

## MITO XX - SINOSI DEL PROTOCOLLO

|  |   |
|--|---|
| <b>Titolo</b>                                    | Studio di fase II sulla combinazione di trabectedina ed olaparib per i carcinomi dell'ovaio platino resistenti in stadio avanzato   |
| <b>Coordinamento e responsabile dello studio</b> | Prof. Massimo Aglietta, Fondazione del Piemonte per l'Oncologia – Istituto di Candiolo IRCCS.   |
| <b>Sponsor</b>                                   | Fondazione del Piemonte per l'Oncologia – Istituto di Candiolo IRCCS.   |
| <b>Tipologia dello studio</b>                    | Fase II, in aperto, a due coorti parallele  |
| <b>Popolazione oggetto dello studio</b>          | pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato recidivato platino resistente o refrattario. Le pazienti saranno trattate in coorti parallele sulla base dell'ultimo intervallo libero da progressione (<4 settimane nella coorte A e >4 settimane nella coorte B ).  |
| <b>Razionale dello studio</b>                    | <p>Il Carcinoma ovarico (CO) è un tumore epiteliale dal comportamento aggressivo con un picco di incidenza nella 6° decade. CO è una malattia geneticamente complessa nella quale, finora, oltre alla mutazione di p53, riconosciuta praticamente in quasi tutti i tumori, non è stata identificata nessuna mutazione principale (driver). Tuttavia, una percentuale di pazienti affette da CO mostra difetti sia ereditati geneticamente (germinali) che acquisiti (somatici) nei geni BRCA 1/2 o in altri geni implicati nei meccanismi di riparazione del DNA. Quest'ultima condizione è spesso denominata BRCAness o deficit della ricombinazione omologa (HR) poiché causa un danno alla ricombinazione omologa del DNA che assomiglia a quella che si verifica nei casi in cui vi è un difetto di funzionamento dei geni BRCA.</p> <p>La base del trattamento consiste nella asportazione chirurgica completa di tutte le lesioni visibili e, vista la tendenza alla diffusione peritoneale, a questa si aggiungono il lavaggio peritoneale, idealmente condotto prima della manipolazione del tumore, la salpingo-ovariectomia bilaterale, l'isterectomia, biopsie peritoneali random in tutti i quadranti dell'addome, l'asportazione almeno dell'omento infracolicco, l'appendicectomia nei casi di istotipo mucinoso e la linfadenectomia pelvica e paraortica fino alle vene renali. Nonostante una chirurgia ottimale, il tasso di recidiva è fino al 70% nei primi tre anni. Alla recidiva, la chemioterapia si basa su cisplatino o carboplatino +/- paclitaxel con o senza l'aggiunta di bevacizumab. Questo trattamento di combinazione è attivo in circa metà/ due terzi delle pazienti e può essere seguito da un secondo intervento chirurgico a intento radicale (asportazione completa di tutta la malattia visibile). Ad oggi la sensibilità ai trattamenti a base di platino e la durata dell'intervallo intercorso tra l'ultimo ciclo di chemioterapia e la data della recidiva sono i più importanti fattori prognostici e predittivi del CO in stadio avanzato. Tuttavia la possibilità che le successive terapie siano attive è sostanzialmente più bassa per le paziente la cui sopravvivenza libera da progressione (PFS) o libera da recidiva (RFS) è tra gli 0 e i 6 mesi, denominate pertanto gruppo platino-</p> |

resistente (R-PG). Sulla base di questo semplice fattore di rischio conosciuto come intervallo libero dal platino (PFI), le successive terapie mediche utilizzano i sali di platino (PFI $\geq$ 12 mesi), trattamenti di combinazione con la doxorubicina liposomiale (PLD) ( PFI tra i 6 e i 12 mesi), e una terapia a base di paclitaxel settimanale (PFI $\leq$ 6 mesi). Nello scenario delle pazienti con PFI tra i 6 e i 12 mesi una possibilità di trattamento è rappresentata dall'associazione di Trabectedina e PLD. Questa combinazione si è dimostrata superiore alla PLD in monoterapia, con un vantaggio di 1.9 e di 6 mesi in termini rispettivamente di PSF e OS (OVA-301). Recentemente i farmaci antiangiogenici hanno dimostrato di migliorare il PFS nelle pazienti platino-sensibili e fanno parte del trattamento standard. La scoperta dei difetti nei geni BRCA 1 e 2 sopra menzionata suggerisce un potenziale ruolo per gli inibitori di PARP1 (I-PARP1) nel trattamento di questa patologia. Olaparib è I-PARP1 selettivo ed irreversibile che ha dimostrato come terapia di mantenimento di prolungare il PFS nelle pazienti affette da CO platino-sensibile con una mutazione dei geni BRCA 1/2.

