

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

MITO XX

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino risensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

Sponsor non-profit: Istituto Nazionale per la cura dei Tumori, IRCCS, Fondazione “G.Pascale”, Napoli

Principal Investigator MITO: Sabrina Chiara Cecere

Sub investigators: Sandro Pignata, Marilena Di Napoli, Carmela Pisano, Jole Ventriglia

Research Nurse: Jane Bryce

Data Manager: Veronica Scaramuzzo

Centro coordinatore: Dipartimento di Uro-ginecologia – Struttura Complessa di Oncologia clinica sperimentale Uro-ginecologica

Approvazione Comitato Etico del

Approvazione amministrativa del

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

Emendamenti

Numero	Tipo	Data di approvazione	Descrizione

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

Autorizzazione del Protocollo

Avendo letto il protocollo e verificato che contenga tutte le informazioni necessarie per portare avanti lo studio, accetto di condurre e sviluppare il progetto come delineato da questo protocollo. In particolare dichiaro di aderire ai principi etici, morali e scientifici alla base della Dichiarazione di Helsinki, alle linee guida della Good Clinical Practice nonché alle norme nazionali vigenti.

Il Principal Investigator per il Gruppo MITO

Firma

Data

Il Promotore dello Studio per il Centro Coordinatore

Firma

Data

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

INDICE DEI CONTENUTI

1. INTRODUZIONE

1.1 Background

1.2 Olaparib

1.2.1 Overview degli studi clinici completati ed in corso relativi ad olaparib.

2. IPOTESI DI RICERCA

2.1 Razionale di studio

3. MATERIALI E METODI

3.1 Criteri di inclusione

3.2 Criteri di esclusione

3.3 Analisi statistica ed obiettivi di studio

3.4 Selezione delle pazienti

3.5 Raccolta dei dati

3.6 Tempi dello studio

4. CENTRI

5. TUTELA DELLA PRIVACY

6. GARANZIA DI QUALITA' E MONITORAGGIO

7. ASPETTI AMMINISTRATIVI

8. CONTATTI

9. REFERENZE

10. APPENDICE A: RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO OLAPARIB

11. APPENDICE B: Informativa per la paziente e Consenso Informato

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

1. INTRODUZIONE

Il carcinoma epiteliale dell'ovaio (CO) rappresenta la settima più comune neoplasia femminile in tutto il mondo. Negli Stati Uniti nel 2012 la stima di nuove diagnosi 22.280 e 15.500 le morti associate a questo tumore, dati che hanno posizionato il carcinoma ovarico al quinto posto tra le cause più comuni di morti associate a neoplasia. Nonostante l'introduzione di nuovi farmaci a bersaglio molecolare nell'armamentario terapeutico del carcinoma ovarico, negli ultimi anni il miglioramento della prognosi di queste pazienti è stato, marginale, associato solo ad un modesto impatto sulla sopravvivenza globale (OS) in particolare, nelle donne in stadio avanzato. Ciò è parzialmente attribuibile alla asintomaticità della neoplasia che ne ritarda la diagnosi.

Il carcinoma ovarico è considerato una neoplasia chemioresponsiva, con iniziali tassi di risposte a trattamenti sistemici che superano l'80% quando integrati ad una citoriduzione primaria ottimale. Nonostante ciò, la maggioranza delle pazienti che ottengono una remissione completa (RC) dopo una chemioterapia di prima linea sviluppa una recidiva di malattia. La maggioranza dei trials clinici pubblicati negli ultimi 15 anni ha riportato tassi di sopravvivenza liberi da progressione (PFS) in donne in stadio avanzato compresi tra i 16 ed i 23 mesi, ed una mediana di sopravvivenza globale (OS) compresa tra i 31 e 65 mesi¹. I tassi di sopravvivenza delle pazienti recidivate restano scarsi e, la scelta del miglior trattamento in questo *setting* resta, ad oggi, uno dei principali "*unmet medical needs*". L'introduzione di nuovi farmaci "tailored" appartenenti alla classe degli anti-angiogenetici e dei PARP inibitori ha, tuttavia, dato inizio ad una nuova era del trattamento del carcinoma ovarico.

