

ENGOT-OV46 / DUO-O STUDY - SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo	Studio multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con Durvalumab in combinazione con chemioterapia e Bevacizumab, seguiti da mantenimento con Durvalumab, Bevacizumab e Olaparib in pazienti con nuova diagnosi di Tumore Ovarico Avanzato (DUO-O)
Coordinamento e responsabile dello studio	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Scientific coordination: Prof.ssa Domenica Lorusso PI: Prof. Giovanni Scambia
Sponsor	AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Svezia.
Tipologia dello studio	Interventistico
Popolazione oggetto dello studio	Pazienti con nuova diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico avanzato di alto grado (FIGO Fase III-IV), di falloppio o peritoneale primario, che sono state sottoposte a chirurgia primaria citoriduttiva o che iniziano la chemioterapia seguita poi da chirurgia d'intervallo (IDS).
Razionale dello studio	<p>Il tumore ovarico è la causa principale di morte nelle donne con tumori ginecologici. La chirurgia citoriduttiva seguita da 6 cicli di chemioterapia a base di platino in combinazione con bevacizumab è stata stabilita come la prima linea di trattamento standard per le pazienti con nuova diagnosi di tumore ovarico avanzato. Nonostante la chirurgia citoriduttiva ottimale e l'alta risposta alla chemioterapia di prima linea a base di platino, circa il 70 % delle pazienti successivamente ha una recidiva nei primi 3 anni. Una volta che la recidiva della malattia è stata diagnosticata, le pazienti rimangono in gran parte incurabili. Per questo motivo è necessario un trattamento di prima linea più efficace che estenda considerevolmente l'intervallo di progressione libera da malattia in questa popolazione di pazienti, che quindi porti alla remissione a lungo termine e potenzialmente riesca ad intensificare il tasso di cura. Gli Inibitori della polimerasi Poly (ADP-ribose) (olaparib) e gli inibitori del checkpoint immunologico (durvalumab) sono ormai largamente impiegati nelle terapie antitumorali ed è sempre più evidente come questi possano essere combinati insieme agli inibitori del fattore di crescita vascolare endoteliale (bevacizumab) per ottenere effetti sinergici anti-tumorali minimizzando al contempo l'insorgenza di effetti collaterali significativi. Lo studio DUO-O valuterà l'efficacia e la sicurezza di durvalumab e olaparib utilizzati in associazione con la chemioterapia standard (SoC) (chemioterapia a base di platino ±bevacizumab) in pazienti con nuova diagnosi di tumore ovarico avanzato.</p> <p>Lo studio SOLO1, andando ad indagare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di mantenimento con olaparib vs placebo in pazienti con nuova diagnosi BRCAm di tumore ovarico avanzato che erano in risposta alla prima linea di chemioterapia a base di platino, ha dimostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo nella PFS per olaparib rispetto al placebo. Visti i risultati del SOLO1, questo studio è stato ridisegnato per concentrarsi sulla valutazione di un potenziale vantaggio clinico in pazienti che non portano BRCAm. L'attuale SoC per pazienti non-tBRCAm rimane la chemioterapia a base di platino in combinazione con bevacizumab; quindi le pazienti non-tBRCAm, verranno randomizzate in rapporto 1:1:1 ad uno dei 3 bracci di trattamento, ognuno delle quali include SoC. Visti i risultati dello studio SOLO1 di olaparib come trattamento di mantenimento in pazienti con nuova</p>

