



STUDIO MITO 35b

OLAPARIB OLTRE LA PROGRESSIONE CONFRONTATO CON CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO DOPO CITORIDUZIONE SECONDARIA IN PAZIENTI CON RECIDIVA DA CARCINOMA OVARICO. MITO 35B, STUDIO DI FASE 3 RANDOMIZZATO: UN PROGETTO DEI GRUPPI MITO-MANGO

Numero EUDRACT: 2021-000245-41

Lo studio MITO 35b è uno studio di fase 3 randomizzato che intende valutare se una terapia con olaparib, è superiore, in termini di sopravvivenza libera da progressione, ad una chemioterapia standard in pazienti con tumore ovarico che hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o dopo una terapia di mantenimento di prima linea con PARP inibitori e successivamente sottoposti a chirurgia citoreducente secondaria.

I pazienti eleggibili verranno randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere:

- **ARM A:** Olaparib 300 mg, compresse rivestite con film, bis in die, d1-28 continuativamente
- **ARM B:** Chemioterapia a base di platino a scelta dell'Investigatore

Criteria di inclusione:

- Firma del modulo di consenso informato prima di ogni specifica procedura di studio;
- Pazienti di sesso femminile, età maggiore di 18 anni al momento della firma del consenso informato;
- Pazienti con diagnosi di tumore ovarico, delle tube di Falloppio o primitivo del peritoneo di istotipo sieroso o endometrioidi di alto grado in recidiva o progressione dopo un trattamento di prima linea con PARPi;
- Pazienti devono aver ricevuto solo una precedente linea di terapia a base di platino e senza bevacizumab;
- Pazienti devono aver ricevuto un trattamento di mantenimento di prima linea con PARPi per almeno 6 mesi; se il PARP inibitore precedentemente utilizzato è olaparib, le pazienti devono aver ricevuto un trattamento senza tossicità significativa o la necessità di una riduzione permanente della dose. Le pazienti che sperimentano una recidiva di malattia al termine dei 24 mesi di trattamento con PARPi sono eleggibili;
- Pazienti devono aver ricevuto una chirurgia secondaria. La riduzione deve risultare nella completa resezione di malattia (assenza di residuo tumorale macroscopico) o almeno nella resezione della/e lesione/i tumorale che progrediscono durante una terapia di mantenimento con PARPi;
- Status dei geni BRCA 1/2 noto. Sia pazienti con mutazione di geni BRCA sia pazienti wild-type sono eleggibili. Le pazienti il cui status dei geni BRCA sia ignoto devono volersi sottoporre all'analisi genetica (somatica e germinale) e il risultato deve essere noto prima della randomizzazione nello studio;
- Pazienti devono avere un'aspettativa di vita maggiore di 16 settimane;
- Devono iniziare i trattamenti, previsti dallo studio, entro 3-8 settimane dalla chirurgia secondaria;
- Pazienti devono avere un ECOG performance status di 0-1;
- Pazienti devono fornire due campioni tumorali paraffinati e fissati in formalina, il primo proveniente dalla chirurgia primaria e il secondo da quella secondaria;
Verrà eseguito un controllo centralizzato di qualità sui campioni. Solo le pazienti con campioni idonei/adequati, se tutti i criteri di inclusione e nessun criterio di esclusione sono soddisfatti, potranno essere randomizzate;
- Pazienti devono essere in grado di assumere terapie orali;
- Pazienti devono avere un'adeguata funzione d'organo e un'adeguata riserva midollare prima di essere arruolate nello studio, definite come:
 - Emoglobina ≥ 10.0 g/dL, senza aver ricevuto trasfusioni nei precedenti 28 giorni;
 - Conta neutrofila assoluta (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$;
 - Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$;
 - Bilirubina totale $\leq 1.5 \times LSN$ (limite superiore di normalità);
 - Aspartato aminotransferasi (AST) (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)) e Alanina aminotransferasi (ALT) (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT)) $\leq 2.5 \times$ Limite Superiore di Normalità (LSN) (se metastasi epatiche, il limite è $\leq 5 \times LSN$);
 - Clearance della creatinina stimata di ≥ 51 mL/min secondo la formula di Cockcroft-Gault equation o sulla base del test delle urine nelle 24h (Estimated creatinine clearance = $(140 - \text{age [years]}) \times \text{weight (kg)} \times F$)^a serum creatinine (mg/dL) $\times 72$

^a where F=0.85 for females

Criteria di esclusione:

- Pazienti in condizioni di salute compromesse a causa di patologie sistemiche di natura non oncologica e/o patologie infettive attive, non controllate, o qualunque altra condizione che possa interferire con il trattamento previsto, compromettere la compliance al trattamento o esporre il paziente a rischio (Gli esempi includono, ma non sono limitati a: aritmie ventricolari, infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi, scompenso cardiaco congestizio di II classe NYHA (New York Heart Association) o superiore, ipertensione non controllata, vasculopatia periferica severa, disturbo epilettico maggiore, sindrome della vena cava superiore, malattia interstiziale polmonare bilaterale, disturbi psichiatrici, compressione midollare);
- Pazienti incapaci ad assumere trattamenti orali o con disturbi della sfera gastro-intestinale che possono interferire con l'assorbimento di farmaci assunti per via orale;
- Pazienti eleggibili per una doppietta chemioterapica a base di platino in associazione al bevacizumab;

- Pazienti che stanno ricevendo trattamenti chemioterapici oradioterapici (eccetto che per scopi palliativi) nelle 3 settimane precedenti la prima dose di farmaco in studio;

Pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore nelle 2 settimane precedenti la prima dose di farmaco in studio. I pazienti devono aver recuperato da ogni possibile sequela di interventi chirurgici maggiori (la radioterapia a scopo palliativo deve essere stata completata almeno 7 giorni prima dell'inizio dei farmaci in studio e le pazienti devono aver recuperato da qualsiasi evento avverso acuto, prima dell'inizio del trattamento in studio);

- Pazienti che abbiano ricevuto un precedente trapianto allogenico di midollo osseo o un doppio trapianto di sanguedal cordone ombelicale;
- Donne in allattamento;
- Pazienti con metastasi cerebrali non controllate. Una TAC/RMN del cranio è richiesta al basale. La paziente può ricevere una dose stabile di steroide prima o dopo l'arruolamento nello studio a condizione che il trattamento sia iniziato 4 settimane prima del trattamento sperimentale. Pazienti con compressione midollare sono esclusi ad eccezione di coloro che hanno eseguito un trattamento definitivo per questa condizione e siano considerati clinicamente stabili per 28 giorni;
- Altri tumori maligni eccetto tumori trattati a scopo curativo senza evidenza di malattia per almeno 5 anni, eccetto per carcinoma cutaneo non melanoma adeguatamente trattato, carcinoma in situ della cervice trattato in maniera curativa, carcinoma duttale in situ (DCIS) della mammella, carcinoma dell'endometrio stadio 1;
- Trasfusioni di sangue intero negli ultimi 120 giorni prima dell'ingresso nello studio (sono ammesse trasfusioni di globuli rossi e piastrine), fatta eccezione per le trasfusioni eseguite durante la chirurgia;
- Tossicità persistenti legate ai precedenti trattamenti, > grado 2 secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) vers. 5.0, esclusa l'alopecia;
- ECG a riposo con evidenza di patologia cardiologica non controllata (esempio: ischemia instabile, aritmia sintomatica non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, QTc > 470 msec o disturbi elettrolitici) o storia di sindrome del QT lungo;