Perciò nel CO avanzato l'attuale scenario terapeutico è caratterizzato da un miglioramento della prognosi nelle pazienti con una malattia platino-sensibile, mentre le donne con tumori con un PFI più breve hanno certamente una prognosi peggiore che non è stata migliorata negli ultimi 10 anni.

Nelle pazienti platino-resistenti, la prognosi è infausta, e ancora peggiore per le donne che progrediscono dopo meno di 4 settimane. In questo sottogruppo non vi è uno standard di trattamento, con alcuni dati che evidenziano l'efficacia del paclitaxel nella schedula settimanale. Tuttavia il PFS e l'OS attesi sono rispettivamente nell'ordine di 3-4 e 12-13 mesi.

Lo scenario riportato spiega perché, tenendo conto del gran numero di pazienti che presenta difetti nei geni BRCA e una HR-deficiency, i ricercatori clinici hanno vagliato la possibilità di associare la chemioterapia con i PARP-inibitori per incrementare i danni del DNA e favorire così la morte delle cellule tumorali. Sfortunatamente, la speranza di aumentare l'effetto antitumorale degli agenti che danneggiano il DNA attraverso l'inibizione dei meccanismi di riparazione del DNA (chemiosensibilizzazione) è stata disattesa. Infatti, fino ad oggi, l'applicazione clinica di questa strategia è stata messa in discussione per gli eventi avversi seri e per un' efficacia globale modesta. Per questo l'olaparib è stato usato come agente singolo per incrementare il controllo tumorale attraverso il meccanismo conosciuto come "letalità sintetica". Tuttavia il tentativo di combinare i potenziali benefici della chemiosensibilizzazione e la letalità sintetica rappresentano ancora una strategia interessante per utilizzare al massimo questa nuova classe di farmaci e ampliare il loro utilizzo in campo oncologico. All'ultimo

|   |  |
|---|--|
|   | <p>convegno dell'ASCO sono stati presentati in uno studio di fase I i dati di una nuova doppietta terapeutica, trabectedina ed olaparib, utilizzata in pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli e dell'osso (BSTS).</p> <p>Questo studio ha identificato la dose raccomandata per i fase II e ha documentato la fattibilità di questa associazione. Inoltre ha anche dimostrato i dati preliminari di attività in termini sia di stabilizzazione che di riduzione del carico di malattia. Il razionale alla base della combinazione si fonda sul tipo specifico di danno al DNA indotto dalla trabectedina. In particolare, la trabectedina attiva e controlla i meccanismi di riparo del DNA (ovvero TC-NER) che, nel tentativo di rimuovere gli addotti, causa danni a singola e a doppia elica del DNA. Queste rotture del filamento del DNA sono fondamentali per stimolare l'attività enzimatica di PARP1. Pertanto, l'attivazione di PARP 1 è il prerequisito per sfruttare la sua successiva inibizione, inducendo una sorta di "letalità sintetica chimica". Infatti, bloccando PARP1 sul sito deputato alla riparazione del danno del DNA con l'inibitore specifico, Olaparib è letale per le cellule tumorali. In questo studio le pazienti con CO in stadio avanzato recidivato platino resistente o refrattario saranno trattate con la combinazione trabectedina e olaparib.</p> |
| <p><b>Disegno dello studio</b></p>          | <p>Questo studio multicentrico di fase II valuta l'attività di trabectedina e olaparib nelle pazienti con CO in stadio avanzato recidivato platino resistente o refrattario. Le pazienti saranno trattate in coorti parallele sulla base dell'ultimo intervallo libero da progressione (&lt;4 settimane nella coorte A e &gt;4 settimane nella coorte ).</p>   |
| <p><b>Centri implicati nello studio</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fondazione Piemonte Oncologia, Istituto di Candiolo IRCCS</li> <li>2. Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, Roma</li> <li>3. Fondazione Istituto Nazionale Tumori, Milano</li> <li>4. ULSS 3 Serenissima, Presidio Mirano</li> <li>5. Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale IRCCS, Napoli</li> <li>6. AOU Policlinico Umberto I, Roma.</li> <li>7. Ospedale San Raffaele, Milano</li> <li>8. Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola.</li> </ol>   |
| <p><b>Criteri di inclusione</b></p>         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consenso informato firmato ottenuto prima dell'inizio di qualsiasi procedura specifica dello studio.</li> <li>2. Pazienti desiderose ed in grado di seguire le procedure previste per tutta la durata del protocollo, compresi il trattamento, le visite di protocollo e gli esami.</li> <li>3. Pazienti con diagnosi confermata istologicamente di carcinoma dell'ovaio sieroso di alto grado o endometriodi (non resecabile, resecabile non in maniera radicale, metastatico) recidivato dopo un massimo di due precedenti linee di trattamento a base di platino. <ol style="list-style-type: none"> <li>3.1 Coorte A: pazienti ricadute dopo un PFI &lt;4 settimane</li> <li>3.2 Coorte B: pazienti ricadute dopo un PFI tra le 4 settimane e i 6 mesi.</li> </ol> </li> <li>4. Deve essere disponibile per l'analisi centralizzata un campione di</li> </ol>  |