1.1 Background

L'approccio terapeutico alle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico platino sensibile (definite come aventi ripresa a ≥ 6 mesi dall'ultima chemioterapia a base di platino) con regimi di combinazione "*platinum-based*" rappresenta, una valida opzione di trattamento². Tuttavia, l'insorgenza tossicità cumulative, di meccanismi di resistenza o di reazioni di ipersensibilità limitano, spesso, l'utilizzo di questa classe di farmaci.

L'utilizzo di terapie di mantenimento con farmaci attivi e ben tollerati è considerato un'utile strategia per prolungare, consolidare la risposta antieoplastica ottenuta con la chemioterapia, ritardare la progressione di malattia e l'inizio di trattamenti chemioterapici successivi. Negli ultimi anni, il panorama terapeutico disponibile nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico è drasticamente cambiato grazie all'approvazione di tre nuovi agenti target: il bevacizumab, anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)³, olaparib⁴ e niraparib⁵ due farmaci appartenenti alla classe degli inibitori dell'enzima poli(adenosina difostato [ADP]-ribosio) polimerasi (PARPi).

In pazienti con mutazioni somatiche o germline legate ai geni BRCA 1 e BRCA2, in risposta ad una terapia a base di platino, il mantenimento con olaparib è indicato e rimborsato in Italia ed in Europa, per aver dimostrato nello studio pilota di fase II (studio 19)⁶ di prolungare significativamente la PFS rispetto al placebo, in pazienti affette da recidiva platino-sensibile in risposta al platino. Grazie all'approvazione di questi farmaci, negli ultimi anni, la biologia tumorale (e.s. sottotipo istologico,

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

grading, stato mutazionale di BRCA 1 e 2 somatico o germline) è diventata uno dei principali criteri alla base della scelta del trattamento alla recidiva. Oltre il 50% delle donne con tumore ad istologia sierosa di alto grado sono caratterizzate, infatti, da un difetto nei meccanismi di riparo del DNA afferenti alla ricombinazione omologa (HR), un *pathway* chiave per il riparo del danno alla singola elica del DNA, per l'esistenza di mutazioni germinali o somatiche acquisite a carico di BRCA1 o 2, o inattivazioni epigenetiche di BRCA1 o di altri difetti di riparo esterni a BRCA. Questo deficit nel riparo determina una maggiore responsività delle cellule tumorali a farmaci capaci di interagire direttamente con il DNA (e.s. derivati del platino, doxorubicina liposomiale peghilata, trabectedina, etc)⁷⁻⁸.

1.2 Olaparib

Olaparib (AZD2281, KU-0059436) è un potente inibitore della polyadenosina 5'difosforibosio [poly (ADP ribose)] (PARP) polimerasi (PARP-1, -2 and -3) sviluppato come farmaco orale in monoterapia (incluso il mantenimento) ed in combinazione alla chemioterapia o ad altri agenti antitumorali.

L'inibizione di PARP rappresenta un approccio innovativo nel trattamento di neoplasie con deficit dei meccanismi di riparo del DNA. Gli enzimi PARP sono essenziali per il riparo dei danni indotti alla singola elica del DNA (SSBs). L'inibizione di PARP determina la persistenza delle rotture della singola elica di DNA, poi convertite nelle ben più dannose rotture della doppia elica di DNA (DSBs) durante il processo di replicazione del dello stesso. In cellule sane, durante la fase di divisione cellulare, le DSB possono essere riparate in modo efficace dai meccanismi di ricombinazione omologa (HRR). In tumori deficitari di questi pathways di riparo, quali carcinomi ovarici con mutazioni a carico dei geni BRCA1/2, il danno del DNA che non può essere riparato diventa letale per la cellula tumorale. In queste neoplasie, olaparib può rappresentare un trattamento antineoplastico efficace e meno tossico se paragonato ai regimi di trattamento chemioterapico in indicazione, attualmente disponibili.

