

ENGOT-OV43 / MK7339-001 - SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	Studio in doppio cieco, randomizzato, di fase 3 con chemioterapia associata o meno a Pembrolizumab seguita da mantenimento con Olaparib o Placebo per trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale in stadio avanzato con BRCA non mutato (KEYLYNK-001 / ENGOT-ov43).
Coordinamento e responsabilità dello studio	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Scientific coordination: Prof.ssa Domenica Lorusso PI: Prof. Giovanni Scambia
Sponsor	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (in seguito denominato sponsor o MSD)
Tipologia dello studio	Interventistico
Popolazione e oggetto dello studio	Pazienti con carcinoma ovarico epiteliale in stadio avanzato con BRCA non mutato
Razionale dello studio	<p>Il trattamento del carcinoma ovarico (OC) in stadio avanzato di nuova diagnosi è determinato dallo stadio e dal rischio di recidiva della malattia alla diagnosi. Le opzioni terapeutiche comprendono la chirurgia citoreduttiva seguita dalla chemioterapia adiuvante (molto probabilmente a base di platino e taxano) o la sola chemioterapia. In alternativa, la chemioterapia può essere somministrata prima dell'intervento chirurgico (chemioterapia neoadiuvante) per ridurre il tumore, con chemioterapia aggiuntiva dopo l'intervento chirurgico (chemioterapia adiuvante). Clinicamente, la remissione completa viene raggiunta nella maggior parte delle pazienti di nuova diagnosi attraverso una combinazione di chirurgia citoreduttiva e chemioterapia; tuttavia, il 10% delle pazienti potrebbe non rispondere al trattamento chemioterapico di prima linea e, tra le pazienti che rispondono, tra il 55% e il 75% recidiverà entro 2 anni. Il tasso di sopravvivenza globale è di 5 anni per il carcinoma ovarico epiteliale; inoltre, con gli attuali regimi chemioterapici standard di cura (SOC) la tossicità è alta, per questo nasce l'esigenza di identificare e valutare nuove terapie per donne affette da OC. Un report di uno studio clinico randomizzato e controllato pubblicato recentemente ha dimostrato che l'aggiunta del pembrolizumab al carboplatino e pemetrexed ha migliorato l'efficacia e ha avuto un profilo favorevole in termini di beneficio-rischio in pazienti con carcinoma polmonare avanzato non squamoso non a piccole cellule (NSCLC). Trials clinici in corso, su diversi tipi di tumore, stanno attualmente studiando il beneficio dell'aggiunta del pembrolizumab in prima linea ad altre chemioterapie a base di platino. Inoltre, i dati recentemente presentati dallo studio MEDIOLA, uno studio di fase 2 in aperto sull'inibitore di PARP, l'olaparib, combinato con il durvalumab, hanno dimostrato un alto tasso di risposta obiettiva (ORR) nelle pazienti con OC BRCA1/2 mutato (BRCAmut) sensibili al platino. L'olaparib è attualmente approvato per il mantenimento di seconda linea nel OC ricorrente sensibile al platino, indipendentemente dallo status del BRCA 1/2 ed è attualmente in fase di studio come trattamento di mantenimento dopo la risposta alla chemioterapia di prima linea (studio SOLO-1) nelle pazienti con OC BRCAmut. Il presente studio è stato progettato per confrontare e valutare la chemioterapia carboplatino / paclitaxel con o senza pembrolizumab seguita da mantenimento con olaparib o placebo per il</p>

