

## Sinossi del protocollo

Eudract No. 2014-004027-52

### **PAOLA-1** : Platino, Avastin and OLAparib in 1° linea

Studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco, per valutare olaparib vs placebo come terapia di mantenimento in associazione a bevacizumab, in pazienti affette da carcinoma sieroso ad alto grado o endometrioide dell'ovaio, della tuba o del peritoneo, avanzato, stadio FIGO IIIB-IV, che abbiano ricevuto chemioterapia di prima linea con carboplatino-paclitaxel più bevacizumab.

<b>Sponsor</b>	ARCAGY-GINECO (Association de Recherche contre les Cancers dont Gynécologiques)
<b>Coordinamento dello studio in Italia</b>	Unità Sperimentazioni Cliniche Istituto Nazionale Tumori – Fondazione G.Pascale, Napoli
<b>Sperimentatore Principale in Italia</b>	dr. Sandro Pignata
<b>Comitato Etico Coordinatore</b>	Comitato Etico Indipendente dell' Istituto Nazionale Tumori – Fondazione G.Pascale, Napoli

## Popolazione dello studio:

Pazienti con tumore ovarico di alto grado, sieroso o endometrioide, avanzato (stadio IIIB-IV), trattato in prima linea con chemioterapia standard di platino/taxano, e con bevacizumab concomitante alla chemioterapia e in fase di mantenimento

## Disegno

Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico

## Durata

Aperatura: Q1 2015

Periodo di inclusione: 18 mesi

Periodo di trattamento : 24 mesi

L'ultimo follow-up: Q3 2021

## Numero dei pazienti e dei centri partecipanti

Globale: 612 pazienti

Italia: 140 pazienti

## Obiettivi dello studio

### Obiettivo primario:

Sopravvivenza libera di malattia (PFS1) fra olaparib e placebo

### Obiettivi secondari:

1. Determinare :
  - Tempo alla progressione secondo RECIST o Cancer Antigen-125 (CA-125) o decesso
  - Tempo dalla randomizzazione alla prima terapia successiva o decesso (TFST)
  - Tempo dalla randomizzazione alla seconda progressione (PFS2)
  - Tempo dalla randomizzazione alla seconda terapia successiva o decesso (TSST)
  - Sopravvivenza globale (OS)
2. Valutare la sicurezza e tollerabilità di olaparib in mantenimento versus placebo.
3. Confrontare la qualità di vita (HRQoL) e, gli "patient reported outcomes" (PROs), e la preferenza dalla paziente di olaparib in mantenimento versus placebo.
4. Valutare l'impatto del trattamento e la malattia sull'impiego di risorse.

## CRITERI DI INCLUSIONE

- I-1. Sesso femminile con età  $\geq 18$  anni.
- I-2. Consenso informato scritto
- I-3. Nuova diagnosi di:
  - I-3-1 Carcinoma dell'ovaio, della tuba e/o del peritoneo,
  - I-3-2 con istologia :
    - alto grado sieroso (vedi appendice 2) o
    - alto grado endometrioide (vedi appendice 2) o
    - altro carcinoma ovarico epiteliale non mucinoso in una paziente con mutazione germinale BRCA 1 o 2 mutazione deleteria
  - I-3-3 Stadio avanzato: FIGO IIIB, IIIC, or IV della classificazione FIGO 1988 (vedi appendice 12).
- I-4. Chemioterapia a base di platino e taxani completata prima della randomizzazione:
  - a. Almeno 6 e non più di 9 cicli di terapia a base di platino e taxani. Se la paziente ha sospeso la terapia platino per una tossicità non ematologica, almeno 4 cicli di terapia del platino prima della randomizzazione
  - b. Sono permesse: terapia a base di platino endovenosa o intraperitoneale, terapia neoadiuvante, chirurgia di intervallo permesso.
- I-5. Almeno tre cicli di terapia con bevacizumab in combinazione con gli ultimi 3 cicli di chemioterapia a base di platino. Dose di bevacizumab 15mg/kg ogni 3 settimane per fino a 15 mesi.
- I-6. Senza evidenza di malattia, o in risposta completa o risposta parziale dopo la prima linea. Senza evidenza di progressione di malattia durante la terapia di prima linea e prima della randomizzazione.
- I-7. Randomizzazione almeno 3 e non più di 9 settimane dopo l'ultima dose di chemioterapia e recupero al grado  $\leq 1$  (secondo CTCAE v4) di tutte le maggiori tossicità dalla precedente chemioterapia (eccetto: alopecia e neuropatia periferica)
- I-8. Normale funzionalità d'organo:
  - a. Emoglobina  $\geq 10.0$  g/dL.
  - b. Valore assoluto Neutrofili (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ .
  - c. Piastrine  $\geq 100 \times 10^9/L$ .
  - d. Bilirubina Totale  $\leq 1.5$  x il limite alto del range di normalità(ULN).
  - e. Transaminasi AST/ALT  $\leq 2.5$  x ULN, eccetto nel caso di metastasi epatiche ove il valore deve essere  $\leq 5$  x ULN.
  - f. Creatinina  $\leq 1.25$  x ULN e clearance della creatinina  $> 50$  mL/min.
  - g. Non in trattamento con anticoagulanti che abbia un International Normalized Ratio (INR)  $\leq 1.5$  e un tempo di protrombina attivata (aPTT)  $\leq 1.5$  x ULN.