tessuto del tumore primitivo fissato in formalina ed incluso in paraffina. In mancanza di una conferma scritta della disponibilità di tessuto tumorale d'archivio prima dell'arruolamento la paziente non risulterà eleggibile per lo studio. Le pazienti dovranno acconsentire ad effettuare una valutazione dello status di BRCA 1 e 2 per evitare un'interpretazione fuorviante dei risultati dello studio. Per l'inserimento in i) analisi genetica esplorativa opzionale e ii) la ricerca opzionale dei biomarcatori, le pazienti dovranno soddisfare le seguenti caratteristiche:

4.1 Firma di un consenso informato per la ricerca genetica

4.2 Firma di un consenso informato per la ricerca dei biomarcatori

4.3 Qualora una paziente si rifiuti di partecipare alle indagini genetiche o dei biomarcatori facoltative non vi saranno delle penalizzazioni o una perdita di vantaggi per la paziente. La paziente non sarà esclusa dalle altre parti dello studio.

5. Una o due precedenti linee di chemioterapia (qualsiasi tipo di immunoterapia somministrata in precedenza non sarà considerata come una linea di trattamento). E' consentito l'utilizzo di agenti biologici, come il bevacizumab, in combinazione con le precedenti linee di chemioterapia.

6. E' mandatoria una revisione centralizzata per poter procedere con l'arruolamento di una paziente. La revisione centralizzata valuterà sia la diagnosi che l'adeguatezza del campione tumorale (requisito minimo sarà la disponibilità di un blocchetto fissato in formalina e incluso in paraffina oppure una biopsia con ago tranciante a 16 G eseguita per via percutanea o tramite procedura chirurgica).

7. Malattia misurabile definita come presenza di almeno una lesione con un diametro misurabile (secondo i criteri RECIST 1.1, sono ammesse lesioni dell'osso) che possa essere valutata accuratamente tramite TC o RM. Le valutazioni basali dovranno essere eseguite entro i 28 giorni antecedenti all'arruolamento. La media delle misurazioni di almeno una lesione, non precedentemente irradiata, che possano essere accuratamente misurate al basale come  $\geq 10$  mm nel diametro maggiore (eccetto per i linfonodi il cui asse corto deve essere  $\geq 15$  mm) con la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (MR) e che siano adatte ad essere sottoposte a misurazioni ripetute nel tempo.

8. Un performance status secondo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0 o 1.

9. Aspettativa di vita  $\geq 16$  settimane.

10. Età  $\geq 18$  anni.

11. Stato post-menopausale o evidenza di impossibilità a procreare per le donne in età fertile: necessità di un test di gravidanza negativo sulle urine o sul siero nei 28 giorni precedenti l'avvio del trattamento nello studio e conferma di test negativo prima dell'avvio del trattamento nel giorno 1.

