

## OREO- SINOSSI DEL PROTOCOLLO

<b>Titolo</b>	<p>OReO</p> <p>Studio multicentrico di fase IIIb, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo sul ritrattamento di mantenimento con olaparib in pazienti con tumore ovarico epiteliale precedentemente trattate con un inibitore di PARP e rispondenti alla chemioterapia ripetuta a base di platino</p>
<b>Coordinamento e responsabile dello studio</b>	<p>Fondazione Policlinico A.Gemelli , Roma</p> <p>Giovanni Scambia</p> <p>Vanda Salutari</p>
<b>Sponsor</b>	<p>ASTRAZENECA</p>
<b>Tipologia dello studio</b>	<p>Studio multicentrico di fase IIIb, randomizzato, in doppio cieco</p>
<b>Popolazione oggetto dello studio</b>	<p>La popolazione target include pazienti affette da EOC non mucinoso (incluse pazienti con tumore delle tube di Falloppio e/o tumore primitivo peritoneale) che presentano recidiva di malattia ancora sensibile alla chemioterapia a base di platino (quelle che hanno fornito una parziale o completa risposta radiologica alla più recente linea di chemioterapia a base di platino) e che hanno precedentemente ricevuto un ciclo di terapia di mantenimento con inibitore di PARP sia in monoterapia che in combinazione con altri agenti (come un inibitore del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare [VEGFRi]).</p> <p>Tutte le pazienti devono presentare uno stato genetico confermato di BRCA1 e BRCA2.</p> <p>Le pazienti verranno assegnate ad una delle due coorti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La prima coorte recluterà pazienti con stato BRCA1/2 (+ve) confermato (somatico, sBRCA1/2 o linea germinale, gBRCA1/2)</li> <li>• La seconda coorte recluterà pazienti con noto stato gBRCA1/2 (-ve) e può includere alcune pazienti con mutazione sBRCA1/2 non identificata.</li> </ul>
<b>Razionale dello studio</b>	<p>L'esperienza precedente ha dimostrato che la terapia di PARPi migliora il PFS mediano quando usato in pazienti che sono almeno parzialmente platino sensibile. Dopo la progressione sulla terapia di mantenimento con PARPi molti di questi pazienti</p>

	<p>sono trovati per mantenere la sensibilità alla chemioterapia platino-basata. Non è noto se questi pazienti beneficeranno di un periodo aggiuntivo di terapia di mantenimento con PARPi. Lo studio OReO studierà l'efficacia e la sicurezza del trattamento di mantenimento con Olaparib in pazienti che hanno avuto progressione della malattia dopo la terapia di manutenzione con un PARPi (o un trattamento accecato in una prova con un PARPi come il braccio sperimentale) e una risposta radiologica completa o parziale al trattamento successivo con chemioterapia a base di platino.</p>
<p><b>Disegno dello studio</b></p>	<p>Studio multicentrico di fase IIIb, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo avente lo scopo di valutare l'efficacia e la tollerabilità del ritrattamento a base di olaparib, rispetto al placebo corrispondente, nelle pazienti affette da tumore ovarico epiteliale non mucinoso (EOC) (incluse le pazienti con tumore primitivo peritoneale e/o delle tube di Falloppio). Per essere idonee, le pazienti devono avere ricevuto una terapia di mantenimento con un inibitore della poli (ADP-ribosio) polimerasi 5 (inibitore di PARP) per un determinato periodo (vedere Popolazione target di pazienti) e devono avere avuto almeno una risposta parziale al più recente ciclo di chemioterapia a base di platino (carboplatino o cisplatino). In base allo stato del gene di suscettibilità al tumore mammario (BRCA1, BRCA2) le pazienti verranno reclutate in una delle due coorti (BRCA1/2 (+ve) e BRCA1/2 (-ve)).</p> <p>Le coorti BRCA1/2 (+ve) e BRCA1/2 (-ve) verranno randomizzate separatamente. All'interno di ciascuna coorte, le pazienti verranno randomizzate tramite allocazione prospettica con un rapporto 2:1 (olaparib:placebo corrispondente) ai trattamenti di seguito specificati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compresse di olaparib (uso orale), 300 mg due volte al giorno (bd; tranne nei casi in cui questa dose e formulazione non siano state precedentemente tollerate; Sezione 6.7)</li> <li>• Compresse di placebo corrispondente, per uso orale (p.o.), bd</li> </ul>