In particolare, i tumori deficitari in BRCA1 e BRCA2 sono intrinsecamente sensibili ai PARP inibitori, come dimostrato da studi in vivo ed in vitro e dai trials clinici. Olaparib ha dimostrato, infatti, di inibire in modo selettivo in vitro linee cellulari e modelli murini *knock-out* per i geni BRCA come agente singolo ed in regimi di combinazione alla chemioterapia.

1.2.1 Overview degli studi clinici completati ed in corso relativi ad olaparib.

Il programma di sviluppo clinico di olaparib continua a dimostrare l'efficacia di questo farmaco (in ionoterapia o in combinazione) nel trattamento di pazienti con tumori con deficit di ricombinazione omologa (HRD), inclusi quelli con mutazione BRCA (germline e somatica). Olaparib ha dimostrato la sua attività in numerose neoplasie in studi di fase II e III. Oltre 4500 pazienti con cancro ovarico, mammario, pancreatico, gastrico ed altri tumori solidi hanno ricevuto questo farmaco nell'ambito di trials clinici sponsorizzati da Astra Zeneca. Come agente singolo, olaparib ha dimostrato efficacia in pazienti con carcinoma mammario ed ovarico, in particolare nelle "*carriers*" di mutazioni dei geni BRCA1 e 2⁹.

La maggior parte dei trials completati ha testato la formulazione di olaparib in capsule, tuttavia, la maggioranza degli studi recenti incluso lo studio registrativo di fase III, sta testando l'efficacia e la

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

sicurezza della nuova formulazione in compresse, alla luce dei dati di letteratura e degli studi di farmacocinetica che hanno dimostrato l'equi-attività rispetto alle capsule. Le differenze in farmacocinetica tra le due formulazioni hanno, infatti consentito di raggiungere la dose terapeutica con l'ingestione un numero inferiore di unità rispetto alle capsule.

Nel Dicembre 2014 olaparib ha ottenuto l'approvazione dall'EMA come trattamento di mantenimento in pazienti affette da recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico (PSR) sieroso di alto grado, BRCA mutate (germinale e/o somatica), delle tube di Falloppio o primitivi del peritoneo in risposta (parziale o completa) all'ultima linea di trattamento chemioterapico a base di platino.

L'approvazione europea è legata ai risultati di efficacia ottenuti dal farmaco nello studio randomizzato di fase II in doppio cieco controllato verso placebo (studio 19)⁶. Questo trial clinico ha confrontato l'efficacia del trattamento di mantenimento con olaparib, assunto fino alla progressione della malattia, con il placebo su un campione di 265 pazienti (136 soggetti trattati con olaparib e 129 con placebo) affette da recidiva di PSR in risposta confermata in base ai criteri RECIST e/o ai criteri di risposta bioumorale (incremento del Ca125) definiti secondo il Gynecologic Cancer Inter Group (GCIIG) all'ultimo regime di trattamento *platinum-based*. L'utilizzo di olaparib (capsule) in monoterapia ha significativamente prolungato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a placebo in tutta la popolazione esaminata di 3.6 mesi (8.4 vs 4.8 mesi, hazard ratio [HR] 0.35; $p < 0.001$). Il beneficio clinico è stato, tuttavia, significativamente maggiore (6.9 mesi) nel sottogruppo di pazienti con mutazione BRCA (11.2 vs 4.3 mesi, HR 0.18; $p < 0.0001$), con un *trend* a favore di un'augmentata sopravvivenza globale (OS) (HR 0.62, 95% CI 0.41-0.94) che non ha, tuttavia raggiunto la significatività statistica. Il trial non è stato disegnato per dimostrare tale vantaggio, tuttavia anche nella popolazione generale di studio, pazienti in trattamento con olaparib hanno ottenuto un beneficio maggiore anche se non significativo in OS rispetto al braccio di controllo (HR 0.73, 95% CI 0.55-0.96; $p < 0.0095$).