	trattamento di prima linea dell'EOC (carcinoma ovarico epiteliale) in stadio avanzato senza mutazioni di BRCA1/2.
Disegno dello studio	<p>Eligibility (N = 1086):</p> <ul style="list-style-type: none"> Advanced (FIGO Stage III or IV) EOC, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer Treatment-naive Candidate for carboplatin/paclitaxel as adjuvant or neoadjuvant therapy BRCA non-mutated (by prospective analysis of tumor tissue sample) ECOG 0 or 1 <p>Stratify by:</p> <ul style="list-style-type: none"> Surgery (planned interval debulking vs. R0 following primary debulking vs. R1 following primary debulking) Bevacizumab use (yes vs. no) PD-L1 positivity (CPS <10 vs. CPS ≥10) <p>Investigator's Discretion:</p> <p>Chemotherapy regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin AUC5 or AUC6 Q3W + Paclitaxel 175 mg/m² Q3W Carboplatin AUC5 or AUC6 Q3W + Paclitaxel 80 mg/m² QW Carboplatin AUC2 or AUC2.7 QW + Paclitaxel 60 mg/m² QW <p>Bevacizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> Administered per local standard of care and approved label For participants receiving adjuvant therapy, bevacizumab starts with Cycle 1 For participants receiving neoadjuvant therapy, bevacizumab starts during lead-in, stops after Cycle 1, and resumes in Cycle 4 If needed, bevacizumab may start as late as Cycle 4 <p>* Participants unable to complete 6 cycles of chemotherapy (including lead-in) due to toxicity may be able to start maintenance as early as Cycle 2 after Sponsor consultation **Only participants with NED stop olaparib / olaparib placebo after 2 years</p>
Centri implicati nello studio	81 Centri a livello internazionale di cui 8 del gruppo MITO e 4 del gruppo MaNGO
Criteri di inclusione	<ol style="list-style-type: none"> La partecipante presenta una diagnosi istologicamente confermata di EOC in stadio III o IV secondo la classificazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics [Federazione internazionale dei ginecologi ed ostetrici]) (ad alto grado prevalentemente sieroso, endometriode, carcinosarcoma, mulleriano misto con componente sierosa ad alto grado, a cellule chiare od OC sieroso a basso grado), carcinoma peritoneale primario o carcinoma delle tube di Falloppio. <i>Nota: l'arruolamento di partecipanti con OC sieroso a basso grado sarà limitato al 4% della popolazione totale.</i> La partecipante è stata appena sottoposta a chirurgia citoriduttiva o è eleggibile a chirurgia citoriduttiva primaria o di intervallo La partecipante è candidata a chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, da somministrare nel setting adiuvante o neoadiuvante. La partecipante candidata a chemioterapia neoadiuvante presenta un rapporto CA-125 (kilounità/l):antigene carcinoembrionario (<i>carcinoembryonic antigen</i>, CEA; ng/ml) maggiore o uguale a 25. [Vergote, I., et al 2010]. <i>Nota: se il rapporto CA-125/CEA nel siero è inferiore a 25, per stabilire l'idoneità è necessario un approfondimento diagnostico che sia negativo per la presenza di un carcinoma non ovarico (per es., carcinomi mammari o gastrointestinali, incluso il</i>

carcinoma del colonretto [colorectal cancer, CRC]).

5. La partecipante è in grado di fornire un'agobiopsia o una biopsia escissionale ottenuta ex novo da una lesione tumorale per l'analisi prospettica dello stato di BRCA1/2 e PD-L1 prima della randomizzazione.

Nota: il tessuto di nuova acquisizione può essere ottenuto in qualsiasi momento prima della somministrazione della terapia citotossica sistemica per il trattamento dell'attuale carcinoma ovarico. Sono considerati accettabili sia i blocchetti di tessuto tumorale fissati in formalina e inclusi in paraffina (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) sia i vetrini. Qualora vengano forniti vetrini non colorati, è necessario che i vetrini appena allestiti siano inviati al laboratorio di analisi entro 14 giorni dalla data dell'allestimento.

Dati demografici

6. La partecipante è una donna di età pari almeno a 18 anni il giorno della firma del consenso informato.

7. La partecipante presenta uno stato di validità secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [Gruppo cooperativo orientale di oncologia] pari a 0 o 1, come valutato entro 7 giorni prima dell'avvio della chemioterapia nel periodo di lead-in ed entro 7 giorni prima della randomizzazione.