	<p>diagnosi BRCAm di tumore ovarico avanzato, per assicurare quindi un trattamento ottimale a tutte le pazienti che portano una mutazione BRCA, durante lo svolgimento dello studio DUO-O verrà somministrato per via orale olaparib come terapia di mantenimento una volta completata la fase di chemioterapia in tutte le pazienti tBRCAm. Queste pazienti saranno valutate come coorte singola in un braccio separato in aperto al fine di indagare il potenziale beneficio dell'aggiunta del trattamento di durvalumab e olaparib all'attuale chemioterapia a base di platino (SoC) in combinazione al facoltativo bevacizumab.</p>
<p>Disegno dello studio</p>	<p>Key eligibility criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> •Newly diagnosed advanced high grade epithelial ovarian cancer •Primary surgery or interval debulking surgery (IDS) •N-1056 <p>Stratification factors</p> <ul style="list-style-type: none"> •Timing and outcome of cytoreductive surgery •Geographic region (North America, Europe, RoW) <p>Abbreviazioni: bd = due volte al giorno; BICR = Revisione centrale indipendente accecata; BRCA = gene di suscettibilità al cancro al seno; Chemioterapia CTX; RECIST = Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi; RoW = Resto del mondo; tBRCAm = Tumore BRCA mutato; SoC - Standard di cura; Q3W = Ogni 3 settimane.</p> <p>a una chemioterapia deve essere somministrata per un minimo di 4 cicli e un massimo di 6 cicli.</p> <p>b Durvalumab / soluzione salina può essere somministrato per un periodo massimo di 24 mesi.</p> <p>c Quando olaparib sarà disponibile come parte della pratica clinica per il trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico in un paese, questa coorte può essere chiuso per ulteriori assunzioni all'interno di quel paese.</p>
<p>Centri implicati nello studio</p>	<p>164 Centri a livello internazionale di cui 6 del gruppo MITO</p>
<p>Criteri di inclusione</p>	<p>I criteri di inclusione dello studio contrassegnati con un asterisco (*) devono essere soddisfatti prima che il paziente firmi il modulo di consenso pre-screening.</p> <p>Consenso informato</p> <p>1 In grado di fornire un consenso informato firmato che include la conformità ai</p>

requisiti e alle restrizioni elencate nei moduli di consenso informato (ICF) e nel presente protocollo. Tutti i pazienti devono firmare sia l'ICF pre-screening sia l'ICF principale:

- (i) L'ICF separato (pre-screening) verrà fornito per i test obbligatori tBRCA.
- (ii) L'ICF principale per la partecipazione allo studio. Il modulo di consenso principale include un consenso separato per la componente di ricerca opzionale dell'Iniziativa Genomica dello studio (se un paziente rifiuta di partecipare a questa ricerca, non sarà penalizzato né avrà una perdita in termini di beneficio e il paziente non sarà escluso da altri aspetti dello studio).

Si noti che tutti i pazienti, indipendentemente dal fatto che siano già a conoscenza o meno della presenza o assenza di una mutazione del BRCA sulla base di esami del sangue o del tumore locali, DEVONO firmare l'ICF pre-screening per consentire il test centrale dello stato di tBRCA. Con riserva rispetto degli altri criteri di ammissibilità, i pazienti possono anche firmare l'ICF principale, essere arruolati nello studio e ricevere il ciclo 1 di chemioterapia a base di platino. I pazienti verranno assegnati a una coorte di tBRCA solo all'inizio del Ciclo 2, una volta che il loro stato di tBRCA sarà confermato dal test centralizzato. I pazienti che non dispongono di un risultato del test centralizzato valido e disponibile prima del Giorno 1 del ciclo 2 verranno ritirati dallo studio e considerati come screening failures.

Stato della mutazione tBRCA

I pazienti DEVONO soddisfare i seguenti criteri per essere arruolati nello studio

2 I pazienti devono fornire un campione di tumore incluso in paraffina (FFPE) adeguato per il test Myriad myChoice HRD Plus per la determinazione dello stato del tBRCA: In base alle normative locali, tutti i pazienti devono fornire un campione di tessuto tumorale FFPE per il test del gene BRCA1/2 utilizzando il test di sperimentazione clinica (CTA) noto come test myChoice HRD Plus. I risultati DEVONO essere disponibili prima del Giorno 1 del ciclo 2.