La terza analisi *ad interim* ha confermato i benefici del trattamento con il PARP inibitore rispetto al placebo in due importanti *endpoints* esploratori: il tempo al successivo trattamento o al decesso, ed il tempo al secondo trattamento o al decesso; per entrambi olaparib ha dimostrato beneficio superiore al placebo sia nella popolazione globale, che nelle pazienti BRCA mutate [15.6 vs 6.2 mesi, HR 0.32, $p < 0.00001$; 22.0 vs 15.3 mesi, HR 0.41, $p = 0.0001$], e nel sottogruppo di pazienti *wild type* [12.9 vs 6.9 mesi, HR 0.45, $p = 0.00006$; 17.0 vs 14.7 mesi, HR 0.63, $p = 0.02263$]¹¹. La dose raccomandata di olaparib è di 400 mg (8 capsule da 50 mg) bis in die, equivalenti ad una dose giornaliera complessiva di 800 mg.

Nel corso dell'ultimo meeting dell'SGO il Prof. Pujade-Lauraine ha presentato i risultati preliminari dello studio di fase III SOLO2¹². Questo studio internazionale confermatario ha valutato l'efficacia e la tollerabilità della formulazione di olaparib in compresse alla dose di 300 mg b.i.d. come terapia di mantenimento nelle pazienti affette da PSR BRCA mutato in risposta dopo il più recente trattamento con regime a base di platino. Olaparib come mantenimento ha ottenuto una riduzione del 71% rischio di progressione o morte rispetto al placebo, sia nell'analisi degli eventi fatta dagli investigatori (mediana 19.1 vs 5.5 mesi, HR 0.30, 95% CI 0.22-0.41; $p < 0.0001$) che nella revisione centralizzata di una commissione indipendente (mediana 30.2 vs 5.5 mesi, HR 0.25, 95% CI 0.18-

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

0.35; $p < 0.0001$), ed un più prolungato tempo alla seconda progressione (HR 0.50, 95% CI 0.34-0.72; $p = 0.0002$).

Olaparib è generalmente stato ben tollerato, i dati di sicurezza emersi dallo studio registrativo sono stati confermati nello studio SOLO2, nessun evento avverso inatteso è emerso nelle pazienti in trattamento con il PARP inibitore. Dall'analisi di qualità di vita effettuata nello studio 19 è emerso, inoltre, che il mantenimento con olaparib non ha impatto detrimentalmente sulla qualità di vita globale rispetto al placebo¹³.

In questa analisi retrospettiva, descriveremo la nostra esperienza clinica (attività e sicurezza) con olaparib. A nostra conoscenza, questa è la prima analisi retrospettiva nazionale su Olaparib in indicazione nel tumore ovarico. Di recente è stata pubblicata come abstract su Journal of Cancer, dal gruppo francese una raccolta dati retrospettiva, multicentrica (31 centri in Francia), su 52 pazienti con RPS di CO trattate da maggio 2014 a marzo 2015 con olaparib in Autorizzazione all'utilizzo (ATU). Da questa analisi emerge una buona tollerabilità del farmaco con l'88% delle pazienti ancora in trattamento al momento della presentazione dei dati.¹⁴

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

2. IPOTESI DI RICERCA

I dati di letteratura sull'utilizzo di olaparib nella pratica clinica come terapia di mantenimento nel *setting* della recidiva platino-sensibile BRCA mutata di carcinoma ovarico sono scarsi. L'obiettivo di questo studio è di descrivere i dati preliminari di attività e tollerabilità relativi all'utilizzo del farmaco in indicazione nella pratica clinica.

