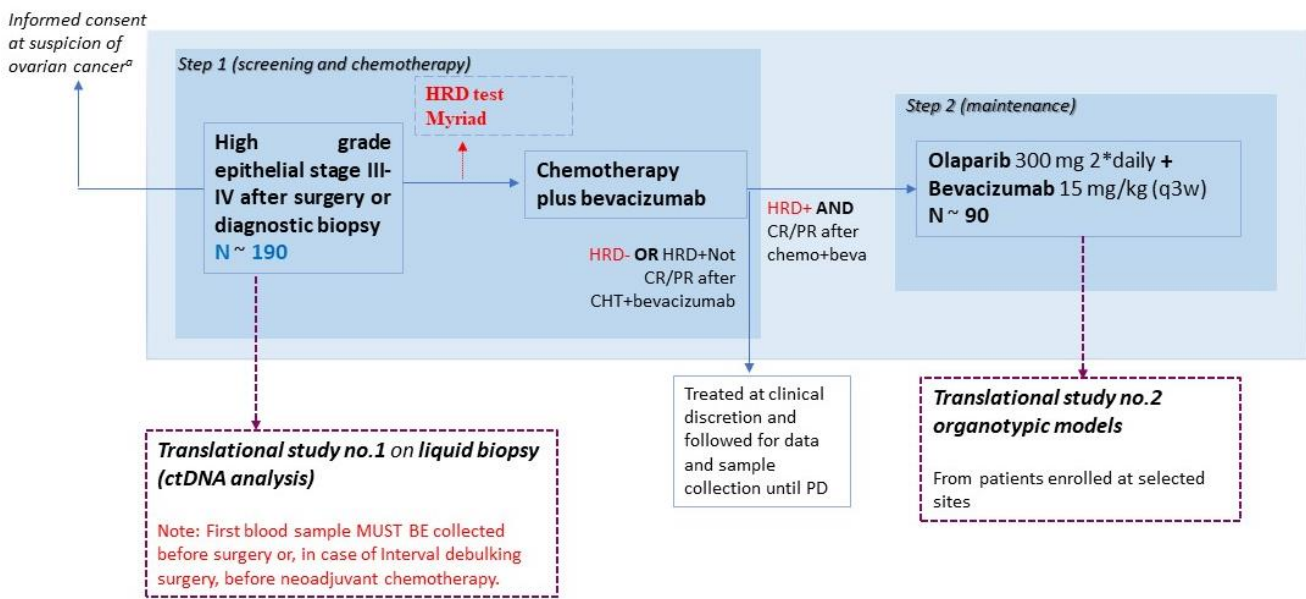
IOIAnThe trial: I line treatment with olaparib in combination with bevacizumab in HRD positive patients -Sinossi versione 2.0, 20 Febbraio 2023

dall'inizio del trattamento con olaparib (libera da progressione/in progressione o deceduta).

La risposta delle cellule tumorali è definita come la percentuale di cellule tumorali morte dopo 72 ore di esposizione a olaparib, considerando sia le cellule staminali tumorali che le altre cellule tumorali.

Schema

Figure 1 Disegno dello studio



Study duration: 12 months of accrual and 24 of follow-up

Legend: a: required to start data and sample collection (please remind to collect blood samples before surgery even if the ovarian cancer was not yet confirmed, in case of Interval debulking surgery start the sample collection before neoadjuvant)

CHT: chemotherapy; ctDNA: circulating tumor DNA; CR: complete response; HRD: homologous recombination deficiency; NACT: neo-adjuvant treatment; PR: partial response, pts: patients