- Se i risultati del test indicano che il paziente ha una mutazione in BRCA1 o BRCA2, il paziente può (soggetto al soddisfacimento di tutti gli altri criteri di selezione) essere idoneo all'assegnazione alla coorte a braccio singolo di tBRCA dello studio.
- Se i risultati del test indicano che il paziente non ha rilevato una mutazione in BRCA1 e BRCA2, il paziente (soggetto al soddisfacimento di tutti gli altri criteri di selezione) può essere idoneo alla randomizzazione in uno dei 3 bracci non-tBRCA.
- Se non si ottiene un risultato del test tBRCA valido prima del Giorno 1 del ciclo 2, il paziente uscirà dallo studio e sarà considerato come screening failure.

I pazienti DEVONO soddisfare i seguenti criteri prima di ricevere il ciclo 1 di chemioterapia.

I pazienti DEVONO soddisfare i seguenti criteri prima dell'assegnazione / randomizzazione ad eccezione dei criteri 7, 8 e 9

Età

3 I pazienti devono avere un'età ≥ 18 anni. Per i pazienti arruolati in Giappone di età inferiore a 20 anni, è necessario ottenere un consenso informato scritto da parte del paziente e del suo rappresentante legalmente accettabile*.

Tipo di paziente e caratteristiche della malattia

4 Pazienti con nuova diagnosi istologicamente confermata (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique [FIGO] Stadio III o IV) di

carcinoma epiteliale ovarico avanzato di alto grado, incluso carcinoma ovarico sieroso di alto grado, endometrioide di alto grado o carcinoma a cellule chiare o carcinosarcoma (tumore misto mulleriano maligno [MMMT] dell'ovaio, a condizione che sia presente una componente epiteliale di alto grado); carcinoma ovarico = carcinoma ovarico, peritoneale primario e/o carcinoma delle tube di Falloppio.

5 Tutti i pazienti devono aver avuto *:

- Chirurgia primaria iniziale
- OPPURE, pianificare di sottoporsi a chemioterapia con successiva chirurgia d'intervallo (IDS).

6 I pazienti devono avere un'aspettativa di vita di almeno 12 mesi *.

7 I pazienti devono avere una normale attività di organo e del midollo osseo misurata entro 28 giorni prima della somministrazione del Giorno 1 del Ciclo 1 come definito di seguito:

- Emoglobina (Hb) $\geq 10,0$ g/dL
- Conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9 / L$
- Bilirubina totale $\leq 1,5 \times (ULN)$. Ciò non si applica ai pazienti con sindrome di Gilbert confermata, ai quali sarà consentito partecipare allo studio, consultando prima il proprio medico.
- Aspartato aminotransferasi (AST) (siero glutammico ossalacetico transaminasi (SGOT)) / alanina aminotransferasi (ALT) (siero glutammico piruvato transaminasi (SGPT)) $\leq 2,5 \times ULN$ a meno che non siano presenti metastasi epatiche nel qual caso devono essere $\leq 5 \times ULN$.

8 I pazienti devono avere una clearance della creatinina (CrCL) ≥ 51 mL/minuto stimata utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault, un test delle urine delle 24 ore o un altro test validato secondo la pratica locale:

$$CrCL \text{ stimato} = (140 \text{ anni} [\text{anni}] \times \text{peso (kg)} \times 0,85) / \text{creatinina sierica (mg / dL)} \times 72$$

9 Pressione sanguigna (BP) adeguatamente controllata (pressione sistolica [SBP] ≤ 150 mmHg; pressione arteriosa diastolica [DBP] ≤ 100 mmHg). I pazienti devono avere una PA di $\leq 150 / 100$ mmHg presa in ambito clinico da un medico entro 2 settimane prima di iniziare lo studio.

10 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0 o 1

11 Il paziente è disposto ed in grado di rispettare il protocollo per tutta la durata dello studio, compresi i trattamenti in corso, le visite e gli esami programmati *.

Peso

12 Il peso corporeo dei pazienti deve essere > 30 kg *

Riproduzione

13 Post menopausa o evidenza di uno stato non fertile per donne in età fertile: test di gravidanza sierico o delle urine negativo entro 28 giorni dal Giorno 1 del Ciclo 1 e confermato prima del trattamento il Giorno 1.