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
|                                     | <p>Lo stato post-menopausale è definito come:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-amenorrea per almeno un anno dopo l'interruzione di una terapia ormonale;</li> <li>- LH e FSH nei livelli definiti come post-menopausa per le donne con età inferiore ai 50 anni;</li> <li>-ovariectomia radio indotta con ultima mestruazione avvenuta &gt;1 anno prima;</li> <li>-menopausa indotta dalla chemioterapia con ultima mestruazione avvenuta &gt;1 anno prima.</li> </ul> <p>12. Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) <math>\geq</math> 50 % e/o superiore al valore limite inferiore di normalità istituzionale.</p> <p>13. Adeguate funzionalità midollare, epatica e renale valutata dai seguenti parametri di laboratorio da eseguire nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emoglobina <math>\geq</math> 10.0 g/dl senza l'esecuzione di una trasfusione di emazie nei 28 giorni precedenti.</li> <li>• Neutrofili in valore assoluto <math>\geq</math> 1,500/mm<sup>3</sup></li> <li>• Piastrine 150,000/<math>\mu</math>l</li> <li>• Bilirubina totale <math>\leq</math> limiti superiori di norma (ULN)</li> <li>• Alanina amino transferasi (ALT) e aspartatoaminotrasferasi (AST) <math>\leq</math> 2.5 xULN</li> <li>• Fosfatasi alcalina <math>\leq</math> 2.5 x ULN ( in caso di fosfatasi alcalina <math>&gt;</math>2.5 x ULN, considerare isoenzima epatico della 5-nucleotidasi o la gamma glutamiltranspeptidasi (GGT) per escludere l'origine ossea)</li> <li>• PT-INR/PTT <math>&lt;</math> 1.5 x ULN (le paziente in terapia con anticoagulanti come warfarin o eparina potranno partecipare dimostrando che non vi erano anomalie in questi parametri antecedenti alle suddette terapie. Le pazienti in trattamento con farfari dovranno avviare trattamento con eparine a basso peso molecolare/fondaparinux)</li> <li>• Creatinina sierica <math>\leq</math> 1.5 x ULN o clearance della creatinina <math>\geq</math> 60 ml/min</li> <li>• Albumina <math>\geq</math> 25 g/l</li> <li>• Creatinfosfochinasi (CPK) <math>\leq</math> 2.5 x ULN.</li> </ul> |
| <p><b>Criteri di esclusione</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Coinvolgimento nella pianificazione o nello svolgimento delle procedure dello studio (applicabile sia allo staff di PharmaMar e AstraZeneca che/o allo staff del sito che conduce lo studio).</li> <li>2. Precedente arruolamento in questo studio.</li> <li>3. Partecipazione ad un altro studio clinico con una terapia sperimentale nelle ultime 4 settimane.</li> <li>4. Più di due precedenti linee di chemioterapia (Qualsiasi tipo di immunoterapia somministrata in precedenza non sarà considerata come una linea di trattamento). E' consentito l'utilizzo di agenti biologici, come il bevacizumab, in combinazione con le precedenti linee di chemioterapia.</li> </ol>   |

5. Persistenza di tossicità  $\geq$  grado 2 secondo i CTCAE causate dalle precedenti terapie antitumorali, ad esclusione dell'alopecia.
6. Demenza o significative alterazioni dello stato mentale che possano compromettere le capacità di comprensione, la possibilità di firmare un consenso informato e la compliance alle procedure richieste dal protocollo.
7. Le pazienti con qualsiasi comorbidità severa/ non controllata come angina pectoris instabile, scompenso cardiaco congestizio sintomatico, infarto del miocardio  $\leq$  6 mesi, aritmia cardiaca severa e non controllata, iperlipemia non controllata, infezione severa in fase attiva o non controllata, cirrosi, epatite attiva cronica o persistente o severa insufficienza respiratoria. In particolare per quanto riguarda la storia di malattie cardiologiche: scompenso cardiaco congestizio  $>$ NYHA classe 2; sindrome coronarica acuta (IMA precedente ai sei mesi prima dell'ingresso nello studio risulta eleggibile); aritmie cardiache che richiedano una terapia farmacologica (beta-bloccanti o digossina sono permessi) o ipertensione non controllata, compressione del midollo spinale instabile (non trattata ed instabile nei 28 giorni antecedenti all'ingresso nello studio), sindrome della vena cava superiore, , malattia estesa ai polmoni bilaterali alla TC a strato sottile del torace o qualsiasi disturbo psichiatrico che impedisca l'ottenimento del consenso informato.
8. Pazienti immunocompromesse, ad esempio pazienti con nota sierologia positiva per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV).
9. Infezione seria clinicamente attiva ( $>$ grado 2 secondo NCI-CTC versione 4.03).
10. Epatite virale attiva (infezione da HBV o HCV).
11. Metastasi cerebrali sintomatiche o coinvolgimento meningeo (a meno che non siano trascorsi  $>$ 6 mesi dalla terapia definitiva, non richiedono trattamento con corticosteroidi, hanno uno studio di imaging negativo nelle 4 settimane precedenti all'ingresso nello studio e vi è una stabilità clinica al momento dell'ingresso nello studio). Un accertamento radiologico che confermi l'assenza di metastasi encefaliche non è mandatorio. La paziente può ricevere una dose stabile di corticosteroidi prima e durante lo studio a patto che tale terapia sia stata iniziata almeno 28 giorni prima l'avvio del trattamento sperimentale. Pazienti con compressione del midollo spinale a meno che non si reputi abbia ricevuto il trattamento definitivo per questa complicanza e abbia una malattia clinicamente stabile a questo livello per 28 giorni.
12. Pazienti con crisi epilettiche che richiedono un trattamento medico (come l'uso di steroidi o di anti-epilettici).
13. Pazienti incinte o in corso di allattamento. Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo effettuato durante la fase di screening e al giorno 1 del primo ciclo prima dell'avvio del trattamento. Le donne arruolate in questo studio devono impiegare