Partecipanti di sesso femminile:

8. Una partecipante di sesso femminile è eleggibile alla partecipazione se non è in stato di gravidanza (vedere Appendice 3 del protocollo), non sta allattando e soddisfa almeno 1 delle seguenti condizioni:

a.) Non è una donna in età fertile (*woman of childbearing potential*, WOCBP) secondo la definizione fornita nell'Appendice 3 del protocollo

OPPURE

b.) È una WOCBP che acconsente a seguire le indicazioni contraccettive di cui all'Appendice 3 del protocollo durante il periodo di trattamento, per almeno 120 giorni dopo l'ultima dose di pembrolizumab (o pembrolizumab placebo) e olaparib (o olaparib placebo) e per almeno 210 giorni dopo l'ultima dose di chemioterapia o bevacizumab (se somministrato). Fare riferimento all'Appendice 7 del protocollo per i requisiti nazionali specifici.

Consenso informato

9. La partecipante (o il rappresentante legalmente accettabile, se applicabile) fornisce consenso informato scritto per lo studio. La partecipante può acconsentire anche alla ricerca biomedica futura; tuttavia, la partecipazione allo studio principale prescinde dalla partecipazione alla ricerca biomedica futura.

Valori di laboratorio

10. La partecipante presenta una funzionalità d'organo adeguata secondo la definizione fornita nella Tabella 1 del protocollo; tutti gli esami laboratoristici di screening devono essere eseguiti entro 7 giorni dall'avvio della chemioterapia nel periodo di lead-in.

Table 1 Adequate Organ Function Laboratory Values

System	Laboratory Value
Hematological	
Absolute neutrophil count (ANC)	$\geq 1500/\mu\text{L}$
Platelets	$\geq 100\,000/\mu\text{L}$
Hemoglobin	$\geq 9.0\text{ g/dL}$ or $\geq 5.6\text{ mmol/L}^1$
Renal	
Creatinine <u>OR</u> Measured or calculated ² creatinine clearance (GFR can also be used in place of creatinine or CrCl)	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ <u>OR</u> $\geq 51\text{ mL/min}$ for participant with creatinine levels $> 1.5 \times \text{institutional ULN}$
Hepatic	
Total bilirubin	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ <u>OR</u> direct bilirubin $\leq \text{ULN}$ for participants with total bilirubin levels $> 1.5 \times \text{ULN}$
AST (SGOT) and ALT (SGPT)	$\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ for participants with liver metastases)
Coagulation	
International normalized ratio (INR) <u>OR</u> prothrombin time (PT) Activated partial thromboplastin time (aPTT) or partial thromboplastin time (PTT) ³	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ unless participant is receiving anticoagulant therapy as long as PT or aPTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants
<ol style="list-style-type: none"> Criteria must be met without erythropoietin dependency. Transfusion of packed red blood cells is allowed. Creatinine clearance (CrCl) should be calculated per institutional standard. PTT may be performed if the local lab is unable to perform aPTT. <p>Note: This table includes eligibility-defining laboratory value requirements for treatment; laboratory value requirements should be adapted according to local regulations and guidelines for the administration of specific chemotherapies.</p> <p>Abbreviations: ALT (SGPT) = alanine aminotransferase (serum glutamic pyruvic transaminase); AST (SGOT) = aspartate aminotransferase (serum glutamic oxaloacetic transaminase); CrCl = creatinine clearance; GFR = glomerular filtration rate; ULN = upper limit of normal.</p>	