La post menopausa è definita come una delle seguenti:

- Sterilizzazione chirurgica (ooforectomia bilaterale o isterectomia).
- Amenorrea per 1 anno o più dopo l'interruzione dei trattamenti ormonali esogeni.
- Livelli dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) nei range post menopausa per le donne di età inferiore ai 50 anni.
- Ooforectomia indotta da radiazioni con ultime mestruazioni > 1 anno fa.
- Menopausa indotta da chemioterapia con un intervallo > 1 anno dall'ultima mestruazione.
- Età > 50 anni con un intervallo > 1 anno dall'ultima mestruazione.

<p>Criteri di esclusione</p>	<p>I pazienti non devono entrare nello studio se viene soddisfatto uno dei seguenti criteri di esclusione. I pazienti non devono firmare il consenso pre-screening se uno dei criteri di esclusione contrassegnati da un asterisco (*) è soddisfatto.</p> <p>I pazienti NON DEVONO soddisfare i seguenti criteri prima di ricevere il ciclo 1 di chemioterapia. I pazienti NON DEVONO soddisfare i seguenti criteri prima di assegnazione / randomizzazione ad eccezione del criterio 24.</p> <p>Condizioni mediche</p> <p>1 Carcinoma ovarico non epiteliale, tumori borderline, tumori epiteliali di basso grado o con istologia mucinosa.</p> <p>2 Disturbi autoimmuni o infiammatori attivi o precedentemente documentati (inclusi ma non limitati a malattie infiammatorie intestinali [p. Es., Colite o morbo di Crohn], diverticolite [ad eccezione della diverticolosi], lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sarcoidosi, sindrome di Wegener [granulomatosi con poliangioite, Malattia di Graves, artrite reumatoide, ipofisite, uveite, ecc.]). Di seguito le eccezioni a questo criterio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con vitiligine o alopecia. • Pazienti con ipotiroidismo (ad es., In seguito alla sindrome di Hashimoto) stabili alla sostituzione ormonale. • Qualsiasi condizione cronica della pelle che non richiede terapia sistemica. • I pazienti senza malattia attiva negli ultimi 5 anni possono essere inclusi, ma solo dopo aver consultato AstraZeneca. • Possono essere inclusi i pazienti con celiachia controllati dalla sola dieta. <p>3 Storia di un altro tumore maligno primario ad eccezione di *</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malignità trattata con intento curativo e senza malattia attiva nota ≥ 5 anni prima della prima dose del Giorno 1 Ciclo 1 e con basso rischio potenziale di recidiva (i pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia adiuvante precedente per carcinoma mammario in fase iniziale possono essere ammissibili, a condizione che è stata completata ≥ 3 anni prima della partecipazione allo studio e che la paziente rimane libera da malattie ricorrenti o metastatiche) • Carcinoma cutaneo non melanoma adeguatamente trattato o lentigo maligna senza evidenza di malattia • Carcinoma adeguatamente trattato in situ senza evidenza di malattia • Carcinoma endometriale FIGO Stadio IA, Grado 1 o Grado 2 <p>4 Pazienti con sindrome mielodisplastica / leucemia mieloide acuta o con caratteristiche suggestive di MDS / AML *.</p> <p>5 Pazienti con metastasi cerebrali note.</p> <p>6 Storia di carcinomatosi leptomeningea *</p> <p>7 Storia di immunodeficienza primaria attiva *</p> <p>8 Infezione attiva inclusa la tubercolosi (TB) (valutazione clinica che include anamnesi clinica di tubercolosi, esame fisico e risultati radiografici e test della tubercolosi in linea con la pratica locale), epatite B (noto antigene di superficie del virus dell'epatite B [HBV] [HBsAg] risultato), epatite C (HCV) o virus dell'immunodeficienza umana (HIV $\frac{1}{2}$ anticorpi positivi). Sono ammissibili i pazienti con infezione da HBV passata o risolta (definita come presenza dell'anticorpo core dell'epatite B [anti-HBc], seguita da un test del DNA del virus dell'epatite B negativo e dall'assenza di HBsAg. I pazienti positivi per l'anticorpo HCV sono idonei solo se la reazione a catena della polimerasi è negativa per l'RNA dell'HCV.</p> <p>9 Anamnesi pregressa di crisi ipertensiva (Criteri terminologici comuni per eventi avversi [CTCAE] Grado 4) o encefalopatia ipertensiva *.</p> <p>10 Malattie cardiovascolari clinicamente significative (ad esempio attive) *, tra cui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto del miocardio o angina instabile entro ≤ 6 mesi dall'assegnazione /
-------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