adeguati metodi contraccettivi di barriera durante lo svolgimento dello studio e nei 5 mesi successivi all'ultima dose di farmaco in studio.

14. Pazienti con una storia di diatesi emorragica.

15. Pazienti in corso di dialisi renale.

16. Pazienti incapaci di deglutire il farmaco somministrato oralmente e pazienti con disturbi gastrointestinali in grado di interferire con l'assorbimento del farmaco in studio.

17. Diabete non controllato (glicemia a digiuno  $>2 \times \text{ULN}$ ).

18. Pazienti che ricevono cronicamente una terapia sistemica con corticosteroidi o altro agente immunosoppressivo (ad eccezione dei corticosteroidi con un dosaggio giornaliero  $\leq 20$  mg di prednisone per l'insufficienza surrenalica). Corticosteroidi per via topica o inalatoria sono permessi.

19. Altri tumori maligni negli ultimi 5 anni eccetto: tumore della pelle, escluso il melanoma, adeguatamente trattato, trattamento curativo di carcinoma della cervice in situ, carcinoma duttale in situ (DCIS), carcinoma dell'endometrio di grado 1 in stadio I, o altri tumori solidi inclusi i linfomi (senza coinvolgimento del midollo osseo) trattati in maniera curativa senza evidenza di progressione di malattia per  $\geq 5$  anni. Pazienti con un'anamnesi positiva per carcinoma della mammella localizzato triplo negativo possono essere considerate eleggibili a condizione che abbiano completato il programma chemioterapico adiuvante più di tre anni prima l'arruolamento e che la paziente sia libera da recidive di malattia o metastasi a distanza.

20. Chemioterapia antitumorale o immunoterapia durante lo studio o nelle 4 settimane precedenti all'ingresso nel protocollo clinico.

21. Radioterapia durante lo studio o nelle tre settimane precedenti l'avvio del trattamento in protocollo. (E' concessa la chemioterapia ad intento palliativo).

22. Interventi di chirurgia maggiore nelle 4 settimane precedenti all'inizio dello studio; devono essere risolte tutte le problematiche relative all'intervento di chirurgia maggiore.

23. Esposizione alla terapia prevista dal protocollo al di fuori dello studio clinico o nelle 4 settimane precedenti all'ingresso nello studio.

24. Precedente trattamento con i farmaci in studio o con loro analoghi.

25. Pazienti con ipersensibilità nota alla trabectedina, all'olaparib o ai loro eccipienti.

26. Le pazienti possono ricevere una dose fissa di bifosfonati per le metastasi ossee prima e durante il trattamento in protocollo a patto che tale terapia sia stata iniziata almeno 4 settimane prima dell'avvio del trattamento con i farmaci in studio.

27. Abuso di sostanze, condizioni mediche, psicologiche o sociali che possano interferire con la partecipazione delle pazienti nel protocollo o con la valutazione dei risultati dello studio.

28. Storia di mancata compliance alle terapie mediche, incapacità o riluttanza a tornare in ospedale per le visite previste dal protocollo.