Criteria di esclusione

Condizioni mediche

- La partecipante è affetta da carcinoma ovarico mucinoso, a cellule germinali o borderline.
- La partecipante presenta una mutazione deleteria (germinale o somatica) nota o sospetta nel gene BRCA1 o BRCA2.
- La partecipante ha un'anamnesi di polmonite non infettiva che ha richiesto un trattamento con steroidi, oppure una polmonite in atto.
- La partecipante è affetta da sindrome mielodisplastica (SMD)/leucemia acuta mieloide (LAM) o presenta caratteristiche suggestive di SMD/LAM.
- La partecipante presenta un'altra malignità nota che è in progressione o ha richiesto un trattamento attivo negli ultimi 3 anni.
Nota: le partecipanti con carcinoma cutaneo basocellulare, carcinoma cutaneo squamocellulare o carcinoma in situ (per es., carcinoma duttale in situ, carcinoma cervicale in situ) sottoposte a terapia potenzialmente curativa non sono escluse.
Nota: le partecipanti con carcinoma endometriale primario sincrono o anamnesi pregressa di carcinoma endometriale primario rispondente ai requisiti indicati di seguito non sono escluse: stadio non superiore a I-A; invasione del miometrio solo superficiale, senza invasione vascolare o linfatica; nessun sottotipo scarsamente differenziato, incluse le lesioni papillari sierose, a cellule chiare o altre lesioni di grado 3 secondo FIGO.
- La partecipante presenta tossicità di grado 3 o 4 in corso, esclusa l'alopecia, a seguito della chemioterapia somministrata durante il periodo di lead-in.
- La partecipante presenta metastasi attive note al sistema nervoso centrale e/o meningite carcinomatosa. Le partecipanti con metastasi cerebrali non sono escluse, a condizione che siano state precedentemente trattate (tranne che con

chemioterapia), siano stabili radiologicamente e clinicamente e non abbiano ricevuto steroidi per la gestione dei sintomi correlati a tali metastasi nei 14 giorni precedenti la randomizzazione. La presenza di metastasi cerebrali stabili deve essere accertata prima della prima dose del farmaco in studio.

Nota: le partecipanti con metastasi cerebrali note, non trattate e asintomatiche (ovvero, assenza di sintomi neurologici, nessuna necessità di corticosteroidi, assenza di edema o minimo edema circostante e nessuna lesione >1,5 cm) non sono escluse, ma dovranno essere sottoposte su base regolare a esami di diagnostica per immagini del cervello come sede di malattia.

8. La partecipante ha ricevuto una diagnosi di immunodeficienza o sta ricevendo una terapia steroidea sistemica cronica (a dosi superiori a 10 mg al giorno di un equivalente del prednisone) o qualsiasi altra forma di terapia immunosoppressiva entro 7 giorni prima della randomizzazione.

9. La partecipante presenta una malattia autoimmune in fase attiva che ha richiesto un trattamento sistemico (ovvero, con impiego di agenti modificanti la malattia, corticosteroidi o farmaci immunosoppressori) negli ultimi 2 anni.

Nota: la terapia sostitutiva (per es., tiroxina, insulina o terapia sostitutiva con dosi fisiologiche di corticosteroidi per insufficienza surrenalica o pituitaria) non è considerata una forma di trattamento sistemico ed è consentita.

10. La partecipante ha un'anamnesi nota di tubercolosi (TB; Bacillus tuberculosis) in fase attiva.

11. La partecipante presenta un'infezione attiva con necessità di terapia sistemica.

12. La partecipante ha un'anamnesi o presenta attuale evidenza di qualsiasi condizione (per es., citopenia, anemia trasfusione-dipendente o trombocitopenia), terapia o anomalia di laboratorio che potrebbe confondere i risultati dello studio, interferire con la partecipazione per tutta la durata dello studio oppure far ritenere tale partecipazione, a giudizio dello sperimentatore curante, non nel miglior interesse della partecipante.

13. La partecipante ha ricevuto fattori stimolanti le colonie (per es., fattore stimolante le colonie granulocitarie [*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF] o fattore stimolante le colonie granulocitarie-macrofagiche [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF] o eritropoietina ricombinante) nelle 4 settimane precedenti la somministrazione della chemioterapia durante il periodo di lead-in.

14. La partecipante è considerata ad alto rischio dal punto di vista medico a causa di una patologia medica grave, non controllata, di una malattia sistemica non maligna o di un'infezione attiva, non controllata; per esempio, in modo non limitativo, aritmia ventricolare non controllata, recente (entro 3 mesi) infarto del miocardio, disturbo convulsivo maggiore non controllato, compressione instabile del midollo spinale, sindrome della vena cava superiore o estesa pneumopatia interstiziale bilaterale alla scansione tomografica computerizzata ad alta risoluzione.