randomizzazione,

- Insufficienza cardiaca congestizia di grado ≥ 2 di New York Heart Association (NYHA)
- Aritmia cardiaca scarsamente controllata nonostante i farmaci (sono ammissibili pazienti con fibrillazione atriale controllata in base alla frequenza) o qualsiasi risultato anomalo clinicamente significativo sull'elettrocardiogramma a riposo (ECG),
- Malattia vascolare periferica di grado ≥ 3 (ad es. Sintomatica e che interferisce con le attività della vita quotidiana [ADL] che richiedono riparazione o revisione).

11 Incidente cerebrovascolare precedente (CVA), attacco ischemico transitorio (TIA) o sanguinamenti intracranici (cioè emorragia intra-cerebrale, emorragia sub-aracnoidea o emorragia subdurale) entro 6 mesi prima della randomizzazione *.

12 Anomalia clinicamente significativa dell'ECG

13 Ferita non cicatrizzante, ulcera attiva o frattura ossea *.

14 Tossicità persistenti Grado CTCAE > 2 causate da precedenti terapie del cancro *.

15 Neuropatia sensoriale o motoria preesistente Grado ≥ 2 *

16 Evidenza di diatesi emorragica o significativa coagulopatia (in assenza di coagulazione)

17 Storia di fistola addominale o perforazione gastrointestinale o sanguinamento gastrointestinale attivo entro 6 mesi prima della randomizzazione.

18 Segni o sintomi attuali di ostruzione intestinale, inclusa la malattia sub-occlusiva, correlati alla malattia di base.

19 Paziente con evidenza di aria libera addominale non spiegata da paracentesi o recente procedura chirurgica.

20 Storia di trapianto di organo allogenico incluso precedente trapianto di midollo osseo allogenico o doppio trapianto di sangue del cordone ombelicale (dUCBT) *

21 Pazienti considerati a basso rischio medico a causa di una malattia intercorrente grave e incontrollata, inclusa ma non limitata a, infezione in corso o attiva, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica (CHF), ipertensione non controllata, angina pectoris instabile, aritmia cardiaca, malattia polmonare interstiziale (ILD), gravi condizioni gastrointestinali croniche associate a diarrea o malattie psichiatriche / situazioni sociali che limiterebbero la piena partecipazione allo studio del paziente non rispettando tutte le procedure richieste, aumentando sostanzialmente il rischio di incorrere in eventi avversi o compromettere la capacità del paziente di fornire un consenso informato scritto *.

22 Pazienti incapaci di deglutire i farmaci somministrati per via orale e pazienti con disturbi gastrointestinali che possono interferire con l'assorbimento del farmaco in studio *.

23 Pazienti con anamnesi di sindrome nefrosica attuale o in corso *.

Terapia precedente / concomitante

24 Precedente terapia antitumorale sistemica per carcinoma ovarico *.

25 Trattamento precedente con l'inibitore di PARP o precedente esposizione a terapia immunomediata, inclusi, a titolo esemplificativo, linfociti T anti-citotossici (CTLA-4), PD-1, PD-L1 e PD-L2, compresi i vaccini terapeutici antitumorali *.