	<p>La randomizzazione verrà stratificata in base a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Precedente uso di bevacizumab (sì o no)</li> <li>• Numero di precedenti regimi di chemioterapia a base di platino (<math>\leq 3</math> regimi rispetto a <math>\geq 4</math> regimi)</li> </ul>
<p><b>Centri implicati nello studio</b></p>	<p>Centri attivi : 17 centri attivi in Italia , 85 centri attivi a livello globale</p>
<p><b>Criteri di inclusione</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consenso informati prima di qualsiasi procedura specifica di studio</li> <li>• I pazienti devono avere un'età <math>\geq 18</math> anni</li> <li>• Pazienti di sesso femminile con diagnosi istologica di EOC non mucinoso recidivato (incluso carcinoma tubarico peritoneale e / o fallopico primario)</li> <li>• Stato BRCA1 / 2 documentato</li> <li>• I pazienti devono aver ricevuto un PARPi precedente come braccio sperimentale .La terapia PARPi include qualsiasi agente (incluso Olaparib) utilizzato in un setting di mantentimento</li> <li>• I pazienti devono aver ricevuto un regime chemioterapico a base di platino (carboplatino o cisplatino) e aver ricevuto almeno 4 cicli di trattamento</li> <li>• I pazienti devono essere in risposta radiologica parziale o completa dopo il completamento di questo corso di chemioterapia come valutato dallo sperimentatore</li> <li>• I pazienti non devono aver ricevuto bevacizumab durante questo ciclo di trattamento. È consentito l'uso di Bevacizumab come parte di una precedente linea di chemioterapia</li> <li>• I pazienti non devono aver ricevuto terapie sperimentali durante questo corso di trattamento</li> <li>• I pazienti devono essere randomizzati entro 8 settimane dall'ultima dose di chemioterapia (l'ultima dose è il giorno dell'ultima infusione)</li> <li>• Emoglobina <math>\geq 10,0</math> g / dl senza trasfusioni di sangue negli ultimi 28 giorni</li> <li>• Conteggio assoluto dei neutrofili (ANC) <math>\geq 1,5 \times 10^9 / L</math></li> </ul>

- Conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9 / L$  senza trasfusione di piastrine negli ultimi 14 giorni
- Bilirubina totale (TBL)  $\leq 1,5 \times$  limite superiore istituzionale della norma (ULN)
- Aspartato aminotransferasi (AST), transaminasi glutammico-ossalacetica (SGOT) sierica / aminotransferasi alanina (ALT), transaminasi glutammico piruvato sierico (SGPT)  $\leq 2,5$  ULN istituzionale, a meno che non siano presenti metastasi epatiche, nel qual caso devono essere  $\leq 5 \times$  ULN
- I pazienti devono avere una clearance della creatinina (CrCl) stimata utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault di  $\geq 51$  mL / min: CrCl stimato (140 anni [x]) peso (kg) (XF) rispetto alla creatinina sierica (mg / dL) X 72 a dove F = 0,85 per donna.
- ECOG 0-1 (vedi Appendice E)
- I pazienti devono avere un'aspettativa di vita  $\geq 16$  settimane
- In post menopausa o evidenza di stato di gravidanza per donne in età fertile: urine negative o test di gravidanza su siero entro 28 giorni dal trattamento di studio e confermate prima del trattamento il giorno 1.
- Il paziente è disposto e in grado di rispettare il protocollo per la durata dello studio, compresi i trattamenti in corso e le visite programmate e gli esami
- Almeno una lesione (misurabile e / o non misurabile) che può essere accuratamente valutata al basale con tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (MRI) ed è adatta per la valutazione ripetuta o Nessuna malattia misurabile dopo una risposta completa alla chemioterapia
- Un campione di tumore fissato in formalina, incluso in paraffina (FFPE) dal tumore di quantità e qualità sufficienti (come specificato nel Manuale dei servizi di laboratorio centrale di Covance) deve essere disponibile per futuri test centrali sullo stato genetico del tumore. Se viene fornito un campione biopsiato recente, il tumore

	<p>sottoposto a biopsia non deve essere valutato come lesioni bersaglio come parte delle valutazioni RECIST se sono disponibili altre lesioni e la biopsia deve essere eseguita dopo che è stata eseguita la scansione di base. I campioni di tessuto di archivio possono provenire dal tumore primario o dai depositi di tumore metastatico. Le metastasi ossee di archivio non sono accettabili. È preferibile la fornitura di blocchi. In alternativa, pre-tagliare 5 µm di spessore, possono essere fornite sezioni non colorate del blocco FFPE. Eventuali eccezioni a queste condizioni devono essere discusse con lo sponsor prima della randomizzazione del paziente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Per l'inclusione nella ricerca biomarker facoltativa, i pazienti devono soddisfare i seguenti criteri:</li> <li>• Fornitura di consenso informato per la ricerca sui biomarcatori.</li> </ul>
<p><b>Criteri di esclusione</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coinvolgimento nella conduzione dello studio (vale sia per lo staff di AstraZeneca che per lo staff del sito di studio)</li> <li>• Randomizzazione precedente nel presente studio</li> <li>• Partecipazione a un altro studio clinico con un prodotto sperimentale durante il corso di chemioterapia immediatamente prima della randomizzazione.</li> <li>• Altri tumori maligni negli ultimi 5 anni ad eccezione di: carcinoma cutaneo non melanoma adeguatamente trattato, carcinoma cutaneo in situ trattato in modo curativo, carcinoma duttale in situ (DCIS), stadio 1, carcinoma endometriale di grado 1 o altri tumori solidi incluso linfoma ( senza coinvolgimento del midollo osseo) trattati in modo curativo senza evidenza di malattia per ≥5 anni. I pazienti con una storia di carcinoma mammario primario possono essere eleggibili a condizione che abbiano completato il trattamento antitumorale definitivo più di anni fa e rimangano liberi da malattia del cancro al seno prima dell'inizio del trattamento di studio</li> <li>• Elettrocardiogramma a riposo (ECG) con intervallo QT corretto (QTc) &gt; 470 msec su 2 o più punti temporali entro</li> </ul>