15. La partecipante è stata sottoposta a intervento chirurgico per il trattamento di tumori borderline, di un EOC in stadio precoce o di un carcinoma delle tube di Falloppio <6 mesi prima dello screening.

16. La partecipante presenta un disturbo noto di natura psichiatrica o da abuso di sostanze che potrebbe interferire con la sua capacità di osservare i requisiti dello studio.

17. La partecipante ha un'anamnesi nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (*human immunodeficiency virus*, HIV). Il test per l'HIV è richiesto allo screening solo se prescritto dall'autorità sanitaria locale. Fare riferimento all'Appendice 7 del protocollo per i requisiti nazionali specifici.

18. La partecipante ha un'anamnesi nota di epatite B (definita come reattività all'antigene di superficie dell'epatite B [*hepatitis B surface antigen*, HBsag]) o un'infezione attiva nota da virus dell'epatite C (definita come rilevazione [qualitativa] dell'acido ribonucleico [*ribonucleic acid*, RNA] del virus dell'epatite C [*hepatitis C virus*, HCV]). I test per l'epatite B o l'epatite C sono richiesti allo screening solo se

prescritti dall'autorità sanitaria locale.

Fare riferimento all'Appendice 7 del protocollo per i requisiti nazionali specifici.

19. La partecipante non è in grado di ingerire farmaci somministrati per via orale o presenta un disturbo gastrointestinale che compromette l'assorbimento (per es., gastrectomia, occlusione intestinale parziale, malassorbimento).

20. La partecipante presenta ipertensione non controllata, definita come pressione sistolica >140 mm Hg o diastolica >90 mm Hg documentata da 2 letture della pressione sanguigna effettuate a distanza di almeno 1 ora.

Nota: questo criterio si applica alle partecipanti che riceveranno bevacizumab. L'uso di farmaci antipertensivi per il controllo della pressione sanguigna è ammesso.

21. La partecipante presenta un attuale quadro di ostruzione intestinale (inclusa la malattia subocclusiva), fistola addominale o perforazione gastrointestinale clinicamente rilevante e correlato all'EOC sottostante.

Nota: questo criterio si applica alle partecipanti che riceveranno bevacizumab.

22. La partecipante ha un'anamnesi di emorragia, emottisi o sanguinamento gastrointestinale attivo nei 6 mesi precedenti la randomizzazione.

Nota: questo criterio si applica solo alle partecipanti che riceveranno bevacizumab.

23. WOCBP che presenta un test di gravidanza sulle urine positivo entro 72 ore prima della prima dose di chemioterapia nel periodo di lead-in ed entro 72 ore prima della randomizzazione (vedere Appendice 3 del protocollo), è in stato di gravidanza o allattamento o prevede di concepire entro la durata prevista dello studio, a partire dallo screening fino a 120 giorni dopo l'ultima dose di pembrolizumab (o pembrolizumab placebo) e olaparib (o olaparib placebo) e almeno 210 giorni dopo l'ultima dose di chemioterapia o bevacizumab (se somministrato).

Nota: qualora non sia possibile confermare la negatività del test sulle urine, è necessario effettuare un test di gravidanza sul siero. In tali casi, la partecipante deve essere esclusa se il risultato del test di gravidanza sul siero è positivo.

Terapia precedente/concomitante

24. La partecipante ha ricevuto un precedente trattamento per OC in stadio avanzato o metastatico, tra cui radioterapia o terapia antitumorale sistemica (per es., chemioterapia, terapia ormonale, immunoterapia, terapia sperimentale).

Nota: il trattamento con 1 ciclo di chemioterapia standard (dose di lead-in) per EOC, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario prima della randomizzazione nello studio è consentito.