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
|                                    | <p>29. Intervallo QT corretto (cQT) sull'ECG a 12 derivazioni &gt;470 ms calcolato utilizzando la formula di Bazett: <math>QTc = QT / \sqrt{VRR}</math>, su due o più tracciati eseguiti nell'arco delle 24 ore oppure una storia familiare di sindrome del QT lungo.</p> <p>30. Concomitante uso di forti inibitori del CYP3A (ad esempio itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori delle proteasi associati con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) o moderati inibitori del CYP3A (quali ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil). Prima dell'avvio del trattamento nell'ambito del protocollo è richiesto un periodo di washout di 2 settimane.</p> <p>31. L'uso concomitante di noti induttori del CYP3A forti (come fenobarbital, enzalutamide, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina ed erba di san Giovanni) o moderati (quali bosentan, efavirenz, modafinil). Prima dell'avvio del trattamento nell'ambito del protocollo è richiesto un periodo di washout di 5 settimane per enzalutamide e fenobarbital e 3 settimane per gli altri agenti.</p>   |
| <p><b>Obiettivo primario</b></p>   | <p>Questo sarà uno studio di fase II per valutare l'attività della combinazione Trabectedina + Olaparib nelle pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato, recidivato, platino refrattario (coorte A) o platino resistente (coorte B). Le evidenze disponibili suggeriscono che Olaparib possa incrementare l'attività della Trabectedina in termini di citotossicità e che la combinazione di Trabectedina + Olaparib possa migliorare i risultati osservati con le terapie attualmente disponibili.</p> <p><b>Obiettivo primario (coorte A)</b><br/>L'obiettivo primario dello studio sarà valutare l'attività antitumorale della combinazione Trabectedina + Olaparib come seconda o terza linea di trattamento per carcinomi dell'ovaio sierosi o endometrioidi recidivati e non resecabili, analizzata mediante la percentuale di sopravvivenza libera da progressione a 4 mesi e/o il tasso di risposte obiettive secondo i criteri RECIST 1.1.</p> <p><b>Obiettivo primario (coorte B)</b><br/>L'obiettivo primario dello studio sarà valutare l'attività antitumorale della combinazione Trabectedina + Olaparib come seconda o terza linea di trattamento per carcinomi dell'ovaio sierosi o endometrioidi recidivati e non resecabili, analizzata mediante la percentuale di sopravvivenza libera da progressione a 4 mesi (secondo i criteri RECIST 1.1).</p> |
| <p><b>Obiettivo secondario</b></p> | <p><b>Obiettivi secondari (coorte A)</b><br/>L'obiettivo secondario dello studio sarà esplorare l'attività di Trabectedina + Olaparib in questo sottogruppo di pazienti affette da carcinoma ovarico sieroso o endometrioide a prognosi sfavorevole.</p>  |



|                            |   |
|----------------------------|---|
|                            | <p>Questo obiettivo sarà perseguito tramite l'analisi della sopravvivenza globale, della sopravvivenza libera da progressione, della durata della risposta, del tasso di risposta secondo i criteri RECIST (riduzione dimensionale), del tasso di beneficio clinico (definito come evento qualsiasi paziente non in progressione a tre mesi ), tasso di risposta del CA 125, la valutazione della Qualità di vita (QoL), e il profilo di sicurezza. In ultimo uno specifico sforzo sarà dedicato a studiare nel dettaglio le caratteristiche biologiche dei tumori che hanno ottenuto un beneficio dalla combinazione.</p> <p><b>Obiettivi secondari (coorte B)</b></p> <p>L'obiettivo secondario dello studio sarà esplorare l'attività di Trabectedina + Olaparib in questo sottogruppo di pazienti affette da carcinoma ovarico sieroso o endometriode a prognosi sfavorevole. Questo obiettivo sarà perseguito tramite l'analisi della sopravvivenza globale, della sopravvivenza libera da progressione, della durata della risposta, del tasso di risposta secondo i criteri RECIST (riduzione dimensionale), del tasso di beneficio clinico (definito come evento qualsiasi paziente non in progressione a tre mesi ), tasso di risposta del CA 125, la valutazione della Qualità di vita (QoL), e il profilo di sicurezza. In ultimo uno specifico sforzo sarà dedicato a studiare nel dettaglio le caratteristiche biologiche dei tumori che hanno ottenuto un beneficio dalla combinazione.</p> |
| <b>Durata dello studio</b> | 48 mesi   |