2.1 Razionale di studio

Le terapie di mantenimento vengono utilizzate per periodi prolungati al fine di mantenere la risposta ottenuta al termine del trattamento chemioterapico, è pertanto, fondamentale che siano ben tollerati con effetti collaterali limitati ed un impatto minimo sulla qualità della vita della paziente.

A causa della mancanza di informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia del trattamento con olaparib in una popolazione non selezionata di carcinoma ovarico, al di fuori degli studi clinici, vi è la necessità clinica di valutare la riproducibilità dei dati nella pratica clinica. Inoltre, altre informazioni quali: l'approccio del clinico alle riduzioni di dose, le cause di interruzioni del trattamento e le modalità di gestione degli eventi avversi necessitano di essere raccolte e descritte in uno studio su larga scala.

3. MATERIALI E METODI

Questo studio osservazionale retrospettivo coinvolgerà alcuni tra i centri italiani appartenenti al gruppo cooperativo MITO (Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer and gynecologic malignancies).

I dati di archivio di tutte le pazienti in trattamento con olaparib nella pratica clinica nei singoli centri verranno raccolti ed analizzati

3.1 Criteri di inclusione:

1. Conferma istologica di carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio, del peritoneo o delle tube di Falloppio;
2. Presenza di mutazione deleteria germline o somatica a carico dei geni BRCA1 o BRCA2;
3. Età ≥ 18 anni;
4. Recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico;
5. Almeno 2 precedenti linee di trattamento a base di platino;
6. Risposta (parziale o completa) in accordo con i criteri Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) version 1.1 dopo l'ultimo trattamento a base di platino;
7. Trattamento con olaparib secondo pratica clinica dal 1° Settembre 2015 al 1°Marzo 2018.
8. Utilizzo di olaparib capsule dose standard 400 mg (otto capsule da 50 mg) b.i.d., equivalente a 800 mg /die o riduzioni di dose per decisione del clinico.

3.2 Criteri di esclusione:

1. Partecipazione a trial clinico sponsorizzato.

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

3.3 Analisi statistica ed obiettivi di studio

Statistica descrittiva verrà utilizzata per descrivere le caratteristiche basali delle pazienti, gli schemi di trattamento e gli eventi avversi. Variabili categoriali verranno utilizzate per descrivere il numero e la percentuale delle pazienti. Dati su: sopravvivenza libera da progressione (PFS); sopravvivenza globale (OS); risposte obiettive (ORR); tollerabilità; time to treatment failure (TTF) saranno raccolti e descritti con adeguate metodologie statistiche. La PFS e la OS verranno rappresentate attraverso le curve di Kaplan Mayer. L'analisi di Cox analysis potrà essere utilizzata per ricercare ogni possibile relazione tra le variabili esaminate.

Lo studio, per la sua natura retrospettiva, propone come *endpoints* di descrivere:

- l'efficacia di olaparib come mantenimento in termini di:
 - percentuale di pazienti in trattamento con olaparib per oltre 6 e 12 mesi;
 - ORR; PFS; OS; TTF.
- la sicurezza di olaparib in monoterapia
- l'incidenza ed il management dei principali eventi avversi (nausea ed anemia)
- l'utilizzo di riduzioni di dose in relazione agli eventi avversi
- i successivi trattamenti alla progressione da olaparib e la loro efficacia.

La PFS è definita come l'intervallo tra la data della prima dose di olaparib e la data della progressione della malattia o morte per qualsiasi causa. La progressione della malattia è definita come la progressione del tumore radiologico secondo la valutazione di risposta RECIST versione 1.1, o progressione clinica, inclusa la morte. Gli eventi avversi sono stati classificati in base ai Common Terminology Criteria for Adverse events (CTCAE) versione 4.0. La valutazione della malattia includerà esame clinico, radiografia del torace, TAC addominale e pelvica o risonanza magnetica, misurazione del Ca-125, eseguita al basale e ripetuta secondo la gestione locale di ciascun ospedale durante il trattamento (circa ogni 3 cicli e ogni 3 mesi, successivamente). Anche la valutazione della sicurezza che includerà l'esame fisico, gli esami del sangue (ematologia e biochimica) e la raccolta della storia degli eventi avversi sarà raccolta secondo la direzione locale.