25. La partecipante è stata precedentemente trattata con un agente anti-PD-1 (*programmed death-1* [proteina di morte programmata-1]), anti-PD-L1 o anti-PD-L2 o con un agente diretto contro un altro recettore stimolatorio o co-inibitorio delle cellule T (per es., antigene 4 associato ai linfociti T citotossici [*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*, CTLA-4], OX-40, CD137).

26. La partecipante è stata precedentemente trattata con olaparib o qualsiasi altro inibitore di PARP.

27. Partecipante per cui è in programma o che ha ricevuto una chemioterapia intraperitoneale come terapia di prima linea.

28. La partecipante ha ricevuto un vaccino vivo entro 30 giorni prima della prima dose di trattamento dello studio. Tra i vaccini vivi si annoverano, in modo non limitativo, i seguenti: morbillo, parotite, rosolia, varicella/zoster, febbre gialla, rabbia, bacillo di Calmette–Guérin (BCG) e vaccino tifoideo. I vaccini contro l'influenza stagionale somministrati per iniezione sono solitamente vaccini contenenti virus uccisi e sono consentiti; tuttavia, i vaccini antinfluenzali intranasali (per es., Flu-Mist®) sono vaccini vivi attenuati e non sono ammessi.

29. La partecipante presenta ipersensibilità grave (grado ≥ 3) a pembrolizumab, olaparib, carboplatino, paclitaxel o bevacizumab (se ne è previsto l'uso) e/o a qualsiasi dei relativi eccipienti. Fare riferimento all'Appendice 7 del protocollo per i

	<p>requisiti nazionali specifici.</p> <p>30. La partecipante è attualmente in terapia con inibitori potenti (per es., itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) o moderati (per es., ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil) del citocromo P450 (CYP) 3A4 che non possono essere interrotti prima dell'avvio di olaparib o olaparib placebo e per la durata dello studio. Il periodo di washout richiesto prima dell'avvio di olaparib è di 2 settimane. Nota: per un elenco aggiornato di inibitori potenti/moderati del CYP3A4 si rimanda al seguente sito Web: https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling</p> <p>31. La partecipante è attualmente in terapia con induttori potenti (per es., fenobarbital, enzalutamide, fenitoina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina ed erba di S. Giovanni) o moderati (per es., bosentan, efavirenz, modafinil) del CYP3A4 che non possono essere interrotti prima dell'avvio di olaparib o olaparib placebo e per la durata dello studio. Il periodo di washout richiesto prima dell'avvio di olaparib è di 5 settimane per fenobarbital e di 3 settimane per altri agenti. Nota: per un elenco aggiornato di induttori potenti/moderati del CYP3A4 si rimanda al seguente sito Web: https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling</p> <p>Esperienza precedente/concomitante di partecipazione a uno studio clinico</p> <p>32. La partecipante sta attualmente partecipando a uno studio su un agente sperimentale, oppure vi ha partecipato o ha utilizzato un dispositivo sperimentale entro 4 settimane prima della prima dose di trattamento dello studio. Nota: le partecipanti che sono entrate nella fase di follow-up di uno studio sperimentale non sono escluse a condizione che siano trascorse 4 settimane dall'ultima dose dell'agente sperimentale precedente.</p> <p>Valutazioni diagnostiche</p> <p>33. La partecipante presenta un elettrocardiogramma (ECG) a riposo indicativo di condizioni cardiache non controllate, potenzialmente reversibili (per es., ischemia instabile, aritmia sintomatica non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, prolungamento del QTcF>500 ms, disturbi elettrolitici, ecc.), come giudicate dallo sperimentatore, oppure è affetta da sindrome del QT lungo congenita.</p> <p>Altri criteri di esclusione</p> <p>34. La partecipante è stata sottoposta a trapianto allogenico di tessuto/organo solido, a precedente trapianto allogenico di midollo osseo o a doppio trapianto di cordone ombelicale.</p> <p>35. La partecipante è stata sottoposta a intervento chirurgico maggiore entro 2 settimane dalla randomizzazione oppure non si è ripresa dagli effetti di un eventuale intervento chirurgico maggiore. <i>Nota: le partecipanti possono avviare il trattamento chemioterapico durante il periodo di lead-in non appena clinicamente opportuno dopo la citoriduzione primaria, a condizione che si siano adeguatamente riprese.</i></p> <p>36. A giudizio dello sperimentatore, è improbabile che la partecipante possa rispettare le procedure, le restrizioni e i requisiti dello studio.</p>
<p>Obiettivo primario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confrontare la sopravvivenza libera da progressione (<i>progression free survival</i>, PFS) come valutata dallo sperimentatore secondo i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi versione 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, RECIST 1.1)