Il trattamento con anticoagulanti orali o parenterali è consentito se l'INR e l'aPTT sono nei limiti terapeutici (secondo gli standard internazionali accettati) ed il paziente, al momento della randomizzazione, sia in trattamento con una dose stabile di anticoagulanti da almeno 2 settimane.

- h. Dipstick delle urine < 2+ per le proteine. In caso di dipstick ≥2+, la proteinuria nelle 24 ore deve essere <1 g.
- i. Pressione arteriosa nella norma (sistolica ≤ 140 mmHg e/o diastolica BP ≤ 90 mmHg), o adeguatamente controllata con il trattamento.

**I-9.** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1 (see appendix 3)

**I-10.** Campione tissutale in paraffina (Formalin fixed, paraffin embedded, FFPE) del tumore primitivo per il test di BRCA a livello centralizzato il cui risultato sarà disponibile per la stratificazione al momento della randomizzazione.

**I-11.** Evidenza di assenza di gravidanza in corso o possibile o menopausa (naturale o indotta) prima della prima di dose di trattamento. (vedi appendice 4)

## CRITERI DI ESCLUSIONE

**E-1.** Tumore non epiteliale (i.e. tumore germinale) a origine da ovaio, tuba o peritoneo

**E-2.** Tumore ovarico a basso potenziale di malignità (borderline) o tumore mucinoso.

**E-3.** tumore endometriale sincrono a meno che tutti i seguenti criteri non siano rispettati:

- a. stadio < II,  
età < 60 anni al momento della diagnosi di adenocarcinoma endometriode stadio IA o IB grado 1 o 2, o stadio IA grado3; ovvero età ≥ 60 anni al momento della diagnosi di adenocarcinoma endometriode I A grado 1 o 2.

Pazienti con tumore endometriale sieroso, a cellule chiare o carcinosarcoma non sono eleggibili.

**E-4.** Precedenti neoplasie negli ultimi 5 anni eccetto: tumori cutanei "non-melanoma", cancro della cervice in situ e carcinoma duttale della mammella in situ, adeguatamente trattati. Pazienti con anamnesi di neoplasia localizzata precedente ai 5 anni dall'inizio del trattamento possono essere eleggibili se hanno completato la terapia adiuvante prima della randomizzazione e sono libere da malattia.

Pazienti con storia di tumore mammario triplo-negativo possono essere eleggibili qualora abbiano completato il loro trattamento definitivo più di 3 anni prima e siano liberi da neoplasia prima dell'inizio del trattamento in studio.

**E-5.** Pazienti con anamnesi positiva per sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta

**E-6.** Pazienti che hanno avuto in almeno un ciclo un ritardo di trattamento > 2 settimana a causa di tossicità ematologica prolungata.