3.4 Selezione delle pazienti

Verranno incluse nell'analisi tutte le pazienti in trattamento con olaparib secondo pratica clinica dal 1° Settembre 2015 al 1° Marzo 2018 nei rispettivi centri del gruppo cooperativo MITO.

3.5 Raccolta dei dati

La raccolta dei dati avverrà attraverso un database creato con il programma Microsoft excel. Per le pazienti eleggibili verranno raccolte tutte le informazioni considerate di interesse clinico (e.s. stadio FIGO, età alla diagnosi, tipo di residuo post primary surgery, tipo di mutazione BRCA, etc.)

Le risposte di malattia verranno valutate in accordo con i criteri RECIST 1.1 come da pratica clinica in ciascuna struttura ospedaliera durante il trattamento. La tollerabilità di olaparib verrà monitorata attraverso la visita clinica ed una periodica valutazione degli esami ematici.

La centralizzazione dei dati raccolti farà capo alla S.C. di Oncologia Clinica Sperimentale Uro-Genitale dell' INT IRCCS Fondazione "G. Pascale" di Napoli.

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

3.5 Tempi dello studio

- ✓ Marzo 2018: presentazione al comitato etico
- ✓ Marzo 2018 sottomissione alla commissione nuovi protocolli del gruppo MITO.
- ✓ Marzo- Maggio 2018: data collection

4. CENTRI

Questo studio multicentrico retrospettivo verrà condotto approssimativamente in 20 Centri Italiani appartenenti al gruppo cooperativo MITO.

5. TUTELA DELLA PRIVACY

Allo scopo di tutelare la privacy dei pazienti si stabilisce quanto segue:

- ✓ Il centro coordinatore che ha la responsabilità centralizzata delle procedure di raccolta e gestione dei dati non fornirà ad altri i dati dei pazienti inseriti nello studio;
- ✓ i nominativi per esteso delle pazienti verranno abbinati dai singoli centri MITO ad un codice numerico progressivo di registrazione, che verrà utilizzato per tutte le comunicazioni riguardanti ciascuna paziente;
- ✓ una lista di decodifica delle pazienti farà capo esclusivamente ai singoli centri

6. GARANZIA DI QUALITÀ E MONITORAGGIO

Le procedure stabilite in questo protocollo di studio sono progettate per assicurare che il promotore e gli investigatori rispettino i principi delle linee guida sulla buona pratica clinica della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) e la dichiarazione di Helsinki nella conduzione, valutazione e documentazione di questo studio. Lo studio sarà effettuato in conformità ai requisiti legali locali e alla legge nazionale applicabile, a prescindere dal livello di protezione maggiore per l'individuo. In linea di principio, questo protocollo prevede solo attività di monitoraggio centralizzate, con visite di controllo periferiche pianificate in caso di necessità.

7. ASPETTI AMMINISTRATIVI

Lo studio MITO XX è uno studio *no-profit* retrospettivo non sponsorizzato da aziende farmaceutiche che producono il farmaco utilizzato in questo protocollo.

Olaparib verrà utilizzato in accordo con la pratica clinica.

Il protocollo di studio, le informazioni sulle pazienti ed il consenso informato saranno sottoposti agli appropriati comitati etici per l'approvazione. In ogni centro, lo studio sarà avviato solo dopo essere stato approvato dal comitato etico istituzionale. Il promotore informerà i Comitati Etici su eventuali modifiche del protocollo di studio che potrebbero interferire con la sicurezza del paziente. Inoltre, il comitato di revisione istituzionale sarà informato della fine pianificata o prematura dello studio.