	<p>Ipotesi (I1): La combinazione di pembrolizumab più carboplatino/paclitaxel seguita da prosecuzione del trattamento con pembrolizumab e da mantenimento con olaparib (Braccio 1) è superiore alla combinazione carboplatino/paclitaxel da sola (Braccio 3) in termini di PFS secondo i criteri RECIST 1.1.</p> <p>Ipotesi (I2): La combinazione di pembrolizumab più carboplatino/paclitaxel seguita da prosecuzione del trattamento con pembrolizumab (Braccio 2) è superiore alla combinazione carboplatino/paclitaxel da sola (Braccio 3) in termini di PFS secondo i criteri RECIST 1.1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confrontare la sopravvivenza complessiva (<i>overall survival</i>, OS) <p>Ipotesi (I3): La combinazione di pembrolizumab più carboplatino/paclitaxel seguita da prosecuzione del trattamento con pembrolizumab e da mantenimento con olaparib (Braccio 1) è superiore alla combinazione carboplatino/paclitaxel da sola (Braccio 3) in termini di OS.</p> <p>Ipotesi (I4): La combinazione di pembrolizumab più carboplatino/paclitaxel seguita da prosecuzione del trattamento con pembrolizumab (Braccio 2) è superiore alla combinazione carboplatino/paclitaxel da sola (Braccio 3) in termini di OS.</p>
<p>Obiettivo secondario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confrontare la PFS come valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco secondo i criteri RECIST 1.1 • Confrontare la PFS del trattamento di linea successiva (PFS2) somministrato dopo l'interruzione del trattamento dello studio come determinata dallo sperimentatore secondo lo standard locale di pratica Clinica • Valutare la sicurezza e la tollerabilità di pembrolizumab somministrato con chemioterapia e mantenimento con olaparib • Confrontare il punteggio dello stato di salute globale/qualità della vita (<i>Global Health Status/Quality of Life</i>, GHS/QoL) utilizzando il Questionario per misurare la qualità della vita - Modulo base a 30 voci (<i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i>, QLQC30) della European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro] e i sintomi addominali e gastrointestinali (GI) utilizzando la scala dei sintomi addominali/GI del Questionario per misurare la qualità della vita • Modulo specifico per il carcinoma ovarico a 28 voci (QLQOV28) dell'EORTC • Confrontare il tempo al primo trattamento antitumorale successivo (<i>time to first subsequent anticancer treatment</i>, TFST), il tempo al secondo trattamento antitumorale successivo (<i>time to second subsequent anti-cancer treatment</i>, TSST) e il tempo all'interruzione del trattamento dello studio o al decesso (<i>time to discontinuation of study treatment or death</i>, TDT) • Confrontare il tasso di risposta completa patologica (<i>pathological complete response</i>, pCR) determinata localmente della combinazione di pembrolizumab più carboplatino/paclitaxel rispetto alla combinazione carboplatino/paclitaxel da sola quando somministrata come terapia neoadiuvante • Confrontare il tempo senza sintomi di progressione della malattia o tossicità del trattamento (<i>time without symptoms of disease progression or toxicity of treatment</i>, TWiST)
<p>Durata dello studio</p>	<p>Lo sponsor prevede che lo studio richiederà circa 6 anni dalla data di firma del consenso informato da parte della prima partecipante fino all'ultima telefonata o visita correlata allo studio dell'ultima partecipante.</p>