**E-7.** Radioterapia nelle 6 settimane precedenti l'inizio del trattamento.

- E-8.** Chirurgia maggiore nelle 4 settimane prima dell'inizio del trattamento. La paziente deve aver recuperato completamente da ogni effetto della chirurgia maggiore per essere eleggibile.
- E-9.** Precedente allergia a trapianto di midollo
- E-10.** Precedente trattamento con inibitori PARP, incluso olaparib.
- E-11.** Somministrazione concomitante di chemioterapia, ogni altro agente antitumorale o radioterapia durante il periodo dello studio. Sono consentiti la terapia ormonale sostitutiva e gli steroidi a scopo antiemetico.
- E-12.** Utilizzo concomitante o recente (entro 10 giorni precedenti alla randomizzazione) di aspirina a dosi maggiori di 325 mg/die
- E-13.** Utilizzo simultaneo di potenti inibitori del citocromo CYP3A4 come: ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, indinavir, saquinavir, telithromicina, claritromicina and nelfinavir.
- E-14.** Storia di crisi ipertensive (CTCAE G4) o di encefalopatia ipertensiva.
- E-15.** Presenza di almeno una malattia cardiovascolare clinicamente significativa (i.e. attiva) incluso:
  - a. Infarto del miocardio o angina instabile nei 6 mesi precedenti alla randomizzazione
  - b. New York Heart Association (NYHA)  $\geq$  G2 scompenso cardiaco congestizio, (vedi appendice 5).
  - c. Aritmia scarsamente controllata dai farmaci (i pazienti con fibrillazione atriale controllata sono eleggibili),
  - d. Malattia vascolare periferica  $\geq$  G3 (i.e. sintomatiche e che interferisce con le normali attività quotidiane (ADL).
- E-16.** Precedente accidente cerebro-vascolare, attacco ischemico transitorio (TIA) o emorragia subaracnoidea entro i 6 mesi precedenti alla randomizzazione.
- E-17.** Storia o evidenza di disordini emorragici nei 6 mesi precedenti la randomizzazione.
- E-18.** Evidenza di diatesi emorragica o coagulopatia significativa (in assenza di coagulazione).
- E-19.** Storia o sospetto clinico di metastasi cerebrali o compressione midollare La CT/RMN dell'encefalo è obbligatoria (entro le 4 settimane prima della randomizzazione) in caso di metastasi cerebrali sospette. Una RMN della colonna vertebrale è obbligatoria nelle 4 settimane precedenti alla randomizzazione in caso di sospetta compressione midollare.
- E-20.** Storia o evidenza alla visita neurologica di malattia a carico del sistema nervoso centrale non adeguatamente controllata con la terapia medica standard (i.e. epilessia non controllata).
- E-21.** Trauma significativo nelle 4 settimane precedenti il trattamento.
- E-22.** Ferite non rimarginate, ulcere attive, o fratture ossee. Pazienti con ferite in guarigione per seconda intenzione in assenza di deiscenza della fascia o infezione possono essere arruolabili ma necessitano di controllo trisettimanale della ferita.

- E-23.** Storia di fistola addominale o perforazione gastrointestinale o sanguinamento gastrointestinale attivo legati al trattamento con agenti anti VEGF entro i 6 mesi precedenti all'entrata nello studio.
- E-24.** Occlusione intestinale, inclusa la subocclusione, legata alla patologia di base clinicamente significativa .
- E-25.** Aria libera in addome non spiegabile con una recente paracentesi o procedura chirurgica.
- E-26.** Evidenza di qualsiasi altra malattia, disfunzione metabolica, sintomo o segno e qualsiasi altro valore di laboratorio generante il sospetto di una controindicazione all'uso di un agente sperimentale o che ponga il paziente ad alto rischio di complicanze legate al trattamento.
- E-27.** Gravidanza o allattamento.
- E-28.** Partecipazione ad altro studio clinico durante il periodo di trattamento chemioterapico immediatamente precedente alla randomizzazione .
- E-29.** Incapacità della paziente di assumere farmaci per via orale o condizione che possa interferire con il loro assorbimento.
- E-30.** Nota ipersensibilità a olaparib o uno degli eccipienti.
- E-31.** Compromissione immunitaria, positività ai virus epatitici B o C; infezione da virus HIV..

## **DISEGNO DELLO STUDIO**

Questo è uno studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico il cui scopo è di valutare l'efficacia di olaparib come terapia di mantenimento in pazienti affette da tumore ovarico avanzato sieroso o endometrioide di alto grado che abbiano risposto ad una prima linea di chemioterapia con platino-taxano e bevacizumab (bevacizumab quest'ultimo somministrato secondo l'indicazione terapeutica approvata.)