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

8. CONTATTI

Centro coordinatore:

Istituto Nazionale per la cura dei tumori IRCCS Fondazione “G. Pascale” Napoli

Via M. Semmola

80131, Napoli

Principal Investigator

Dott.ssa Sabrina Chiara Cecere

Istituto Nazionale per la cura dei tumori IRCCS Fondazione “G. Pascale” Napoli

Tel: 081 5903637

Fax: 081 5903861

Email: s.cecere@istitutotumori.na.it

Centro coordinatore

Dipartimento di Uro-ginecologia – Struttura Complessa di Oncologia clinica sperimentale Uro-ginecologica Istituto Nazionale per la cura dei Tumori, IRCCS Fondazione “G.Pascale”

Tel: +39 081-5903637

Fax: +39 081-5903861

Email: s.pignata@istitutotumori.na.it

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

REFERENZE

1. Linee guida Tumori dell'ovaio. AIOM 2017
2. Pignata S, Scambia G, Bologna A, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3347-3353.
3. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al.; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2473-83.
4. EMA. Lynparza recommended for approval in ovarian cancer. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002196.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
5. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004249/human_med_002192.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
6. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015 Jan;16(1):87-97.
7. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discov* 2015 Nov;5(11):1137-54. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714. Epub 2015 Oct 13.
8. Liu FW, Tewari KS. New targeted agents in gynecologic cancers: synthetic lethality, homologous recombination deficiency, and PARP inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 2016 Mar;17(3):12.
9. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011 Sep;12(9):852-61.
10. Ledermann JA, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
11. Ledermann JA, Harter P, Gourley C et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 Nov;17(11):1579-89.
12. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT et al. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the phase III SOLO2 study. Society of Gynecologic Oncology Meeting 2017.
13. Ledermann JA, Harter P, Gourley C et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer* 2016 Nov 22;115(11):1313-20.
14. De La Motte Rouge T, Pautier P, Alexandre J et al. First real life data on olaparib in BRCA1/2 mutated Platinum Sensitive Relapsed (PSR) Epithelial Ovarian Cancer (EOC) in France: Analysis of 52 patients (pts) enrolled in the French Temporary Authorization for Use (ATU). *Eur J Cancer* 2015;51(Suppl 3):S548-S549, Abst 2755.

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

APPENDICE A

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO OLAPARIB

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141216130230/anx_130230_en.pdf

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

APPENDICE B

Modulo di consenso MITO XX

Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.

Ho letto le informazioni relative agli studi cui mi viene proposto di partecipare; ho avuto l'opportunità di fare delle domande e tutte sono state soddisfatte in maniera esauriente.

Liberamente e volontariamente.

ACCETTO

RIFIUTO

la partecipazione allo studio clinico MITO XX : "*Olaparib come terapia di mantenimento nella recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico BRCA mutato: uno studio sul mondo reale.*" e l'autorizzazione al trattamento dei dati personali che mi riguardano (fornendoli al centro di coordinamento dello studio clinico - Dipartimento di Uro-ginecologia – S.C. di Oncologia clinica sperimentale Uro-ginecologica Nazionale per la cura dei Tumori, IRCCS, Fondazione "G.Pascale", Napoli), secondo quanto previsto dalla legge n. 196 del 2003, in quanto necessari alla mia partecipazione allo studio clinico stesso.

NOME DELLA PAZIENTE _____

FIRMA DELLA PAZIENTE _____

DATA ___/___/___

NOME DEL TESTIMONE O DEL RAPPRESENTANTE
LEGALE _____

FIRMA TESTIMONE O DEL RAPPRESENTANTE LEGALE _____

DATA ___/___/___

NOME DEL RICERCATORE _____

FIRMA DEL RICERCATORE _____

DATA ___/___/___