	<p>un periodo di 24 ore o una storia familiare di sindrome del QT lungo</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pazienti che ricevono una chemioterapia sistemica o radioterapia (eccetto che per la palliative -radioterapia) entro 3 settimane prima del trattamento di studio</li><li>• Uso concomitante di inibitori della sottofamiglia di citocromo forte P450 (CYP) noti 3A (CYP3A) (es. Itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) o inibitori moderati del CYP3A (ad es. , ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil). Il periodo di washout richiesto prima di iniziare il trattamento di studio è di 2 settimane</li><li>• Uso concomitante di forti noti (ad es. Fenobarbitale, enzalutamide, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina e Erba di San Giovanni) o moderati induttori di CYP3A (ad es., Bosentan, efavirenz, modafinil). Il periodo di washout richiesto prima di iniziare il trattamento di studio è di 5 settimane per l'enzalutamide o il fenobarbitale e 3 settimane per gli altri agenti Tossicità persistente (Common Terminology Criteria for Adverse Event [CTCAE] di grado 2 o superiore) causato da precedente terapia antitumorale, esclusa l'alopecia</li><li>• Pazienti con sindrome mielodisplastica attuale o precedente (MDS) / leucemia mieloide acuta (LMA) o con caratteristiche suggestive di MDS / AML</li><li>• Pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche non controllate. Non è richiesta una scansione per confermare l'assenza di metastasi cerebrali. Il paziente può ricevere una dose stabile di corticosteroidi prima e durante lo studio purché questi siano stati avviati almeno 4 settimane prima del trattamento. Pazienti con compressione midollare a meno che non si ritenga che abbiano ricevuto un trattamento definitivo per questo ed evidenza di malattia clinicamente stabile per 28 giorni</li></ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgia maggiore entro 2 settimane dall'inizio del trattamento di studio e i pazienti devono essere guariti dagli effetti di qualsiasi intervento chirurgico maggiore</li> <li>• I pazienti considerati con rischio medico a causa di un disturbo medico grave, incontrollato, malattia sistemica non maligna o infezione attiva e incontrollata. Gli esempi includono, ma non sono limitati, aritmia ventricolare incontrollata, infarto miocardico recente (entro 3 mesi), disfunzione principale incontrollata, compressione instabile del midollo spinale, sindrome della vena cava superiore, estesa malattia polmonare bilaterale interstiziale su tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) scansione o qualsiasi disturbo psichiatrico che vieta di ottenere il consenso informato</li> <li>• Pazienti incapaci di deglutire farmaci somministrati per via orale e pazienti con disturbi gastrointestinali che potrebbero interferire con l'assorbimento del farmaco in studio</li> <li>• Donne che allattano</li> <li>• Pazienti immunocompromessi, ad es. pazienti che sono noti per essere sieropositivi per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV)</li> <li>• Pazienti con nota ipersensibilità a Olaparib o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto</li> <li>• Pazienti con epatite attiva nota (cioè, epatite B o C) a causa del rischio di trasmissione dell'infezione attraverso sangue o altri fluidi corporei</li> <li>• Precedente trapianto di midollo osseo allogenico o doppio trapianto di sangue del cordone ombelicale (dUCBT)</li> <li>• Trasfusioni di sangue intero negli ultimi 120 giorni precedenti la randomizzazione allo studio (i globuli rossi e le trasfusioni di piastrine sono accettabili)</li> </ul>
<b>Obiettivo primario</b>	Determinare l'efficacia del ritrattamento di mantenimento con olaparib rispetto al placebo corrispondente mediante valutazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS)
<b>Obiettivo secondario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinare l'efficacia del ritrattamento di mantenimento con olaparib rispetto al placebo corrispondente mediante valutazione della sopravvivenza complessiva (OS)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinare l'efficacia del ritrattamento di mantenimento con olaparib rispetto al placebo corrispondente mediante valutazione del tempo alla progressione secondo i criteri dell'intergruppo per i tumori ginecologici (GCIG)</li> <li>• Determinare l'efficacia del ritrattamento di mantenimento con olaparib rispetto al placebo corrispondente mediante valutazione dell'uso di successive terapie e interruzione del trattamento dello studio</li> <li>• Determinare l'HRQoL del ritrattamento di mantenimento con olaparib rispetto al placebo corrispondente, misurato mediante l'indice dell'esito della sperimentazione (TOI) relativamente alla valutazione funzionale della terapia oncologica per il tumore ovarico (FACT-O)</li> </ul>
<b>Durata dello studio</b>	Data prevista per il completamento dell'ultima paziente->2° trimestre 2022