Il numero di pazienti da arruolare è di 612. Queste pazienti saranno randomizzate attraverso un sistema telematico vocale interattivo (Interactive Voice Response System /Interactive web system; IVR/IWR system) con un rapporto 2:1 a ricevere i seguenti trattamenti:

- Braccio sperimentale: Olaparib compresse per os 300 mg due volte al giorno
- Braccio di controllo: Placebo compresse per os 300 mg due volte al giorno

Pazienti riceveranno il trattamento fino alla progressione di malattia e per un massimo di due anni.

Le pazienti eleggibili saranno quelle con: Tumore ovarico avanzato sieroso o endometrioide di alto grado (inclusi i tumori a primitività tubarica o peritoneale) di nuova diagnosi, istologicamente documentata, stadio IIIB-IV, senza evidenza di malattia o in risposta clinica a seguito del completamento di una terapia di prima linea a base di platino e taxani in combinazione con

bevacizumab e per le quali sia stato programmato il mantenimento con bevacizumab per un totale di 15 mesi.

Prima della randomizzazione:

- Le pazienti dovranno essere valutate per la avvenuta risposta (completa o parziale) alla terapia di prima linea ovvero documentare l'assenza di malattia. Le pazienti dovranno aver completato un minimo di 6 ed un massimo di 9 cicli di chemioterapia di prima linea (platino-taxano) più un minimo di 3 cicli di bevacizumab in concomitanza con gli ultimi 3 cicli di chemioterapia. Inoltre, se la terapia a base di platino dovesse essere stata interrotta a causa di eventi avversi platino-specifici (i.e. neurotossicità, allergia ecc. ) Le pazienti dovranno aver ricevuto almeno 4 cicli di platino.

Le pazienti dovranno essere randomizzate almeno 3 settimane e non oltre le 9 settimane dopo l'ultima somministrazione di chemioterapia e tutte le tossicità legate al trattamento chemioterapico dovranno essere risolte o comunque regredite ad un G≤1 della scala CTCAE (eccetto: alopecia e neurotossicità).

Criteri di stratificazione sono:

- Risposta alla prima linea di trattamento:
  - Senza Evidenza di Malattia (NED) (\*) con la resezione macroscopia completa operata alla chirurgia iniziale.
  - Senza Evidenza di Malattia (NED) /Risposta Completa (CR) (\*) con la resezione macroscopia completa operata alla chirurgia d'intervallo.
  - Senza Evidenza di Malattia(NED) (\*) /Risposta Completa (CR) allo screening, le pazienti non sottoposte a chirurgia citoreducente o quelle con resezione incompleta alla chirurgia (iniziale o d'intervallo) (\*\*)
  - Risposta Parziale (PR)
- stato mutazionale tBRCA (sul campione tumorale)
  - mutato
  - non mutato

Note

(\*) Saranno considerate NED le pazienti senza malattia valutabile dopo la chirurgia iniziale la cui malattia non sia progredita alla fine della prima linea. Le pazienti con malattia valutabile dopo la chirurgia iniziale e la cui malattia sia scomparsa dopo la terapia verranno considerate in risposta completa(CR) .

(\*\*) In caso la chirurgia di citoriduzione non sia stata considerata fattibile.

### **Farmaco sperimentale:**

#### **Olaparib**

Olaparib è disponibile in forma di compresse ricoperte da film di colore verde da 150 e 100 mg. La dose da somministrare alle pazienti in studio è di 300mg che sarà composta da due compresse da 150 mg. Le compresse da 100 mg saranno usate per gestire eventuali riduzioni di dose.

#### **Placebo**

Le compresse di Placebo saranno uguali a quelle di olaparib descritte sopra e la somministrazione sarà gestite in maniera analoga a quanto riportato per olaparib.

#### **Durata del trattamento**

Il trattamento con Olaparib continuerà per 2 anni o fino alla progressione di malattia (definita dall'investigatore) secondo i criteri RECIST. Le pazienti continueranno ad assumere il trattamento (nei due anni totali) in caso di aumento dei valori di CA125 fino all'evidenza di progressione secondo i criteri RECIST. I trattamenti successivi saranno a discrezione dell'investigatore. Né l'investigatore né la paziente saranno messi a conoscenza del trattamento assegnato prima del completamento dell'analisi di sopravvivenza globale finale.