26 Chemioterapia citotossica intraperitoneale pianificata *.

27 Altra terapia concomitante antitumorale sistemica oltre al protocollo specificato. L'uso concomitante di una terapia ormonale per condizioni non correlate al cancro (ad es. Terapia ormonale sostitutiva) o bifosfonati, se indicato, è accettabile *.

	<p>28 L'uso corrente o precedente di farmaci immunosoppressori entro 14 giorni prima dell'allocazione / randomizzazione. Di seguito le eccezioni a questo criterio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steroidi intranasali, inalati, topici o iniezioni di steroidi locali (ad es. Iniezione intra-articolare) • Corticosteroidi sistemici a dosi fisiologiche non superiori a 10 mg / die di prednisone o suo equivalente • Steroidi come premedicazione per reazioni di ipersensibilità (p. Es., Premedicazione per la scansione tomografica computerizzata [CT] o come premedicazione per paclitaxel) o come profilassi per CINE (nausea o vomito indotti da chemioterapia) <p>29 Aver ricevuto un vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima del Giorno 1 del Ciclo 1 *.</p> <p>Nota: i pazienti, se arruolati, non possono ricevere vaccini vivi durante la fase di trattamento fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di trattamento prevista dallo studio.</p> <p>Esperienza di studio clinico precedente / concomitante</p> <p>30 Partecipazione ad un altro studio clinico con un farmaco sperimentale somministrato negli ultimi 12 mesi</p> <p>31 Pazienti con ipersensibilità nota a olaparib, durvalumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questi prodotti.</p> <p>32 Pazienti con ipersensibilità nota agli agenti di combinazione / comparatore.</p> <p>Altre esclusioni</p> <p>33 Coinvolgimento nella pianificazione e / o conduzione dello studio (vale sia per il personale di AstraZeneca che per il personale del Centro dove si svolge lo studio).</p> <p>34 Giudizio dello sperimentatore secondo cui il paziente non dovrebbe partecipare allo studio se è improbabile che il paziente rispetti le procedure, le restrizioni e i requisiti dello studio.</p> <p>35 Allocazione / randomizzazione precedente nel presente studio.</p> <p>36 Donne che allattano al seno.</p>
<p>Obiettivo primario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinare l'efficacia di durvalumab e olaparib valutata tramite la PFS nel trattamento di prima linea in pazienti non-tBRCAM con nuova diagnosi di tumore ovarico avanzato.
<p>Obiettivo secondario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinare l'efficacia di durvalumab e olaparib valutata tramite l'OS nel trattamento di prima linea in pazienti non-tBRCAM con nuova diagnosi di tumore ovarico avanzato. • Valutare l'efficacia di durvalumab e olaparib associati con la chemioterapia a base di platino e bevacizumab in termini di PFS2, ORR, ORR prima dell'intervento nel gruppo IDS, durata della risposta, TFST, TSST e TDT nel trattamento di prima linea in pazienti non tBRCAM con nuova diagnosi di tumore ovarico avanzato. • Determinare gli effetti sul HRQoL, sullo stato della salute generale e i sintomi del tumore ovarico dati dalla combinazione di durvalumab e olaparib nel trattamento di prima linea nelle pazienti non-tBRCAM con nuova diagnosi di tumore ovarico avanzato. • Determinare gli effetti sulla pCR per la combinazione di durvalumab e olaparib nel trattamento di prima linea per le pazienti non-tBRCAM con nuova diagnosi di tumore ovarico avanzato. • Caratterizzare la PK e l'immunogenicità di durvalumab in combinazione con bevacizumab e olaparib.

	<ul style="list-style-type: none">• Determinare le concentrazioni plasmatiche di olaparib mediante campionamento sparso per la popolazione di analisi delle PK.• Valutare l'ulteriore potenziale beneficio clinico di durvalumab aggiunto alla SoC e olaparib nel trattamento di prima linea per pazienti tBRCAm con nuova diagnosi di tumore ovarico avanzato.
Durata dello studio	Data stimata del primo paziente arruolato Q4,2018 Data stimata dell'ultimo paziente completo Q2,2025